

Endokrin Bozucuların Ergen Sağlığı Üzerine Etkileri

The Effects of Endocrine Disruptors on Adolescent Health

Özlem Ketenci Altıkardeşler¹ , Firdevs Baş^{2,3} 

¹ İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı Enstitüsü Ergen Sağlığı Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ö.K.A. 0000-0002-9997-4838; F.B. 0000-0001-9689-4464

Atf/Citation: Ketenci Altıkardeşler O, Bas F. Endokrin bozucuların ergen sağlığı üzerine etkileri. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2023;23(2):171-178. <https://doi.org/10.26650/jchild.2023.950386>

ÖZ

Endokrin bozucu kimyasallar günlük yaşamda kullanılan sabun, şampuan, parfüm gibi kişisel bakım ürünleri, mutfak gereçleri, tekstil malzemeleri, plastik şişe ve kaplar, oyuncaklar gibi birçok üründe, hatta gıdalar ve içme sularında yer almaktadır. Bu kimyasalların vücuda girişi sindirim, ciltten emilim, inhalasyon, anne sütü ve transplental yolla olabilmektedir. Her ne kadar bazı kimyasalların kullanımına kısıtlama getirilmiş olsa da benzer kimyasalların yeniden piyasaya sürülmesi, bazı kimyasalların ise çevrede veya besin zincirlerinde uzun süre kalma yetenekleri dolayısıyla maruziyet devam etmektedir. Kuşaklar arası etkilere dahi sebep olan endokrin bozucuların vücutta birçok sistem üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Meme, prostat gibi hormon ilişkili kanserler, diyabet, obezite, erken puberte, hormon düzey değişiklikleri, infeksiyonlara eğilim, otoimmün hastalıklar, astım, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü yol açtığı olumsuz sağlık sonuçlarından bazılarıdır. Gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı bazı endokrin hastalıklar ve kanserlerde yıllar içerisinde görülen artış, endokrin bozuculara maruziyetin bu duruma katkısı olduğuna dikkat çekmektedir. Bu derlemede fitoöstrojenler, bisfenol A, ftalatlar, perflor gruplu kimyasallar (PFAS), dioksinler ve poliklorlu bifeniller (PCB) gibi endokrin bozucu kimyasalların ergen sağlığı üzerinde oluşturacağı etkiler güncel çalışmalar eşliğinde incelenmiştir. Temasa yönelik önlemlerin alınması söz konusu kimyasalların ergen sağlığı üzerinde oluşturacağı olumsuz etkileri azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endokrin Bozucular, Ergen Sağlığı, Hormonlar, Maruziyet

ABSTRACT

Endocrine disrupting chemicals are found in many products such as soaps, shampoos, perfumes, kitchenware, textile materials, plastic bottles and containers, toys, and even foods and drinking water. These chemicals can enter the body through digestion, skin absorption, inhalation, and breast milk, as well as transplacentally. Although restrictions have been placed on the use of some chemicals, exposure continues due to the reintroduction of similar chemicals and the ability of certain chemicals to remain in the environment or in food chains for a long time. Endocrine disruptors can even cause intergenerational effects, and studies have shown them to have negative effects on many bodily systems. Hormone-related cancers such as of the breast and prostate, as well as diabetes, obesity, precocious puberty, hormone level changes, being prone to infections, autoimmune diseases, asthma, attention-deficit/hyperactivity disorder, and learning difficulties, are some of the negative health consequences they cause. Genetic and environmental factors play a role in the development of certain endocrine disorders and cancers, and their increase over the years has drawn attention to how exposure to endocrine disruptors contributes to this situation. This review article examines the effects of endocrine disrupting chemicals such as phytoestrogens, bisphenol A, phthalates, perfluoroalkyl substances (PFAS), dioxins, and polychlorinated biphenyls (PCBs) on adolescent health in light of current studies. Taking precautions regarding exposure levels will help reduce the negative effects these chemicals have on adolescent health.

Keywords: Endocrine Disruptors, Adolescent Health, Hormones, Exposure

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özlem Ketenci Altıkardeşler E-mail: ozlem.ketencialtikardesler@ogr.iu.edu.tr

Başvuru/Submitted: 09.07.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 25.03.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 25.04.2022 • **Kabul/Accepted:** 25.04.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 09.06.2023



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Endokrin bozucular hayatımızın her alanında karşımıza çıkabilmekte, bireyleri anne karnından yaşamın sonuna dek hayatın her döneminde etkileyebilmektedir. Endokrin sistemde yarattığı olumsuzluklardan tutun da bazı kanserlere kadar birçok tabloya sebep olabilmektedir. Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı'na göre; endokrin bozucular "endokrin sistemin işlevlerini değiştiren ve sonuç olarak sağlam bir organizmada veya onun soyunda veya alt popülasyonlarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan ekzojen madde veya karışım", potansiyel endokrin bozucular ise "sağlam bir organizmada, veya onun soyunda veya alt popülasyonlarında endokrin bozulmaya yol açması beklenen özelliklere sahip ekzojen madde veya karışım" olarak tanımlanmaktadır. 1958'de Roy Hertz bazı kimyasalların insan vücudunda hormon etkisini taklit edebildiklerini öne sürmüştü, 1970'lere geldiğinde ise araştırmacılar, bazı kimyasallar ile üreme sistemi sorunları ve nadir kanserler arasında ilişki kurmaya başlamışlardır. Her yıl yüzlerce yeni kimyasal pazara girmekte ancak çoğunluğu, potansiyel endokrin bozucu etkilerini tespit edecek toksikolojik testler yeteri kadar uygulanmadan geliştirilmektedir (1,2). Çalışmalarda en çok yer verilmiş olan ve en iyi bilinen endokrin bozucular ise dietilstilbestrol (DES), dioksinler ve pestisitler (DDT), poliklorlu bifeniller (PCB), polibromlu difenil eter (PBDE), fitalatlar, bisfenol A ve klorlu hidrokarbonlardır.

Endokrin bozucular için farklı sınıflandırmalar bulunmaktadır. Doğada kalış sürelerine göre ayrılacak olursa, persistan olan grupta; poliklorlu bifeniller (PCB), organoklorin pestisidler, polibromlu difenil eterler (PBDE), non persistan grupta ise bisfenol A (BPA) ve fitalatlar sayılabilir (2). Yarı ömürleri aylar-yıllar arasında değişen, PCB, dioksin, organoklorin pestisid ve bromlu alev geciktiriciler lipofilik özelliğe sahip olup, yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptirler (3). Besin zincirlerinde birikerek insanlar tarafından sindirilebilir, toprakta ve suda birikerek buharlaşma yoluyla atmosfere karışıp, uzun mesafeler katedebilirler (2,3). Perfloroalkil ve perfloroalkil maddeler (PFAS)'in de yarı ömürleri aylar-yıllar arasında değişmekte ve besin zincirlerinde birikebilmektedir ancak lipofilik karakterde olmayıp, albümine bağlanarak taşınır ve karaciğerde depolanırlar. BPA (saatler) ve fitalatlar (saatler-günler) ise kısa yarı ömrü olan endokrin bozuculardır (3).

Endokrin bozucular hormonları taklit ederek veya etkilerini antagonize ederek, hormon reseptörleri ile etkileşime girerek vücutta etkilerini gösterirler (2). Vücuda giriş yolu, yiyecek ve sular, havadaki gaz ve partiküllerin inhalasyonu, ciltten emilim, intravenöz, transplental yol ve anne sütü ile olmaktadır. Doku gelişirken hormonlara ve dolayısıyla endokrin bozuculara hassasiyet daha fazladır. Bu sebeple gelişim süresince endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruziyet doku gelişimini değiştirmekte ve çocukluk, puberte dönemi, üreme çağında hatta hayatın geç döneminde bile hastalıkların ortaya çıkışına sebep olabilmektedir (4,5). Bazı EBK'lerin ise kuşaklar arası etkileri mevcuttur; yani gebe olan bir kadın veya hayvanın maruziyeti sadece kendi yavrusunu değil, aynı zamanda birkaç kuşak boyunca doğan yavrularını da etkileyebilmektedir (1,4).

Epidemiyolojik çalışmalar, endokrin ilişkili kanserler (meme, prostat, testis), diyabet, obezite, azalmış fertilité gibi olumsuz sağlık sonuçlarının insidans ve prevalansındaki artış ile endokrin bozucular arasındaki ilişkiyi göstermektedir (5). Hayvan modelleri ve insan çalışmalarında gelişim süresince EBK'lere maruziyetin ayrıca erken puberte, endometriozis, infeksiyonlara eğilim, otoimmün hastalıklar, astım, hipertansiyon, inme, Alzheimer, Parkinson, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü gibi hastalıklara da zemin hazırladığı gösterilmiştir (4). Bu derlemede, en sık maruz kaldığımız endokrin bozucuların bazıları tanımlanarak, maruziyet yolları ve özellikle ergenler üzerinde oluşturabileceği olumsuz sağlık sonuçları çalışmaları eşliğinde incelenmiştir.

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, bitkisel kökenli olan ve yapısal olarak 17 beta östradiole benzeyen diyet bileşikleri olup, östrojen reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedirler. Diyetimizde yer alan ana fitoöstrojenler izoflovan, prenilfalavanoidler, kumestan (yoncadan elde edilen fitoöstrojen yapılu bileşik) ve lignandan oluşmaktadır. Daha çok soya, soya bazlı ürünler ve baklagillerde bulunmaktadır (6). Bilindiği gibi östrojen, sadece üreme ile ilgili bir hormon olmanın ötesinde, hemen hemen vücuttaki tüm dokularda etki göstermekte, kanser, endometriozis, obezite, insülin direnci, kardiyovasküler, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkisi bulunmaktadır (2). Yiyeceklerimizde bulunan ve masum gibi görünen fitoöstrojenler, tiroid fonksiyonları ve beyin fonksiyonlarını azaltabilmekte, meme, uterus kanseri ve infertiliteyi arttırabilmektedir (6). Erken süt çocukluğu döneminde soya bazlı ürünler ile karşılaşan çocuklarda adolesan dönemde erken menarş riskinin artabileceği öne sürülmüştür (7). Ancak zararlı etkilerinin yanında, menopozal semptomlar (sıcak basması ve osteoporoz), kardiyovasküler hastalıklar, obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet, prostat, meme ve barsak kanseri riskini azaltma gibi yararlı etkileri de bildirilmiştir (6). Bu veriler eşliğinde, insan sağlığına olan yarar-zarar etkisi günümüzde hala tartışmalıdır.

Mikoöstrojenler ise samanda, hayvan ve mısır yemlerinde bulunur. İnsanlar için kaynak mısır ve tahıl gevrekleri, kontamine olmuş et ve yumurta gibi hayvansal ürünlerdir. Mikoöstrojenler ile en kontamine ürün mısır olduğundan ergenlerde yaygın görülebilen popcorn tüketimine dikkat çekilmektedir. Kızlarda erken puberteye sebep olabileceğinden, popcorn tüketimi sınırlandırılmalı ayrıca hormonsuz et tüketilmeye özen gösterilmelidir (8). 9-10 yaş grubundaki kızlarda yapılan çalışmada idrarında saptanabilir düzeyde alfa zeralanol ve sınır değerde total mikoöstrojen görülen kızların, menarşta daha kısa boylu oldukları gözlenmiştir. Adolesan kızlarda zeralenon (ZEN), alfa zeralanol (alfa-ZAL) ve metabolitlerine maruziyetin daha yavaş büyüme ve pubertal gelişim ile ilişkili olduğu desteklenmiştir (9). Zeralenonun, ayrıca üremeye özellikle spermatogeneze olumsuz etkisinin olduğu bildirilmiştir. Pubertal dönemde düşük doz zeralenon maruziyetinin spermatogenezi inhibe ettiği, motilite ve

konsantrasyonunda azalmaya yol açarak sperm kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (10).

Bisfenol A (BPA)

Polikarbonat gibi bazı sert plastiklerin üretiminde kullanılan bir kimyasal olan Bisfenol A, plastik şişe ve saklama kaplarında, gıda ambalajlarında, oyuncaklarda, kontak lenslerde, polikarbon plastik oluşumlu su borularında, hastane ekipmanlarında, kasa fişlerinde, dişçilikte kullanılan dolgu malzemelerinde bulunur (2,11,12). Östrojen reseptörleri ile etkileşerek, agonist ya da antagonist etki gösterirler (12).

İnsandaki yarı ömrünün altı saat olduğu tahmin edilen BPA, daha çok BPA- glukuronid olarak idrarla vücuttan atılmaktadır (2,12,13). Amerika 'da 2003-2004 yılları arasında insanların %93'ünün idrarında ölçülebilir düzeyde bisfenol A bulunmuş, 2012 yılında FDA gıda katkı maddesi yönetmeliklerinde biberonlarda polikarbonat reçinelerinin kullanılmasını engellemiştir (1). Bisfenol A'nın endokrin bozucu olarak tanımlanması ve kullanımına kısıtlama getirilmesinden sonra plastik endüstrisi yapısal olarak benzer kimyasallar geliştirmişlerdir (Bisfenol B, F, S vs). Bisfenol B, Endocrine Disruptor Exchange (TEDX) 2018 verilerine göre potansiyel EBK olarak tanımlanmış, üreme fonksiyonları üzerinde etkisi olduğu rapor edilmiş, hayvanlarla yapılan çalışmalarda spermatogenezini etkilediği ve yumurta üretimini azalttığı gösterilmiştir (1). Bisfenol F (BPF) ve S kullanımı giderek artan ve obeziteye neden olabilen diğer benzer kimyasallardandır. 6-17 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde BPF'nin obezite ile ilişkisi gözlemlenmiştir (14). Çalışmaların bir kısmında BPA ile puberte arasında ilişki bulunurken, bazılarında ise erken puberte ile olan ilişkisinin, BPA'nın obezitenin etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (15). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise, prenatal dönemde maruz kalınan BPA ile pubertal zaman ilişkisi irdelenmiş, obezitesi veya kilo fazlalığı olan çocuklar haricinde normal kilolu kızların çoğunda BPA daha geç pubarş ve menarş ile ilişkili bulunmuştur (12). Üriner fenol ve testosteron düzeyleri ilişkisine bakıldığında, BPA ile testosteron düzeyleri arasında erkeklerde ters yönlü, kızlarda ise pozitif yönde ilişki saptanmıştır (16).

İnfertilite, meme ve prostat gibi hormon ilişkili tümörlerin, polikistik over sendromu (PKOS) gibi endokrinolojik bozuklukların patogenezinde rolü olduğu gösterilen BPA'ya maruziyetin ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, tiroid fonkiyon bozuklukları, obezite ve diyabet riskini arttırdığı düşünülmektedir (12,17). PKOS tanılı ergenlerde, BPA düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu, artışın ultrasondaki polikistik morfoloji ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (18). Obezite ve kardiyometabolik risk faktörleri açısından bakıldığında, 6-18 yaş arasında BPA'nın vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerini, ayrıca ergen ve genç erişkinlerde karotis intima-media kalınlığını arttırdığı görülmüştür (19,20). Hashimoto tiroiditi tanılı çocuklarda, üriner BPA düzeyleri ile serbest T4 arasında negatif korelasyon bulunmuştur (21).

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda Bisfenol A'nın çocuklarda nörodavranışsal problemlere yol açabildiği de öne sürülmüştür. 10-12 yaş arasındaki çocuklarda, prenatal BPA maruziyetinin erkek çocuklarda depresyon ve anksiyete ile belirgin ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (22).

Fitalatlar

Fitalatlar, plastiğin daha dayanıklı ve fleksible olması amacıyla kullanılan, tekstil endüstrisinde katkı maddesi, zaman salınımlı farmasötiklerde kaplama olarak kullanılan, endüstriyel çözücü ve yağlarda da bulunabilen kimyasallardır. Ayrıca renk ve kokuyu korumak için sabun, şampuan, parfüm, deodorant, saç spreyi, cilt temizleyici, oje, sinek kovucu, deterjan gibi kozmetik ve tüketici ürünlerde, plastik oyuncak ve plastik ev gereçlerinde, şişme oyuncaklarda, plastik ambalaj filmleri, gıda paketlerinde, yağmurluk, vinil döşeme, duş perdelerinde, yapıştırıcılar, boya, cila ve polivinil klorür (PVC) ürünlerde, elektrik kablolarında, tekstil mürekkeplerinde, transfüzyon ve diyaliz materyalleri gibi medikal malzemelerde, sentetik deri ürünlerinde, su geçirmez özelliğin sağlanması için bina ve yapılar, performansı arttırmak amacıyla yakıtta ve otomotiv parçalarında kullanılırlar (2,23). Fitalatların çok geniş bir ürün yelpazesinde kullanılıyor olması vücuda giriş yolunu ve temas riskini arttırmaktadır. İnhalasyon, ağız ve ciltten emilim yoluyla alınmakta, aynı zamanda transplasental olarak da geçebilmektedir (23).

Fitalatlar erkekte dış genitelyada kriptorşidi, hipospadias gibi malformasyonlarda rol almakta, anormal seks steroid ve tiroid hormon düzeylerine, insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, düşük sperm kalitesi, astım, nörodavranışsal problemler ve doğumsal defektlere neden olabilmektedir (1,2,17). Ergenlerde yapılan çalışmada, üriner dietilheksil fitalat (DEHP) düzeyleri ile artmış insülin direncinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Fitalatların çocukluk ve ergenlik döneminde obezitenin etkisini azalttığı bildirilmiştir (23). Ancak güncel çalışmalarda fitalat ilişkili obezitede yaş ve cinsiyete bağlı farklılıkların olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca obez insanlarda artmış olan yağ kütlelerinin, daha fazla fitalat depolanması ve bu yolla yüksek atılım konsantrasyonlarına sebep olabileceği ihtimali de düşünülmektedir (25). Fitalatlar ve metabolitleri ile VKI, VKI z-skor, bel çevresi, LDL kolesterol, trigliserit ve serum glukoz düzeyleri arasındaki belirgin ilişki fitalatlara maruziyetin çocuk ve adolesanlarda kardiyometabolik risk faktörleri ile de bağlantılı olabileceğini göstermektedir (26).

Fitalat maruziyetinin puberte üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Prenatal dönemde yüksek molekül ağırlıklı fitalat maruziyeti ile doğan çocuklar, 9-13 yaş arasında değerlendirilmiş, DEHP'nin geç telarş ve menarş, monobenil fitalat (MBzP)'in geç telarş, tüm fitalat biyomarkerlerinin fazla kilolu ve obez olan erkek çocuklarda erken gonadarş ve pubarş ile ilişkili olduğu görülmüştür (11). Oysa Latin kızlarla yapılan bir çalışmada geç menarş ilişkisinin aksine kilo fazlalığı ve obez olan kızlarda, yüksek monoetil fitalat düzeyleri ile erken menarş arasında ilişki gösterilmiştir (27). Fitalatların çocuk ve ergenlerde yaptığı hormonal değişiklikler incelendiğinde ise,

prepubertal çocuklarda serum fitalat düzeyleri ile östradiol ve LH düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür (28). Ayrıca erkeklerde serum fitalat ve T3, T4, kızlarda ise TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon olması, Hashimoto tanılı çocuklarda idrarda monofitalat düzeylerinin yüksek bulunması fitalatların tiroid hormon değişikliklerine sebep olabileceğini destekler niteliktedir (21,28).

Allerji ve havayolu hastalıkları, fitalatlar ile ilişkili olabilen diğer sağlık sorunlarından. Fitalatların allerjen gibi davranarak immun sistemi olumsuz etkilediği, astım ve inflamasyona neden olduğu tahmin edilmektedir. Fitalat metabolitlerindeki artış, astımlı çocuklarda akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (23,29). Fitalatların ayrıca nörogelişimsel açıdan olumsuzluklara neden olduğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Ebeveynleri tarafından dikkat eksikliği veya öğrenme bozukluğu olduğu bildirilen 6-15 yaş arasındaki çocuklardan özellikle kızlarda bazı fitalatlar ile dikkat eksikliği / dikkat eksikliği ve öğrenme bozukluğu arasında daha belirgin bir ilişki olduğu görülmüş, fitalatlara maruz kalmanın çocuklarda DEHB ve davranış sorunlarına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (30,31). Ergenlerin uyumsuz davranışları üzerinde endokrin bozucuların etkisini incelendiğinde, antiandrojenik fitalatların özellikle erkek ergenlerdeki uyumsuz davranışlarda artışa neden olduğu görülmüştür (32).

Perflor Grubu Kimyasallar (PFAS)

Perflor grubu kimyasallar; perflorooktanoat (PFOA), perflorooktansülfonat (PFOS), pefloronanoik asit (PFNA) ve diğer ürünlerden oluşmaktadır. PFOA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından muhtemel insan karsinojeni olarak sınıflanmıştır. Biyoakülümatif olmaları ayrıca toksik özelliklerinin varlığı nedeniyle tüm dünyada kullanımının azaltılması için çaba sarf edilmektedir (33). Maruziyet primer olarak özellikle deniz ürünleri gibi yiyecekler ve kontamine içme suları yoluyla olmakla birlikte, ayrıca kapalı ortam havasının solunması, diğer kontamine ortamlarla temas, anne sütü ve kord kanı yoluyla da olmaktadır. Yağ ve suyu itme, ısı ve kimyasal tepkimelere karşı dirençli olmaları nedeniyle kumaş, deri, halı gibi ürünlerde su ve lekeye direnç sağlamak için, yapışmaz özelliği nedeniyle mutfak gereçlerinde, ayrıca pestisid formülasyonları, boya, yapıştırıcı, cila ve ev temizliğinde kullanılan ürünlerde, farmasötik preparatlar, kozmetikler, takma diş temizleyicileri, tek kullanımlık gıda ambalajı, dış mekan ekipmanları, mobilya gibi ürünlerde kullanılmaktadır (34,35). Yiyeceklerden sadece deniz ürünleri değil, süt, patates, hazır gıdalar da maruziyet kaynağı olarak bildirilmiştir (33,35). Yarı ömürleri 3,8 yıl kadar uzun olup, güçlü flor karbon bağları nedeniyle çevrede ayrışmamakta, böylelikle doğada ve besin zincirlerinde etkilerini uzun süre devam ettirmektedirler (35). Çocuklarda elleri ağıza götürme davranışının, yer gibi yüzeyler ile temasın daha fazla olması ayrıca anne sütü ve transplasental yolla geçiş olması erişkinlere kıyasla daha büyük bir PFAS yükü oluşturmaktadır. İmmunolojik, kardiyometabolik, nörogelişimsel, renal, pubertal etkilerinin yanında, enfeksiyonlar, astım ve tiroid ile ilişkili olumsuz etkileri de

bildirilmiştir (36). PFAS maruziyetinin çocukta dikkat, davranış, motor aktivite, öğrenme, bilişsel düzey ve gelişim üzerindeki sonuçlarını inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında nörolojik sonuçlar ve DEHB gelişimi ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunamazken, bir kısmında ise DEHB gelişimi ile pozitif ilişki saptanmıştır (36,37). Sonuç olarak bu konudaki etkileri tartışmalı olsa da, ilişki saptayan çalışmaların olması risk varlığını dışlayamamaktadır. Perflor grubu kimyasallara prenatal maruziyetin bazı etkileri olabilmektedir. Prenatal dönemde PFOS maruziyetinin pubertal gelişimi etkilediği, cinsiyete göre farklılık olmakla birlikte puberte başlangıç yaşında değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (38). Bu dönemdeki maruziyetin sadece puberte veya hormonal değişimler ile ilgili değil, kemik dansitesi üzerinde de etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde, prenatal maruziyet ile kemik kitlesi arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuş ancak bu sonuca vücut kitlesinin etkisi netleştirilememiştir (39).

Allerjik ve immunolojik yanıtın ekzojen faktörlerden de etkilenebildiği bilinmektedir. Çocukluk döneminde PFAS'a maruziyet ile astım, alerjik hastalıklar ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir, ancak laboratuvar modellerinde immun sistem üzerine etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir (34). Yapılan çalışmalarda, daha yüksek PFOS konsantrasyonunun azalmış kabakulak ve kızamıkçık antikor konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiş ancak PFAS ve akciğer fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (40,41). PFAS ayrıca kardiyometabolik dengeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu sebeple, obezite, dislipidemi ve glukoz regülasyon bozukluğu gibi etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Lipid düzeylerinde yaptığı değişiklikler oluşturacağı kardiyovasküler hastalık riski açısından anlamlıdır. Dünya Ticaret Merkezi felaketi özellikle PFAS olmak üzere birçok kimyasalın yayılmasına neden olmuştur. Bu çevrede yaşayan ergenler üzerinde yapılan incelemelerde, PFOA ile trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde artış olduğu, perfloroheksanesülfonik asitin ise azalmış insülin rezistansına neden olduğu görülmüştür (42). Çocuklukta PFOS maruziyetinin ergenlikte ve genç erişkinlik döneminde VKI, bel çevresi değerlerinde artışa, PFOA maruziyetinin ise beta hücre fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (43).

Havayolu çalışmalarında, PFAS'ın testiküler toksisite ve infertilite etkisinin olduğu gösterilmiştir. PFAS'ın testosteronun androjen reseptörüne bağlanması üzerine olumsuz etki gösterdiği düşünülmektedir. Genç erkeklerde PFAS artışının dolaşımdaki testosteron düzeyi ile pozitif ilişki gösterdiği ancak semen kalitesi, testiküler volüm, penis uzunluk ve anogenital mesafeyi azalttığı görülmüştür (44). Bununla birlikte, testosteron düzeyi üzerinde farklı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. 13-15 yaş arasındaki ergenlerde PFAS artışının daha düşük testosteron ve daha yüksek östradiol düzeylerine katkıda bulunduğu, erkek ergenlerde PFAS ile üreme hormonları arasındaki ilişkinin kızlara göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir (45). PFAS'ın vücuttaki çeşitli etkilerinin yanında, Ulusal Toksikoloji Programı Sağlık Değerlendirme ve Çeviri Ofisi, PFOA veya PFOS'a maruz kalmanın immunotoksik

etkilerini incelemiş, bu maddelerin insanlar için bir bağımsızlık tehlikesi olarak varsayılacağı sonucuna varmıştır (NTP,2016) (36).

Dioksinler ve PCB (Poliklorlu Bifeniller)

Persistan organik kirleticiler grubunda yer alan PCB'ler, yaygın olarak yasaklanmış olmalarına rağmen, kimyasal stabilite ve lipofilik özellikleri nedeniyle çevremizde hala bulunabilmektedirler. PCB'ler dioksin benzeri olan /olmayanlar şeklinde kategorize edilirler (46). Dioksinler ve dioksin benzeri PCB'ler genellikle "dioksin veya dioksin benzeri içerikler" başlığı altında sınıflandırılmaktadırlar. PCB ve dioksinler (PCDDs-Fs), özellikle 2,3,7,8 tetra klorodibenzo-p dioksin (TCDD) iyi bilinen endokrin bozuculardandır (47). PCB'ler biyolojik ve çevresel olarak kalıcı olan polihalojenli aromatik hidrokarbonlardır. Lipidde çözünebildikleri, kimyasal ve biyolojik bozulmaya karşı dirençli oldukları için, hem çevrede hem de canlı organizmalarda kalıcı olmakta, balık ve hayvan yağları ile besin zincirlerine girmekte ve primer olarak yağ dokusunda depolanmaktadır (48,49). Dioksinler ve PCB'nin yarı ömrü 7-9 yıl arasında değişmektedir . Çalışmalarda bu ürünlerin akciğer fonksiyon bozukluklarına, hematolojik ve immünolojik bozukluklara, davranışsal problemlere, konjenital malformasyonlar ve malignite gibi olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabileceği görülmüştür. Özellikle hormonal değişim içerisinde olan ergenlik, bu kimyasalların olumsuz sonuçları açısından daha hassas olunan bir dönemdir (47,49). Yapılan incelemelerde kümes hayvanları, tavşan, yumurta, tereyağı, kaymak gibi hayvansal gıdaların tüketiminin PCB'lerin, sosis ve kırmızı et tüketiminin ise dioksin benzeri PCB'lerin vücutta saptanabilir düzeyde bulunma ihtimalini arttırdığı görülmüştür (50). Çin'de kırmızı et, tatlısu balığı ve domuz etleri üzerinde yapılan incelemede dioksin ve dioksin benzeri PCB düzeyleri ölçülmüş, bu grup içinde tatlı su balıklarında en yüksek düzeylere rastlanmış ve bu grubun dioksin maruziyetinde önemli bir kaynak olduğuna işaret edilmiştir (51). Bu kimyasallara maruziyetin hafıza, öğrenme ve diğer nöropsikolojik alanlarda, ayrıca büyüme hızı ve hormon aksının aktivitesinde olumsuz etkilerinin olabileceği, diyabet ve büyüme kısıtlılığına yol açabileceği gösterilmiştir (48). Çocuklarda uzun dönem izlem sonucunda, peripubertal yüksek PCB düzeyleri ile VKI-z ve boy z skorlarının düştüğü gözlemlenmiş, çocukluk döneminde dioksin ve dioksin benzeri olmayan PCB'lere maruziyetin vücut kompozisyonunda ve somatik büyümede değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür (52).

PCB maruziyeti ile azalmış dikkat ve dürtüsellik, erişkinde duygu durum bozuklukları ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (46). Ergen farelerle yapılan bir deneyde, erkek farelerde PCB maruziyetinin nöroimmün fonksiyonda yer alan genlerin, ayrıca dopamin, serotonin ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Yaşamın erken döneminde PCB maruziyetinin nöroimmün sinyal değişikliklerine yol açıp, daha geç dönemde beyin fonksiyonlarını değiştirecek ergendeki mental sağlığı etkileyebileceği ve madde kullanım bozukluklarında etkisinin olabileceği düşünülmüştür (53).

Prenatal PCB maruziyeti ile ergendeki riskli davranış ilişkisi incelendiğinde, PCB'lerin nörogelişimsel değişiklikleri tetikleyerek alkol ve sigara kullanma ihtimalini arttırabileceği öne sürülmüştür (46).

Hayvan ve insan çalışmalarında poliklorlu dioksinler ve bifenillerin tiroid metabolizması üzerinde etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Son yıllarda ayrıca polibromlu difenil eterlerin (PBDE) de tiroid metabolizması üzerinde negatif etkileri tespit edilmiştir. PBDE, elektrik ekipmanları, plastikler, araba koltukları veya mobilyalarda kullanılan süngerlerde, ayrıca tekstil ve halılarda alev geciktirici olarak kullanılmaktadır. İnsanlar bu kimyasallara esas olarak sindirim (%90) yoluyla, ayrıca kapalı ortam havasının, tozların solunması ve deri teması yoluyla maruz kalmaktadır. Besinlerden en büyük kaynağın ise kırmızı et ve ürünleri, süt ürünleri ve balık olduğu bilinmektedir (47,49).

Dioksin benzeri bileşimler ve dioksin benzeri olmayan PCB'ler gibi organoklorinlerin hayvan deneylerinde pubertal gelişim yaşını değiştirebildiği gösterilmiştir. Pubertal gelişim açısından izlenen erkek çocuklarda, dioksin benzeri kimyasallar, organoklorin pestisidler ve PCB maruziyetinin puberteyi geciktirebildiği, dioksin benzeri olmayan PCB'lerin ise erkene kaydırabileceği görülmüştür (54,55). Ayrıca hormonal açıdan değerlendirildiğinde, PCB'lere maruziyetin erkek ergenlerde testosteron düzeylerini belirgin olarak negatif yönde etkilediği gözlenmiştir (56). Prenatal ve çocukluk döneminde diklorodifeniltrikloroetan (DDT), PBDE ve PCB'ye maruziyetin erkek ergenlerde hormon düzeylerine (FSH, LH, testosteron) etkisini araştıran bir çalışmada ise, PBDE konsantrasyonlarının artmış hormon seviyeleri ile ilişkili olduğu, maternal PCB'nin, özellikle dioksin benzeri olmayan PCB'lerin artmış FSH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak adı geçen kimyasallar ve hormonlar arasındaki ilişkiyi gösteren bu sonuçlarda VKI'nin de etkili olduğu bildirilmiştir (57).

SONUÇ

İnsan hayatında bu denli geniş bir şekilde yer edinen endokrin bozucuların zararlı etkilerinden korunabilmek için bazı önlemlere dikkat etmek gereklidir. Makyaj malzemesi, parfüm gibi kişisel bakım ürünlerinin etiketleri kontrol edilerek fitalat, paraben, triklosan ve diğer kimyasalları içermeyenler tercih edilmelidir. Yiyeceklerin temas ettiği yüzeylerin önemli bir kontaminasyon kaynağı olması nedeniyle, işlenmiş ve konserve ürünler yerine taze olanlar tercih edilmelidir. Endokrin bozucular besin zincirine girebildiği ve tüm çevreye yayılabildiği için organik yiyecekler dahi kirleticiler ile kontamine olabilmektedir ancak geleneksel gıdalara göre bu ihtimal daha düşük olduğundan organik yiyecekler tercih edilmelidir. Plastik kaplar mikrodalgada ısıtılamamalı, mümkünse cam veya seramik olanlarla değiştirilmelidir. Sıcak yiyecek ve içecekler plastik bardak veya tabakta tüketilmemeli, yağlı süt ve et tüketimi azaltılmalıdır. Kimyasallar ile kontamine olduğu bilinen bölgelerdeki et, süt, balık ve kümes hayvanları tüketilmemelidir. İçme sularındaki endokrin bozucu kimyasallardan kaçınılmalıdır. PBDE gibi alev geciktiricilerin

mobilyalarda kullanımı geçmişe göre terk edilmesine rağmen, hala çevreye yayılmakta ve anne sütüne de geçmektedir. Bu nedenle bu kimyasalların kullanımından kaçınılmalıdır. Kapalı ortamlar düzenli olarak havalandırılmalıdır. Avrupa Birliği oyuncaklardaki ftalat düzeyine kısıtlama getirmesine rağmen, izin verileden (%0.1) daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Bu nedenle plastik oyuncaklar tercih edilmemelidir. Plastik, petrol ürünleri ve endüstriyel sıvılar yakılmamalı, plastik, tekstil ve boya üretim tesislerinde yangına karşı korunma önlemleri alınmalıdır (2,15). (Alınabilecek önlemler Tablo 1’de özet olarak verilmiştir). Ayrıca toplum endokrin bozucuların etkileri konusunda bilinçlendirilmeli ve çevre yanlısı davranış modellerinin geliştirilmesi için çaba sarf edilmelidir.

Tablo 1: Endokrin bozucu kimyasallardan korunmada alınabilecek bazı önlemler

İşlenmiş konserve ürün yerine taze olanları tercih etmek
Plastik kap yerine cam ve seramik tercih etmek
Yağlı et ve süt tüketimini azaltmak
Kapalı ortamları düzenli olarak havalandırmak
Oyuncak kullanımında plastik olmayanları tercih etmek
Kişisel bakım ürünlerinin içeriğini kontrol etmek
Plastik, tekstil ve boya üretim tesislerinde yangına yönelik önlemler almak

SONUÇ

Sonuç olarak alınacak önlemlere bireysel olarak hassasiyet gösterilmesi, ülkelerin bu konudaki politikalarında olumlu değişiklikler yapması ve toplumun bilinçlendirilmesi durumunda, hayatımızda kaçınılmaz şekilde yer edinen endokrin bozucuların ergen sağlığı üzerine olan etkilerini azaltabilir ve daha sağlıklı nesillerin yetişmesini sağlayabiliriz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.B., Ö.K.A.; Veri Toplama- Ö.K.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.K.A., F.B.; Yazı Taslağı- Ö.K.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-F.B.; Son Onay ve Sorumluluk- F.B., Ö.K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.B., Ö.K.A.; Data Acquisition- Ö.K.A.; Data Analysis/Interpretation- Ö.K.A., F.B.; Drafting Manuscript- Ö.K.A.; Critical Revision of Manuscript- F.B.; Final Approval and Accountability- F.B., Ö.K.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Schug T, Johnson AF, Birnbaum LS, Colborn T, Guillette LJ, Crews DP et al. Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future directions. *Mol Endocrinol*, August 2016, 30 (8): 833-847.
- Encarnaçao T, Pais A, Campos MG, Burrows HD. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Science Progress* 2019, Vol.102(1)3-42.
- Lind P, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*. 2018; 61(7): 1495–1502.
- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller R.T. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012, United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013.
- Kabir ER, Sharfin Rahman M, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts. *Environmental Toxicology and Pharmacology*40(2015):241-258.
- Rietjens I, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British Journal of Pharmacology*. 2017 Jun; 174 (11) : 1263-1280.
- Adgent M, Daniels J, Rogan W, Adair L, Edwards L, Westreich D. et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol*.2012 Mar;26(2):163-75.
- Massart, F., Meucci, V., Saggese, G., & Soldani, G. (2008). High growth rate of girls with precocious puberty exposed to estrogenic mycotoxins. *J Pediatr*, 152, 690–695.)
- Rivera-Nunez Z, Barrett ES, Szamreta EA, Shapses SA, Qin B, Lin Y et al. Urinary mycoestrogens and age and height at menarche in New Jersey girls. *Environ Health*.2019 mar 22;18(1):24.
- Gao Y, Zhao Y, Zhang H, Zhang P, Liu J, Feng Y. Et al. Pubertal exposure to low doses of zearalenone disrupting spermatogenesis through ERα related genetic and epigenetic pathways.*Toxicol Lett*. 2019 Oct 15;315:31-38.
- Berger K, Eskenazi B, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC. et al. Association of prenatal urinary concentrations of phthalates and bisphenol A and pubertal timing in boys and girls. *Environ Health Perspect*. 2018 Sep; 126 (9): 097004.
- Konieczna A, Rutkowska A, Rachon D. Health risk of exposure to Bisphenol A. *Rocz Panstw Zakl hig*. 2015;66 (1):5-11.
- Yılmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies. Springer Science+ Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019.
- Liu B, Lehmler H-J, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetseelaar LG. Et al. Association of Bisphenol A and Bisphenol F and Bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):59-75.
- Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, Esposito S. The effect of Bisphenol A on puberty: A critical review of medical literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep;14 (9):1044.
- Scinicariello F, Buser MC. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011-2012. *Environ Health Perspect*. 2016 Dec;124(12):1898-1904.
- Li X, Gao Y, Wang J, Ji G, Lu Y, Yang D et al. Exposure to environmental endocrine disruptors and human health, *Journal of Public Health and Emergency* , 2017;1:8.

18. Akgül S, Sur Ü, Balcı A, Kızılkın MP, Kanbur N, Bozdağ G ve ark. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Dec; 35(12): 1084-1087.
19. Amin MM, Ebrahim K, Hashemi M, Yeganeh BS, Rafiei N, Mansourian M, Kelishadi R. Association of exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Int J Environ Health Res.* 2019 Feb;29(1):94-106.
20. Lin C-Y, Shen F-Y, Lian G-W, Chien K-L, Sung F-C, Chen P-C, Su T-C. Association between levels of serum bisphenol A, a potentially harmful chemical in plastic containers, and carotid artery intima-media thickness in adolescents and young adults. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241 (2):657-63.
21. Sur U, Erkekoğlu P, Buluş A, Andıran N, Kocer-Gümüşel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods.* 2019 Nov;29(9):633-643.
22. Perera F, Nolte E, Wang Y, Margolis A, Calafat A, Wang S. Et al. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10-12 years of age. *Environ Res.* 2016 Nov;151:195-202.
23. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater.* 2017 Oct 15;340: 360-383.
24. Trasande L, Spanier AJ, Sathyanarayana S, Attina TM, Blustein J. Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents. *Pediatrics.* 2013 Sep;132(3):e646-55.
25. Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: analyses of NHANES 2007-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2014. Jul ;217(6):687-94.
26. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019 Dec;26(35):35670-35686.
27. M Binder A, Corvalan C, Calafat AM, Ye X, Mericq V, Pereria A, Michels KB. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health.* 2018 Apr3;17(1):32.
28. Hyun Kim D, Min Choi S, Soo Lim D, Roh T, Kwack J, Yoon S. et al .Risk assessment of endocrine disrupting phthalates and hormonal alterations in children and adolescents. *J Toxicol Environ Health A.* 2018; 81 (21): 1150-1164.
29. Kim Y-M, Kim J, Cheong H-K, Jeon B-H, Ahn K. Exposure to phthalates aggravates pulmonary function and airway inflammation in asthmatic children. *PLoS One.* 2018 Dec 17;13(12):e0208553
30. Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res.* 2014 Jan;128:64-9
31. Hu D, Wang Y-X, Chen W-J, Zhang Y, Li H-H, Xiong L. et al. Associations of phthalates exposure with attention deficits hyperactivity disorder: A case-control study among Chinese children. *Environ Pollut.* 2017 Oct;229:375-385.
32. Shoaff JR, Calafat AM, Schantz SL, Korrick SA. Endocrine disrupting chemical exposure and maladaptive behavior during adolescence. *Environ Res.* 2019 May;172:231-241.
33. Kang H, Lee H-K, Moon H-B, Kim S, Lee J, Ha M. et al. Perfluoroalkyl acids in serum of Korean children: Occurrences, related sources, and associated health outcomes. *Science of the Total Environment* 645(2018): 958-965.
34. Sunderland EM, Hu XC, Dassuncao C, Tokranov AK, Wagner CC, Allen JG. A review of the pathways of human exposure to poly-and perfluoroalkyl substances (PFAS) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019 Mar;29(2):131-147.
35. Ünlü Endirlik B, Gürbay A. Perflorooktanik asit: Maruziyet yolları, Toksikokinetik Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri *FABAD J. Pharm. Sci.*, 43, 2, 135-156, 2018.
36. Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to perfluorinated alkyl substances and health outcomes in children: A systematic review of the epidemiologic literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Jul; 14(7):691.
37. Fornis J, Verner M-A, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M. et al. Early life exposures to perfluoroalkyl substances (PFAS) and ADHD: A meta- analysis of nine European population-based studies. *Environ Health Perspect.* 2020 May;128(5):57002.
38. Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Parner ET, Liew Z, Olsen LH, Ramlaus-Hansen CH. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and pubertal development in boys and girls from Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2019 Jan ; 127(1): 171004
39. Jeddy Z, Tobias JH, Taylor EV, Northstone K, Flanders WD, Hartman TJ. Prenatal concentrations of perfluoroalkyl substances and bone health in British girls at age 17. *Arch Osteoporos.* 2018 Aug 3;13(1):84.
40. Stein CR, McGovern KJ, Pajak AM, Maglione PJ, Wolff MS. Perfluoroalkyl and perfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 years: NHANES. *Pediatr Res.* 2016 Feb;79(2):348-357.
41. Gaylord A, Berger KI, Naidu M, Attina T, Gilbert J, Koshy TT. et al. Serum perfluoroalkyl substances and lung function in adolescents exposed to the World Trade Center disaster. *Environ Res.* 2019 May;172:266-272.
42. Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, Gilbert J, Burdine LK, Marmor M. et al. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group. *Environ Int.* 2017 Dec;109:128-135.
43. Domazet SL, Grontved A, Timmerman AG, Nielsen F, Jensen TK. Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkyl substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: The European Youth Heart Study. *Diabetes Care.* 2016 Oct;39(10):1745-51.
44. Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tesconi S, Rocca MS, Guidolin D. et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances : clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1259-1271.
45. Zhou Y, Hu L-W, Qian ZM, Chang J-J, King C, Paul G. et al. Associations of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environ Int.* 2016 Sep;94:189-195.
46. Dickerson AS, Ransome Y, Karlsson O. Human prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk behaviors in adolescence. *Environ Int.* 2019 Aug;129:247-255.

47. Leijds MM, Tusscher GW, Olie K, Teunenbroek T, Aalderen W, Voogt P. et al. Thyroid hormone metabolism and environmental chemical exposure. *Environ Health*. 2012 Jun 28;11 Suppl 1 (Suppl 1):S10.
48. Luzardo OP, Hernandez LAH, Valeron PF, Lara PC, Gonzalez MA, Losada A. et al. The relationship between dioxin like polychlorobiphenyls and IGF-I serum levels in healthy adults: Evidence from a cross sectional study. *Plos One*.2012;7(5):e38213.
49. Leijds MM, Koppe JG, Olie K, Voogt P, Aalderen W, Tusscher GW. Exposure to environmental contaminants and lung function in adolescents-Is there a link? *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul;15(7):1352.
50. Boada LD, Sangil M, Alvarez-Leon E, Rodriguez G, Hernandez LAH, Camacho M. et al. Consumption of foods of animal origin as determinant of contamination by organochlorine pesticides and polychlorobiphenyls: results from a population-based study in Spain. *Chemosphere*, 2014 Nov;114:121-8.
51. Wu W-L, Deng X-L, Zhou S-J, Liang H, Yang X-F, Wen J et al. Levels, congener profiles, and dietary intake assessment of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in beef, freshwater fish, and pork marketed in Guangdong Province, China. *Sci Total Environ*. 2018 Feb 15;615: 412-421.
52. Burns JS, Williams PL, Sergeev O, Korricks SA, Rudnev S, Alakbarova BP. et al. Associations of peri-pubertal serum dioxins and polychlorinated biphenyls with growth and body composition among Russian boys in a longitudinal cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2020 Jan;223(1):228-237.
53. Liberman DA, Walker KA, Gore AC, Bell MR. Sex-specific effects of developmental exposure to polychlorinated biphenyls on neuroimmune and dopaminergic endpoints in adolescent rats. *Neurotoxicol Teratol*. May-Jun 2020;79:106880.
54. Burns JS, Lee MM, Williams PL, Korricks SA, Sergeev O, Lam T. et al. Associations of peripubertal serum dioxin and polychlorinated biphenyl concentrations with pubertal timing among Russian boys. *Environ Health Perspect*.2016 Nov;124(11):1801-1807.
55. Sergeev O, Burns JS, Williams P, Korricks SA, Lee M, Revich B, Hauser R. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health*. 2017 Mar 1;32(1-2):83-92.
56. Schell LM, Gallo MV, Deane GD, Nelder KR, DeCaprio AP, Jacobs A. Relationships of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p-DDE) with testosterone levels in adolescent males. *Environ Health Perspect*. 2014 Mar;122(3):304-9.
57. Eskenazi B, Rauch SA, Tenerelli R, Huen K, Holland NT, Lustig RH. et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220(2PtB):364-372.