

**ENDOKRİN BOZUCULARIN İMMÜN SİSTEM VE
İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON THE
IMMUNE SYSTEM AND INFLAMMATION

**Aslı Onur
Habibe Şahin**

Atıf İçin: Onur, Aslı & Şahin, Habibe (2022). Endokrin Bozucuların İmmün Sistem ve İnflamasyon Üzerine Etkileri. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 177-200). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch11.

ENDOKRİN BOZUCULARIN İMMÜN SİSTEM VE İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Aslı Onur
Erciyes Üniversitesi

Prof. Dr. Habibe Şahin
Erciyes Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucu (EB) kimyasallar etkilerini sıklıkla steroid hormonlar ya da peptid/protein yapıda hormonlar üzerinden gösterirler ve hormon faaliyetlerinin herhangi bir yönünü bozabilirler. Endokrin bozucuların, sadece endokrin fonksiyonu etkilemekle kalmayıp aynı zamanda immün sistem fonksiyonunu da olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Bağışıklık hücresi yüzey reseptörleri üzerindeki etki yoluyla direkt veya diğer fizyolojik mediyatörler aracılığıyla indirekt olarak bağışıklık fonksiyonunu etkileyebilirler. EB'lere maruz kalma, tipik olarak ya bağışıklığı baskılayarak ve enfeksiyonlara duyarlılığı artırarak ya da inflamasyon, alerji veya otoimmün hastalıklara yol açacak şekilde immün yanıtı arttırarak, bağışıklık fonksiyonlarını bozmaktadır. Uzun süreli immün disfonksiyon, pek çok bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalık riskini artırdığından, EB aracılı immünotoksisite, önemli bir insan sağlığı sorunudur. EB'lerin immün sistem üzerindeki etkisi, büyük ölçüde alerji ve otoimmün bozukluklar bağlamında incelenmiştir. EB maruziyetinin oksidatif strese, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar immün yanıtlarda bir dengesizliğe neden olduğu ve bunun sonucunda inflamasyonda artış olduğu gösterilmektedir. Bu toksinlere maruz kalma dozu, süresi, yolu, bireyin yaşı, cinsiyeti, mikrobiyota durumu, diğer çevresel (stres, diyet veya diğer toksik maddelere birlikte maruz kalma gibi) koşullar da bağışıklık üzerine etkilerini değiştirebilir. Bu bölümde bazı EB'lerin doğal ve edinsel immün sistem hücreleri ile inflamasyon gelişimi üzerine etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Endokrin bozucular, İmmünotoksisite, İmmün yanıt, İnflamasyon

EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON THE IMMUNE SYSTEM AND INFLAMMATION

Abstract

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) often show their effects through steroid hormones or peptide/protein hormones, and they can disrupt any aspect of hormone activity. It is stated that EDCs not only affect endocrine function, but also negatively affect immune system function. They can affect immune function either directly through the action on immune cell surface receptors or indirectly through other physiological mediators. Exposure to EDCs typically impairs immune functions, either by suppressing immunity and increasing susceptibility to infections, or by enhancing the immune response, leading to inflammation, allergies, or autoimmune diseases. EDC-mediated immunotoxicity is an important human health concern, as long-term immune dysfunction increases the risk of many communicable and non-communicable diseases. The effect of EDCs on the immune system has largely been studied in the context of allergies and autoimmune disorders. It shows that EDC exposure results in an imbalance in oxidative stress, pro-inflammatory and anti-inflammatory immune responses and consequent increase in inflammation. The dose, duration, route of exposure to these toxins, age, sex of the individual, microbiota status, and other environmental conditions (such as stress, diet, or concomitant exposure to other toxic substances) can also change their effects on immunity. In this chapter, the effects of some EDCs on innate and adaptive immune system cells and the development of inflammation are discussed.

Keywords

Endocrine-disruptors, Immunotoxicity, Immun response, Inflammation

Giriş: İmmün Sistem ve Hücreleri

İmmün sistem, doğal (innate) ve edinsel/adaptif (adaptive) immünite olarak başlıca iki ana grupta incelenir. Doğal immünite, spesifik olmayan ilk savunmayı temsil eder ve özgül olmayan yanıt özelliği taşır. Deri ve müköz membranların fiziksel bariyerleri, kan ve dokularda bulunan fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler), akut faz proteinleri, sitokinler ve kompleman sistem, doğal immün sistemin başlıca elemanlarıdır. Yabancı antijenleri adaptif immün sistem elemanlarına tanıtmak ve uyarı görevini gerçekleştirirler. Bunlara örnek polimorf nüveli hücreler (PMN), makrofajlar ve doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerdir (Lindsay, 2016; Songu & Katılmış, 2012).

Adaptif immünite son derece uzmanlaşmış olan T ve B lenfositleri gibi hücreler tarafından yönetilir. B lenfositleri, spesifik olarak bir antijene karşı antikorların üretimi ile oluşan humoral immün yanıtta rol oynarken, T lenfositler hücresel immün yanıtı oluşturmaktadır. Bu fonksiyon; sitotoksik T lenfositlerinde toksik granüllerin üretilmesi ve diğer immün hücrelerin uyarılması yoluyla gerçekleştirilir (Çetin, 2013). Dentritik hücreler (DH) doğal ve adaptif immün sistemler arasında bir bağlantı olarak hizmet verirler. Özellikle henüz farklılaşmamış T lenfositleri uyararak hücresel immünite, B hücre fonksiyonlarının oluşumunda etkili olduklarından humoral immünitenin gelişiminde önemlidirler (Lindsay, 2016).

İmmünolojik gelişim ve olgunlaşma, gebeliğin erken döneminden ergenliğe kadar 5 önemli aşamada organize edilir: (1) hematopoezin başlaması; (2) kök hücre göçü ve hücre büyümesi; (3) kemik iliği ve timusun kolonizasyonu; (4) immunokompetan olgunlaşma; (5) bağışıklık hafızasının oluşturulması. İlk üç aşama yalnızca gebelik sırasında insanda meydana gelirken, son iki aşama büyük ölçüde doğum sonrası dönemde ve ergenlik döneminde (aşama 4) meydana gelir ve organizmanın çevresel faktörlerle etkileşimini gerektirir. Oluşan bağışıklık hücreleri büyüme ve gelişme boyunca şekillenir ve buna yanıt olarak içinde buldukları dokuları da şekillendirirler. İmmün hücreler, hormon reseptörleri içerir ve endokrin sistemden gelen sinyallere yanıt verir. Örneğin, merkezi sinir sisteminin yerleşik makrofajları olan mikroglia, hem androjen hem de östrojen reseptörleri içerir. Endokrin sistemin immün sisteme sinyal verme yeteneğini bozan ekzojen ajanlar, yalnızca immün sistemi değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda merkezi sinir sistemini organizmaya zarar verebilecek şekilde değiştirebilir. Tam yetkin bir immün sistem, yaşam boyunca uygun tepkiler için bağışıklık hücre havuzunu şekillendirmeye yardımcı olan sayısız çevresel faktörlere maruz kalmayı da gerektirir (DeWitt & Patisaul, 2018).

Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) veya reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimi ve yıkılması arasındaki dengesizlik olarak karakterize edilir. Dış yörüngelerinde bir veya birden fazla paylaşılmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Oksijen, yörüngesine tek elektron aldığı zaman, hücre yapısına zarar veren oksijen radikaline dönüşür. Sonuç olarak, yörüngesinde iki eşlenmemiş elektron bulunduran bir radikal olan oksijen, hücre içindeki enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla tek bir elektron aldığı anda ROS'a dönüşür (García-Sánchez, Miranda-Díaz, & Cardona-Muñoz, 2020; Özcan, Erdal, Çakırca, & Yönden, 2015).

ROS'un endojen ve eksojen kaynaklarla üretimi gerçekleşmektedir. Bu türlerin endojen üretimi inflamasyon mekanizmaları ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, şiddetli egzersiz, iskemi, zihinsel aktivite stresi, kanserli, bulaşıcı hastalıklar ve yaşlanmadan kaynaklanmaktadır. Eksojen ROS kaynakları; su, hava, su kirliliği, alkol içme, sigara, bazı ilaçlar, ağır metaller, radyasyonlar, pişirme ve benzeri gibi bazı çözücülerden kaynaklanmaktadır. Bu bileşikler vücuda girdikten sonra ROS'a dönüşür. Süperoksit radikalleri ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri ($\bullet OH$) ve tekli oksijen ($1O_2$) yaygın olarak tanımlanan reaktif oksijen türleridir (Pizzino vd., 2017).

ROS, biyolojik sistem için daha yüksek konsantrasyonda zararlı iken, orta derecede enfeksiyona karşı koruma gibi iki farklı etki gösterir. ROS üretimi arttığında proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi önemli hücre yapısı yapıları üzerinde zararlı etkiler göstermeye başlarlar. Çok sayıda kanıt, oksidatif stresin, çeşitli hastalıkların (yani kanser, diyabet, metabolik bozukluklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar) başlangıcında ve/veya ilerlemesinde farklı derecelerde önemle sorumlu olabileceğini göstermektedir (Özcan vd., 2015).

Oksidatif stres, inflamatuvar reaksiyonların önemli bir bileşenidir ve önemli bir patofizyolojik süreç olarak kabul edilir. İnflamasyon, canlı vaskülarize dokuların endojen ve eksojen uyaranlara verdiği bir yanıttır. Terim, yakmak anlamına gelen Latince "*inflammare*" kelimesinden türetilmiştir. İnflamasyon, temel olarak, neden olan ajanı lokalize etmek veya ortadan kaldırmak, ayrıca doku hasarını sınırlamak için gelişir. Dolayısıyla inflamasyon, yaralanmaya karşı fizyolojik (koruyucu) bir yanıttır (Abdulkhaleq vd., 2018). Herhangi bir uyaran (bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler, basınç, radyasyon, ilaç, toksin, otoimmünite gibi), plazmada bulunan ve hücrelerden serbestleşen bazı kimyasal mediyatörleri tetikleyerek inflamasyonu başlatır. Lökositler, enfeksiyon veya inflamasyon alanına toplandıktan sonra diğer hücrelerin aktivasyonunu ve inflamasyon alanında birikmesini kontrol eden mediyatörler salgılamaya

başlarlar. İnflamasyon, lezyonun süresine ve histolojik görünümüne göre kabaca akut ve kronik inflamasyon olarak sınıflandırılır. Akut inflamasyon, zararlı bir ajana karşı ani ve erken bir yanıtır ve nispeten kısa sürelidir. Dakikalar, birkaç saat veya birkaç gün sürer. Sıvıların ve plazma proteinlerinin eksüdasyonu ve ağırlıklı olarak nötrofilik lökositlerin yaralanma bölgesine göçü ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, uzun süreli (haftalar veya aylar) aktif inflamasyonla birlikte doku yıkımı ve doku onarımının aynı anda bir süreçtir. Akut inflamasyonda yaralanma bölgesine ağırlıklı olarak nötrofilik lökositlerin göçü gerçekleşirken, monositler ve makrofajlar, kronik inflamasyonda birincil hücrelerdir (Dietert, 2015; Stankov, 2012).

İnflamasyon hücre içinde oksidatif dengeyi bozarak ROS'un artmasına sebep olur. Uzun süre devam ederse kronik inflamasyon meydana gelir ve patolojik durumlar oluşur. İnflamatuvar reaksiyonlarda salgılanan TNF- α ve interlökinler (IL-6) oksidatif strese yol açmaktadır. TNF- α insan vücudunda bulunan ve inflamasyona neden olan polipeptid yapıda moleküldür. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidlerin oluşumunu sağlar. Bu durum endotel hasarına yol açarak inflamasyonu tetikler (Özcan vd., 2015; Stankov, 2012). Diğer inflamatuvar sitokinlerle birlikte TNF- α tetiklenen immün yanıtta görev alır. Endotel yıkımında ve apoptoziste aktivatör rol oynar. ROS, NF- κ B aktivasyonuna neden olur. NF- κ B aktive olduğunda immün sistem, büyüme ve inflamasyonu denetleyen 200'den fazla genin yazılımını başlatır. NF- κ B, hem inflamatuvar süreçlerle hem de metabolik süreçlerle bağlantılı olarak hücre içinde apoptozisi başlatır (Stankov, 2012).

Endokrin Bozucuların Doğal İmmünite Üzerine Etkileri

Endokrin bozucular (EB); etkilerini sıklıkla steroid hormonlar ya da peptid/protein yapıda hormonlar üzerinden gösterirler ve hormon faaliyetlerinin herhangi bir yönünü bozabilirler. EB'ler major etki mekanizması, bunların steroid hormonları (östrojen, androjen, adrenal hormonlar), tiroid reseptörleri, PPAR (peroksizom aktive reseptör) ve aril hidrokarbon reseptörleri (AhR) ile etkileşimi yoluyla gerçekleşmektedir (Sabuz Vidal, Deepika, Schuhmacher, & Kumar, 2022).

Spesifik bir immünomodülasyon ve immünotoksiste mekanizması AHR'nin EB'ler tarafından etkinleştirilmesidir. AHR aktivasyonu, liganda özgü bir şekilde oksidatif stresin hem artmasına hem de azalmasına yol açabilir. TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin) tarafından AHR aktivasyonundan sonra ROS oluşumuna yol açan CYP1A1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bisfenol A (BPA) gibi AHR ligandları, NRF-2 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör-2) ve NQO-1 (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat kinon oksidoredüktaz-1) gibi antioksidatif enzimleri aktive ederek ROS kaynaklı oksidatif hasardan koruma sağlayabilir. Bu nedenle,

EB'lerin metabolizması, DNA hasarına ve hücrel ölümüne yol açabilecek oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanabilir veya bunun yerine ROS'un neden olduğu oksidatif hasardan korunma ile sonuçlanabilir. Ayrıca AHR ligasyonu, ligand ve hücreye özgü bir şekilde NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa- β) yolu aktivasyonu veya inhibisyonu ile bağlantılıdır. Ayrıca, östrojen reseptör (ER) ve peroksizom aktive reseptör (PPAR) gibi diğer nükleer reseptörler de EB'ler tarafından oluşturulan immünotoksosite ile ilişkili bulunmuştur (DeWitt & Patisaul, 2018; Sabuz Vidal vd., 2022).

Östrojen reseptörleri (ER), üreme fonksiyonlarını kontrol etme rolünün yanı sıra, adaptif hücreleri (T ve B hücreleri) ve doğal hücreleri de (DH'ler, monositler, makrofajlar, vb.) etkileyerek bağışıklık sistemini modüle edebilir. ER, bağışıklık hücresi farklılaşmasını ve işlevini kontrol eden birkaç anahtar transkripsiyon faktörünün (Th1 hücrelerinde T-bet ve B hücrelerinde SHP-1 gibi) ekspresyonunu etkiler (Nakamura & Kariyazono, 2010). Ayrıca PPAR- α ve PPAR- γ , esas olarak NF- κ B ve STAT'ler (transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri) gibi hücre içi faktörlerle etkileşime girerek immün yanıtı da etkileyebilir. Sitokinler, endojen ve mikrobiyotadan türetilen ligandlar, hücreden hücreye etkileşimler gibi dokuya özgü sinyaller ve AHR aktivasyonunun dozu ve süresi gibi diğer faktörlerin, EB'lerin neden olduğu immünotoksositeyi etkilediği öne sürülmüştür (Sabuz Vidal vd., 2022).

Endokrin bozucuların sadece endokrin fonksiyonu etkilemekle kalmayıp aynı zamanda immün sistem fonksiyonunu da olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Steroidlerin bağışıklığın gelişmesinde ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilindiğinden, çoğunlukla steroidleri taklit eden EB'lerin bağışıklık süreçlerini ve mekanizmalarını çeşitli şekillerde etkileyebileceği bilinmelidir (DeWitt & Patisaul, 2018). Hormon taklitçilerinin bağışıklık sistemine etkileri üzerine yapılan çalışmaların çoğu in vitro veya in vivo hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. EB'ler; sitokinlerin, immünooglobulinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin sentezini, ayrıca immün hücrelerin aktivasyonunu ve hayatta kalmasını da etkiler (Bansal, Henao-Mejia, & Simmons, 2018). EB'lerin bağışıklık hücrelerini; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, ubikuitin-proteazom sisteminin (UPS) bozulması ve otofaji yolları üzerinden etkilediği belirtilmektedir. EB'lerin neden olduğu immün sistemin işlev bozukluğu, enfeksiyona karşı immünitenin zayıflamasına (immün yetmezliği) veya immün yanıtın hiperreaktivitesine (alerji ve otoimmün hastalık) yol açabilir. Birçok EB'nin immünosupresif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ancak bunlar aynı zamanda otoimmün reaksiyonları ve inflamasyonu arttırabilir (Bansal vd., 2018; DeWitt & Patisaul, 2018; Nowak, Jabłońska, & Ratajczak-Wrona, 2019). Çevresel ajanlara erken yaşta maruz kalma, hiperaktivasyona veya diğer immün düzensizlik biçimlerine de neden olabilir ki bu da inflamatuvar hastalık, alerji, astım, otoimmün hastalığa veya patojenik organizmalara karşı direnç azalmasına neden olabilir.

EB'ler dokularda:

1. Çeşitli reseptörler (ER, PPAR- γ , TLR's, NLR's gibi) ile etkileşime girerek,
2. Bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek (disbiyozis),
3. Mitokondriyal disfonksiyon ve / veya endoplazmik retikulum stresi yoluyla oksidatif stresi indükleyerek,
4. Sirkadiyen ritmi bozarak immün disfonksiyona neden olabilir (DeWitt & Patisaul, 2018).

Birkaç çalışma, EB'lerin doğuştan gelen bağışıklık sistemini doğrudan etkilediğini göstermiştir (Couleau vd., 2015). Bennasroune ve ark. (2012) 4-nonilfenol ve diizoonilfitalata maruz kaldıktan sonra insan makrofajlarında immün yanıtın değiştiğini; Lee&Choi (2020) bazı zirai kimyasalların makrofajların fagositoz fonksiyonunu inhibe edebildiğini; Roy ve ark. (2012) BPA'ya maternal maruziyetin yetişkinlikte doğuştan gelen bağışıklığı modüle ettiğini; Watanabe ve ark. (2003) BPA'nın, ER'den bağımsız yolakla, lökositlerin nötrofilik olgunlaşmasını arttırdığını göstermişlerdir.

Makrofajlar, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri düzenleyen fagositik hücrelerdir. Bu hücreler, fagositozu ve çeşitli sitokinlerin üretimini indükleyen patojen tanıma reseptörlerine sahiptir. Ayrıca, makrofajlar, antijen sunumu yoluyla, T hücrelerine adaptif immün yanıtın başlatılmasına yardımcı olur (Stankov, 2012).

Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, EB'lerin, maruziyet sırasında makrofajların polarizasyon durumuna ve EB'nin özelliğine bağlı olarak, makrofaj fenotipini ve işlevini değiştirme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Monositler ve makrofajlar, TNF- α 'nın ana kaynaklarıdır. Hücre hatlarında makrofajlar, propanil, NP, DiP ve dietil fitalata yanıt olarak TNF- α üretimini artırır. En kapsamlı kanıt, EB'lerin M1 benzeri klasik makrofajlardaki etkileri ile gösterilmiştir. BPA ve bazı EB'lerin makrofajlardan NO, TNF- α , IL-6 üretimini artırdığı, apoptoz ve nekroz yolları yoluyla hücre ölümüne neden olduğu da rapor edilmiştir (Sabuz Vidal vd., 2022).

İnsan THP-1 lösemi hücreleri, makrofajların in vitro olarak fonksiyonlarını, mekanizmalarını ve sinyal yollarını araştırmak için en yaygın kullanılan hücre dizisidir. THP-1 hücre modelinde dört endokrin bozucu bileşiğin [BPA, di-etilheksil-fitalat (DEHP), dibütül fitalat (DBP) ve 4-tert-oktilfenol (4-OP)] tek başına veya kombinasyon halinde, makrofajlardan sitokin salgılanması ve fagositoz üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada; her dört endokrin bozucunun da THP-1 hücrelerinin fagositozunu güçlü bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. BPA ve DBP'nin TNF- α sekresyonunu, BPA'nın IL-1 β ve IL-8 sitokin sekresyonunu artırdığı, ancak diğerlerinin tek başına etkilerinin olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada, farklılaştırılmış THP-1'den

türetilen makrofajların seçilmiş EB'lere *in vitro* maruz kalmasının, immün hücre yanıtını doğrudan etkileyerek fagositoz kapasitesi ve proinflatuar sitokin salgılanması gibi bazı immün yanıt parametrelerini bozduğunu gösterilmiştir (Couleau vd., 2015).

Endokrin bozucuların, TNF- α üretimi üzerindeki inhibitör etkisi ve bazı EB'lerin immünosupresif yapısı kanser gelişim riskini arttırabilmektedir. Polibromlu difenil eterler (PBDE'ler) ve BPA gibi EB'lerin, oksidatif stresle ilişkili mitokondriyal apoptotik yolun aktivasyonu ile ilgili olan makrofajların apoptozisine neden olduğu gösterilmiştir. Bisfenol A, konsantrasyona ve zamana bağlı bir şekilde RAW264.7 makrofajları ve U937 monositleri üzerinde sitotoksik ve baskılayıcı etkiler göstermektedir. Baskılayıcı etkiye neden olan BPA konsantrasyonu ise 10^{-5} - 10^{-8} M arasında değişmektedir. Ancak BPA düşük konsantrasyonlarda (1 ng/mL) bile makrofajlarda, PARP-1 bölünmesi ve kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivasyonu yoluyla genotoksik ve DNA hasarına neden olmaktadır. Ayrıca, Bisfenol S (BPS), Bisfenol F (BPF) ve Bisfenol AF (BPAF) gibi BPA analogları, genotoksik potansiyel gösterir ve oksidatif DNA hasarına neden olmaktadır. Hayvan çalışmaları, *in vivo* olarak BPA'nın fagositoz ve bakteri öldürme yeteneklerini bozduğunu göstermiştir (Nowak vd., 2019).

Evlerde insektisit ve tarımda pestisit olarak kullanılan bifenthrin (BF) suda çözünmemesi ve fotstabilitesi nedeniyle immunotoksik etkileri olduğu belirtilmiştir. BF'nin, sendai virüsü ile enfekte edilmiş Raw264.7 hücrelerinin interferon- β (IFN- β) ekspresyonu inhibe ettiği ve antiviral aktivite kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, EB'lerin enfeksiyona karşı bağışıklığı azaltabileceğini göstermektedir (Dietert, 2015).

Hem hayvan hem de insan modellerinde, çeşitli EB'ler nötrofil kemotaksi ve fagositik yeteneğini bozduğu ve nötrofil apoptozunu arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda, DDT (diklorodifenil trikloroetan) pestisitine kronik maruziyetin, nötrofil kemotaksi ve fagositik kapasitede azalmaya yol açtığı, BPA'nın ise ER sinyali yoluyla insan nötrofillerinde ROS üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Schjenken vd., 2021). BPA, nötrofillerin kemotaksi yeteneğini azaltmaktadır. İlginç bir şekilde, BPA'nın insan nötrofillerindeki etkileri, cinsiyete bağlı bir karakter sergilemektedir. Dişi nötrofillerin BPA'ya (6.25 veya 25 μ M) maruz kalması, NF- κ B yolunun aktivasyonu yoluyla iNOS'a bağlı nitrik oksit (NO) üretimini artırırken, erkek nötrofiller test edilen en düşük konsantrasyonlarda daha fazla NO üretmektedir. Bu farklılığın, östrojen gibi cinsiyet hormonlarının düzeyine ve ayrıca reseptör duyarlılığındaki farklılardan kaynaklanabileceğine inanılmaktadır (Nowak vd., 2019).

Çevresel BPA dozlarının, immünooglobulin E'yi (IgE) uyarmadan mastositleri aktive edebildiği, mastositler tarafından histamin ve lökotrien salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında

uzun alkil zincirli parabenler (örneğin, heptil-, oktil-, nonil-, desil-paraben) histamin salınımını indüklemektedir. Metilparaben alerjik reaksiyona neden olmazken, butilparaben zayıf bir cilt reaksiyonuna, heptilparaben hayvan derisi üzerinde güçlü bir alerjik reaksiyona neden olmaktadır (Uramaru vd., 2014).

Doğal öldürücü hücreler (Natural killer-NK); TNF- α , IL-1p ve interferon- γ (IFN- γ) gibi inflamatuar sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. NK hücreleri, vücudu tümörlere ve enfekte hücrelere karşı koruyan hücrelerdir. Hedef hücrelerin apoptozunu veya nekrozunu indükleyen sitokinler, perforin ve granzim salgılar. Perforin, hedef hücrelerin hücre zarında gözenekler oluştururken, proteaz olarak da bilinen granzim, perforinin oluşturduğu gözeneklerden hedef hücrelerin sitoplazmasına girerek hücrenin apoptozunu veya ozmotik lizisini başlatır. Zıram, pentaklorofenol (PCP), atrazin, karbamat ve tributiltin (TBT) gibi çeşitli pestisitlerin insan NK hücreleri üzerindeki toksisitesi gösterilmiştir. İnsan NK hücreleri bu pestisitler ile tedavi edildiğinde, ATP seviyesi ve bağlanma kapasitesi ile granzim A ve B, perforin ve granülizin (GRN) salınımının azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu pestisitlerin zararlı etkileri, NK hücrelerinin tümör ve enfekte hücreleri öldürme yeteneğini azaltmaktadır (Lee & Choi, 2020).

Doğal öldürücü hücrelerin, TBT'ye 5-100 nM dozunda maruz kaldığında, TNF- α miktarı artarken, 200 nM dozunda bu sitokinin üretimi engellenmiştir. Benzer şekilde dibütiltinin daha düşük konsantrasyonlardaki (0.05 ve 0.1 μ M) maruziyeti IL-6 üretimini arttırırken, yüksek dozlarda maruziyeti (2.5–5 μ M) IL-6 üretimini baskılamıştır. Her iki bileşiğin de düşük dozlarınun bağışıklık tepkilerini güçlü bir şekilde uyardığı, yüksek dozlarınun ise baskıladığı gösterilen EB'lere örnektir. DDT de 2.5 μ M dozunda, NK tümör bağlama fonksiyonunu ve CD16 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Nowak vd., 2019). EB'lerin biyolojik etkisinin, geleneksel toksikolojik, doğrusal doz-yanıt ilişkisine göre olmadığı dikkat çekicidir. Bisfenol A gibi EB'ler veya fitalatlar çok düşük dozlarda bile bir yanıt oluşturabilir. Oysa yanıt çok daha yüksek dozlarda zayıflar, bu da doğrusal olmayan, ters U-şekilli doz-yanıt eğrileri ile sonuçlanır (Dietert, 2015).

Endokrin Bozucuların Adaptif İmmünite Üzerine Etkileri

Endokrin bozucuların, doğuştan gelen immün yanıt üzerindeki etkilerinden biri olan sitokin sekresyonundaki değişiklikler, adaptif immün yanıt fonksiyonlarını da etkilemektedir. Perinatal dioksinlere maruz kalma, EB'lere karşı akut olarak savunmasız görünen timus dahil olmak üzere immün sisteme dahil birçok organının gelişiminde ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Sentetik östrojen olan dietilstilbestrole (DES) perinatal maruziyet, timustaki lenfosit öncülerinin sayısını seçici olarak azaltmakta, bu da fare timik korteksinde doğrudan lenfosit sayısında azalmaya yol açmaktadır (Nowak vd., 2019).

T hücreleri hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklıkta önemli roller oynayan lenfositlerdir. Bu hücreler diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu sağlarlar, ayrıca anormal ve kanserli hücreleri doğrudan öldürürler. T hücreleri, çeşitli bağışıklık tepkilerinde yer alan yardımcı, efektör, sitotoksik, bellek ve düzenleyici T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli alt gruplara ayrılırlar (Çetin, 2013).

Yapılan bazı çalışmalarda, pestisitlerin apoptozu farklı şekillerde indükleyerek T hücre canlılığı ve işlevi üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Lee&Cho, 2020; Jia vd., 2015). Bir herbisit olan atrazin (ATR), ABD ve Avustralya'da tarımda yabancı otları önlemek için en yaygın kullanılan herbisitlerden biridir. Avrupa Birliği'nde 2003 yılında yasaklanmasına rağmen Polonya'da toprakta, yüzeyde ve yeraltı sularında hala tespit edildiği belirtilmektedir. ATR'nin insanlarda fetal büyüme, doğurganlık, sinir ve immün sistemler üzerinde toksik etkileri olduğu bildirildi. İmmünotoksisite açısından ATR'nin T hücre canlılığı ve işlevi üzerinde zararlı etkileri olduğu bulunmuştur (Lee & Choi, 2020). Fare CD4 hücreleri 3, 15 veya 30 uM ATR ile inkübe edildiği in vitro bir deneyde CD4+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ettiği; CD25+ ve CD69+ düzenleyici T hücrelerini artırarak CD4+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ettiği ve efektör sitokin (IFN- γ) üretimini azalttığı bulunmuştur (Thueson vd., 2015).

İn vivo olarak fare ve kurbağaların kullanıldığı deneylerde de ATR'ye maruziyetin dalak hücrelerindeki CD3+ T hücrelerinin sayısını azalttığı ve lenfositlerin apoptozuna yol açtığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, akut ATR maruziyetinin immünotoksisiteye neden olabileceğini göstermektedir (Jia vd., 2015). Dimetil 2,2-diklorovinil fosfat (DDVP), sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesini etkilediği bilinen bir organofosforlu pestisittir. CTL'ler, perforin/granzim yolu ve Fas/FasL yolu olmak üzere iki mekanizma yoluyla tümör veya virüs bulaşmış hücrelerin ölümünü indükler. Yapılan deneylerde DDVP'nin perforin nakavt farelerde granzim aktivitesini ve Fas/FasL yolağını etkileyerek CTL aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur. Bir başka organofosforlu pestisit olan klorpirifosa (CPF) in vivo olarak alan farelerin 45 gün sonra T hücre popülasyonunu doza bağlı bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (Lee & Choi, 2020).

Benzofenon, OP ve TBT gibi EB'lerin, T hücrelerinin Th2'ye farklılaşmasını uyarmaktadır. Kemirgenlerde, EB'lere maruz kalma, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 için karakteristik olan sitokinlerin artan üretimi ile ilişkilendirilmektedir. Araştırmalar, DEHP ve diisononil fitalata maruz kalan murin Th hücreleri tarafından IL-4 üretiminin modülasyonunun, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün (NF-AT) aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermektedir (Nowak vd., 2019).

Parabenler (10–100 mg/mL dozunda) insan lenfositleri üzerinde genotoksik ve sitotoksik etkiler göstermektedir. Gözlenen etkinin gücü, konsantrasyonlarla (50-500 mg/mL) izopropil paraben < izobütil paraben < propil paraben < butil paraben olarak bulunmuştur. Paraben maruziyetinin uzun vadede ve yoğun kullanımı insanlar için risk oluşturabilmektedir. EB'lerin in vitro olarak T ve B hücrelerinin apoptozunu arttırdığı bilinmektedir (Güzel Bayülken & Ayaz Tüylü, 2019).

Endokrin bozucularla ilgili literatür, lenfosit alt popülasyonlarının dağılımının yanı sıra toplam lenfosit sayısı konusunda da çelişkili sonuçlar sunmaktadır. İnsan kanındaki yüksek DDE/DDT'nin yıkım ürünüdür. 1,1,-dikloro-2,2 bis p-klorofenil etilen) konsantrasyonunun, toplam lenfosit sayısında hafif bir artışla ilişkili olduğunu gösterirken, BPA'ya maruz kalma ile T hücre alt popülasyonlarının toplam sayısındaki veya dağılımındaki bozukluklar arasında bir ilişki gözlemlenmemektedir. BPA ile tedavi edilen sıçanların dalağındaki ortalama CD8+ T lenfosit sayısındaki artışın ve ortalama CD4+ T lenfosit sayısındaki azalmanın östrojen reseptörleri aracılığıyla olabileceğini öne sürülmektedir (Nowak vd., 2019).

Bisfenol A'ya perinatal maruziyet, farelerin dalak ve mezenterik lenf düğümlerindeki yardımcı T hücrelerinin (Th), düzenleyici T hücrelerinin (Treg) ve DH'lerin sayısını azaltmaktadır. Th1/Th2 oranının Th2 lehine olması, EB'nin neden olduğu sağlık etkilerini daha sonraki yıllarda alerjilere yatkın hale getirmektedir (Kato, Tada-Oikawa, Wang, Murata, & Kuribayashi, 2013).

İlginç bir şekilde BPA'nın, B hücrelerini T hücrelerinden daha fazla etkilediği belirtilmektedir. İn vitro ve ex vivo çalışmalar, gelişmekte olan bir B lenfosit hücre hattında TBT'nin 1 nM – 10 µM konsantrasyonlarda apoptozu indüklediğini göstermektedir. İnsanların bu EB'ye maruz kalmasının immün sistemin yaşa bağlı sorunlarını yoğunlaştırabileceğini düşündürmektedir (Rogers, Metz, & Yong, 2013).

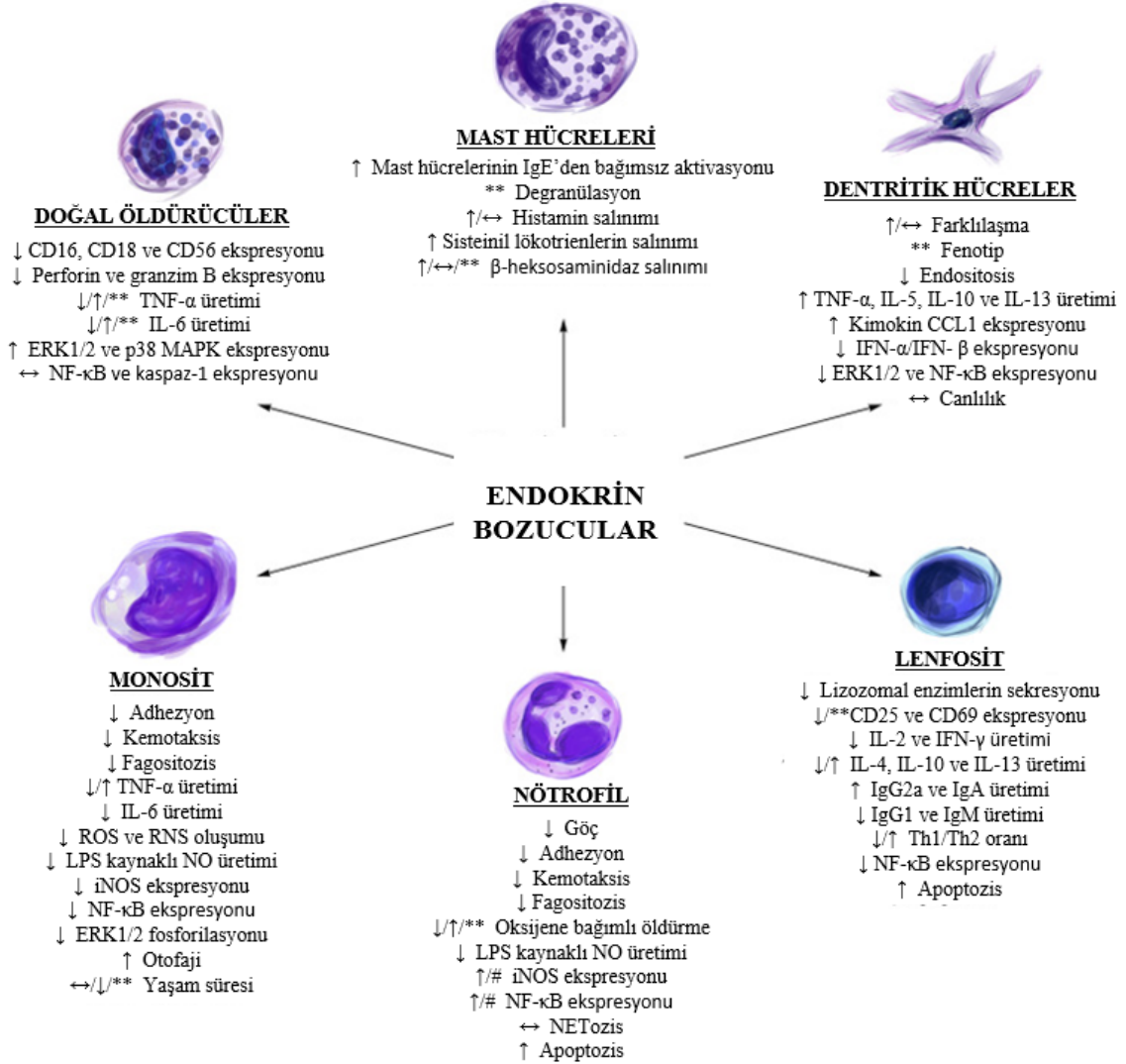
Hümmoral bağışıklıkta, antijenin hücre yüzeyi reseptörü tarafından tanınmasının ardından B lenfositleri uyarılır. Olgun B hücreleri, yani plazma hücreleri, serumda veya mukozal yüzeyler boyunca antikör görevi gören antijene özgü immünooglobulinlerin üretimini başlatır (Songu & Katılmış, 2012).

Bazı EB'lerin immünooglobulin sentezini etkilediği gösterilmiştir. TCDD'nin neden olduğu AhR aktivasyonunun, B hücresi gelişimini baskıladığı ve IgM üretimi dahil olmak üzere hümmoral tepkilere aracılık ettiğini göstermiştir. DES ve BPA, murin B1 hücrelerinden in vitro ve in vivo otoantikör IgM üretimini arttırmaktadır. Bu kimyasallar ayrıca, lupus nefritli farelerin B1 hücrelerinde östrojen reseptörü (ER) ekspresyonunu arttırmıştır. Bu sonuç, DES ve BPA'nın otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Chalubinski &

Kowalski, 2006). İnsan hücreleriyle yapılan in vitro bir deneyde, 17 β -estradiolün (E2) erkek ve kadınlardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinden IgM ve IgG üretimini arttırdığını gösterilmiştir. BPA ve NP, DEHP veya DINP ve HQ'ya maruz bırakılmış farelerin serumlarında antijene özgü IgE seviyelerinde önemli bir artış saptanmıştır. Bu sonuç alerjik süreçleri artırma yeteneğine sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (Kanda & Tamaki, 1999).

Gebelikte poliklorlu bifenillere (PCB) maruz kalmanın etkisini araştırmak için Faroe Adalarında (geleneksel beslenme alışkanlıklarında balina yağı kullanımı nedeniyle PCB maruziyeti yüksektir) yapılan kohort bir çalışmada, 119 çocukta difteri toksoidine karşı antikor yanıtının 18 aylıkken %24.4 azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışma, PCB'lere perinatal maruziyetin, çalışma sırasında incelenen 129 çocukta 7 yaşında tetanoz toksoid antikor yanıtında %16.5'lik bir azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (Heilmann, Grandjean, Welhe, & Nielsen, 2006). Başka bir çalışmada da EB'lerin insan plazmasındaki IgA konsantrasyonunu modüle ettiği belirlenmiştir (Cooper, Martin, Longnecker, Sandler, & Germolec, 2004).

Dentritik hücreler, doğal ve adaptif immünite arasında bir köprü görevi görür. DH'lerin, T hücre reseptörleri veya B hücresi reseptörleri ile etkileşimi, doğal immünite mekanizmaları için bir başlatıcı faktördür (Songu & Katılmış, 2012). Farelerde sitotoksik olmayan ATR konsantrasyonlarına maruz kalma, DH'lerin fenotipik ve fonksiyonel olgunlaşmasını modüle eder. Herbisitler DH'lerin olgunlaşmasını engeller ve MHC-I, CD86, CD11b ve CD11c'nin yanı sıra miyeloid gelişim belirteci olan CD14'ün ekspresyonuna doğrudan müdahale eder (Lee & Choi, 2020). Dentritik hücrelerin fenotip profili, farklı BPA konsantrasyonları ile uyarılara bağlı olarak değişir. Yüksek doz BPA (10 μ M), DH'lerde HLA-II, CD11c ve CD86'yı upregüle eder. İlginç bir şekilde, BPA – BPAF analogu (30 μ M), CD80 ve CD86'yı azaltır ve HLA-DR ve CD83'ü artırır. BPA (100 nM), TNF- α ile eş zamanlı olarak CD80, CD83 ve CD86'yı etkilemez, ancak CD1a ve HLA-DR ekspresyonunu artırır. Düşük doz BPA (1 nM), monositlerden farklılaşan DH'lerde HLA-DR ve CD86 ekspresyonunu azaltır. Bu etkiler de göz önünde bulundurularak BPA'nın, DH'leri etkilediği ve böylece dolaylı olarak saf T lenfositlerin Th2'ye farklılaşmasını arttırdığı öne sürülmüştür. DH'lerin BPA (0.1 μ M) varlığında 24 saat kuluçkalanması, in vitro hücre olgunlaşmasını etkilememektedir. Bununla birlikte, BPA (0,001–1 μ M) olgun hücrelerin fonksiyonlarını modüle etmekte: TNF- α ile indüklenen sitokin IL-5, IL-10 ve IL-13 salınımını arttırmaktadır. DEHP ve butilbenzil fitalatın, plazmasitoid DH'de interferon düzenleyici faktör 7'nin (IRF-7) inhibisyonu yoluyla IFN- α /IFN- β ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. Endokrin bozucuların immün sistem hücrelerinin fonksiyon ve yaşam süresi üzerine etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir (Nowak vd., 2019).



Şekil 1. Endokrin bozucuların (EB'lerin) immünolojik etkileri. EB'ler immün hücrelerin işlevlerini ve ömrünü etkiler. ↑, artma; ↓, azalma; ↔, etki yok; **, doza bağlı etki; #, cinsiyete bağlı etki.

Endokrin Bozucuların Alerjik Hastalık ve İnflamasyon Üzerindeki Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda, EB'lere maruziyet ile alerjik hastalıkların gelişimi arasında bağlantı kurulmuştur. Bu ilişkiye ilişkin hipotez, Batılılaşmış ülkelerde alerji prevalansındaki hızlı ve dramatik artışa istinaden ortaya atılmıştır. Çeşitli EB'ler, intrauterin hayattan yaşlılığa kadar insan sağlığı üzerinde etkilidir ve kronik inflamatuvar hastalıkların, özellikle alerjik hastalıkların

gelişimine ve artmasına katkıda bulunan önemli çevresel faktörler olarak kabul edilir. Aslında, in vitro ve hayvan çalışmalarında, birçok EB'nin alerjik inflamasyonu indüklediği veya arttırdığı gösterilmiştir (Nakamura & Kariyazono, 2010; Casas & Gascon, 2020; Chalubinski & Kowalski, 2006; Kuo vd., 2012).

Endokrin bozucuların alerjik hastalıkların gelişimi üzerindeki etkisinin olası bir mekanizması, bu kimyasalların antijen sunan hücreleri (APC'ler) etkilemesi ve ardından Th2 polarizasyonunu yönlendirmesidir. Çevresel maruziyet dozlarında benzofenon, *p* oktilfenol ve tribütülin gibi EB'ler, IL-12'yi baskılayarak, dalak APC'leri tarafından IL-10 üretimini arttırmakta, ardından, Th1'in baskılanması yoluyla güçlü Th2 polarizasyonunu arttırmaktadır. EB'lerin, farelerde APC'lerdeki glutasyonu tükettiği ve Th2 polarizasyonunu teşvik ederek hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine yol açtığı gösterilmiştir. Dentritik hücreler, EB'ler için önemli hedeflerdir. DH'lerin, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın başlatılmasında ve ilerlemesinde kritik bir role sahip birincil ve güçlü APC'ler olduğu bilinmektedir. DH'lerin periferik dokular boyunca stratejik konumu ve antijen maruziyetine yönelik gözetimdeki rolleri, EB'ler için bir hedef hücre tipi haline getirmektedir. DH'ler, antijeni yakalamak için dendritleri lümene uzatır ve sonra T-hücre polarizasyonunu Th1, Th2, Treg veya Th17 immün yanıtlarına yönlendirir. NP ve 4-OP'nin, insan periferik kan miyeloid DH'lerinde TNF- α üretimini indükleyebildiği ve T hücrelerinin Th2 polarizasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Kuo, Yang, Kuo, & Hung, 2012).

Bronşiyal epitel hücreleri ve bronş düz kas hücreleri de EB'lerin hedefleridir. Fitalat ile muamele edilen insan bronşiyal epitel hücreleri, IL-8 salgılayarak bronşiyal düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü, T hücresi aktivasyon artırarak astımda bir rolü olabileceği belirtilmiştir (Casas & Gascon, 2020).

Genel olarak EB'ler, Th2 polarizasyonu, Th2 sitokinlerinin ekspresyonunun artırılması ve Th2 yanıtı tarafından desteklenen IgG1 ve IgE üretiminin artırılması yoluyla alerjik reaksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır (Casas & Gascon, 2020; Chalubinski & Kowalski, 2006). Yaygın olarak kullanılan iki plastikleştirici olan dietilheksil fitalat (DEHP) ve di-isononil fitalatın (DINP), farelerde T hücrelerinden IL-4 sentezini, BPA, NP, DEHP gibi EB'lerin ise IgE üretimini arttırdığı bulunmuştur. Birlikte ele alındığında, bu bulgular, EB'lerin, T hücrelerinde IL-4 üretimini artırarak bağışıklık süreçlerini IgE ile ilişkili bir tepkiye doğru artırabileceğini ve hatta değiştirebileceğini ve alerjik süreçleri artırma yeteneğine sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (Nakamura & Kariyazono, 2010; Kuo vd., 2012).

Epidemiyolojik araştırmalarda, çevresel kirleticilere maruz kalma ile alerjik hastalıkların ortaya çıkması arasında potansiyel bir bağlantı olduğu ortaya çıkmıştır (Casas & Gascon, 2020;

Chalubinski & Kowalski, 2006; Kuo vd., 2012). Mesleki ortamları olan veya olmayan yetişkin popülasyonlarda yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi, polivinil klorür (PVC) dumanına maruz kalma ile solunum semptomlarının başlaması arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir (Jaakkola & Knight, 2008). Çocuklarda astım ve alerji de dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklardaki hızlı artışla PVC malzemelerinin ve diğer çok sayıda ürününün imalatında kullanılan fitalatın artan tüketimi arasında ilişki olduğundan şüphelenilmektedir. İsveç'te 4779 çocukla yürütülen bir kohort çalışmada, 1-3 yaş arasında evde ve yatak odasında PVC döşeme olan çocukların beş yıl sonra, astım ve alerjik rinit riskinin daha yüksek olduğu (OR 1.52) saptanmıştır (Larsson vd., 2010). Özellikle, iç mekan tozundaki dietil-heksil-fitalat konsantrasyonu, okul öncesi yaştaki hırıltı ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (Kuo vd., 2012).

İnsanların 10 nM ve üzeri konsantrasyonlarda BPA'ya maruz kaldığı ve bu konsantrasyonun immün sistem hücreleri üzerine önemli etkiler yaratabilecek miktar olduğu belirtilmiştir (Yang vd., 2009). BPA, T hücre proliferasyonu, Th1/Th2 polarizasyonunu etkileyebilmekte sonuç olarak inflamatuvar hastalıklara yatkınlığa neden olabilmektedir. BPA'nın Th2 düzeyinde meydana getirdiği ani değişiklikler ile alerjik reaksiyon ve astım oluşumunu tetiklediği öne sürülmüştür (Rogers vd., 2013).

Endokrin bozuculara maruz kalmanın karaciğer ve pankreas dahil olmak üzere metabolik dokulardaki mitokondriyal işlevleri bozduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, böbrek, pankreas ve karaciğeri kapsayan in vitro ve in vivo çalışmalarda, EB'lerin ER stresini arttırdığı gösterilmiştir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve ER stres, artan oksidatif stres ve metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Artan oksidatif stres, çeşitli inflamatuvar yolları aktive edebilir ve insülin direnci, diyabet ve obezite gibi metabolik anormallik riskini artırır (Bansal vd., 2018).

İnsan dokularından alınan hücre kültürlerinde çeşitli EB'lere maruziyetin proinflamatuvar JNK (c-Jun N-terminal kinaz) ve NF-κB yollarının aktivasyonunu, IL-6, TNF-α ekspresyonu arttırdığı, adiponektin düzeyini azalttığı ve insülin direnci geliştirdiği gösterilmiştir (Bansal vd., 2018). Farelerde TCDD (2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioxin)'nin, yumurtalıklarda kronik inflamasyon oluşturduğu ve plasentada IL-6, TNF-α düzeylerini ve sonrasında siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostoglandinlerin sentezini uyararak (PGE2, PGF2α) düşüklere ve erken doğumlara neden olduğu gösterilmiştir (Peltier vd., 2013). BPA'nın, sıçanların karaciğer ve epididimal dokularında antioksidan enzimleri azaltarak ve hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonunu artırarak oksidatif stres uyardığı belirtilmektedir. BPA maruziyetinin ayrıca, fare pankreas adacıklarının ex vivo kültürlerinde NF-κB sinyalini aktive ettiği, hücre ölümünü arttırdığı ve insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca lenfositlerin infiltrasyonunun neden olduğu Langerhans

adacıklarının inflamasyonunu (insülit) arttırdığı ve obez olmayan farelerde tip 1 diyabet gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir (Bansal vd., 2018).

Gebelik öncesinde başlayarak laktasyona kadar anne farenin 10 mg/kg/gün BPA'ya maruz kalmasının, iki nesil boyunca yetişkin erkek farelerin pankreasında artan sayıda T lenfosit, makrofaj ve proinflamatuvar sitokin düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cinsiyetler arasında EB maruziyetinde gözlenen fenotip farklılıklarının, bağışıklık fonksiyonu üzerindeki cinsiyete özgü etkilerle ilgili olması mümkündür (Nowak vd., 2019). Kore'de 485 yetişkinle yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda idrar BPA konsantrasyonları oksidatif stres (malondialdehit) ve inflamasyon belirteçleri (CRP) ile pozitif şekilde ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde ve premenopozal kadınlarda ise bu ilişki gözlenmemiştir. Sonuçlar bakımından bazı tutarsızlıklar olsa da yapılan bazı deneysel çalışmalarda; EB maruziyetinin oksidatif streste, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar immün yanıtlarda bir dengesizlik ve bunun sonucunda inflamasyonda artış olduğunu göstermektedir (Yang vd., 2009).

Endokrin Bozucuların Otoimmün Hastalık Üzerindeki Etkileri

İmmün sistem hücrelerinin ve sitokin düzeylerinin bozulması sonucunda, otoimmün hastalıklar ve immün yetmezlikler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar EB'lere maruz kalma ile tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkiyi de araştırmaktadır. Tip 1 diyabetin, pankreastaki insülin üreten β hücrelerinin otoantikorlar tarafından yok edildiği otoimmün aracılı bir hastalık olduğu bilinmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde artan tip 1 diyabet insidansı, bu ülkelerde kimyasalların yaygın kullanımının başladığı II. Dünya Savaşı'ndan hemen sonra başlamıştır. Deneysel çalışmalardan çıkan kanıtlar, bu kimyasalların β hücrelerine doğrudan zararlı olabileceğini veya dolaylı olarak β hücrelerini bir otoimmün saldırıya karşı daha savunmasız hale getirebileceğini düşündürmektedir. EB'ler potansiyel olarak enfeksiyöz organizmalarla etkileşime girebilir ve otoimmünitenin alevlenmesine yol açabilir. Tip 1 diyabetli hastalarda otoimmün tirodit en sık görülen komorbidedir ve birçok EB tiroid bozucu olarak bilinmektedir (Kuo vd., 2012; Popescu, Feldman, & Chitnis, 2021).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tip diyabetli çocukların idrar örneklerindeki BPA düzeyinin sağlıklı çocuklardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (İnce vd., 2018). Normal ağırlıktaki diyabetik fare modelinde, BPA'nın, in vitro uyarılmış dalak ve lenf nodu hücrelerinden sitokinlerin (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) salınımını artırdığı ve diyabet gelişimini indüklediği gösterilmiştir. Streptozotosin ile tip 1 diyabet oluşturulan fare modelinde, BPA ve OP gibi EB'lerin insülin direncini artırabileceğini ve kalsiyum homeostazını bozabileceği gösterilmiştir (Bansal vd., 2018).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar kadınlarda daha yaygın görülür. Bu hastalıklarda endojen östrojenin immün reaksiyonu modüle etmede bir rol oynadığına inanılmaktadır. EB'ler cinsiyet hormonlarını taklit ederek endojen hipofiz-gonadal aks üzerindeki etkileriyle, otoimmün hastalıkların gelişimine müdahale edebilir. SLE oluşturulan farelerde, DDT'nin albüminüri gelişimini hızlandırırken, TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksine) hastalığın ilerlemesini immünosuprese ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, Sawai ve ark. (2003), BPA'nın IFN- γ ve IL-10'u inhibe ettiğini ve farelerde lupusun semptomsuz döneminde uzamaya yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle, lupusun ilerlemesinde EB'lerin katılımının sonuçları belirsizdir. Organoklorine maruz kalan farelerde ise hastaliksız sürenin kısaldığı ve otoimmün hastalık gelişimini hızlandırıcı etkisi olduğu bulunmuştur (Nowak vd., 2019).

Ancak, tüm EB'ler otoimmün hastalıkların gelişimi için güçlendirici değildir. BPA'ya kısa süreli maruz kalmanın, IFN- γ üretiminin modülasyonu, albüminürinin inhibisyonu ve hastaliksız dönemin uzaması yoluyla farelerde otoimmünite gelişimini baskıladığı da bildirilmiştir (Popescu vd., 2021). TCDD maruziyetin lupus eğilimli farelerde, albüminürinin düştüğü, serum anti-DNA antikorunu ve toplam IgG seviyelerini baskıladığı ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. Otoimmün hastalıkların gelişimi açısından EB'ler arasındaki farklılıklar, çeşitli reseptör tiplerine (östrojen reseptörü veya aril hidrokarbon reseptörü gibi) olan afiniteden ve reseptörlerin aktivasyonundan sonraki hücre içi sinyalleşmeden kaynaklanabilir (Kuo vd., 2012; Popescu vd., 2021).

Sonuçlar

Hem in vitro hem de in vivo araştırmalardan elde edilen sonuçlar, EB'lerin immünolojik yanıtı değiştirdiklerini göstermektedir. EB'lere maruziyet, doğuştan gelen ve adaptif immün mekanizmalarla, hücrel ve hümorale immün aktiviteleri modüle eder. Ayrıca, immün hücrelerin olgunlaşmasını ve yaşam süresini etkiler. EB maruziyetinin doğrudan bir etkisi, bakteri, mantar, virüs ve kanser hücrelerine karşı yetersiz bir bağışıklık tepkisine yol açabilen inflamatuvar süreçlerin baskılanmasıdır. Özellikle olgunlaşmamış immün sistem EB'lere karşı savunmasızdır. Epidemiyolojik çalışmalar, Th1/Th2'deki bozulmuş gelişim ve çarpık dengenin çocuklarda astım ve alerjinin ilerlemesine zemin hazırlayabildiğini göstermiştir. İmmün sisteminin işlev bozukluğuna neden olan EB'ler enfeksiyonlara verilen yanıtları azaltabilir. Bununla birlikte elde edilen sonuçların genellikle hayvan modellerinden elde edilmiş olması bu sonuçların insanlara aktarılmasında yanıltıcı olabilir. EB'nin immün sistem üzerindeki etkileri değişkendir ve doza, cinsiyete, maruz kalma süresine ve uygulama yöntemine bağlı olarak değişebilmektedir; bu faktörler kısmen elde edilen sonuçlardaki farklılıkları açıklayabilir. Gelecek yıllarda EB'lerin immün sistem üzerine etkileri konusunda yapılacak in vitro ve in vivo hayvan çalışmalarının, insanlarda da klinik çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir.

Kaynakça / References

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmec, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, *11*(5), 627.
- Bansal, A., Henao-Mejia, J., & Simmons, R. A. (2018). Immune system: an emerging player in mediating effects of endocrine disruptors on metabolic health. *Endocrinology*, *159*(1), 32–45.
- Bennasroune, A., Rojas, L., Foucaud, L., Goulaouic, S., Laval-Gilly, P., Fickova, M., Falla, J. (2012). Effects of 4-nonylphenol and/or diisononylphthalate on THP-1 cells: impact of endocrine disruptors on human immune system parameters. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *25*(2), 365–376.
- Casas, M., & Gascon, M. (2020). Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Asthma and Allergic Diseases. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, *30*(4), 215–228.
- Çetin, E. (2013). No Title. İçinde Y. Camcıoğlu (Ed.), *Bağışıklık Sistemi ve Yetersizlikleri Kitabı* (ss. 9–16). Tarihinde adresinden erişildi <https://studylibtr.com/doc/930382/bağışıklık-sistemi-ve-yetersizlikleri>
- Chalubinski, M., & Kowalski, M. L. (2006). Endocrine disruptors–potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy*, *61*(11), 1326–1335.
- Cooper, G. S., Martin, S. A., Longnecker, M. P., Sandler, D. P., & Germolec, D. R. (2004). Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environmental health perspectives*, *112*(10), 1080–1084.
- Couleau, N., Falla, J., Beillerot, A., Battaglia, E., d’Innocenzo, M., Plançon, S., Bennasroune, A. (2015). Effects of endocrine disruptor compounds, alone or in combination, on human macrophage-like THP-1 cell response. *PLoS One*, *10*(7), e0131428.
- DeWitt, J. C., & Patisaul, H. B. (2018). Endocrine disruptors and the developing immune system. *Current Opinion in Toxicology*, *10*, 31–36.
- Dietert, R. R. (2015). Effects of endocrine disrupters on immune function and inflammation. İçinde *Endocrine Disruption and Human Health* (ss. 257–272). Elsevier.
- García-Sánchez, A., Miranda-Díaz, A. G., & Cardona-Muñoz, E. G. (2020). The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro-and antioxidant properties in chronic diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.
- Güzel Bayülken, D., & Ayaz Tüylü, B. (2019). In vitro genotoxic and cytotoxic effects of some paraben esters on human peripheral lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, *42*(4), 386–393.
- Heilmann, C., Grandjean, P., Welhe, P., & Nielsen, F. (2006). Budtz-Jorgensen. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLOS Medicine*, *3*, 1352–1359.
- İnce, T., Balcı, A., Yalçın, S. S., Özkemahlı, G., Erkekoglu, P., Kocer-Gumusel, B., & Yurdakök, K. (2018). Urinary bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *31*(8), 829–836.
- Jaakkola, J. J. K., & Knight, T. L. (2008). The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives*, *116*(7), 845–853.
- Jia, X., Wang, D., Gao, N., Cao, H., & Zhang, H. (2015). Atrazine triggers the extrinsic apoptosis pathway in lymphocytes of the frog *Pelophylax nigromaculata* in vivo. *Chemical Research in Toxicology*, *28*(10), 2010–2018.
- Kanda, N., & Tamaki, K. (1999). Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *103*(2), 282–288.
- Kato, T., Tada-Oikawa, S., Wang, L., Murata, M., & Kuribayashi, K. (2013). Endocrine disruptors found in food contaminants enhance allergic sensitization through an oxidative stress that promotes the development of allergic airway inflammation. *Toxicology and applied pharmacology*, *273*(1), 10–18.
- Kuo, C.-H., Yang, S.-N., Kuo, P.-L., & Hung, C.-H. (2012). Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, *28*(7), S37–S42.

- Larsson, M., Hägerhed-Engman, L., Kolarik, B., James, P., Lundin, F., Janson, S., ... Bornehag, C.-G. (2010). PVC-as flooring material—and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. *Indoor air*, 20(6), 494–501.
- Lee, G.-H., & Choi, K.-C. (2020). Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 235, 108789.
- Lindsay, B. (2016). The immune system. *Nicholson Essays in Biochemistry*, 60, 275–301.
- Nakamura, K., & Kariyazono H. (2010). Influence of endocrine-disrupting chemicals on the immune system. *Journal of Health Science*, 56(4):361-373.
- Nowak, K., Jabłońska, E., & Ratajczak-Wrona, W. (2019). Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environment international*, 125, 350–364.
- Ohnishi, T., Yoshida, T., Igarashi, A., Muroi, M., & Tanamoto, K. (2008). Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 52(2), 293–295.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331–336.
- Peltier, M. R., Arita, Y., Klimova, N. G., Gurzenda, E. M., Koo, H.-C., Murthy, A., ... Hanna, N. (2013). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) enhances placental inflammation. *Journal of reproductive immunology*, 98(1–2), 10–20.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Popescu, M., Feldman, T. B., & Chitnis, T. (2021). Interplay Between Endocrine Disruptors and Immunity: Implications for Diseases of Autoreactive Etiology. *Frontiers in pharmacology*, 12, 165.
- Rogers, J. A., Metz, L., & Yong, V. W. (2013). Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Molecular immunology*, 53(4), 421–430.
- Roy, A., Bauer, S. M., & Lawrence, B. P. (2012). Developmental exposure to bisphenol A modulates innate but not adaptive immune responses to influenza A virus infection. *PLoS one*, 7(6), e38448.
- Sabuz Vidal, O., Deepika, D., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2022). EDC-induced mechanisms of immunotoxicity: a systematic review. *Critical reviews in toxicology*, 1–19.
- Sawai, C., Anderson, K., & Walser-Kuntz, D. (2003). Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 111(16), 1883–1887.
- Schjenken, J. E., Green, E. S., Overduin, T. S., Mah, C. Y., Russell, D. L., & Robertson, S. A. (2021). Endocrine disruptor compounds—a cause of impaired immune tolerance driving inflammatory disorders of pregnancy? *Frontiers in Endocrinology*, 4.
- Songu, M., & Katılmış, H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31–42.
- Stankov, S. V. (2012). Definition of inflammation, causes of inflammation and possible anti-inflammatory strategies. *The open inflammation journal*, 5(1), 1–9.
- Thuesen, L. E., Emmons, T. R., Browning, D. L., Kreitinger, J. M., Shepherd, D. M., & Wetzel, S. A. (2015). In vitro exposure to the herbicide atrazine inhibits T cell activation, proliferation, and cytokine production and significantly increases the frequency of Foxp3+ regulatory T cells. *Toxicological Sciences*, 143(2), 418–429.
- Uramaru, N., Inoue, T., Watanabe, Y., Shigematsu, H., Ohta, S., & Kitamura, S. (2014). Structure-activity relationship of a series of 17 parabens and related compounds for histamine release in rat peritoneal mast cells and skin allergic reaction in guinea pigs. *The Journal of Toxicological Sciences*, 39(1), 83–90.
- Watanabe, H., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Kasahara, T., & Suzuki, K. (2003). Bisphenol A significantly enhances the neutrophilic differentiation of promyelocytic HL-60 cells. *International immunopharmacology*, 3(12), 1601–1608.
- Yang, Y. J., Hong, Y.-C., Oh, S.-Y., Park, M.-S., Kim, H., Leem, J.-H., & Ha, E.-H. (2009). Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental research*, 109(6), 797–801.

Arş. Gör. ASLI ONUR | Erciyes Üniversitesi |

aslionur[at]erciyes.edu.tr | ORCID: 0000-0002-3099-8479

Aslı Onur, Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden 2016 yılında mezun olmuştur. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde 2019 yılında yüksek lisansını tamamlamıştır, doktorasını Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yapmaya devam etmektedir. 2016-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde diyetisyen olarak çalışmıştır. 2018 yılından itibaren Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde akademik personel olarak görev yapmaktadır.

Res. Ass. ASLI ONUR | Erciyes University |

aslionur[at]erciyes.edu.tr | ORCID: 0000-0002-3099-8479

Aslı Onur graduated from Ankara University, Department of Nutrition and Dietetics in 2016. She completed her master's degree at Ankara University Health Sciences Institute in 2019, she continues to do her doctorate at Erciyes University Health Sciences Institute. She worked as a dietitian at Ankara University Medical Faculty İbni Sina Hospital between 2016-2018. She has been working as an academic staff at Erciyes University Faculty of Health Sciences since 2018.

Prof. Dr. HABİBE ŞAHİN | Erciyes Üniversitesi |

habibe[at]erciyes.edu.tr | habibesahin[at]hotmail.com | ORCID: 0000-0003-2911-6907

Habibe Şahin, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden 1993 yılında mezun olmuştur. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde 1998 yılında yüksek lisans, 2004 yılında doktorasını tamamlamıştır. 1993-1998 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Nutrisyon Ünitesi'nde diyetisyen olarak çalışmıştır. 1998 yılından itibaren Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde akademik personel olarak görev yapmaktadır.

Prof. Dr. HABİBE ŞAHİN | Erciyes University |

habibe[at]erciyes.edu.tr | habibesahin[at]hotmail.com | ORCID: 0000-0003-2911-6907

Habibe Şahin graduated from Hacettepe University, Department of Nutrition and Dietetics in 1993. She completed her master's degree in 1998 and her doctorate in 2004 at Hacettepe University Health Sciences Institute. She worked as a dietitian at Erciyes University Gevher Nesibe Hospital Nutrition Unit between 1993-1998. She has been working as an academic staff at Erciyes University Faculty of Health Sciences since 1998.