

**BESLENME İLE ALINAN ENDOKRİN BOZUCULARIN  
NÖROLOJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ OLASI ROLÜ**

---

POSSIBLE ROLE OF NUTRITIONAL ENDOCRINE DISRUPTORS IN  
NEUROLOGICAL DISEASES

**Makbule Gezmen Karadağ  
Teslime Özge Şahin**

**Atıf için:** Karadağ, Makbule Gezmen & Şahin, Teslime Özge (2022). Beslenme ile Alman Endokrin Bozucuların Nörolojik Hastalıklar Üzerindeki Olası Rolü. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 217-242). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch13.

## BESLENME İLE ALINAN ENDOKRİN BOZUCULARIN NÖROLOJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ OLASI ROLÜ

**Prof. Dr. Makbule Gezmen Karadağ**  
*Gazi Üniversitesi*

**Arş. Gör. Teslime Özge Şahin**  
*Gazi Üniversitesi*

### **Özet**

Endokrin bozucular genellikle beslenme, solunum ve temas yoluyla veya plasental yolla vücuda alınan bileşiklerdir. Bu bileşikler vücuda alındıktan sonra metabolizmayı düzenleyen hormonların etkilerini çeşitli mekanizmalarla artırıcı veya azaltıcı etki gösterebilmektedir. Özellikle besinlerle ve besin saklama-hazırlamada kullanılan ekipmanlar aracılığıyla bu bileşiklere kronik bir maruziyet söz konusudur. Gündelik yaşamın ayrılmaz bir parçası haline gelen bu bileşiklerin sağlık etkileri ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar östrojenik ve androjenik etki mekanizmalarından dolayı üreme sistemi üzerinde odaklansa da günümüzde diyabet, kanser, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar üzerindeki etkilerini ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur. Bu bölümde özellikle beslenme ile alınan endokrin bozucuların akut nörotoksik etkilerinin yanı sıra nörogelişimsel bozukluklar, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarındaki potansiyel rolleri incelenmiştir.

### ***Anahtar Kelimeler***

*Nöroendokrin bozucular, nörodejeneratif hastalıklar, nörogelişimsel bozukluklar*

## **POSSIBLE ROLE OF NUTRITIONAL ENDOCRINE DISRUPTORS IN NEUROLOGICAL DISEASES**

### **Abstract**

Endocrine disruptors are compounds that are usually taken into the body through nutrition, breathing and contact, or by placentally. Once these compounds are taken into the body, they can have an effect that increases or reduces the effects of hormones that regulate metabolism by various mechanisms. There is a chronic exposure to these compounds, especially through nutrients and equipment used in food storage and preparation. Studies on the health effects of these compounds, which have become an integral part of daily life, are increasing day by day. Although the first studies on this subject focus on the reproductive system due to its estrogenic and androgenic mechanisms of action, there are many studies today that reveal its effects on diabetes, cancer, cardiovascular and neurological diseases. In this section, the acute neurotoxic effects of endocrine disruptors taken with food, as well as their potential roles in neurodevelopmental disorders, Alzheimer's and Parkinson's diseases are examined.

### **Keywords**

*Neuroendocrine disruptors, neurodegenerative diseases, neurodevelopmental disorders*

## Giriş

İnsan vücudunda pek çok fizyolojik olay endokrin sistem kontrolü altında gerçekleşmektedir. Endokrin sistemin kimyasal mesajcısı olan hormonlar, endokrin bezlerden aldıkları sinyalleri etki gösterecekleri hedef organlarına ileterek fizyolojik olayların devamlılığını ve düzenlenmesini sağlamaktadırlar (Darbre, 2015).

Günümüzde insanların maruz kaldığı birçok kimyasal bileşik hormonal fonksiyonları yakından etkilemekte ve bu bileşikler endokrin bozucu kimyasallar olarak nitelendirilmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar hormonların sentezi, metabolizması ve aktivitesini olumsuz etkilemelerinden dolayı obezite, üreme sistemi hastalıkları, meme kanseri, prostat kanseri ve nörolojik hastalıklar gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Fudvoye vd., 2014; Lerro vd., 2015; Li vd., 2018; Song vd., 2014). Nörolojik hastalıklar, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmaları ve etiyojileri halen tam olarak aydınlatılmamış olması sebebiyle endokrin bozucu kimyasallarla ilişkisi en çok araştırılan hastalıklar arasındadır (Domańska vd., 2021a; Gatz vd., 2006; Raja vd., 2022). Özellikle son yıllarda Alzheimer, Parkinson ve nörogelişimsel hastalıkların artan prevalansı nedeniyle çevresel kaynaklı endokrin bozucuların etkilerinin aydınlatılması oldukça önemlidir.

## Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin sistemin fonksiyonlarını değiştiren ve sağlıklı bir organizmanın kendisinde veya altsoyunda olumsuz sağlık etkilerine neden olan ekzojen bileşikler endokrin bozucu kimyasal olarak tanımlanmaktadır (WHO & UNEP, 2013). Endokrin bozucular üreme organlarının gelişimini ve işlevini kontrol eden hormonlardan, iştahı düzenleyenlere kadar pek çok hormon üzerinde etki göstermektedir (WHO & UNEP, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve EFSA bir kimyasalın endokrin bozucu olarak kabul edilebilmesi için başlıca üç kriteri sağlaması gerektiğini savunmaktadır. Bu kriterlerden birincisi olumsuz bir etkinin varlığı, ikincisi endokrin aktivitenin varlığı ve üçüncü olarak da ikisi arasında nedensel bir ilişki varlığıdır (EFSA, 2017; WHO & UNEP, 2013). Yaklaşık olarak 800'e yakın kimyasal maddenin hormon reseptörlerine, hormon sentezine veya hormon dönüşümüne müdahale edebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte mevcut araştırmalar bu kimyasalların çok azının endokrin bozucu etkilerini ortaya koyabilmiştir (A. Bergman vd., 2013; WHO & UNEP, 2013).

İnsanların endokrin bozuculara maruziyeti su ve besin alımı, havadaki toz, gaz ve partiküllerin solunması, deri yoluyla alım gibi çeşitli şekillerde olabilmektedir (WHO & UNEP, 2013). Ayrıca

fetal dönemde plasenta, emziliklik döneminde anne sütü aracılığıyla da maruz kalım söz konusudur. Endokrin bozucular plastik kaplar, metal konserve kutuları, deterjanlar, yanmaz malzemeler, besinler, oyuncaklar, kozmetik ürünler ve tarım ilaçları gibi günlük hayatın içinde yer alan pek çok üründe bulunmaktadır EFSA, 2017; Kabir vd., 2015; National Institutes of Environmental Health Sciences-NIEHS, 2022).

Endokrin bozucular genellikle Bisfenol A (BPA), pestisitler, poliklorlu bileşikler gibi sentetik formda olsa da, soyanın bileşiminde bulunan izoflavonlar gibi doğal olarak bulunan türleri de mevcuttur. Özellikle BPA başta olmak üzere bisfenoller, pestisitler, dioksinler, perklorat, perfloroalkil ve polifloroalkil bileşikleri (PFAS), fitalatlar, fitoöstrojenler, polibromlu difenil eterler, poliklorlu bifeniller, triklosan insanlar tarafından en fazla maruz kalman endokrin bozuculardır (NIEHS, 2022) (Tablo 1). Bu endokrin bozuculardan bazıları doğada yarılanma ömürlerinin çok uzun olabilmesi (12 saat-16 yıl) nedeniyle kalıcı organik kirleticiler olarak sınıflandırılmıştır. Bu kirleticiler arasında poliklorlu bifeniller, organoklorinli pestisitler heksaklorobenzen, polibromlu difenil eterler, perfluorinli bileşikler bulunmaktadır. (Silver & Meeker, 2015). 2001 yılında yapılan Stokholm Sözleşmesini onaylayan ülkeler 2004 yılından itibaren bu kalıcı organik kirleticilerin kullanımını yasaklamıştır. Ülkemizde de 2010 yılından itibaren bu sözleşme uygulanmaktadır (Türkiye Cumhuriyeti Çevre ve Orman Bakanlığı, 2008). Bu kalıcı organik kirleticilerin yarılanma ömrünün çok uzun olmasından dolayı yıllardır kullanımı yasak olmasına rağmen halen toprak ve su kaynaklarında, bu topraklarda yetişen ürünlerde, sularda yaşayan canlılarda ve maruz kalmış insan dokularında bulunabilmektedir.

**Tablo 1. İnsanlar Tarafından Sıklıkla Maruz Kalman Endokrin Bozucular ve Kullanım Alanları**

<b>Endokrin Bozucu</b>	<b>Kullanım Alanları</b>
BPA	Gıda ile temas eden kaplar dahil birçok plastik üründe kullanılan polikarbonat (PC) plastik ve epoksi reçinelerin yapısında bulunur. Plastik kaplar, şişeler, elektronik ve medikal cihazlar, oyuncaklar Konserve besinlerin metalle direkt olarak temasını önlemek için kapların iç kısmında epoksi reçine kaplaması kullanılmaktadır - Plastik kaplarda bulunan “7” reçine kodu, kabın BPA içeren bir plastikten yapılmış olabileceğini gösterir
Dioksinler	Herbisit üretiminde ve kağıt ağartmada yan ürün olarak üretilir Atık yakma ve orman yangınları sırasında çevreye de serbest bırakılırlar. İnhalasyon ve dioksin kontamine besin tüketimi ile maruz kalınmaktadır.
Perklorat	İçme suyu ve havai fişeklerde bulunan, havacılık, silah ve ilaç endüstrilerinin yan ürünüdür.
Perfloroalkil ve polifloroalkil bileşikleri	Yangın söndürme köpükleri ve yapışmaz özellikteki tava, kağıt ve tekstil ürünleri gibi endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılır.
Fitalatlar	Plastikleri daha esnek hale getirmek için kullanılır, ayrıca bazı gıda ambalajlarında, kozmetiklerde, çocuk oyuncaklarında ve tıbbi cihazlarda bulunurlar.
Fitoöstrojenler	Soya ürünlerinde (tofu, soya sütü vb.) bulunan genistein ve daidzein gibi, hormon benzeri aktiviteye sahip olan ve bitkilerde doğal olarak oluşan bileşiklerdir.
Polibromlu difenil eterler	Mobilya köpüğü ve halılar gibi ev ürünleri için alev geciktiricileri yapmak için kullanılır Kalıcı organik kirleticilerdendir.
Poliklorlu bifeniller	Transformatörler gibi elektrikli ekipmanlar ve hidrolik sıvılar, ısı transfer sıvıları, yağlayıcılar ve plastikleştiriciler yapmak için kullanılır. Kalıcı organik kirleticilerdendir. 2004 yılında Stockholm sözleşmesiyle Dünya genelinde yasaklanmıştır. IARC Grup 1: İnsanlar için karsinojen sınıfındadır.
Pestisitler	Organoklorlu pestisitler Dikloro difenil dikloroetilen (DDT) dieldrin, endosulfan, heptaklor, metoksiklor) kalıcı organik kirleticilerdir ve dünya genelinde kullanımları yasaklanmıştır. Günümüzde daha çok organofosforlu pestisitler (Glifosat, malathion, parathion, klorpirifos and dimethoat), karbamatlar (aldikarb, karbofuran ve ziram), neonicotinodiler ve piretiroidler gibi yarı ömürlü kısa olan pestisitler kullanılmaktadır
Triklosan	Sıvı vücut yıkama gibi bazı anti-mikrobiyal ve kişisel bakım ürünlerinde bulunabilir
Alkilenoller	En yaygın örnekleri 4- <i>n</i> -nonilfenol and 4- <i>n</i> -oktilfenol'dür. Deterjanlar, antiasit ajanlar, atık sular, polisitren ve PVC plastik malzemelerde bulunur.

Ağır metaller	Kadmiyum (Cd), civa (Hg), Arsenik (As), Kurşun (Pb), Manganez (Mn) Arsenik maruziyeti: seramik, cam yapımı, eritme, metalik cevherlerin rafine edilmesi, pestisit üretim ve uygulama, ahşap koruması, yarı iletken imalatı Kurşun maruziyeti: boya imalatı, kontamine su ve besin tüketimi Civa maruziyeti: Çevresel kontaminasyon, amalgam dolgu, kontamine su ve besin (özellikle yağlı balık) tüketimi Arsenik ve Kadmiyum IARC Grup 1: İnsanlar için karsinojen sınıftadır Metilciva (organik): IARC Grup 2B: insanlar için olası karsinojen sınıftadır.
---------------	---

*Kaynaklar: (Casals-Casas & Desvergne, 2011; Food and Drug Administration, 2018; Huang vd., 2012; National Institutes of Environmental Health Sciences, 2022; Nicolopoulou-Stamati vd., 2016; Tchounwou vd., 2012)*

### **Beslenme ile Alınan Endokrin Bozucular**

Endokrin bozucuların beslenme ile alımı doğal olarak endokrin bozucu içeren veya endokrin bozucu kimyasallarla kontamine olmuş besinlerin tüketimiyle gerçekleşmektedir. Besinler tarladan çatala gelinceye kadar her aşamada endokrin bozucularla kontamine olabilmektedir. Besinlerin yetiştirilmesi sırasında kullanılan pestisitler, sulama kanallarına ve tarım arazilerine karışan endüstriyel kimyasallar, ambalaj materyali veya kullanılan ekipmanlardan besine kimyasal geçişi, hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan endokrin bozucuların dokularda birikimi, endokrin bozucu kimyasallarla kontamine olmuş suların balık avlanması besin kontaminasyonunun en yaygın nedenleridir (Cooke & Mehta, 2015). Pestisitler, BPA, fitalatlar, poliklorlu bifeniller ve fitoöstrojenler beslenme ile alınan endokrin bozucuların en yaygın örnekleridir (Mukherjee vd., 2021).

Fitoöstrojenler besinlerin yapısında doğal olarak bulunan ve östrojenik aktiviteye sahip bileşiklerdir. En bilinenleri soya fasulyesinde bulunan daidzein ve genisteindir. Fitoöstrojen içeren besinlerin aynı zamanda yüksek antioksidan içeriğine de sahip olmalarından dolayı sağlık üzerindeki olumsuz etkilerine dair kimyasal endokrin bozucular kadar kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Ancak yine de özellikle endokrin bozucuların etkileri için daha hassas dönemler olan prenatal ve postnatal dönemlerde tüketimine dikkat edilmelidir (Tchounwou vd., 2012).

Besinlerle temas eden ambalaj ve ekipmanlardan besinlere geçişi en yaygın görülen endokrin bozucular BPA ve fitalatlardır. Bu iki bileşik de genellikle plastik materyallerde kullanılmaktadır. Plastiklerin yanı sıra konserve besin kaplarının iç yüzeyinin kaplamasında kullanılan epoksi reçinelerden de besinlere BPA geçişi söz konusudur. Ambalajdan besine geçen kimyasal miktarı besinin ve ambalaj materyalinin bileşimine, besinin pH'ına, ısı işlem uygulanmasına, ortam



sıcaklığına ve ambalajın tekrarlı kullanımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Cooke & Mehta, 2015). Yetişkin bireylerin diyetle günlük BPA maruziyetlerinin 0.02-59 µg/kg vücut ağırlığı arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Bebeklerde ise sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde 0.2 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanırken, polikarbonat biberon ve ticari formula ile beslenen bebeklerde bu miktar 13 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirlenmiştir (Huang vd., 2012).

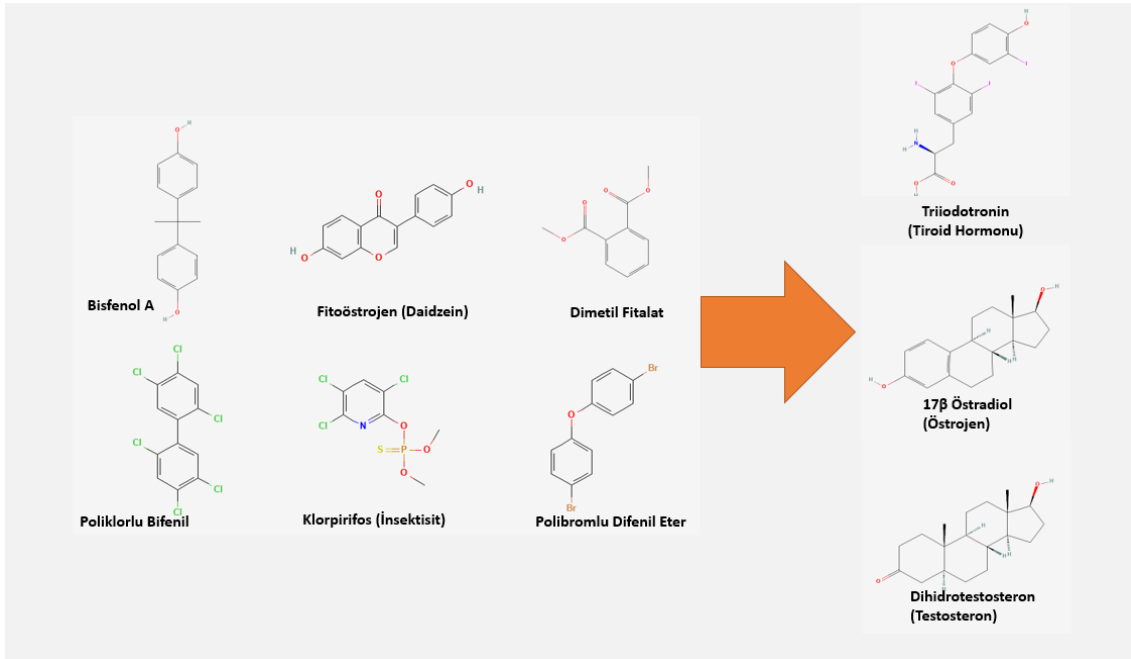
Beslenme ile alınan endokrin bozucuların bir diğer kaynağı da hayvansal kaynaklı besinlerdir. Hayvanlarda kullanılan antibiyotik ve hormonlar, tükettikleri yemlerde bulunan pestisitler dokularında birikim gösterebilmektedir. Hormonal bileşikler sentetik olarak üretilen ksenobiyotiklerdir ve östrojenik (yani, oestradiol-17β ve esterleri; zeranol), androjenik (yani testosteron ve esterleri; trenbolone asetat) veya progesteronik (yani progesteron; melengestrol asetat) aktivitelere sahiptir (Galbraith, 2002). İnsanlar tarafından bu etlerin tüketilmesi endokrin bozucu etkilere neden olabilmektedir. Poliklorlu bifenillerin en önemli diyet kaynaklarından birisi balıklardır. Bu lipofilik yapıdaki endokrin bozucu bileşiğin kullanımı yaklaşık 20 yıldır yasak olmasına rağmen su kaynaklarında ve özellikle yağlı balıkların bileşiminde hala bulunmaktadır. (Naffaa vd., 2021). Balıklar ayrıca ağır metal maruziyeti açısından da diyetin önemli bir kaynağıdır. Kontamine sularda bulunan civa inorganik formdadır ve algal canlılar tarafından organik formu olan metil civaya dönüşmektedir. Organik civa daha toksiktir ve özellikle yağ dokularında birikmeye daha elverişlidir. Bu nedenle yağlı balıkların civa içeriği yağ oranı düşük olan balıklardan daha yüksektir (Ball vd., 2019).

Pestisit kalıntıları, pişmiş yemekler, su, şarap, meyve suları, içecekler ve hayvan yemleri gibi çok çeşitli besinde bulunabilmektedir. Yıkama ve soyma gibi işlemler de kalıntıları tamamen uzaklaştıramamaktadır. Analiz edilen besinlerin çoğunda kalıntı miktarları yasal olarak belirlenen güvenilir limitlerin altında olsa da bu limitler birden fazla kimyasala maruz kalma durumu ve bu kimyasalların sinerjistik etkilerini göz önünde bulundurmadıkları için bu bileşiklerin gerçek sağlık risklerini belirlemek oldukça zordur (Nicolopoulou-Stamati vd., 2016).

### **Beslenme ile Alınan Endokrin Bozucuların Genel Sağlık Etkileri**

Endokrin bozucular endokrin bezlerde hormon sentezi ve salgılaması, salgılanan hormonun kanda taşınması ve hedef organlara ulaşan hormonların reseptörlerle etkileşimi üzerinde etki göstererek obezite, üreme sistemi hastalıkları, kanser, diyabet, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde rol oynamaktadır (WHO & UNEP, 2013).

Endokrin bozucular etkilerini genellikle reseptörler üzerinden göstermektedir. Reseptörler, çeşitli kimyasal yapıların moleküllerini bağlayan hücresel bileşenlerdir. Ligandlar olarak bilinen bu moleküller reseptör fonksiyonunu aktive veya inhibe ederek fizyolojik bir yanıt ortaya çıkarır. Yanıtı aktive eden ligandlar agonist, yanıtı inhibe edenler antagonisttir. Endokrin bozucuların hormonlar üzerindeki agonist veya antagonist etkilerini, östrojen reseptörleri (ER), Androjen reseptörleri (AR), progesteron reseptörleri, Tiroid reseptörleri (TR), retinoid reseptörler, perokizom proliferasyonunu aktive eden reseptör gama (PPAR $\gamma$ ), nörotransmitter reseptörleri aracılığıyla gösterdikleri belirtilmektedir (Diamanti-Kandarakis vd., 2009; Yoon vd., 2014). Endokrin bozucuların çoğunun organik yapıda olmasından kaynaklı bu steroid ve tiroid hormon molekülleriyle bazı kilit yapısal benzerlikler göstermesi hedef hücrelerdeki hormon reseptörlerine bağlanma için rekabet etmelerine yol açmaktadır (Darbre, 2015) (şekil-1). Endokrin bozucuların etkinliği, ligand moleküllerinin belirli bir reseptör veya enzimle etkileşim gücüne bağlıdır. Endokrin bozucuların reseptör afinitelerinin endojen östrojen, androjen ve tiroid hormonlarından daha fazla olduğu, hatta bazı endokrin bozucuların aynı anda birden fazla hormon reseptörleriyle etkileşime girebileceği belirtilmiştir. (WHO & UNEP, 2013; Autrup vd., 2020). Örneğin, BPA östrojen, androjen ve tiroid hormon reseptörlerinin hepsiyle etkileşime girebilen bir endokrin bozucudur (Rattan & Flaws, 2019).



Şekil 1. Bazı endokrin bozucuların ve etkiledikleri hormonların kimyasal yapıları

Endokrin bozucu kimyasallar östrojen ve androjen hormon reseptörleri üzerinde agonist ve antagonist aktivite göstererek çeşitli sağlık etkilerine yol açabilmektedir. Bu etkiler kadın ve erkeklerde farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Kadınlarda BPA, oktifenol, poliklorlu bifeniller, dioksinler ve polibromlu bifenillere maruz kalması östrojen reseptör agonisti olarak aktivite göstermesine ve buna bağlı olarak endometriyozis, endometriyal kanserler, erken puberte gibi etkilere sebep olabilmektedir. Fitalatlar ise androjen reseptörlere antagonist özellik göstererek meme kanseri, gebelik döneminde fetal büyümede gerilik ve gebeliğin düşükle sonlanmasına neden olabilmektedir. Erkeklerde ise BPA ve poliklorlu bifenillerin östrojen agonisti, DDT ve fitalatların androjen antagonisti etki göstermesi kriptorşidizm, ürogenital anomaliler, spermatogenezde azalma ve prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur (Yoon vd., 2014). Piretiroidler, karbamatlar, organoklorlu ve organofosforlu pestisitlerin östrojen agonisti olduğu; organoklorlu pestisitlerin ve karbamatların ise östrojenik aktivitelerinin yanı sıra androjen reseptör antagonisti olduğu belirtilmiştir (Mostafalou & Abdollahi, 2013).

Endokrin bozucular PPAR reseptörleri, adipogenez, pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve hipotalamik nöropeptidler üzerinde etki göstermesinden dolayı obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışma sonuçları serum BPA düzeyleri ile obezite ve polikistik over sendrom prevalansları arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Darbre, 2017). Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre poliklorlu bileşikler, BPA, organoklorlu pestisitler ve fitalatların kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Fu vd., 2020). Bu bileşikler adiposit hücrelerin çoğalmasını uyararak PPAR $\gamma$  ve RXR reseptörlerini aktive etmektedirler. Ayrıca aromataz inhibitörü olmalarından dolayı östrojenin testosterona dönüşümünü engelleyerek de adipogenez uyarılmaktadır (Darbre, 2017). Ağır metallere birisi olan kadmiyumun ise c-jun-N-terminal kinazlar (JNK), ekstra sellüler sinyal ile ilişkili kinazlar (ERK1/2) ve p38-mitojen aktive protein kinazların (MAPK) fosforilasyonunu uyararak pankreatik  $\beta$  hücre ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir (Chang vd., 2013).

Endokrin bozucular histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlanmayan RNA'ların ekspresyonu gibi epigenetik modifikasyonlar üzerinde de etki göstermektedir. Örneğin, fetal dönemde BPA maruziyeti, DNA metilasyonunda ve mikroRNA'ların ekspresyonlarında yeniden düzenlemelere neden olarak nükleer reseptör düzeylerini ve aktivitelerini değiştirebilmektedir. Epigenetik değişiklikler bireylerin yaşamları boyunca kalıcı olabilmekte ve sonraki kuşaklara da aktarılabilir. Özellikle embriyonik germ hücrelerinin olduğu süreçte endokrin bozuculara maruz kalınması sonucunda meydana gelen epigenetik değişikliklerin sonraki kuşaklara aktarımı söz konusudur (Küblbeck vd., 2020).

Fetal ve neonatal dönemlerde bebeklerin henüz DNA tamir mekanizmaları, karaciğer detoksifikasyon metabolizmaları, kan-beyin bariyerleri gibi savunma sistemleri tam olarak gelişmediği için endokrin bozucuların oluşturdukları etkilere karşı daha hassastırlar. (Casals-Casas & Desvergne, 2011). Doku ve organ gelişiminin hızlı olduğu fetal ve pubertal dönemlerdeki maruziyet genellikle geri dönüşü olmayan etkilere yol açarken, yetişkin dönemde maruziyetin ortadan kalkmasıyla etkilerinin de zamanda ortadan kalktığı belirtilmiştir (WHO & UNEP, 2013).

### **Beslenme ile Alman Endokrin Bozucuların Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi**

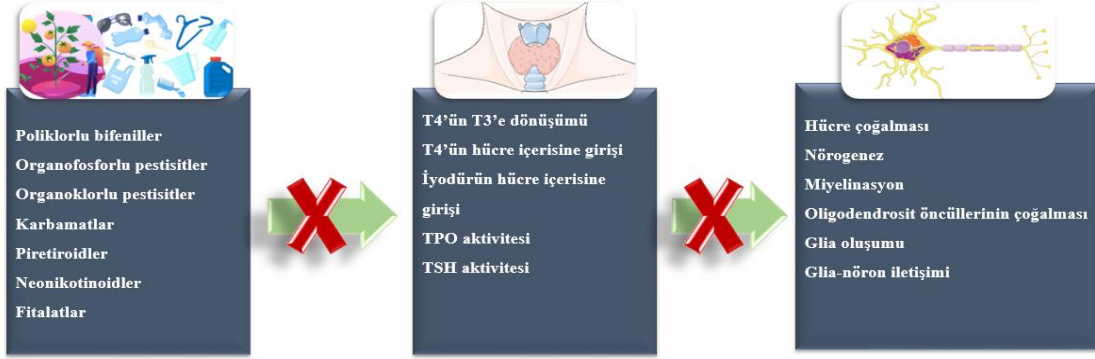
Nörolojik hastalıklar beyin, omurilik, sinirler, sinir kökleri, otonom sinir sistemi, nöromüsküler kavşak ve kasları içine alan, merkezi ve periferik sinir sisteminin hastalıklarıdır. Bu hastalıklar arasında epilepsi, alzheimer hastalığı, demans, inme, migren ve diğer baş ağrısı bozuklukları, multipl skleroz, parkinson hastalığı, nöroinfeksiyonlar, beyin tümörleri, travmatik beyin hasarları ve yetersiz beslenmeye bağlı nörolojik bozukluklar sayılabilir (WHO, 2016). Nörolojik hastalıkların etiolojisinde genellikle yaş, cinsiyet, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır.

Hastalıkların etiolojisinde rol oynayan en önemli çevresel faktörlerden birisi endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma durumudur. Yapılan çalışmalar endokrin bozuculara maruziyetin hafıza, öğrenme, dikkat, algı ve nörolojik gelişim üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Nöroendokrin sistemi düzeleyen nöropeptitler, nörohormonlar ve nörotransmitterler üzerinde agonist veya antagonist etkiye sahip olan endokrin bozucular nöroendokrin bozucu olarak adlandırılabilir (Waye & Trudeau, 2011). Nöroendokrin bozuculara örnek olarak bazı poliklorlu bifeniller, dioksinler, pestisitler, fitalatlar, BPA, fitoöstrojenler ve ağır metaller verilebilir (Kabir vd., 2015). Endokrin bozucuların nörotoksik etkileri endokrin bozucunun türü, bozucuya maruz kalınan zaman ve maruz kalınan süre gibi faktörlerden etkilenmektedir.

Endokrin bozucular nörotoksik aktivitelerini östrojen, androjen, tiroid nükleer hormon reseptörleri aracılığıyla göstermektedir (Parent vd., 2011; Gore vd., 2019; Kabir vd., 2015). Hormonlar, fetal beyin gelişimi sırasında proliferasyon, apoptoz, farklılaşma, göç ve miyelinasyon gibi önemli fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol almaktadır (Cediel-Ulloa vd., 2022). Androjenler ve östrojenler davranış, öğrenme, hafıza, ruh hali ve sosyalleşmede yer alan beyin bölgelerinin cinsiyete özgü farklılıklarını şekillendirmektedir. Hem androjenler hem de östrojenler korteks ve hipokampusta progenitör çoğalmayı uyarmaktadır. Bununla birlikte, hipokampusta androjenlerin tercihen nörogenezi, östrojenlerin ise gliogenezi desteklediği gösterilmiştir. Östrojenler ve aromatize androjenler ayrıca dendritik büyüme, sinaptik fonksiyon ve nöronal bağlantıyı düzenlemektedirler. Bazı endokrin bozucular steroid biyosentezini,

östrojen ve androjen reseptörlerini etkilediğinden, bu kimyasallar serebral korteks, hipokampus ve hipotalamus gelişimi üzerinde olumsuz etki göstermektedir (Fudvoye vd., 2014).

Hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini beynin perinatal gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Ramírez vd., 2022). Bu nedenle, iyot alımındaki herhangi bir bozukluk, tiroid hormonunun (TH) sentezini, biyoyarlılığını, işlevini ve metabolizmasını etkileyerek nörobilişsel gelişimin bozulmasına neden olmaktadır (Ramírez vd., 2022). Tiroid hormon sentezinin ilk adımı, sodyum/iyodür taşıyıcısı (NIS) tarafından iyodürün hücreye alınmasıdır. Perklorat gibi bazı endokrin bozucu kimyasallar NIS üzerinde etki göstererek tiroid hormon sentezini engelleyebilmektedir. Hücre içerisine alınan iyodürün tiroid hormonlarının yapısına katılabilmesi için Tiroperoksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla tiroglobuline dönüştürülmelidir. (Colborn, 2004). Tiroid hormonlarından T4 aktif taşımayla kan beyin bariyerini geçebilirken T3 genellikle geçememektedir. T4, OATP taşıyıcıları (Oatp1c1) aracılığıyla astrositlere alınmakta ve burada deiyodinaz tip 2 (D2) aracılığıyla deiyodinleştirilerek T3'e dönüştürülmektedir. T3, MCT8 aracılığıyla astrositlerden çıkarılmakta ve nöronlara ve oligodentritlere geçmektedir (Cediell-Ulloa vd., 2022). Beyin gelişimi sürecinde, tiroid hormonları hücre çoğalması, nörogenez, miyelinasyon ve oligodendrosit öncüllerinin çoğalması, glia oluşumu ve glia-nöron iletişiminde rol oynamaktadır. Endokrin bozucular tiroid hormonlarının sentezini, dolaşımdaki düzeylerini, Tiroid peroksidaz (TPO) enzim aktivitesini, iodyin transportunu veya nükleer reseptör sinyalinin değişirebilmektedir (Şekil-2). Poliklorlu bifeniller, herbisitler ve insektisitler gibi antagonist endokrin bozucular tiroid hormonunun hücreden salınmasını ve T4'ün T3'e dönüşümünü engellemektedir (Colborn, 2004). Organoklorlu veya organofosforlu pestisitler, karbamat, piretiroid ve neonikotinodlere maruziyet; serbest T3 ve T4 düzeylerinde azalma, TSH düzeyinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Cediell-Ulloa vd., 2022). Fitalata maruz kalan tiroid folliküler epitelyal hücrelerinde TPO düzeyinin, maruz kalmamış olanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (Liu vd., 2015).



**Şekil 2.** Nöroendokrin bozucuların tiroid hormon aktivitesi üzerindeki etkileri

Merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofin olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) aktivitesi nörolojik hastalıklardan korunmada önemli bir rol oynamaktadır (Rodríguez-Carrillo vd., 2022). BDNF, nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine, nörotransmitterlerin aktivite gösterebilmelerine katkıda bulunarak nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermektedir (Yarım & Kazak, 2015). Nörotoksik özellikteki ağır metallere (metilciva, kadmiyum, kurşun ve arsenik) maruziyetin beyin kaynaklı nörotrofik faktör sentezini olumsuz etkileyerek serum BDNF düzeylerinde azalmaya sebep olabileceği belirtilmiştir (Rodríguez-Carrillo vd., 2022).

### **Nörogelişimsel Bozukluklar**

Dünya Sağlık Örgütü'nün uluslararası hastalık sınıflamasına göre (ICD-11) nörogelişimsel bozukluklar; zihinsel gelişim bozukluğu, dil ve konuşma bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, öğrenme bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, dikkat yetersizliği ve hiperaktivite bozukluğu, stereotipik hareket bozukluğunu kapsamaktadır (Stein vd., 2020). Endokrin bozuculara prenatal ve postnatal maruziyet fetüsün nörogelişimini etkileyebilmektedir. Endokrin bozucular beyin gelişimini, steroid hormonları ve reseptörleri, nöroendokrin sistem ve epigenetik değişiklikler aracılığıyla etkilemektedir (Kumar vd., 2020).

Organofosforlu pestisitler nörogelişimsel bozukluklarda rol oynayan bir endokrin bozucu grubudur. Organofosforlu pestisitler bu etkilerini asetil kolin esteraz enzimini baskılayarak göstermektedir. Asetil kolin esteraz enziminin inhibisyonu sinir iletimini sekteye uğratmaktadır. Özellikle beynin gelişim sürecinde bu etkinin görülmesi nöronal gelişim, çoğalma ve sinaptogenezi olumsuz etkilemektedir (Ramírez vd., 2022). Yapılan bazı çalışmalarda

organofosfat pestisitlerine maruziyeti yüksek olan popülasyonlarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), daha yaygın görülürken, bazı çalışmalarda maternal organofosforlu pestisit maruziyeti ile çocukta DEHB ve otizm gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (van den Dries vd., 2019).

Ağır metallerin nörotransmitterlerin (dopamin, serotonin, asetilkolin, GABA) düzeylerinde azalmaya neden olarak sinir iletimi olumsuz etkiyebileceği, ayrıca oksidatif strese neden olarak nöron kaybına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu mekanizmalar aracılığıyla da nörogelişimsel fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Örneğin kurşunun, civa ve arseniğin hipokamal bölgede N-metil-d-aspartat reseptörüne (NMDA) bağlanarak, bilişsel fonksiyonu ve sinaptik sinir iletimini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Karri vd., 2016). Yakın tarihli bir metaanaliz çalışması, arsenik ve manganez konsantrasyonlarının IQ ile ilişkili olduğunu ve manganez prenatal maruziyetinin DEHB riskini artırdığını göstermiştir (Rodríguez-Barranco vd., 2013). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) çocukluk çağında kandaki kurşun düzeyinin 10 g/dL'nin üzerinde olmasını zehirlenme olarak tanımlamıştır ve bu düzeyin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiyle ilişkilendirilmiştir (Karri vd., 2016).

Prenatal fitalat maruziyet genellikle IQ düşüklüğü, dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve sosyal iletişimde zayıflıkla ilişkili bulunmuştur. Fitalatların bu etkisi tiroid hormon reseptörüne antagonist özellik göstermesiyle ilişkilendirilmektedir. Çünkü fitalat maruziyeti tiroid hormonlarının düzeyinde azalamaya, TSH seviyesinin artmasına neden olmaktadır (Kumar vd., 2020). Beyin gelişimi sürecinde maternal fitalat maruziyeti ayrıca, fetüsün beyinde eansiyel yağların özellikle de DHA'nın, doymamış yağ asitlerinin, sfingomiyelin ve kolesterolün düzeylerinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (Xu vd., 2007). Yapılan bir çalışmaya göre annenin ilk trimesterdeki idrar fitalat düzeyleri ile 2.5-3 yaşındaki bebekte konuşma geriliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Bornehag vd., 2018). Polonyo'da yapılan bir kohort çalışması prenatal fitalat maruziyetinin çocuğun bilişsel, dil ve motor gelişimini olumsuz etkilediği bulunurken, Japonya da yapılan bir kohort çalışmasında herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir (Minatoya vd., 2016; Polanska vd., 2014). Bu şekilde tutarsız sonuçların orta çıkması çalışmaların yürütüldüğü bölgelerin farklı olması, araştırılan endokrin bozucuların bileşimi, maruziyet değerlendirme yöntemi, ülkeler arasındaki yasal mevzuat farklılıkları, çalışma tasarımları ve örneklem büyüklüğündeki değişkenliklerden kaynaklanmaktadır.

### **Parkinson Hastalığı**

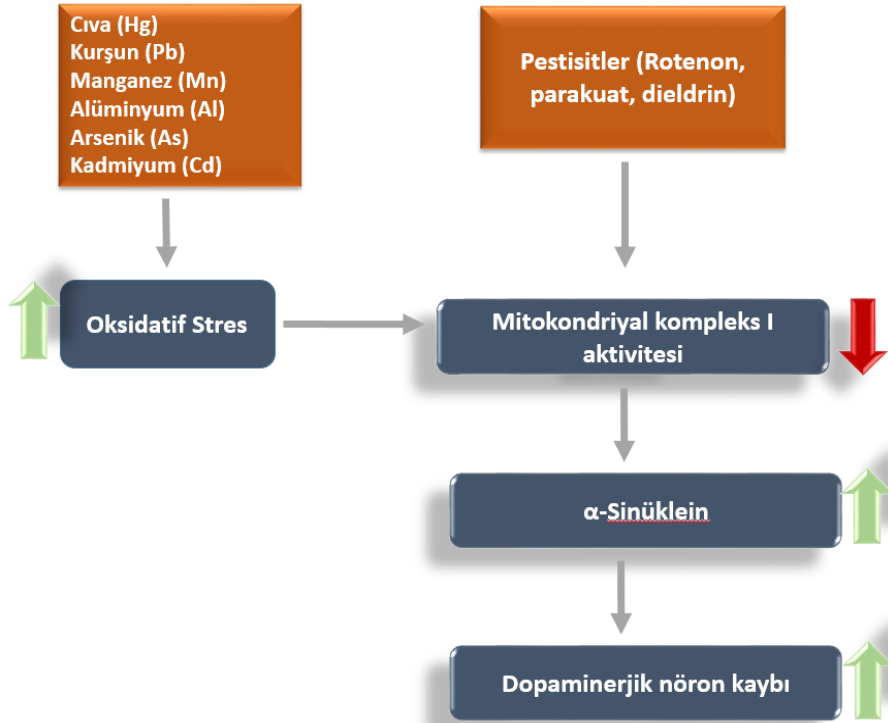
Parkinson Hastalığı (PH), beyin substantia nigra bölgesinde yer alan dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterize olan, 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen, en sık görülen ikinci nörodejeneratif bozukluktur. Dopaminerjik nöronların kaybı ve dopamin eksikliği kasılma,

titreme ve bradikinezi ile karakterize motor semptomlara yol açmaktadır. Parkinson hastalığı ailesel/genetik ve idiyopatik olmak üzere iki türden oluşmaktadır. Genetik PH otozomal resesif veya dominant olarak aktarılırken; idiyopatik PH'nin etiolojisinde gen-çevre etkileşimi rol oynamaktadır (Ball vd., 2019). Hastaların yaklaşık %85'inin idiyopatik PH'lı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle hastaların çoğunda çevresel faktörler hastalığın etiolojisinde önemli bir yere sahiptir.

Parkinson hastalığının patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres hasarı, nöroenflamasyon ve genetik faktörlerle ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. (Poewe vd., 2017). Mevcut kanıtlar, mitokondriyal kompleks I inhibisyonunun idiyopatik PH'nin temel nedeni olabileceğini öne sürmektedir. Mitokondriyal kompleks I'in inhibisyonu, dopaminergic nöronlarının kaybına yol açan  $\alpha$ -sinüklein birikimine neden olmaktadır (Dawson & Dawson, 2003; Şekil-3). Mitokondriyal disfonksiyon sonucunda ayrıca reaktif oksijen türlerinde sürekli bir artış ve kronik bir oksidatif stres meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türlerinin artışı hem direkt olarak, hem de proinflatuvar etkiye yol açarak  $\alpha$ -sinüklein birikimine ve nörodejenerasyona neden olmaktadır (Johnson vd., 2019).

Cıva (Hg), kurşun (Pb), manganez (Mn), alüminyum (Al), arsenik (As), kadmiyum (Cd) gibi toksik metaller kan-beyin bariyerini geçerek dopaminergic nöronlarda hasara yol açabilmektedir. Beyinde artan ağır metal konsantrasyonları oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona,  $\alpha$ -sinüklein birikimine ve dopaminergic nöronal hasara yol açmaktadır. Uzun süreli ağır metal maruziyeti, proinflatuvar sitokin düzeylerinde (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) artış ve nöroinflamasyon gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (Raj vd., 2021). Ayrıca, mesleki olarak 20 yıldan fazla bir süredir kurşun, bakır ve manganeze maruz kalan bireylerde parkinson hastalığı riskinin 2–10 kat arttığı görülmüştür. Bu ağır metallere birisi olan kurşun uzun bir ömre sahiptir ve %90'ı kemikte birikmektedir. Parkinson hastalarıyla sağlıklı bireylerin kemik kurşun düzeylerinin kıyaslandığı iki çalışmanın sonucunda kurşun düzeyindeki bir birim artışın Parkinson hastalık riskini 2-3 kat artırabileceği ortaya koyulmuştur (Coon vd., 2006; Weisskopf vd., 2010).





**Şekil 3.** Endokrin bozucuların Parkinson hastalığı patogeneziindeki etki mekanizmaları

Parkinson hastalığının etiyojisinde rol oynadığı belirtilen bir diğer endokrin bozucu türü de pestisitlerdir. Pestisitler de ağır metallere benzer mekanizmalarla etki göstermektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre herbisit ve insektisitlere maruz kalmak PH riskini 1.6 kat artırmakta, mesleki maruziti olan bireylerde bu oran 2.5 kata ulaşmaktadır (van der Mark vd., 2012). Organoklorlu pestisitlerin bir çeşidi olan dieldrinin dopaminerjik sistem üzerinde nörotoksik hasara sebep olduğu belirtilmiştir (Ball vd., 2019) Yapılan hayvan çalışmaları dieldrinin dopaminerjik nöronlar üzerinde seçici olarak toksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Dieldrinin ayrıca nigral dopaminerjik nöronlarda ROS düzeyini artırdığı, mikrogliaı (glial hücre makrofajı) aktive ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği,  $\alpha$ -sinüklein protein agregasyonunu artırdığı görülmüştür (Goldman, 2014). Parkinson hastalığı ile en fazla ilişkilendirilen rotenon ve parakuat pestisit türlerinin de benzer mekanizmalarla etki gösterdiği belirtilmiştir. Parakuatın diğerlerinden farklı olarak endoplazmik retikulum stresine yol açarak dopaminerjik hücre ölümüne neden olabilmektedir (Mostafalou & Abdollahi, 2013). Bu pestisitlere maruz kalanlarda PH gelişme riski maruz kalmayanlardan 2.5 kat fazla bulunmuştur (Tanner vd., 2011). Her üç pestisit türünün de etkilerini doza bağımlı olarak gösterdikleri tespit edilmiştir (Ball vd., 2019)

Son olarak BPA'nın da oksidatif stres ve malondialdehit düzeylerinde artışa, antioksidan (süperoksit dismutaz ve katalaz) ve detoksifiyer (Glutasyon-S-transferaz) enzim düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Bu etkiler sonucunda da asetilkolin esteraz aktivitesinde ve dopamin düzeylerinde azalma görülebilmektedir (Musachio vd., 2020). Ancak Parkinson hastalarının BPA maruziyetleri ve BPA'nın hastalığın etiolojisindeki etkisine yönelik insanlar üzerinde yapılmış uzunlamasına bir çalışma ya rastlanmamıştır.

### **Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı günümüzde yaşlı nüfusta en yaygın görülen nörolojik hastalıktır. Bir çeşit demans türü olan Alzheimer hastalığı demans vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (WHO, 2021). Alzheimer hastalığı, bilişsel (hipokampus, entorhinal ve frontal korteksler) ve duygusal davranışlar (amigdala, prefrontal korteks ve hipotalamus) üzerinde etkili olan beyin bölgelerinde nöronal dejenerasyon ile karakterizedir (Domańska vd., 2021b). Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinde hala tam olarak aydınlatılmayan pek çok kısım olsa da mevcut literatüre göre  $\beta$  amiloid ( $A\beta$ ) plak ve hiperfosforile olmuş tau proteininden oluşan nörofibriler yumakların birikimi hastalığın temelini oluşturmaktadır. Tüm bunların sonucunda bilişsel bozukluğa neden olan nöroinflamasyon gelişmekte, nöron ölümü ve sinaptik kayıplar meydana gelmektedir (Özenoğlu, 2019). Yaş, genetik, diyabet, hipertansiyon, beslenme, sigara kullanımı, fiziksel aktivite ve çevresel toksik bileşiklere maruziyet hastalığın etiolojisinde rol oynadığı belirtilen faktörlerdir.

Yüksek yağlı diyetle beslenmenin, ağır metal ve pestisit maruziyetinin  $A\beta$  plak birikimine ve tau hiperfosforilasyonuna neden olarak Alzheimer hastalığı gelişme riskini artırdığı; antioksidan alımı ve düzenli egzersizin riski azalttığı ifade edilmektedir.  $A\beta$  birikimi, beyinde hidrojen peroksit düzeyinin artmasına neden olarak nörotoksik etki gösterebilmektedir (Rahman vd., 2020).  $A\beta$  birikimine bağlı olarak amiloid fibrillerin mikrogial hücreler tarafından fagositozu artmaktadır. Mikrogial aktivasyon amiloid plak birikimini azaltıcı etki gösterse de proinflamatuvar sitokinlerin ve ROS'ların düzeyinde artışa neden olarak nöron hasarına ve kayıplarına yol açabilmektedir (Wang vd., 2015). Aktive olan mikrogial ayrıca senil plaklarda peroksinitrit radikali oluşumuna neden olmaktadır.

Yaklaşık olarak 18,000 kişinin dahil edildiği bir araştırmada pestisit maruziyeti yüksek olanların (11,10 kg/kişi başı) Alzheimer'a yakalanma riski, düşük olanlardan (5.95 kg/kişi başı) yaklaşık 2 kat fazla bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada da serum DDE (DDT metaboliti) düzeyi 1.66-18.76 ng/mg kolesterol olan bireylerin, Alzheimer riski serum DDE düzeyi 0.09-0.26 ng/mg kolesterol olanlardan yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur. (Richardson vd., 2014). Organofosforlu bir pestisit olan klorpirifosun 6 ay boyunca 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozlarda

subkutan olarak verildiği iki farklı çalışmadan yüksek dozda verilen çalışma sonucunda oksidatif strese artış, bilişsel bozukluklar ve A $\beta$  birikiminde artış görülürken; daha düşük dozda verilen çalışmada hafıza ve A $\beta$  birikimi açısından başlangıca göre anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir (Peris-Sampedro vd., 2014; Salazar vd., 2011). Bunlara ek olarak piretiroidler, dioksinler ve karbamatlar tau fosforilasyonunda artışa; polibromlu bifenillerin hipokampal kolinerjik reseptörde azalmaya, hafıza ve öğrenmede bozulmaya, A $\beta$  birikiminde artışa, Ca<sup>+2</sup> ATPAaz inhibisyonuna neden olarak Alzheimer patogenezinde rol oynayabilmektedir (Rahman vd., 2020; Richardson vd., 2014)

Arsenik, kurşun, ve kadmiyum ağır metallerinin ise hipokampus ve kortekste A $\beta$  üretimini, amiloid protein prekürsörünün (APP) ekspresyonunu ve tau fosforilasyonunu artırıcı etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu ağır metallere A $\beta$ 'yi uyaran en güçlü metalin kurşun olduğu ve en düşük etkiye kadmiyumun sahip olduğu ifade edilmiştir (Karri vd., 2016; Rahman vd., 2020)

### ***Akut Nörotoksite***

İnsan sağlığına zarar verme potansiyeli ile ilgili endişeler nedeniyle organoklorinli pestisitler büyük ölçüde yasaklanmıştır. Bunların yerine kullanılmaya başlanan modern pestisitlere (organofosfatlar, karbamatlar ve piretiroidler) ise özellikle yüksek dozlarda maruziyet sonucunda nörotoksik etki görülmüştür. Bu pestisitlerin ayrıca endokrin bozucu etkilere de sahip olduğu belirtilmektedir (Silver & Meeker, 2015).

Organofosforlu pestisitlere yüksek maruziyetin asetilkolin esteraz enziminde geri dönüşsüz bir inhibisyona ve sinapslar arasında asetilkolin birikimine neden olarak akut zehirlenme yol açtığı görülmüştür. Asetilkolin esteraz inhibisyonu sonucunda gözbebeklerinde küçülme, tükürük salgısında artış, bronşlarda daralma, zihinsel karışıklık, kasılma ve titremelerle karakterize kolinerjik sendrom gelişmektedir. Bazı durumlarda ölümle sonuçlanmaktadır (Huen vd., 2012; Ramírez vd., 2022)

### **Sonuç ve Öneriler**

Endokrin bozucu kimyasallar besinlerden elektronik eşyalara, solunan havaya ve içilen suya kadar günlük hayatın pek çok alanında karşımıza çıkmaktadır. Özellikle besinler üretim aşamalarında kullanılan ilaçların çeşidi, uygulama süresi ve dozajına, sulama suları ve yetiştikleri toprağın kontaminasyon durumuna, hayvansal besinlerin yağ içeriklerine, saklama ve pişirilmeleri sırasında kullanılan kapların materyaline bağlı olarak bu kimyasalları değişen oranlarda bu bileşikler içermektedir. Bilimsel kanıtlar ışığında endokrin bozucu etkisi kanıtlanan

kimyasalların kullanımının yasaklanması maruziyetin azaltılmasında en etkili yöntemlerden birisidir. Yarılanma ömrü kısa olan bazı endokrin bozucularda kullanımının yasaklanmasını takiben insanların da maruziyetinin hızlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. Ancak ülkemizde de Stokholm Sözleşmesine uyum kapsamında kullanımı yasaklanan kalıcı organik kirleticiler gibi yarılanma ömrü uzun olan bazı endokrin bozucuların metabolitleri yıllar sonra bile insanlarda görülebilmektedir.

Endokrin bozucuların obezite, üreme sistemi, kanser, diyabet gibi pek çok hastalık üzerindeki etkileri uzun yıllardır pek çok araştırmaya konu olmuştur. Nörolojik hastalıkların çoğu patogenezinde çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülen hastalıklar olmalarından dolayı, endokrin bozucu kimyasalların etkileri konusundaki araştırmalar artarak devam etmektedir. Mevcut araştırmalar nöroendokrin bozucu kimyasallar olarak tanımlanan endokrin bozucuların (pestisitler, poliklorlu bifeniller, ağır metaller vb.) östrojenik, androjenik ve tiroid hormon aktivitelerini değiştirerek, oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyerek, sinir iletiminde rol oynayan Asetilkolin esteraz gibi enzimlerin aktivitesini baskılayarak nörogelişimsel bozukluklar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Endokrin bozucuların bu olumsuz sağlık etkilerinin ortaya çıkmasında özellikle maruz kalınan dönem büyük önem taşımaktadır. Nörogelişimin, diğer doku ve organların gelişiminin gerçekleştiği dönemler olan fetal ve neonatal dönemlerdeki maruziyetin azaltılması öncelikli hedeflerden birisi olmalıdır. Bu nedenle annelerin bu dönemdeki besin ve besinler için kullanacakları malzeme seçimlerine dikkat etmeleri önerilebilir. Ayrıca, nörolojik hastalık durumunda endokrin bozuculardan kaynaklı artan oksidatif stresi azaltmak için antioksidan içeren besinlerin tüketimi de hastalığın ilerlemesini yavaşlatıcı etki gösterebilir.

## Kaynakça / References

- Astrup, H., Barile, F. A., Berry, S. C., Blaauboer, B. J., Boobis, A., Bolt, H., Borgert, C. J., Dekant, W., Dietrich, D., Domingo, J. L., Gori, G. B., Greim, H., Hengstler, J., Kacew, S., Marquardt, H., Pelkonen, O., Savolainen, K., Heslop-Harrison, P., & Vermeulen, N. P. (2020). Human exposure to synthetic endocrine disrupting chemicals (S-EDCs) is generally negligible as compared to natural compounds with higher or comparable endocrine activity. How to evaluate the risk of the S-EDCs? *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 83(13–14), 485–494. <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1756592>
- Ball, N., Teo, W.-P., Chandra, S., & Chapman, J. (2019). Parkinson's Disease and the Environment. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>
- Bergman, A., Heindel, J. J., Kasten, T., Kidd, K. A., Jobling, S., Neira, M., Zoeller, R. T., Becher, G., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Kortenkamp, A., Muir, D., Drisse, M.-N. B., Ochieng, R., Skakkeback, N. E., Byléhn, A. S., Iguchi, T., Toppari, J., & Woodruff, T. J. (2013). The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environmental Health Perspectives*, 121(4), A104–A106. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205448>
- Bornehag, C.-G., Lindh, C., Reichenberg, A., Wikström, S., Unenge Hallerback, M., Evans, S. F., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Nguyen, R. H. N., Bush, N. R., & Swan, S. H. (2018). Association of Prenatal Phthalate Exposure

- With Language Development in Early Childhood. *JAMA Pediatrics*, 172(12), 1169. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3115>
- Casals-Casas, C., & Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology*, 73, 135–162. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>
- Cediël-Ulloa, A., Lupu, D. Ioana, Johansson, Y., Hinojosa, M., Özel, F., & Rüegg, J. (2022). Impact of endocrine disrupting chemicals on neurodevelopment: the need for better testing strategies for endocrine disruption-induced developmental neurotoxicity. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 00(00), 1–11. <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2044788>
- Chang, K.-C., Hsu, C.-C., Liu, S.-H., Su, C.-C., Yen, C.-C., Lee, M.-J., Chen, K.-L., Ho, T.-J., Hung, D.-Z., Wu, C.-C., Lu, T.-H., Su, Y.-C., Chen, Y.-W., & Huang, C.-F. (2013). Cadmium Induces Apoptosis in Pancreatic  $\beta$ -Cells through a Mitochondria-Dependent Pathway: The Role of Oxidative Stress-Mediated c-Jun N-Terminal Kinase Activation. *PLoS ONE*, 8(2), e54374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054374>
- Colborn, T. (2004). Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental Health Perspectives*, 112(9), 944–949. <https://doi.org/10.1289/ehp.6601>
- Cooke, G. M., & Mehta, R. (2015). Regulatory Considerations for Endocrine Disrupters in Food. In *Endocrine Disruption and Human Health* (pp. 301–318). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00017-X>
- Coon, S., Stark, A., Peterson, E., Gloi, A., Kortsha, G., Pounds, J., Chettle, D., & Gorell, J. (2006). Whole-Body Lifetime Occupational Lead Exposure and Risk of Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1872–1876. <https://doi.org/10.1289/ehp.9102>
- Darbre, P. D. (2015). What Are Endocrine Disrupters and Where Are They Found? In *Endocrine Disruption and Human Health* (pp. 3–26). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00001-6>
- Darbre, P. D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports*, 6(1), 18–27. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4>
- Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2003). Molecular Pathways of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Science*, 302(5646), 819–822. <https://doi.org/10.1126/science.1087753>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- Domańska, A., Orzechowski, A., Litwiniuk, A., Kalisz, M., Bik, W., & Baranowska-Bik, A. (2021a). The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3961445>
- Domańska, A., Orzechowski, A., Litwiniuk, A., Kalisz, M., Bik, W., & Baranowska-Bik, A. (2021b). The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2021/3961445>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2017). *Endocrine disruptors - Frequently Asked Questions*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO\\_17\\_1907](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_17_1907)
- Food and Drug Administration. (2018). *Questions & Answers on Bisphenol A (BPA) Use in Food Contact Applications*. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/questions-answers-bisphenol-bpa-use-food-contact-applications>
- Fu, X., Xu, J., Zhang, R., & Yu, J. (2020). The association between environmental endocrine disruptors and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, 187, 109464. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109464>
- Fudvoye, J., Bourguignon, J.-P., & Parent, A.-S. (2014). *Endocrine-Disrupting Chemicals and Human Growth and Maturation* (pp. 1–25). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00001-8>
- Galbraith, H. (2002). Hormones in international meat production: biological, sociological and consumer issues. *Nutrition Research Reviews*, 15(2), 293–314. <https://doi.org/10.1079/NRR200246>

- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168–174. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Goldman, S. M. (2014). Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54(1), 141–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937>
- Huang, Y. Q., Wong, C. K. C., Zheng, J. S., Bouwman, H., Barra, R., Wahlström, B., Neretin, L., & Wong, M. H. (2012). Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment International*, 42(1), 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.04.010>
- Huen, K., Bradman, A., Harley, K., Yousefi, P., Boyd Barr, D., Eskenazi, B., & Holland, N. (2012). Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environmental Research*, 117, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.005>
- Johnson, M. E., Stecher, B., Labrie, V., Brundin, L., & Brundin, P. (2019). Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends in Neurosciences*, 42(1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.007>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Karri, V., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2016). Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.016>
- Küblbeck, J., Vuorio, T., Niskanen, J., Fortino, V., Braeuning, A., Abass, K., Rautio, A., Hakkola, J., Honkakoski, P., & Levonen, A.-L. (2020). The EDCMET Project: Metabolic Effects of Endocrine Disruptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 3021. <https://doi.org/10.3390/ijms21083021>
- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A., & Tiwari, R. (2020). Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health*, 8(September), 1–28. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.553850>
- Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Ma, X., Zhang, Y., & Beane Freeman, L. E. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(10), 736 LP – 744. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798>
- Li, A. J., Xue, J., Lin, S., Al-Malki, A. L., Al-Ghamdi, M. A., Kumosani, T. A., & Kannan, K. (2018). Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research*, 166, 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.040>
- Liu, C., Zhao, L., Wei, L., & Li, L. (2015). DEHP reduces thyroid hormones via interacting with hormone synthesis-related proteins, deiodinases, transthyretin, receptors, and hepatic enzymes in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(16), 12711–12719. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4567-7>
- Minatoya, M., Naka jima, S., Sasaki, S., Araki, A., Miyashita, C., Ikeno, T., Nakajima, T., Goto, Y., & Kishi, R. (2016). Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Science of The Total Environment*, 565, 1037–1043. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.098>
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>
- Mukherjee, R., Pandya, P., Baxi, D., & Ramachandran, A. V. (2021). Endocrine Disruptors–'Food' for Thought. *Proceedings of the Zoological Society*, 74(4), 432–442. <https://doi.org/10.1007/s12595-021-00414-1>
- Musachio, E. A. S., Araujo, S. M., Bortolotto, V. C., de Freitas Couto, S., Dahleh, M. M. M., Poetini, M. R., Jardim, E. F., Meichtry, L. B., Ramborger, B. P., Roehrs, R., Petri Guerra, G., & Prigol, M. (2020). Bisphenol A exposure is involved in the development of Parkinson like disease in *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 137, 111128. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111128>

- Naffaa, V., Laprévotte, O., & Schang, A. L. (2021). Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *NeuroToxicology*, 83(December 2020), 51–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.12.009>
- National Institutes of Environmental Health Sciences. (2022). *Endocrine Disruptors*. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>
- Nicolopoulou-Stamati, P., Maipas, S., Kotampasi, C., Stamatis, P., & Hens, L. (2016). Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Frontiers in Public Health*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148>
- Özenoğlu, A. (2019). Nörolojik hastalıklarda beslenme tedavisi. In E. Alphan (Ed.), *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi* (5.Baskı, p. 841). Hatiboğlu Yayınevi.
- Peris-Sampedro, F., Salazar, J. G., Cabré, M., Reverte, I., Domingo, J. L., Sánchez-Santed, F., & Colomina, M. T. (2014). Impaired retention in AβPP Swedish mice six months after oral exposure to chlorpyrifos. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.036>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Polanska, K., Ligocka, D., Sobala, W., & Hanke, W. (2014). Phthalate exposure and child development: The Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Human Development*, 90(9), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006>
- Rahman, M. A., Rahman, M. S., Uddin, M. J., Mamun-Or-Rashid, A. N. M., Pang, M.-G., & Rhim, H. (2020). Emerging risk of environmental factors: insight mechanisms of Alzheimer's diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(36), 44659–44672. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08243-z>
- Raj, K., Kaur, P., Gupta, G. D., & Singh, S. (2021). Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neuroscience Letters*, 753, 135873. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135873>
- Raja, G. L., Subhashree, K. D., & Kantayya, K. E. (2022). In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological disorders in adult life. *Environmental Research*, 203(July 2021), 111829. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111829>
- Ramírez, V., Gálvez-Ontiveros, Y., González-Domenech, P. J., Baca, M. Á., Rodrigo, L., & Rivas, A. (2022). Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. *Environmental Research*, 203(August 2021). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111890>
- Rattan, S., & Flaws, J. A. (2019). The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. *Biology of Reproduction*, 101(3), 635–644. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox081>
- Richardson, J. R., Roy, A., Shalat, S. L., von Stein, R. T., Hossain, M. M., Buckley, B., Gearing, M., Levey, A. I., & German, D. C. (2014). Elevated Serum Pesticide Levels and Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 71(3), 284. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6030>
- Rodríguez-Barranco, M., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Alguacil, J., Gil, F., González-Alzaga, B., & Rojas-García, A. (2013). Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 454–455, 562–577. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.047>
- Rodríguez-Carrillo, A., Mustieles, V., D'Cruz, S. C., Legoff, L., Gil, F., Olmedo, P., Reina-Pérez, I., Mundo, A., Molina, M., Smagulova, F., David, A., Freire, C., & Fernández, M. F. (2022). Exploring the relationship between metal exposure, BDNF, and behavior in adolescent males. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 239, 113877. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113877>
- Salazar, J. G., Ribes, D., Cabre, M., L. Domingo, J., Sanchez-Santed, F., & Teresa Colomina, M. (2011). Amyloid &#946; Peptide Levels Increase in Brain of A&#946;PP Swedish Mice after Exposure to Chlorpyrifos. *Current Alzheimer Research*, 8(7), 732–740. <https://doi.org/10.2174/156720511797633197>
- Silver, M. K., & Meeker, J. D. (2015). Endocrine Disruption of Developmental Pathways and Children's Health. In *Endocrine Disruption and Human Health* (pp. 237–255). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139->

3.00013-2

- Song, Y., Hauser, R., Hu, F. B., Franke, A. A., Liu, S., & Sun, Q. (2014). Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *International Journal of Obesity*, 38(12), 1532–1537. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.63>
- Stein, D. J., Szatmari, P., Gaebel, W., Berk, M., Vieta, E., Maj, M., de Vries, Y. A., Roest, A. M., de Jonge, P., Maercker, A., Brewin, C. R., Pike, K. M., Grilo, C. M., Fineberg, N. A., Briken, P., Cohen-Kettenis, P. T., & Reed, G. M. (2020). Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Medicine*, 18(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1495-2>
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). *Heavy Metal Toxicity and the Environment* (pp. 133–164). [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6)
- Türkiye Cumhuriyeti Çevre ve Orman Bakanlığı. (2008). *Kalıcı organik kirleticilere (KOK'lar) ilişkin Stockholm sözleşmesi için ulusal uygulama planı*. [https://www.tarimorman.gov.tr/SYGM/Belgeler/havza\\_koruma\\_eylem\\_planlari/Stockholm.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/SYGM/Belgeler/havza_koruma_eylem_planlari/Stockholm.pdf)
- van den Dries, M. A., Guxens, M., Pronk, A., Spaan, S., El Marroun, H., Jusko, T. A., Longnecker, M. P., Ferguson, K. K., & Tiemeier, H. (2019). Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits. *Environment International*, 131 (November 2018), 105002. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105002>
- van der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., Nijssen, P., Huss, A., & Vermeulen, R. (2012). Is Pesticide Use Related to Parkinson Disease? Some Clues to Heterogeneity in Study Results. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 340–347. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103881>
- Wang, W.-Y., Tan, M.-S., Yu, J.-T., & Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine; Vol 3, No 10 (June 2015): Annals of Translational Medicine*. <https://atm.amegroups.com/article/view/6546>
- Waye, A., & Trudeau, V. L. (2011). Neuroendocrine Disruption: More Than Hormones are Upset. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 14(5–7), 270–291. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.578273>
- Weisskopf, M. G., Weuve, J., Nie, H., Saint-Hilaire, M.-H., Sudarsky, L., Simon, D. K., Hersh, B., Schwartz, J., Wright, R. O., & Hu, H. (2010). Association of Cumulative Lead Exposure with Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 118(11), 1609–1613. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002339>
- World Health Organisation (WHO). (2021). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- World Health Organisation (WHO), & Nations Environment Programme (UNEP). (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 Summary for Decision-Makers* (Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K. Kidd, & T. R. Zoeller (eds.)). World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2016). *Mental health: neurological disorders*. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/mental-health-neurological-disorders>
- Xu, Y., Agrawal, S., Cook, T. J., & Knipp, G. T. (2007). Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Archives of Toxicology*, 81(1), 57–62. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0143-8>
- Yarım, G. F., & Kazak, F. (2015). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(2). <https://doi.org/10.17094/avbd.02290>
- Yoon, K., Kwack, S. J., Kim, H. S., & Lee, B.-M. (2014). Estrogenic Endocrine-Disrupting Chemicals: Molecular Mechanisms of Actions on Putative Human Diseases. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 17(3), 127–174. <https://doi.org/10.1080/10937404.2014.882194>



**Prof. Dr. MAKBULE GEZMEN KARADAĞ | Gazi Üniversitesi |**  
**mgezmen[at]gazi.edu.tr | ORCID: 0000-0003-3202-3250**

1980 yılında doğdu. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden mezun oldu. 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yüksek lisansını ve 2008 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde doktora eğitimini tamamladı. 2009 yılında yardımcı doçent, 2012 yılında da doçent ve 2019 yılında profesör unvanını aldı. Halen Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde öğretim üyesi olarak beslenme bilimleri alanında çalışmalar yapmaktadır. Aynı zamanda Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi dekan yardımcılığı görevini ve Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Bilimleri ABD'nin başkanlığını yürütmektedir. Evli ve 2 kız çocuğu annesidir.

**Prof. Dr. MAKBULE GEZMEN KARADAĞ | Gazi University |**  
**mgezmen[at]gazi.edu.tr | ORCID: 0000-0003-3202-3250**

She was born in the year 1980. She earned her bachelor's degree in nutrition and dietetics from Hacettepe University in 2000. In the year 2000, she received her bachelor's degree in nutrition and dietetics from Hacettepe University. In 2003, she received her master's degree from Hacettepe University, and in 2008, she received her PhD from the same institution. She began her career as an assistant professor in 2009, then as an associate professor in 2012, and finally as a professor in 2019. As a faculty member at Gazi University's Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, she continues to work in the field of nutritional sciences. She is also the vice dean of the Faculty of Health Sciences at Gazi University, as well as the chairman of the Department of Nutrition and Dietetics in the Department of Nutrition Sciences. She is married and mother of 2 daughters.

**Arş. Gör. TESLİME ÖZGE ŞAHİN | Gazi Üniversitesi |**  
**ozgeyorusun[at]gazi.edu.tr | ORCID: 0000-0002-7289-5187**

1991 yılında Mersin’de doğmuştur. 2013 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünden lisans derecesini almıştır. Lisansüstü eğitimine 2015 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında başlamış, 2018 yılında yüksek lisansını tamamlamıştır. Doktora eğitimine halen Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında devam etmektedir. 2013-2015 yılları arasında Amasya Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanlığı bünyesinde diyetisyen olarak çalışmıştır. 2015 yılından itibaren ise Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

**Research Assistant TESLİME ÖZGE ŞAHİN | Gazi University |**  
**ozgeyorusun[at]gazi.edu.tr | ORCID: 0000-0002-7289-5187**

She was born in Mersin in 1991. In 2013, she graduated from Afyon Kocatepe University's Department of Nutrition and Dietetics with a bachelor's degree. She began her graduate studies in the Department of Nutrition and Dietetics at Gazi University Health Sciences Institute in 2015 and completed her master's degree in 2018. She is still continuing his doctorate education at Gazi University, Department of Nutrition and Dietetics. She worked as a dietitian at Amasya University's Department of Health, Culture, and Sports between 2013 and 2015. She has been a research assistant at the Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Gazi University, since 2015.