

# Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Gelişiminde Endokrin Bozucu Maddeler: Geleneksel Derleme

## Endocrine Disrupting Substances in the Development of Non-Communicable Diseases: Traditional Review

<sup>a</sup>Fatma ULUSOY<sup>a</sup>, <sup>b</sup>Mehmet ULUSOY<sup>b</sup>, <sup>c</sup>Arzu AKCAN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik ABD, Antalya, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Su Bilimleri ABD, Isparta, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik ABD, Antalya, TÜRKİYE

**ÖZET** Toplumda yaygın olarak görülen obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Her biri, diğeri için risk faktörü olabilen bu hastalıkların ortak özellikleri kronik olmalarıdır. Birey ve ailesinin yaşam kalitesini bozan, üretkenliğini azaltan, sakatlığa ve erken yaşam yılı kaybına neden olan bu hastalıklar, toplum ekonomisine de büyük bir yük getirmektedir. Obezite ve komorbiditelerinin etiolojisi çok faktörlüdür, ancak geleneksel nedensel faktörlerin kanıtlarına rağmen endokrin bozucu aktivitesi olan çevresel toksik maddelerin rolü yakın zamanda vurgulanmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda, endokrin bozucu madde (EBM) maruziyeti ile obezite, DM, HT ve KVH arasında pozitif ilişki olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Gerçekten de çok az konsantrasyonlarda bile vücuda alınan bu EBM'ler, ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu hastalıkların bilinen risk faktörleriyle mücadelesinde, küresel ve ulusal düzeyde yapılan önleme ve kontrol programlarına rağmen prevalanslarındaki devam eden artış, yeni bir risk faktörü olan EBM'lere dikkat çekmiştir. Avrupa Birliği tarafından belirlenmiş olan başlıca EBM'ler, bisfenol A, fitalatlar, perflorlu bileşikler, poliklorlu bifeniller, dioksinler ve furanlardır. Güncel alan ile ilgili yapılan araştırmaların, yurt dışına göre Türkiye'de çok daha az sayıda olduğu görülmektedir. Bu derlemede, EBM'lerin bulaşıcı olmayan çeşitli hastalıkların gelişimindeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** The prevalence of obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT) and cardiovascular diseases (CVD), which are common in the society, is increasing day by day. The common characteristics of these diseases, each of which can be a risk factor for the other, is that they are chronic. These diseases, which impair the quality of life of the individual and her family, reduce one's productivity, cause disability and early loss of life years, also place a huge burden on the community economy. The etiology of obesity and its comorbidities is multifactorial, but despite the evidence of traditional causative factors, the role of environmental toxic substances with endocrine-disrupting activity has recently been emphasized. In recent studies, there is increasing evidence of a positive association between endocrine disrupting substance (EDS) exposure and obesity, DM, HT, and CVD. Indeed, these EDSs taken into the body even in very low concentrations can cause serious health problems. In the fight against known risk factors of these diseases, the ongoing increase in their prevalence despite the prevention and control programs carried out at the global and national level has drawn attention to the EDSs, a new risk factor. The main EDSs determined by the European Union are bisphenol A, phthalates, perfluorinated compounds, polychlorinated biphenyls, dioxins and furans. It is observed that research conducted in the current field is much fewer in Turkey than abroad. In this review, it is aimed to evaluate the role of EDSs in the development of various non-communicable diseases.

**Anahtar Kelimeler:** Endokrin bozucu maddeler; obezite; diyabet; hipertansiyon; kardiyovasküler hastalıklar

**Keywords:** Endocrine disrupting substances; obesity; diabetes; hypertension; cardiovascular diseases

Endokrin bozucu maddeler (EBM), doğal ya da sentetik olabilen ekzojen kaynaklı çevresel kimyasallardır. Bu maddeler; plastik şişeler, deterjanlar,

yangın söndürücüler, gıda, oyuncaklar, kozmetik ürünler, ilaçlar, pestisitler, sağlık bakımında sık kullanılan plastik ürünler gibi geniş ürün yelpazesini

**Correspondence:** Fatma ULUSOY

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik ABD, Antalya, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** fatmaulusoy07@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences.

**Received:** 09 Nov 2020

**Received in revised form:** 26 Feb 2021

**Accepted:** 26 Feb 2021

**Available online:** 08 Mar 2021

2146-8893 / Copyright © 2021 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/>).

içermektedir.<sup>1</sup> Ayrıca günümüzde içme suyu olarak yüzeysel su kaynaklarının kullanıldığı birçok arıtma tesisinde, EBM giderimi tam anlamıyla sağlanamadığında içme suyuna da karışabilmektedir.<sup>2</sup> Uzun zaman içerisinde çevrede biriken EBM, insan vücuduna besin maddeleri, su, hava ve çalışma alanları ile ev ortamında kullanılan eşyalar aracılığıyla alınmaktadır. Ayrıca bu kimyasalların, anneden fetüse placentaya aracılığıyla bebeğe de anne sütü aracılığıyla geçtiği bilinmektedir. Vücuttaki etkilerini, endokrin sistem üzerinde daha çok hormon benzeri özellikleri sayesinde agonist ya da antagonist yolla göstermektedir.<sup>3,4</sup> Dünyada ve Türkiye’de ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alan kanser ile EBM maruziyetinin pozitif ilişkili olduğu kemirici çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu da son yıllarda EBM’lere olan ilgiyi artırmıştır.<sup>1</sup>

EBM’ler, doğal hormonların sentez, sekresyon, taşınma, metabolizma, bağlanma tepkileri, aktiviteleri, vücuttan atılmaları ve hatta hedef hücredeki etkilerini değiştirebilmektedir.<sup>1,3</sup> Ayrıca adipoz dokuda depolanabilmekte ve uzun süre vücuttaki varlığını devam ettirebilmektedir.<sup>5</sup> Bu maddeler, endokrin sistemin çalışmasını değiştirerek sağlıklı bireylerde veya onların sonraki kuşaklarında, organlar ve sistemler üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmaktadır.<sup>1</sup> Bireylerin etkilenme derecesi, EBM ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, bir veya birden fazla madde ile karşılaşma durumuna göre değişebilmektedir.<sup>1,3</sup>

EBM’ler; beyin ve hipotalamik nöroendokrin sistem, hipofiz, tiroid, adrenal bez, kardiyovasküler sistem, meme bezi, adipoz doku, pankreas, karaciğer, iskelet kası, kadınlarda ovaryum ve uterus, erkeklerde testis ve prostatı kapsayan tüm hormon duyarlı organlar ve sistemlere zarar vermektedir. Aynı zamanda farklı mekanizmalarla farklı sistemleri de etkileyebilirler.<sup>1,6</sup> Bunun sonucunda EBM’lerin kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), obezite, üreme anormallikleri, tiroid sorunları, neoplazm ve homeostatik dengesizlikler gibi birçok kronik hastalığa sebep olduğu ve karsinogenezi tetiklediği gözlemlenmiştir.<sup>1,5,7-10</sup> Özellikle obezite, DM, HT gibi klasik KVH risk faktörlerinin gelişiminde, EBM’lerin rolüne dair bilimsel veriler bulunmaktadır.<sup>5,7-10</sup> Hasta ve sağlıklı bireylerde,

EBM’lerin etkilerinin araştırıldığı çalışma sonuçlarına göre bu kimyasalların HT, yüksek trigliserid, glukoz intoleransı ve obezite ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca maruziyete bağlı olarak ortaya çıkabilen kardiyovasküler sorunlar ve diyabetin, genel popülasyonunda mortalite artışına neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>5,7,8,11</sup>

Yetersiz ve dengesiz beslenme, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı; kötü glukoz regülasyonu, DM, HT, dislipidemi, aşırı kilo ve obeziteye neden olan davranışsal risk faktörleridir. Kötü glukoz regülasyonu, DM, HT, dislipidemi, aşırı kilo ve obezite ise KVH gelişimi için önemli nedensel ara risk faktörleridir.<sup>12</sup> Ancak EBM’ler, mikrobisidiler ve bağışsık florası gibi “geleneksel olmayan” risk faktörlerinin etkisiyle son zamanlarda ilgi çekerek önem kazanmaktadır. Kalıcı organik kirleticiler (KOK), bisfenol A [bisphenol A (BPA)] ve ftalatlar [phthalate (PAE)] gibi EBM’lerin rolünün araştırıldığı çalışmalar, son yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Küresel ve ulusal düzeyde mevcut literatüre bakıldığında, bu kimyasallara maruziyetin DM, HT, obezite ve KVH epidemisine neden olabileceği yönünde kanıta dayalı veriler bulunmaktadır.<sup>3,5,7-11</sup>

Küresel ve ulusal düzeyde KVH’lere bağlı ölümlerin görece olarak %25 azaltılması hedeflenmektedir.<sup>13</sup> Sağlık profesyonellerinin, KVH’de rol oynayan risk faktörlerini tam olarak belirlemesiyle bu faktörler yönünden bireyin, toplumun ve yüksek riskli bireylerin, primer ve sekonder korunmasında sağlık bilimlerindeki gelişmelerin yanı sıra biyoloji ve kimya bilimlerindeki gelişmeleri de yakından takip etmesi gerekmektedir. EBM’lerin, maruziyet risk faktörünü önlemeye yönelik ilkeler, özellikle bebeklik, gebelik ve yaşlılık dönemi gibi yaşamın en hassas evreleri ile ilgilenen tüm sağlık profesyonelleri tarafından benimsenmelidir. Bu derlemede, EBM’lerin bulaşıcı olmayan çeşitli hastalıkların gelişimindeki rolü değerlendirilmiştir.

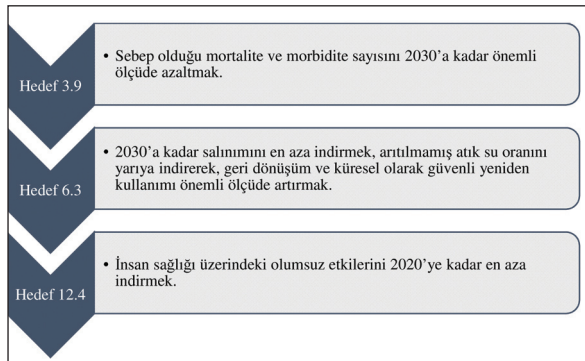
## ENDOKRİN BOZUCU MADDELER

Küreselde, mortalite yükünün %23’ünden ve sakatlığa ayarlı yaşam yıllarının [disability adjusted life years (DALY)] %22’sinden, çevresel nedenler sorumlu tutulmaktadır. Çevreye atfedilen bu mortalite

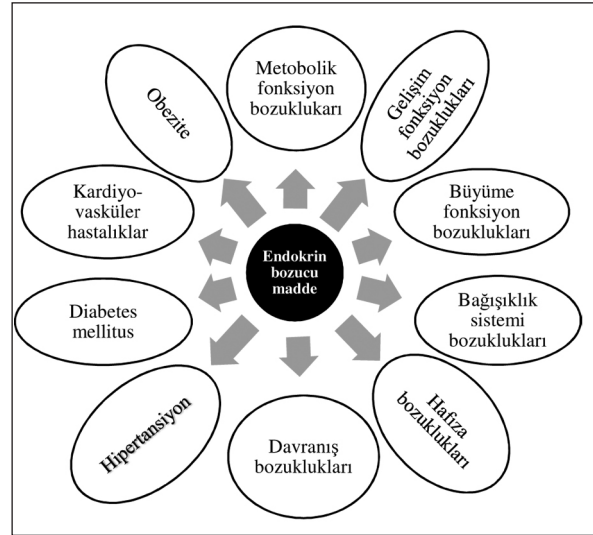
yükünün %22'sini ve toplam DALY'nin %18'ini oluşturan bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), en büyük yükü taşımaktadır.<sup>14</sup> Dünyada, 2016 yılında seçilen kimyasallara maruziyet nedeniyle 1,6 milyon kişinin yaşamını ve 45 milyon kişinin de DALY'yi kaybettiği tahmin edilmektedir. Küresel düzeyde kimyasal madde maruziyetinin azaltılması veya uzaklaştırılması ile dünyadaki ölümlerin başlıca nedeni olan iskemik kalp hastalığının %35'inin, stroke'nin yaklaşık %42'sinin önlenilebileceği bildirilmektedir.<sup>15</sup> Küresel Sağlık Gözlemevi 2016 verilerine göre önlenilebilir kimyasalların (ağır metaller, böcek ilaçları, çözücüler, boyalar, deterjanlar, gaz yağı, karbonmonoksit, evde ve iş yerinde kullanılan ilaçlar gibi) maruziyetine bağlı olarak gelişen zehirlenmeler nedeniyle yıllık 106.000'den fazla kişinin öldüğü tahmin edilmektedir.<sup>16</sup> Bu tehlikeli kimyasal maddelere yönelik sürdürülebilir kalkınma hedefleri Şekil 1'de görülmektedir.<sup>15</sup>

EBM'lerin, sağlık üzerinde çeşitli olumsuz etkileri vardır (Şekil 2). Bu maddeler, son 10 yılda insan sağlığı üzerindeki belirgin değişikliklerin sorumlusu olarak görülmektedir.<sup>5-10,17-25</sup> Bu maddelerin, özellikle sperm sayısında azalma, konjenital genital malformasyon ve hormonlara duyarlı olduğu bilinen belirli kanser türlerinin insidanslarındaki artışa neden olduğu bilinmektedir.<sup>26</sup>

Avrupa Birliği tarafından 680 kimyasal madde, endokrin bozucu olarak tanımlanmış olup, bu maddelerin başlıcaları: BPA, PAE'ler, perflorlu bileşikler, poliklorlu bifeniller [polychlorinated biphenyl (PCB)], dioksinler ve furanlar olarak sıralanmıştır.<sup>27</sup> Ayrıca her geçen gün EBM listesi hızla büyümekte-



ŞEKİL 1: Tehlikeli kimyasal maddelere yönelik sürdürülebilir kalkınma hedefleri.



ŞEKİL 2: Endokrin bozucu maddelerin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri.

dir. Endokrin bozulma borsası veri tabanına göre potansiyel EBM sayısı 2011'de 875 iken, 2018'de 1.482'ye yükselmiştir.<sup>28</sup> Bir bileşiğin endokrin bozucu etkiler gösterip göstermeyeceğini bilmek, EBM'lerin herhangi bir yapısal benzerliği paylaşmama özelliğinden dolayı oldukça zordur.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı [United Nations Environment Programme (UNEP)] raporunda, çok uzun bir EBM referans listesi bulunmaktadır. Ancak bu listenin sadece "buz dağının ucu" olarak adlandırılması endişe vericidir.<sup>29</sup> Listedeki nonilfenol, BPA ve fitalatlar üzerinde en çok durulan EBM'lerdir.<sup>30,31</sup> Fitalatlar, plastikleri yumuşatmak, BPA ise sertleştirmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda fitalatların, kozmetiklerde de kullanıldığı bilinmektedir. Günlük hayatımızda kullandığımız eşyaların yapısında 80.000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır.<sup>31</sup> Yapılan son çalışmalar, umbilikal kord, dermal ve inhalasyon yoluyla maruz kalmanın yanı sıra yiyecek ve su kaynaklarına geçen EBM'lerin, insan vücuduna daha çok yeme ve içme şeklinde alındığına dikkat çekmektedir.<sup>15,30,32</sup> Bilinen en tehlikeli toksik maddeler olan EBM'ler, doğrudan bağışıklık hücre yüzey reseptörlerine etki ederek ya da dolaylı olarak diğer fizyolojik araçlarla bireyin bağışıklık fonksiyonunu, organ ve sistemlerini etkileyebilmektedir. Bunun sonucunda da bulaşıcı hastalıklar ve BOH'lar ortaya çıkarak, hastalık prevalanslarını artırmaktadır. EBM'lerin bilinen et-

kileri kadar bilinmeyen etkileri yoluyla da insan sağlığı üzerindeki olumsuz yönlerinin büyük olduğu görülmektedir. Son zamanlarda, Endokrin Derneği ve DSÖ/UNEP gibi kuruluşlar, EBM'lerin yol açabileceği olası sağlık tehditlerini açıklayan resmî raporlarında EBM'leri düzenlemek için acil eylem çağrısında bulunmuştur.<sup>29,33</sup> Bu nedenlerle EBM aracılığıyla immünotoksisite, çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak son yıllarda karşımıza çıkmaktadır.<sup>34</sup>

## OBEZİTE VE ENDOKRİN BOZUCU MADDELER

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'nün 2017 raporunda, toplam 34 ülkenin 20-79 yaş grubunda 2015 yılı ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19,5 ile %34,5 iken, bu oranın Türkiye'de %22,3 ile %33,1 olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup> Küresel ve ulusal düzeyde obeziteyle mücadelede, fiziksel inaktivitenin %10 azaltılması ve obezite artışının durdurulması hedeflenmektedir.<sup>13</sup> Son yıllarda görülen obezite prevalansındaki artış, EBM'lere maruziyetin artışıyla ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla araştırmalar da bu yönde hız kazanmaktadır.<sup>21-23</sup> Her ne kadar obezitenin en sık temel nedeni olarak yüksek kalori alımına karşılık düşük fiziksel aktivite düzeyi gösterilse de son yıllardaki obezite epidemisindeki bu artışı tam olarak açıklayamamaktadır. Son dönemlerde, EBM'lere maruziyetin de obezite prevalansı ve insidansında etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>9,10,22,23,36,37</sup>

Vücuda alınan EBM, gastrointestinal kanaldan hızlıca absorbe edildikten sonra dağılarak, özellikle karaciğer ve yağ dokusunda birikmektedir.<sup>1,6,9</sup> Hormon seviyelerini değiştirici özelliği yanında EBM'lerin bağırsak florasını etkileyici ve intestinal permeabilitede değişiklik yapıcı etkileri de bulunmaktadır.<sup>6,8</sup> İnsanlarda yapılan az sayıda çalışmada, maruz kalınan EBM'lerin vücuttaki yağ hücre sayısındaki artışa, beyindeki iştah merkezini etkileyerek besin alımı ve besin ögesi metabolizmasında değişime sebep olduğu bilinmektedir. Bunların sonucunda da lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı farklılaşarak, obezite meydana gelebilmektedir.<sup>36,37</sup>

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2.747 erişkin bireyle gerçekleştirilen çalışmada, obezitenin sorumlusu olarak yüksek ürener BPA konsantrasyon-

larının gösterilebileceği saptanmıştır.<sup>21</sup> Shankar ve ark.nın çalışmasında, idrar BPA düzeyleri ile obezite arasında sigara, alkol kullanımı ve kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu korelasyonun, cinsiyet ve etnik kökenden de bağımsız olduğu görülmüştür.<sup>38</sup> Bireylerin (n=196) hem serum hem de üriner fitalat seviyelerinin ölçümüyle gerçekleştirilen bir araştırmada, fitalat maruziyet düzeyi ile beden kitle indeksinin (BKİ) orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Böylece obezite ve fitalat arasındaki güçlü ilişki varlığı ortaya koyulmuştur.<sup>39</sup> Şanghay'da yapılan bir çalışmada, üriner fitalat düzeyi ile bel çevresi ölçümü arasında, obeziteye göre daha güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden, genç kadınlarda ise yaşlı kadınlardan daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>40</sup> Hemşirelerin Sağlık Çalışması [Nurses' Health Study (NHS)] ve NHS II verileri kullanılarak, ABD'li 977 kadın katılımcıyla yapılan prospektif bir vaka kontrol çalışmasında, BPA ve fitalatların obezite oluşumunda rolü olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup> Yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, EBM'ler ile BKİ, yüksek trigliserid, glukoz intoleransı ve KVH'ler arasında pozitif ilişkilerin saptandığı görülmüştür.<sup>11,39,42-44</sup>

## DİABETES MELLİTUS VE ENDOKRİN BOZUCU MADDELER

Küresel diyabet yükünün 2019'da 463 milyon kişiye ulaştığı ve bu sayının 2030'da 574 milyona, 2045'de ise şaşırtıcı bir şekilde 700 milyon kişiye ulaşarak %51 oranında artışa neden olacağı tahmin edilmektedir.<sup>45</sup> Bu durumun ekonomik yansımaları da olabilecektir. Daha ayrıntılı bir ifadeyle küresel sağlık harcamalarının %21,2'sinin diyabet için harcandığı, 2019 yılı harcamalarının ise 760 milyar dolara ulaştığı, 2030'da 825'e, 2045'de ise 845 milyar dolara ulaşacağı öngörülmektedir. Dünyada 2019 yılında 20-79 yaş grubu 4,2 milyon bireyin, diyabet ve komplikasyonları nedeniyle öldüğü ve diyabetin, tüm ölümlerin %11,3'ünün sorumlusu olduğu bilinmektedir.<sup>45</sup>

Türkiye'de ise 2019 yılı 20-79 yaş grubu diyabet prevalansının %12 (6 milyon 592 bin 49) olduğu ve toplam sağlık harcamalarının %23,8'inin diyabet tedavisi için kullanıldığı bildirilmiştir. Ülkemizin diyabetli kişi sayısı bakımından 2045'de ilk 10 ülke

arasından 10,4 milyon 20-79 yaş grubu diyabetli birey ile 10., 8,4 milyon 65 yaş üzeri diyabetli birey ile 9. sırada yer alacağı tahmin edilmektedir.<sup>45</sup> Türkiye İstatistik Kurumu 2019 yılı verilerine göre endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıklarına bağlı ölümler, 5. sırada yer almakta olup; tüm ölümlerin %4,4'ünün sebebinin oluşturmaktadır.<sup>46</sup> Tanı gruplarına ve nedenlerine göre Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'na bakıldığında, yaşa standardize diyabet erken ölüm hızının, 2018'de 100.000 nüfusta 13,15 birey olduğu belirlenmiştir.<sup>47</sup> Hem diyabet prevalansının hem de diyabet tedavi maliyetlerinin önemli ölçüde artmaya devam ettiği görülmektedir.<sup>48</sup> Bu nedenle küresel ve ulusal düzeyde mücadelede, diyabete bağlı ölümlerin %25 azaltılması ve diyabet artışının durdurulması hedeflenmektedir.<sup>13</sup>

Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturan diyabet sağlık yükünün çoğu Tip 2 DM (T2DM)'tan kaynaklanmaktadır.<sup>48</sup> Dünya çapında son 10 yılda T2DM prevalansı, önemli ölçüde artmıştır. T2DM'nin etiolojisi, pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonunun bozulmasını,  $\beta$ -hücre kütesinin kaybını ve insülin direncinin indüklenmesini içermektedir. Genetik yatkınlığa ek olarak azalmış fiziksel aktivite ve yüksek enerjili diyetler gibi yaşam tarzı faktörleri, T2DM patofizyolojisinde iyi bilinen nedenlerdendir. Ama bunun ile birlikte EBM'lerin (BPA, PAE ve KOK gibi) de epidemide önemli rolü olduğu bildirilmektedir.<sup>8,43,49-53</sup>

Bazı EBM'lerin pankreas  $\beta$ -hücrelerini etkileyerek, insülin üretimini ve salınımını değiştirdiği bilinmektedir. Bununla birlikte  $\beta$ -hücreleri üzerinde immünotoksik etkiler gösterme özellikleri de bulunmaktadır. Dioksinler, böcek ilaçları ve BPA gibi yaygın EBM'lerin, insülin direncine neden olduğu ve hayvan modellerinde  $\beta$ -hücre fonksiyonunu değiştirdiklerine dair bilimsel kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle yapılan sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma ve hayvan çalışmaları, T1DM ve T2DM gelişiminde BPA, fitalatlar, yanmaz malzemeler, arsenik, dirençli organik kirleticiler ve pestisitler gibi EBM'lerin etkili olduğunu bildirmektedir.<sup>6,36,50,52-54</sup> İnsan kanında bulunma yeteneğine sahip EBM'ler, adipositlerde depolanarak yeniden salgılanabilmektedir. Hücre reseptörlere ve diğer hedeflere bağlanan EBM'ler ise hormonal yanıtları taklit veya bloke edebilmektedir.<sup>43,49</sup>

Çin'de gerçekleştirilen bir araştırmada, diyabet morbiditesinin etkeni olarak plazmadaki EBM'ler gösterilmiştir.<sup>20</sup> İran'da, 119 T2DM ve 120 T2DM olmayan erişkin bireyle gerçekleştirilen çalışmada, DM'li bireylerin idrar BPA düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>55</sup> Farklı bir vaka kontrol çalışmasında da BPA ve T2DM arasında benzer ilişki saptanmıştır.<sup>56</sup> Hwang ve ark.nın, toplam 16 araştırmayı (12 kesitsel, 2 vaka kontrol, 1 prospektif) dâhil ederek yaptıkları metaanaliz çalışmasında, hem üriner hem de serum BPA konsantrasyonları ile T2DM arasında pozitif ilişki varlığı gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Cinsiyete özgü ilişkiyi araştırmak için yapılan kesitsel bir çalışmada, üriner fitalat düzeyleriyle DM arasındaki ilişki erkeklerde anlamlıyken, kadınlarda anlamlı bulunmamıştır.<sup>58</sup> Suudi Arabistan'da yapılan diyabetik vaka kontrol çalışmasında, fitalat maruziyetinin T2DM'nin nedeni olabileceği gösterilmiştir.<sup>59</sup> Irksal, etnik ve sosyoekonomik diyabet eşitsizlikleri ile EBM'lere eşit olmayan maruziyetleri ilişkilendiren kanıtları incelemeye dayalı ABD'de yapılan bir çalışmada, eşit olmayan bir şekilde maruz kalmanın, diyabet eşitsizliklerine yeni bir katkıda bulunabileceği ortaya konmuştur.<sup>60</sup> Bu çalışma bulgusunun bireysel ve toplumsal diyabet yükünü azaltma çabaları ve stratejilerinde, sağlık profesyonellerine hastalık riskini artırabilecek çevresel maruziyetler konusunda yol göstereceği düşünülmektedir. Farklı bir çalışmada da gestasyonel DM insidansındaki artışın sorumlusu olarak da EBM maruziyeti gösterilmeye başlanmıştır.<sup>61</sup> Bu durumu tersine çevirebilmek için diyabet patogenezine katkıda bulunan sayısız değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlayabilmek ve bu risk faktörlerini aynı anda ele alan stratejik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>53</sup>

## HİPERTANSİYON VE ENDOKRİN BOZUCU MADDELER

Dünyada 2015 yılı yaş standardizasyonlu HT prevalansı, erkeklerde %24,1; kadınlarda %20,1 olup, HT'li birey sayısı 40 yıl öncesine göre %90 artarak 1,13 milyara yükselmiştir.<sup>62</sup> Türkiye İstatistik Kurumu 2018 verilerine göre dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin (%38) %8,3'ünün sebebi HT'dir.<sup>46</sup> HT ile mücadelede, küreselde prevalansının %25, ulusalda ise %20 azaltılması ve prevalansının kontrol altına alınması hedeflenmektedir.<sup>13</sup>

Özellikle yiyeceklerin saklandığı kaplar, kozmetik sanayi, inşaat ve mobilya malzemelerinde çok sık kullanılan BPA ve ftalatlar, diğer sistemleri etkilemenin yanında HT'ye de neden olabilmektedir.<sup>7</sup> HT ve EBM arasında anlamlı ilişki olduğu ve EBM'lerin etkilerini anjiyotensin II ekspresyonu ile endotel bağımlı arteriyel kontraksiyonları indükleyerek gösterdikleri bildirilmektedir.<sup>37</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, HT ile EBM maruziyeti (PCB) arasında ilişki gösterilmiş olup, EBM maruziyetinin HT için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Etkilerini daha fazla sistolik kan basıncı ve nabız basıncı üzerinde gösterdikleri ortaya konmuştur.<sup>63</sup> Park ve ark. tarafından 11 makalenin metaanalizi ile yapılan çalışmada, dioksin benzeri PCB'lerin toplamının önemli ölçüde artmış HT riskini oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>64</sup>

İran'da 239 erişkin bireyle gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında, idrar BPA düzeyi 0,85 µg/L'den yüksek olanlarda, 0,85 µg/L'den düşük olanlara göre HT riskinin arttığı bulunmuştur.<sup>55</sup> Yapılan başka çalışmalarda da BPA düzeyi yüksek olanlarda HT riskinin 1,27-2,35 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>18,24</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde, 580'i HT'li olan 1.380 erişkin katılımcıyla gerçekleştirilen araştırmada, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak HT ile yüksek üriner BPA seviyeleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>18</sup> Erişkin bireylerde ftalat maruziyeti ile HT ilişkisini inceleyen çalışma verilerine dayalı olarak yapılan araştırmada; epidemiyolojik veriler, maruziyet ile HT arasındaki korelasyonu, deneysel veriler ise maruziyetin kan basıncı üzerindeki artan etkisini göstermiştir.<sup>65</sup> Sekiz yüz elli katılımcıdan 10 yıl arayla kan örnekleri ve kan basıncı ölçümleri alınarak gerçekleştirilen bir çalışmada, EBM'lerin HT olasılığını artırdığı bulunmuştur.<sup>66</sup> Yapılan araştırmalarda, HT'nin önlenmesinde ve prevalansının azaltılmasında, EBM maruziyetinin azaltılmasının oynadığı önemli rol ortaya konmuştur.

## KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ENDOKRİN BOZUCU MADDELER

DSÖ 2016 yılı verilerine göre küreselde 17,9 milyon (%31), ülkemizde 155.000 (%34) insanın KVH'ler nedeniyle öldüğü bilinmektedir. Yine DSÖ'nün 2018'de yayımladığı "BOH Ülke Profilleri" raporunda, ülkeler İnsani Gelişme Endeksleri (İGE) açıs-

sından değerlendirildiğinde, İGE yüksek, orta ve düşük olan ülkelerde, KVH'nin 1. mortalite nedeni olduğu ve mortalitenin gelişmişlik düzeyleriyle ilişkili olmadığı görülmektedir.<sup>67</sup>

Türkiye İstatistik Kurumunun 2019 yılı ölüm nedenlerine bakıldığında, dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı gerçekleşen ölüm vakaları, tüm ölümlerin %36,8'ini oluşturarak ilk sırada yer almıştır.<sup>46</sup> Tanı gruplarına ve nedenlerine göre Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10'da, yaşa standardize KVH erken ölüm hızı, 2018'de 100.000 nüfusta 113,35 birey olarak belirlenmiştir.<sup>47</sup> Türkiye'nin BOH'a ilişkin risk faktörlerinin görülme sıklıklarının, ölüm ve sakatlıkların azaltılmasına yönelik stratejik ve sürdürülebilir kalkınma hedefleri bulunmaktadır. Bu hedefler doğrultusunda en sık görülen, en fazla ölüme ve engelliliğe neden olan BOH'a (KVH'ler, kanserler ve kronik hava yolu hastalıkları) bağlı erken ölümlerin, 2025 yılına kadar %25 azaltılması için çalışmalar yürütülmektedir.<sup>13</sup>

EBM, direkt kardiyovasküler sistemini etkileyerek ya da indirekt olarak kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimine yol açarak KVH'lere neden olabilmektedir.<sup>5</sup> Örneğin disglisemiyle ilişkili olan vasküler riske ek olarak, ateroskleroz ve KVH patogenezinde çoklu kirleticilerinde risk faktörleri arasında yer aldığı kanıtlar mevcuttur.<sup>51</sup> Endokrin bozucular ile KVH'ler, güçlü bir şekilde birbirleriyle ilişkilendirilmektedir. EBM'lerin, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini, düşük yoğunluklu lipoproteinleri toplayarak, plak oluşumuna neden olarak, vasküler tonusu ve sinyal yollarını etkileyerek gösterdikleri bildirilmektedir.<sup>54</sup> Ayrıca kardiyovasküler komplikasyon riskini artıran, insülin direnci, diyabet ve obezite ile sonuçlanan, karbonhidratların ve lipidlerin metabolizmasını bozarak da KVH oluşumuna neden oldukları bilinmektedir.<sup>36</sup>

Sorunu destekler nitelikte epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik araştırma kanıtlarının gözden geçirilmesiyle yapılan çalışmada, EBM maruziyetinin ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Kesitsel çalışmalarda, BPA maruziyeti ile KVH arasındaki ilişki farklılıklarına rağmen prospektif bir çalışmada, BPA maruziyetinin KVH için bir risk fak-

törü olduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup> Benzer biçimde yapılan bir çalışmada da fitalat maruziyetinin, KVH riskini artırabildiği görülmüştür.<sup>69</sup> Sistematik inceleme (29 araştırma ve 88.891 örneklem) ve metaanalizi ile yapılan çalışma sonucunda, EBM'lere (nonilfenol, BPA, PCB, PAE, organoklor pestisit) maruziyetin, KVH için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.<sup>70</sup>

Şanghay'da 2.330 katılımcıyla gerçekleştirilen ke-sitsel bir çalışmada, yüksek üriner fitalat ile hiperlipi-demi arasında sporadik ilişki bulunurken, KVH ile ilişkili sonuçlarda cinsiyet açısından bir farklılık bu-lunmamıştır.<sup>56</sup> Tayvan'da 787 ergen ve genç erişkinle yapılan araştırmada, idrar fitalat metabolitleri ile karo-tis intima-medya kalınlığı güçlü bir şekilde ilişkili bu-lunmuştur. Fitalat maruziyetinin önlenmesinin, aterosklerotik hastalıklardan primer korunmada önemli rolü olduğu belirlenmiştir.<sup>11</sup> Güney Avustralya erkek-le-riyle yapılan kohort çalışmasında, üriner total fitalatlar düzeylerinin, KVH oluşumdaki etkisi gözlenmiştir.<sup>24</sup> Koroner kalp hastası [(KKH) (180)] ve KKH olmayan (360) kontrol gruplu çalışmada, fitalatlara maruz kal-manın, KKH ile pozitif ilişkisi gösterilmiş olup, bu iliş-kiye aterotromboz aracılık edebileceği bildirilmiştir.<sup>71</sup>

Epidemiyolojik kanıtlara dayanılarak yapılan bir araştırmada, PCB'lerin, KVH gelişimine ve prevalan-sının artmasına neden olduğu belirlenmiştir. Aynı ça-lışmada, PCB'lerin toksisitesinin zengin diyet, sağlıklı beslenme ve benzeri yaşam tarzı modifikas-yonlarıyla azaltılabileceği vurgulanmaktadır.<sup>72</sup> Yeni kanıtlarla aerobik egzersizler gibi yaşam tarzı deği-şikliklerinin, PCB ve diğer EBM'lerin neden olduğu kardiyovasküler sağlık problemlerinin önlenmesinde terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabilceği göste-rilmiştir.<sup>73</sup> Yapılan çalışmalarda, EBM maruziyetinin hem kız hem erkek çocuklarında, erken pubertaya neden olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu durumunda, on-ların psikolojik ve fizyolojik durumlarını etkileyerek ileriki yaşlarda KVH ve kardiyovasküler mortalite risk artışına yol açtığı bildirilmiştir.<sup>74,75</sup>

## SONUÇ

Her yıl milyonlarca EBM üretilerek çeşitli amaçlarla günlük hayata dâhil edilmektedir. Hâlen birçok çe-şitli endüstriyel ve tarımsal uygulamalarda kullanılan sentetik kimyasalların, çevrenin yaygın olarak kir-lenmesine yol açtığı bilinmektedir. Amaçlanan kulla-

nımları faydalı olsa bile insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, küresel ve ulusal düzeyde artarak önemli bir sorun hâlinde devam etmektedir. Hayatı-mıza son 40 yılda yoğun bir şekilde giren EBM'lerin obezite, DM, HT ve KVH prevalansında belirgin bir artışa neden oldukları ve yeni bir risk faktörü olarak da ortaya çıktıkları görülmektedir. Güncel raporlar ve yapılan çalışmalarla bu maddelere maruz kalmanın olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabileceği göste-rilmiştir. Son zamanlarda EBM'ler, modern dünyada yaşamı tehdit eden obezite, DM, HT ve KVH etiyo-lojisine etkisi ile bilimde yeni bir ilgi alanıdır. Bu alanda özellikle de ulusal çapta yeterli çalışma olma-dığı fark edilmiş olup, daha fazla kanıt dayalı sağlık araştırmalarına ihtiyaç olduğu düşünölmekte ve öne-rilmektedir.

Erken gelişim döneminde maruz kalınan kimya-salların, ileri yaşlardaki kronik hastalıkların temelini oluşturduğu ve bu hastalıkların erken yaşam dö-ne-minde ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Obezite, DM ve HT gibi hastalıklar uzun vadede, KVH ve kronik böbrek hastalıkları için önemli risk faktörleridir. Ancak bu hastalıklarda daha önce bili-nen ya da EBM gibi yeni tanımlanan risk faktörlerini ele alan kapsamlı yaklaşım ve stratejiler gereklidir. Bu maddelere ilişkin toplumsal farkındalığın artırıl-ması ve maruziyetin azaltılması için gereken önlem-ler, küresel ve ulusal düzeyde alınmalıdır. Buna ilişkin en başarılı mücadeleler, devlet politikalarıyla alınan tedbir ve uygulamalar yoluyla gerçekleştirile-bilir. Bu kapsamda toksisite açısından değerlendiril-memiş kimyasalların kullanımına izin verilmemeli, ulusal ve uluslararası düzeyde gerekli yasal düzenle-meler ile halkın sağlığı korunmalıdır. Aynı zamanda gerek mesleği gerekse de diğer nedenlerle bu kimya-sallara zorunlu olarak maruz kalan bireylerin korun-ması ve muhtemel sağlık riskleri konusunda bilgilendirilmesi de gerekmektedir. Endokrin bozu-cuların, sağlığımız üzerindeki olumsuz etkilerini ön-leyebilmek, etkilerinden korunabilmek ve bu etkileri en asgari düzeye indirebilmek için yaşam tarzı deği-şiklikleri oldukça önem kazanmaktadır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-dan 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:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy; **Tasarım:** Fatma Ulusoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy, Arzu Akcan; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy, Arzu Akcan; **Kaynak Taraması:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy; **Makalenin Yazımı:** Fatma Ulusoy; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Ulusoy, Mehmet Ulusoy, Arzu Akcan.

## KAYNAKLAR

1. 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. 2019;39(1):30-43. [Link]
2. Zhang HC, Xu T, Hu XL, Pang WH, Yin DQ. The distributions, removals and estrogenic effects of selected endocrine disrupting chemicals in two drinking water factories in China. J Water Health. 2013;11(1):41-50. [Crossref] [PubMed]
3. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. 2015;40(1):241-58. [Crossref] [PubMed]
4. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. Pediatrics. 2008;121 Suppl 3:S192-207. [Crossref] [PubMed]
5. Uçur K, Şener SY, Özkan Y. Endokrin bozucu kimyasallar ve kardiyovasküler hastalıklar [Endocrine disrupting chemicals and cardiovascular diseases]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(3):17-22. [Link]
6. Nadal A, Quesada I, Tuduri E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(9):536-46. [Crossref] [PubMed]
7. Eren MA, Sabuncu T. Endokrin bozucular ve hipertansiyon [Endocrine disruptors and hypertension]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(3):6-11. [Link]
8. Üçler R. Endokrin bozucular ve diabetes mellitus [Endocrine disruptors and diabetes mellitus]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(3):27-36. [Link]
9. Balcı A, Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi-II: poliklorlu bifeniller. [Evaluation of relationship between obesity and endocrine disrupting chemicals-II: polychlorinated biphenyls: review]. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci. 2015;4(2):50-67. [Crossref]
10. Gül K, Şahin M. Endokrin bozucular ve obezite [Endocrine disruptors and obesity]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(3):37-44. [Link]
11. Su TC, Hwang JS, Torng PL, Wu C, Lin CY, Sung FC. Phthalate exposure increases subclinical atherosclerosis in young population. Environ Pollut. 2019;250:586-93. [Crossref] [PubMed]
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2015-2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 988. Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.; 2015. p.1-70. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kronik Hastalıklar, Yaşlı Sağlığı ve Engelliler Daire Başkanlığı. Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Çok Paydaşlı Eylem Planı 2017-2025. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1056. Ankara: Ankara Ofset; 2017. p.1-67. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
14. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. p.1-147. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
15. Wolf J, Prüss-Ustün A, Vickers C. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. p. 1-16. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
16. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2019. p.1-120. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
17. Rezg R, El-Fazaa S, Garbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. Environ Int. 2014;64:83-90. [Crossref] [PubMed]
18. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. J Environ Public Health. 2012;2012:481641. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Peters JL, Fabian MP, Levy JL. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES. Environ Res. 2014;132:93-9. [Crossref] [PubMed]
20. Li XT, Yu PF, Gao Y, Guo WH, Wang J, Liu X, et al. Association between plasma metal levels and diabetes risk: a case-control study in China. Biomed Environ Sci. 2017;30(7):482-91. [PubMed]
21. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. Environ Res. 2011;111(6):825-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Darbre PD. Endocrine disruptors and obesity. Curr Obes Rep. 2017;6(1):18-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Savastano S, Colao A. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. Arch Toxicol. 2017;91(11):3469-75. [Crossref] [PubMed]
24. Bae S, Kim JH, Lim YH, Park HY, Hong YC. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. Hypertension. 2012;60(3):786-93. [Crossref] [PubMed]
25. Bai PY, Wittert G, Taylor AW, Martin SA, Milne RW, Jenkins AJ, et al. The association between total phthalate concentration and non-communicable diseases and chronic inflammation in South Australian urban dwelling men. Environ Res. 2017;158:366-72. [Crossref] [PubMed]
26. European Commission [Internet]. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Endocrine Disruptors. Erişim linki: [Link]



27. Yaprak M, Bay F, Turgut F. Endokrin bozucular ve böbrek [Endocrine disruptors and kidney]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2016;9(3):45-9. [Link]
28. The Endocrine Disruption Exchange [Internet]. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. TEDX list of potential endocrine disruptors; 2018. Erişim linki: [Link]
29. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. Switzerland: World Health Organization 2013. p.1-260. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Crossref]
30. Zemheri F, Uğuz C. Endokrin bozucu kimyasallar: nonilfenol ve bisfenol A [Endocrine disruptive chemicals: nonylphenol and bisphenol A]. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*. 2018;30(1):71-6. [Crossref]
31. Yıldırım Y, Ertaş Onmaz N, Gönülalan Z, Hızlısoy H, Al S, Candemir Güngör C, et al. Bisfenoller ve ftalatların halk sağlığı üzerine etkileri [Effects of bisphenols and phthalates on public health]. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2020;17(1):68-75. [Crossref]
32. Topal M, Arslan Topal El. Sularda endokrin bozucu maddeler ve çevresel etkileri [Endocrine disrupting substances in waters and their environmental impacts]. *International Symposium of Water and Wastewater Management*. 2016;10(26):1123-27. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
33. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-E150. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Dietert RR. Effects of endocrine disruptors on immune function and inflammation. In: Darbre PD, ed. *Endocrine Disruption and Human Health*. 1st ed. London: Elsevier/Academic Press; 2015. p.257-72. [Crossref]
35. Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity update 2017. 2017. p.1-12. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
36. Nalbone G, Cicolella A, Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques: un défi majeur en santé publique [Endocrine disruptors and metabolic diseases: a major public health challenge]. *Sante Publique*. 2013;25(1):45-9. [Crossref] [PubMed]
37. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, Psycharakis C, Anifantaki A, Sifakis S, et al. Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1282. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Urinary bisphenol A levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012: 965243. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Oktar S, Sungur S, Okur R, Yılmaz N, Ustun I, Gokce C. The relationship between phthalates and obesity: serum and urine concentrations of phthalates. *Minerva Endocrinol*. 2017;42(1): 46-52. [Crossref] [PubMed]
40. Dong R, Zhou T, Chen J, Zhang M, Zhang H, Wu M, et al. Gender- and age-specific relationships between phthalate exposures and obesity in shanghai adults. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2017;73(3): 431-41. [Crossref] [PubMed]
41. Song Y, Hauser R, Hu FB, Franke AA, Liu S, Sun Q. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1532-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson JG, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1972-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(6):346-53. [Crossref] [PubMed]
44. Kim MJ, Pelloux V, Guyot E, Tordjman J, Bui LC, Chevallier A, et al. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect*. 2012;120(4):508-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, eds. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. p.1-168. [Link]
46. Türkiye İstatistik Kurumu [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu © 2020 [Erişim tarihi: 25 Şubat 2021]. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019. Erişim linki: [Link]
47. Bora Başara B, Soyutun Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü; 2019. p.1-269. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [Link]
48. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54(6):1273-90. [Crossref] [PubMed]
50. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 2:32-9. [Crossref] [PubMed]
51. Kirkley AG, Sargis RM. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):494. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Chevalier N, Fénelon P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab*. 2015;41(2):107-15. [Crossref] [PubMed]
53. Sargis RM, Simmons RA. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. *Diabetologia*. 2019;62(10):1811-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Howard SG. Exposure to environmental chemicals and type 1 diabetes: an update. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(6): 483-8. [Crossref] [PubMed]
55. Ahmadvani R, Mansouri M, Yunesian M, Omidfar K, Jeddi MZ, Larijani B, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with type-2 diabetes mellitus. *J Environ Health Sci Eng*. 2014;12(1):64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Duan Y, Yao Y, Wang B, Han L, Wang L, Sun H, et al. Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Environ Pollut*. 2018;243(Pt B):1719-26. [Crossref] [PubMed]
57. Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Dong R, Zhao S, Zhang H, Chen J, Zhang M, Wang M, et al. Sex differences in the association of urinary concentrations of phthalates metabolites with self-reported diabetes and cardiovascular diseases in Shanghai adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(6):598. [Crossref] [PubMed] [PMC]
59. Li AJ, Martinez-Moral MP, Al-Malki AL, Al-Ghamdi MA, Al-Bazi MM, Kumosani TA, et al. Mediation analysis for the relationship between urinary phthalate metabolites and type 2 diabetes via oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ Int*. 2019;126:153-61. [Crossref] [PubMed]
60. Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, Ard K, Sargis RM. Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations. *Diabetes Care*. 2018;41(1):193-205. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Ehrlich S, Lambers D, Baccarelli A, Khoury J, Macaluso M, Ho SM. Endocrine disruptors: a potential risk factor for gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1313-8. [Crossref] [PubMed]

62. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19•1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10255):886. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Peters JL, Fabian MP, Levy JI. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES. *Environ Res*. 2014;132:93-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Park SH, Lim JE, Park H, Jee SH. Body burden of persistent organic pollutants on hypertension: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(14):14284-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Lu X, Xu X, Lin Y, Zhang Y, Huo X. Phthalate exposure as a risk factor for hypertension. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(21):20550-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Donat-Vargas C, Åkesson A, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Kiviranta H, et al. Persistent organochlorine pollutants in plasma, blood pressure, and hypertension in a longitudinal study. *Hypertension*. 2018;71(6):1258-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. p.27-223. Erişim tarihi: 25 Şubat 2021. Erişim linki: [[Link](#)]
68. Han C, Hong YC. Bisphenol A, hypertension, and cardiovascular diseases: epidemiological, laboratory, and clinical trial evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(2):11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Mariana M, Feiteiro J, Verde I, Cairrao E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. *Environ Int*. 2016;94:758-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Fu X, Xu J, Zhang R, Yu J. The association between environmental endocrine disruptors and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2020;187:109464. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Su TC, Hwang JJ, Sun CW, Wang SL. Urinary phthalate metabolites, coronary heart disease, and atherothrombotic markers. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;173:37-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Perkins JT, Petriello MC, Newsome BJ, Hennig B. Polychlorinated biphenyls and links to cardiovascular disease. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(3):2160-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Murphy MO, Petriello MC, Han SG, Sunkara M, Morris AJ, Esser K, et al. Exercise protects against PCB-induced inflammation and associated cardiovascular risk factors. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(3):2201-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
74. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1036-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environ Res*. 2017;159:143-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]