

# BÖLÜM 4

## OBEZOJENLER

Arzu GÜNTÜRK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Obezite, her geçen gün artan insidansı ile küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Obezite endemisi büyük oranda uygun olmayan beslenme ve egzersiz yokluğuna bağlanmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı kimyasallar gibi dış faktörlerin de obezite gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu kimyasalların son yıllarda artan kullanımı ile obezite insidansının artışı arasındaki paralellik, bu tür bir ilişkinin olasılığını güçlendirmiştir. Yaşamın belirli evrelerinde, özellikle prenatal ve neonatal dönemlerde, endokrinolojik dengeyi bozucu kimyasallar olarak bilinen bu maddelerin 'obezojenler' olarak adlandırılan bir alt sınıfına maruziyetinin ileriki yaşlarda obeziteye yatkınlaştırdığı hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. İnsan çalışmaları ise henüz devam etmekte olup, çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca bu obezojenlerden zararları kesinleşenler, bazı ülkeler tarafından kullanımdan kaldırılmıştır. Bu bölümde endokrinolojik denge bozucu kimyasallardan obezojenler konusunda gelişimsel duyarlılık ve etki mekanizmaları ele alınmakta, obezojenlerin en yaygın olanları açıklanmaktadır.

### ÇEVRESEL OBEZOJEN HİPOTEZİ

2002 yılında Ballie-Hamilton, son 40 yıl içinde yeni endüstriyel kimyasallardaki artış ile obezite epidemisinin başlaması arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüştür (1). Obezojenler adı verilen bu kimyasalların vücudun doğal kilo kontrol mekanizmalarının birçoğunu bozabileceğini ileri sürmüştür. Bu korelasyonla birlikte deneysel bulgulara dayanarak, 2006 yılında Grun ve Blumberg Çevresel Obezojen Hipotezi'ni öne sürmüştür (2). Obezojen hipotezine göre prenatal veya yaşamın erken dönemlerinde sentetik kimyasallara

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları AD., arzu.gunturk@demiroglu.bilim.edu.tr

maruz kalmak, bireyleri yağ kitlesi artışına ve fazla kiloya yatkın kılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları, belirli çevresel kirleticilerin adipojenezi (yani kök hücrelerden yağ hücrelerinin oluşumunu) indüklediğini ve bunun da sentetik kimyasalların obezitenin patojenezinde etiyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürdüğü gösterilmiştir (3).

## **ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLAR (EBK)**

Çevresel kirleticiler arasında endokrin bozucu kimyasallar (EBK) solventler, lubrikantlar, lastikler, fungusitler, farmasötik ajanlar gibi sentetik ürünlerle insan ve hayvan gıdalarında bulunan doğal ürünlerden oluşan heterojen bir gruptur (4, 5). Bu maddelerin hormonal sinyalizasyonu bozarak çeşitli metabolik hastalıklara aracılık eden hormonal disregülasyonlara yol açtıkları bilinmektedir.

Bu araştırma konusu nispeten yeni olmakla birlikte kimyasalların hormonal fonksiyon üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler 1962 yılı kadar geriye gitmektedir (6). Avrupa Komisyonu EBK'ların üç fonksiyonunu şöyle tanımlamaktadır (7):

1. Endokrin aktivitesi sergilemek
2. Zararlı veya patolojik endokrin aktivitesine aracılık etmek
3. EBK'a maruz kalanlarda, maruz kalınan bileşik ile endokrin aktivite arasında neden-sonuç ilişkisi oluşturmak

Bu tanımlamadan yola çıkarak EBK'ların hormonal düzenlemeyi etkileme mekanizmaları üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır (8, 9). Günümüzde EBK'ların yaklaşık 1000'i saptanmış durumdadır (10). Bu ajanlara maruziyet, gıda alımı, partikül inhalasyonu veya cilt teması şeklinde olabilmektedir.

## **EBK'LAR VE OBEZOJENLER**

Obezite çok faktörlü ve kompleks bir endokrin hastalık olduğundan, etiyolojisi genlerle çevre arasındaki etkileşimi içerir. Kötü beslenme ve egzersiz yetersizliği obezite epidemisinin temeli olmakla birlikte stres, hava kirliliği ve sigara dumanına maruziyet gibi diğer bazı faktörlerin de belirgin rolleri bulunmaktadır (11). İlginç bir şekilde son yıllarda obezite ve diğer metabolik hastalıklarla,

çevresel kimyasal üretim ve bunlara maruziyetin artışı arasında bir korelasyon vardır (12). EBK'lar, hormon reseptörlerine bağlanarak onların etkisini taklit eden veya bloke eden dış kaynaklı etmenlerdir. Sonuçta vücudun tümünde sinyalizasyon sürecini bozarak endokrin sistemin çeşitli hastalıklara yol açarlar (8).

Gelişimin erken dönemlerinde EBK'lara maruz kalındığında hassas metabolik süreçlerin bozulmasıyla obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun görülebildiği bir alt sınıf tanımlanmıştır (11). 'Obezogen' adı verilen bu kimyasallara, özellikle yaşamın erken dönemlerindeki maruziyet, bu bireyleri obeziteye yatkın kıldığı düşünülmektedir (13). EBK'lar ayrıca enerji dengesini yağ deposu lehine çevirerek ve vücudun bazal metabolik hızını değiştirerek de dolaylı olarak obeziteye neden olabilmektedir (14).

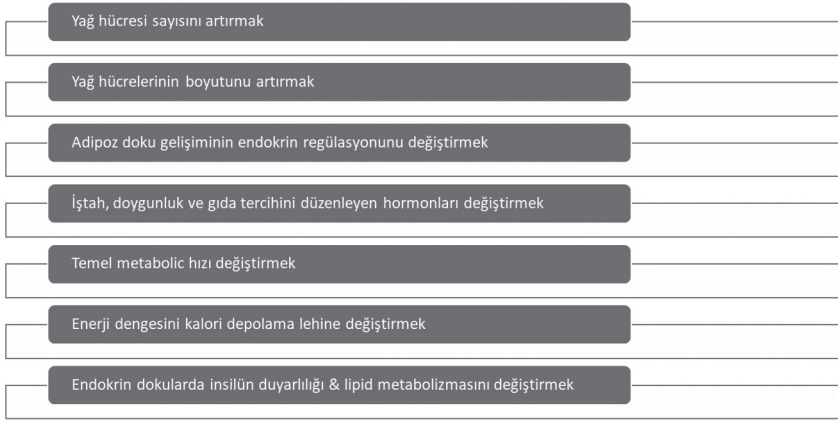
## **OBEZOJENİK EBK'LARA GELİŞİMSEL DUYARLILIK**

Obezogenik EBK'lara maruziyet açısından özellikle hassas bir zaman diliminin doğum öncesi in utero ve neonatal dönem olduğu saptanmıştır (14). Tribültine (TBT) maruz kalan gebe farelerin yavruları, maruz kalmayanlarınkine göre daha ağır olarak doğmuştur (2). Yine bir sentetik obezogen olan dietilstilbestrole (DES) maruz kalan yenidoğan farelerin vücut ağırlıklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (15).

İki yaş altı çocuklarda obezitede bildirilen artışın da gelişim esnasındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (16). Bu yaştaki çocuklarda fazla yemek ve az egzersizin obezitenin açıklanması olarak mantıksız olduğu ve bunun yerine in utero çevresel değişimlerin daha açıklayıcı olacağı bildirilmektedir (14). Sigara içen annelerden doğan çocukların doğum ağırlıklarının düşük olduğu, ancak obezite risklerinin arttığı saptanmış olup, yapılan bir meta-analizde tütün dumanının bazı bileşenlerine maruz kalmanın ilerleyen yaşlarda obezite riskini artırdığı bildirilmiştir (17).

## **OBEZOJENİK EBK'LARIN ETKİ MEKANİZMASI**

Obezogenler adipojenez ve lipid birikimini desteklemek üzere lipid homeostazını değiştirmekle kilo alımına yol açmakta olup, bu etki çeşitli mekanizmalar aracılığıyla olabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Obezitenin etki mekanizmaları

Obezitenin etkisi adiposit sayısını artırmak, adiposit boyutunu artırmak veya adipoz doku gelişiminin kontrolünden sorumlu endokrin yollarını değiştirmekle oluşmaktadır. Genel olarak ilk gelişimsel değişiklikler (in utero veya postnatal olarak) adipoz doku sayısında artışı içerirken, yaşamın ilerleyen dönemlerinde başlıca adiposit boyutunun artışı şeklinde görülür (18). Mevcut bulgulara göre adiposit sayısı çocukluk döneminin sonunda kesinleşmekte ve yaşamın ilk dönemlerinde adiposit sayılarındaki herhangi bir artış kalıcı olmaktadır. Bunun obeziteye maruziyet bakımından derin sonuçları mevcuttur ve yaşamın erken yıllarında meydana gelen değişikliklerin değiştirilemez bir şekilde yetişkin döneme geçiş yapacağını düşündürmektedir. Obezitenin diğer etki mekanizmaları, iştah, doyumluk ve gıda tercihlerini düzenleyen hormonlarda değişiklik, temel metabolik hızda değişiklik veya enerji dengesinin yağ birikimi lehine değişmesi şeklinde olmaktadır. Son olarak bu mekanizmalar pankreas, adipoz doku, karaciğer, gastrointestinal sistem, kas veya beyin gibi endokrin dokularda insülin duyarlılığı ve lipid metabolizmasındaki değişiklikleri de kapsamaktadır (12).

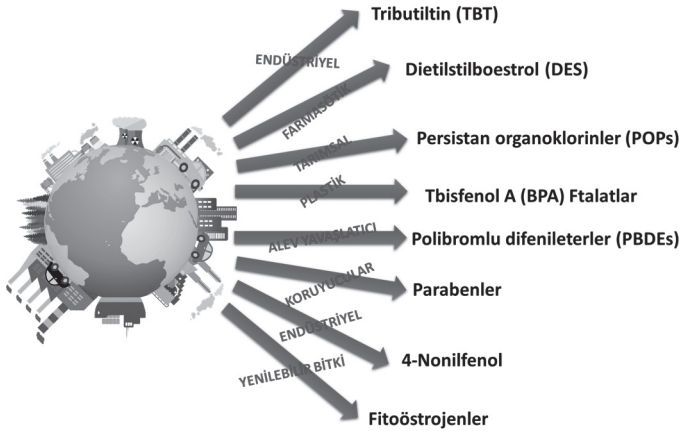
Moleküler düzeyde obezitenin, peroksizom proliferator aktiveli reseptörler (PPAR $\alpha$ , PPAR- $\delta$  ve PPAR- $\gamma$ ) ve steroid hormon reseptörü gibi lipid akışı ve/veya adiposit proliferasyonu/diferensiasyonunu kontrol eden nükleer transkripsiyonel regülatörlere müdahale ederek etkisini göstermektedir. Bu nükleer reseptörlere bağlanan EBK'ların obezite dahil olmak üzere uygun olmayan yanıtlara neden olma potansiyeli vardır.

## OBEZOJENLER

Şekil 2'de obezojenik özelliklere sahip olan endokrin bozucu kimyasalların yaygın olanları görülmektedir. Bu bölümde en sık karşılaşılan ve yaygın olarak kullanılan obezojenlere yer verilmektedir.

### TRIBUTİLTİN

Tributiltin (TBT) endüstri ve tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır. TBT özellikle harici gemicilik uygulamalarında çürüme önleyici boya formülasyonlarının aktif bir içeriğidir. Suda çözünebilir özellikte olduğundan, suya karışarak tortularda birikir ve akuatik organizmalar üzerinde istenmeyen ve anlaşılması zor sonuçlara neden olur (19). İnsanların TBT'ye maruziyeti TBT ile kontamine deniz ürünleri ve kabuklu tüketimi ve endüstriyel su sistemleri yoluyla oluşmaktadır. Yüksek değerli gıda ürünlerinde TBT'nin mantar önleyici olarak kullanılması daha fazla insan maruziyeti fırsatı doğurur. TBT plastikleri (örn polivinil klorür) ve ev tozunu kontamine eder (20). TBT retinoid X reseptörünün (RXR) hem de peroksizom proliferatör aktivi reseptör gamanın (PPAR $\gamma$ ) bir agonistidir. TBT'nin adiposit belirteçlerinin, lipid birikiminin ve preadipositlerde glikoz alımını artırdığı, RXR ve PPAR $\gamma$ 'i aktive ederek preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını indüklediği gösterilmiştir (21). TBT ayrıca tiroid bozucu olarak da düşünülmekte olup, metabolik bozukluk ve obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (22). Yapılan bir hayvan deneyinde in utero TBT'ye maruz bırakılan farelerde adipoz depoları, karaciğer ve testislerde lipid biriliminde artış görülmüştür (23).

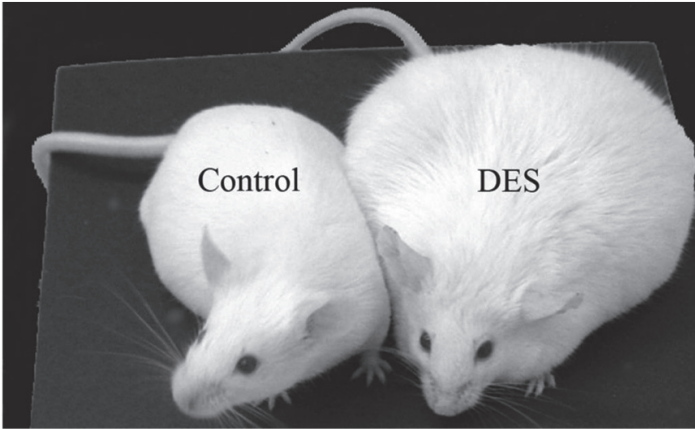


Şekil 2. Obezogenik özelliği gösterilmiş olan EBK'lar

## DIETİLSTİLBOESTROL (DES)

Dietilstilboestrol (DES) ilk olarak 1938 yılında sentezlenen (24) ve daha sonra 1940 ile 1971 yılları arasında milyonlarca kadına ilk trimesterde düşük tehdidini önlemek amacıyla reçete edilen ve bu tarihten sonra yan etkileri nedeniyle satışı durdurulan sentetik bir östrojendir (25). Doğal olarak oluşan östrojen olan estradiolden 5 kat daha güçlü etkiye sahip olduğu bilinmektedir. DES vücutta iyi çözünmekte olup, yağda çözünür bir maddedir. Bir kez insan vücuduna girdiğinde, 20-40 dak içinde pik konsantrasyona ulaşır ve yarı ömrü 3-6 saattir. Başlıca idrarla atılır. DES, ayrıca eti için yetiştirilen çiftlik hayvanlarında doğurganlığı artırmak için de kullanılmıştır (25). Yapılan bir çalışmada dişi farelerin sentetik DES'e neonatal maruziyeti önce kilo kaybına yol açmış, ancak yetişkinlikte bunu kilo alımı izlemiştir. Ancak bu durum daha çok dişi farelerde görüldüğünden, obezojenlerin etkilerinin cinsiyetlere ögü olabileceğini de düşündürmüştür (15). Sonuçta DES, muhtemelen östrojen üzerindeki etkisi nedeniyle in vivo adipoziteyi artıran bir kimyasal olarak tanımlanmıştır (26).

2005 yılında Newbold ve ark ilk kez düşük dozlarda DES'e neonatal maruziyetin dişilerde kilo ve yağ artışı ile ölçülen obeziteye neden olabileceğini göstermiştir (15). 2009 yılında yayınlanan bir fotoğraf, östrojenik bir kimyasal ve obezitenin temel bir örneği olarak gösterildiğinden, günümüzün diliyle viral hale gelmiştir (Şekil 3).



**Şekil 3.** DES'in obezojen olarak etkisi açıkça görülmekte (Fotoğraf, 2009 yılında Newbold ve ark. tarafından yayınlanmıştır).

## **PERSİSTAN ORGANOKLORİNLER (POP)**

Persistan organik kirleticiler (POP), metabolik sendrom ve tip 2 diyabete yol açan endokrin bozucu kimyasallar arasındadır. Obezitenin başlangıcındaki potansiyel rolleri konusunda bilgiler sınırlıdır. Adipoz doku üzerine güncel araştırmalar, bu dokunun çeşitli insan yapımı üretim süreçlerinden gelen yan ürünlerle kontamine olduğunu göstermektedir. Bu kimyasalların en fazla bi-linenleri persistan organik kirleticilerdir (POP). POP'lar şu ortak özelliklere sahip birkaç yüz halojenli bileşik içerir (6):

1. Biyolojik bozulmaya direnç
2. Çevresel kalıcılık
3. Besin zincirinde biyolojik birikim
4. Güçlü lipofiliklik
5. Canlı organizmaların yağ dokusunda depolanması

POP'ları tipik örnekleri organoklorlu pestisitler (OCP) gibi klorlu bileşikler, poliklorlu bifeniller (PCB) ve dioksinlerdir. Bu kimyasallara dış maruziyetin temel kaynağı balık, et ve süt (anne sütü dahil) gibi yağlı hayvan ürünleridir. Önemli bir iç maruziyet kaynağı ise vücutteki POP ile kontamine adipoz dokudur (27). Yapılan son çalışmalarda POP'lara kronik maruziyetin endokrin, immün, sinir ve üreme sistemlerini olumsuz etkilediği ortaya konulmuştur (28). Özellikle epidemiyolojik ve deneysel bulgular, düşük dozlu POP maruziyetini tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili metabolik disfonksiyonlarla ilişkilendirmiştir (29). POP gibi obezojenik kimyasallara maruz kalmak, hayvanları daha fazla yağ biriktirmeye yatkın hale getirebilir ve bu etkiler onların soyundan gelenlere bulaşabilir. POP'lar tipik olarak doğum öncesi veya doğum sonrası gelişimin kritik evreler sırasında düşük dozlarda, genellikle gözlemlenmeyen yan etki seviyesinin altında daha sonraki yaşamda obeziteyi teşvik etmek için hareket eder.

## **BİSFENOL A (BPA)**

Bisfenol A (BPA) en çok araştırılan endokrin bozucu obezojenler arasında yer almaktadır. BPA, epoksi reçineleri ve polikarbonat plastik üretimi için dünya genelinde en fazla imal edilen bileşiklerden biridir. Yıllık üretimi 2013 yılında 6.8 milyon ton olarak gerçekleşmiştir (30). BPA borularda, gıda kaplarında, şişelerde, oyuncaklarda, sabunlarda, losyonlarda, şampuanlarda, ojelerde, güneş kremlerinde, elektronik ekipmanlarda, araba ekipmanında, alev geciktiriciler

ve daha fazlasında bulunmaktadır (31). Özellikle ısıtıldığında polimerlerden gıda veya suya geçer (32). Genel popülasyon için en yaygın maruziyet yolu kontamine gıdalar ve su ile dir. BPA'nın aynı zamanda enerji dengesini değiştiren çevresel bir obezogen olduğu, adipojenez ve lipid birikimini desteklediği ve BMI ile bel çevresinde artışa yol açtığı kanıtlanmıştır (2, 33).

BPA artmakta olan muhtemel obezogen listesinin yalnızca bir maddesi olmakla birlikte, BPA maruziyetinin her yerde söz konusu olması nedeniyle obezite salgınına katkıda bulunan bir bileşik olarak ön plana çıkmaktadır. Amerika'da temsili bir örneklemin %92'sinin idrarında BPA saptanmış olup, idrar BPA düzeyleri ile obezite arasında bir korelasyon bulunmuştur (33).

Rochester ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir sistematik derlemede 91 makale incelenmiş ve bunların 9'unda yüksek idrar veya kan BPA düzeylerinin daha yüksek BMI veya vücut ağırlığı ile ilişkili bulunduğunu bildirmiştir (34). 2016 yılında epidemiyolojik çalışmaları inceleyen Stojanoska MM ev ark, BPA'nın insanlarda obezite gelişmesindeki rolünün tartışılmaz olduğunu ileri sürmüştür (35).

## **FTALATLAR**

Ftalatlar veya 1,2-benzenedikarboksilik esterleri (ftalik asit) bazı plastik ürünlerin esnekliğini ve yumuşaklığını artırmak için kullanılmakta olup, selüloz ester filmleri, diş fırçaları, kulplar, oyuncaklar, tıbbi cihazlar ve ilaçların üretiminde kullanılmakta olup, kozmetik formülasyonların içeriklerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Yıllık ftalat tüketiminin birkaç milyon ton olduğu tahmin edilmektedir. Yaygın kullanımları nedeniyle ftalatlar çeşitli yollarla çevreye giriş yapar ve sanayileşmiş ülkelerde bu maddelere maruziyet yaygındır. Maruziyeti takiben ftalatlar, diseterlerin hidrolitik yıkımıyla başlayan aşamalı bir metabolik dönüşüm geçirir (36). Moleküler ağırlıklarına göre yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) ve düşük moleküler ağırlıklı (LMW) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda ftalatların antiandrojenik etkiler, antitiroid hormon aktiviteleri ve/veya PPAR'ların aktivasyonu ile obeziteyi desteklediği ileri sürülmüştür. Son zamanlarda ftalat maruziyeti ve obezite arasındaki ilişkiye dair çeşitli insan çalışmaları da yapılmıştır (37). Çin'de yapılan bir çalışmada yaşları 8-15 arasında değişen 259 katılımcıda idrar monoetil ftalat düzeyi ile BMI ve bel çevresi arasında anlamlı olarak pozitif bir ilişki saptan-



mıştır (19). Santana ve ark postmenopozal kadınlarda belirli ftalatların kısa süreli kilo alımına yol açtığını saptamıştır (38). Kolena ve ark 50 hemşire ile yaptıkları çalışmada mesleki ftalat maruziyetinin abdominal obeziteyi indükleyebileceğini ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara neden olabileceğini bildirmiştir (39). Yine benzer çalışmalarda ftalatlarla adipozite ile ilişkili özellikler, BMI ve bel çevresi arasında doğrudan ilişkiler bildirilmiştir (40).

## **POLİBROMLU DİFENİL ESTERLER (PBDE)**

Polibromlu Difenil Esterler (PBDE), 1790'lerle 2000'li yılların başlarına kadar ev eşyaları ile elektronik eşyalarda kullanılan alev geciktiricilerdir. 2004 yılından itibaren kalıcılıkları ve gelişimsel toksisiteleri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. PBDE'ler tanımlanmış nörotoksik maddeler olup, entelektüel yetenek ve davranışları olumsuz etkiledikleri bildirilmiştir (41). Bununla birlikte obezite olarak obezite üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle bebeklerde ve çocuklarda daha yüksek düzeyde bildirildiklerinden, bu yaşlardaki bireylerde PBDE maruziyeti daha önemlidir. Hayvan çalışmalarında oral lavaj veya i.v. enjeksiyonla prenatal yüksek PBDE maruziyetinin kilo alımında artışla sonuçlandığı bildirilmiştir (42, 43). Toksikolojik çalışmalarda ise PBDE'lerin adipojenik yollara karıştığı ve glikoz homeostazını değiştirdiği bildirilmiştir (44, 45). Yine yapılan çalışmalarda PNDE'lerin adiposit diferansiyonunu artırdığı, glikoz oksidasyonunu azalttığını, glikoz homeostazını bozduğunu ve omurgalılarda adipojenik yolda temel bir regülatör transkripsiyon faktör olan retinoik X reseptörü (RXR) ile doğrudan etkileşerek metabolik yollardaki gen ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (45, 46).

Konuyla ilgili olarak yapılan ve PBDE ile BMI arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalarda ise çelişkili bulgular söz konusudur (47, 48). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda ise prenatal PBDE konsantrasyonlarının büyüme ve gelişimde yer alan tiroid hormonunun homeostazını bozarak bazal enerji harcanmasını, lipid metabolizmasını ve termojenezi hızlandırdığı bildirilmiştir (49, 50).

## **PARABENLER**

2017 yılında Hu ve ark., daha önceki bulgularından yola çıkarak, parabenlerin adiposit diferansiyasyonunu desteklediğini ve adipositeyi artırdığını bildirmiştir

tir (51). En yaygın olarak kullanılan parabenler metilparaben (MP) ve propilparaben (PP) olup, genellikle ikisi birlikte kullanılmaktadır. Antimikrobiyal özellikleri, düşük maliyetleri ve duyarlılıkları ile parabenler yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bununla birlikte östrojenik potansiyelleri bulunduğu anlaşıldıktan sonra parabenler endokrin? bozucu kimyasal olarak tanımlanmıştır. Avrupa Birliği'nde kullanımları bazı kozmetik ürünler ve gıda maddeleri ile sınırlandırılmıştır (52). Hali hazırda mevcut düzenlemelerde parabenler için bir yasak konulmuş değildir. Bununla birlikte giderek artan sayıda kozmetik ve farmasötik üründe 'paraben içermez' etiketi kullanılmaktadır. Gıda maddelerinin sabit içindekiler listesinde ise paraben bulunmaması gerekmektedir.

Parabenler insan vücuduna ağızdan alım, cilt yoluyla emilim veya inhalasyon yoluyla girmektedir. Maruziyet yollarına göre metabolizmaları farklılık gösterir. Leppert ve ark maternal paraben maruziyetinin Pro-opiomelanokortin (POMC) aracılı nöronal iştah regülasyonunu değiştirerek çocukluk çağında kilo artışına katkıda bulunduğunu saptamıştır (53). Monteagudo ve ark tarafından İspanya'da ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada da parabenlere diyetsel maruziyet ile obezite arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (54).

## **GELECEK YANSIMALAR**

Obezitenin araştırma alanı 20 yıllık sürede buzdağını temsil etmekte olup, şimdiye kadar varılan sonuçlar henüz buz dağının görünen kısmını yansıtmaktadır. Buz dağının su altındaki kısmı muhtemelen çok daha büyük olup, kaç tane obezitenin mevcut olduğu, bunların moleküler hedeflerinin neler olduğu, kritik maruziyet pencerelerinin neler olduğu gibi sorular cevaplanmayı beklemektedir.

Obezitenin alanı oldukça kısıtlıdır ve araştırmalar sınırlı sayıda araştırmacı tarafından yürütülmektedir. Bu nedenle bu alandaki ilk hedef araştırmacı sayısının artırılması olmalıdır. Metabolizma bozucuların yanı sıra obezitenin alanının da herhangi bir derneği, spesifik eğitimi veya koordinasyonu bulunmamaktadır. Nu nedenle klinisyenler ve klinik derneklerle EBK'ların metabolik hastalıklardaki önemi konusunda sıkı bir iş birliğine gidilmelidir.

## **SONUÇ**

Son kırk yıl içinde kimyasallardaki artışın obezite endemisindeki artışa paralel oluşu bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve aralarında bir korelasyon bulunup bulunmadığını araştırmaya sevk etmiştir. Bu durum obezitenin hipotezinin

ortaya atılmasına neden olmuştur. Yapılan hayvan çalışmalarında, özellikle prenatal ve neonatal dönemlerde maruz kalınan endokrin bozucu kimyasalların, yaşamın sonraki evrelerinde vücudun endokrin mekanizmalarını ve hormonal sinyalizasyonunu bozarak obeziteye katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur. Konuyla ilgili insan çalışmaları henüz oldukça sınırlıdır. EBK'ların endüstri, tarım, kozmetik, farmasötik, ev eşyaları ve elektronik eşyalarda kullanıldığı göz önüne alındığında, en azından epidemiyolojik çalışmalarla obezite olduğu kanıtlanmış olan maddelerle ilgili ayrıca politikalar geliştirilmeli ve yasal düzenlemeler yapılmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8(2):185-192.
2. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology.* 2006;147(6 Suppl):S50-S55.
3. Di Gregorio I, Busiello RA, Burgos Aceves MA, Lepretti M, Paoletta G, Lionetti L. Environmental Pollutants Effect on Brown Adipose Tissue. *Front Physiol.* 2019;9:1891.
4. Papatou O, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandaraki E. Endocrine Disrupting Chemicals: An Occult Mediator of Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:112.
5. VoPham T. Environmental risk factors for liver cancer and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Epidemiol Rep.* 2019;6(1):50-66.
6. Lee DH. Evidence of the Possible Harm of Endocrine-Disrupting Chemicals in Humans: Ongoing Debates and Key Issues. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(1):44-52.
7. Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B, et al. Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine-Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect.* 2016;124(10):1497-1503.
8. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology.* 2012;153(9):4097-4110.
9. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):593-602.
10. Sargis RM, Heindel JJ, Padmanabhan V. Interventions to Address Environmental Metabolism-Disrupting Chemicals: Changing the Narrative to Empower Action to Restore Metabolic Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:33.
11. Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
12. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(1):18-27.
13. Heindel JJ, Vom Saal FS, Blumberg B, et al. Parma consensus statement on metabolic disruptors [published correction appears in *Environ Health.* 2017 Dec 6;16(1):130]. *Environ Health.* 2015;14:54.
14. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):34-50.
15. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Developmental exposure to estrogenic compounds and obesity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2005;73:478-80.

16. Koebrick C, Smith N, Coleman KJ, et al. Prevalence of extreme obesity in a multi-ethnic cohort of children and adolescents. *J Pediatr.* 2010;157:26–31.e2.
17. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2008;32:201–10.
18. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453:783–7.
19. Wang XH, Wu YL, Cai YR, Xie W, Xu J. *Huan Jing Ke Xue.* 2011;32(7):1916–1923.
20. Kannan K, Takahashi S, Fujiwara N, Mizukawa H, Tanabe S. Organotin compounds, including butyltins and octyltins, in house dust from Albany, New York, USA. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2010;58(4):901–907.
21. Yanik SC, Baker AH, Mann KK, Schlezinger JJ. Organotins are potent activators of PPAR $\gamma$  and adipocyte differentiation in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Toxicol Sci.* 2011;122(2):476–488.
22. Santos-Silva AP, Andrade MN, Pereira-Rodrigues P, et al. Frontiers in endocrine disruption: Impacts of organotin on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;460:246–257.
23. Chamorro-García R, Sahu M, Abbey RJ, Laude J, Pham N, Blumberg B. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):359–366.
24. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature.* 1938;141:247.
25. Harris RM, Waring RH. Diethylstilboestrol—a long-term legacy. *Maturitas.* 2012;72:108–12.
26. Mohajer N, Du CY, Checkcinco C, Blumberg B. Obesogens: How They Are Identified and Molecular Mechanisms Underlying Their Action. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:780888.
27. Malarvannan G, Dirinck E, Dirtu AC, et al. Distribution of persistent organic pollutants in two different fat compartments from obese individuals. *Environ Int* 2013; 55: 33–42.
28. Carpenter DO. *Effects of Persistent and Bioactive Organic Pollutants on Human Health.* Wiley: Hoboken, New Jersey, 2013.
29. Moustafa GG, Ahmed AAM. Impact of prenatal and postnatal exposure to bisphenol A on female rats in a two generational study: Genotoxic and immunohistochemical implications. *Toxicol Rep.* 2016;3:685–695.
30. Legeay S, Faure S. Is bisphenol A an environmental obesogen?. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(6):594–609.
31. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):935–43.
32. Metwally FM, Mohamed MM, Sharaf NE, Ghazy MA, El Mishad AM, Elfiky A. The Impact of bisphenol A (BPA) as environmental obesogen on lipids and lipids metabolism. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research,* 2016; 8(9): 1323–1330.
33. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental research.* 2011;111(6):825–830.
34. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2013;42:132–55.
35. Stojanoska MM, Milosevic N, Milic N, Abenavoli L. The influence of phthalates and bisphenol A on the obesity development and glucose metabolism disorders. *Endocrine.* 2017;55(3):666–681.

36. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary phthalate metabolites and their biotransformation products: predictors and temporal variability among men and women. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(4):376-385.
37. Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(2):69-75.
38. Díaz Santana MV, Hankinson SE, Bigelow C, et al. Urinary concentrations of phthalate biomarkers and weight change among postmenopausal women: a prospective cohort study. *Environ Health*. 2019;18(1):20.
39. Kolena B, Hlisníková H, Kečkéšová L, Šidlovská M, Trnovec T, Petrovičová I. Risk of Abdominal Obesity Associated with Phthalate Exposure of Nurses. *Toxics*. 2022;10(3):143.
40. van der Meer TP, van Faassen M, van Beek AP, et al. Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the Dutch general population is associated with adiposity-related traits. *Sci Rep*. 2020;10(1):9311.
41. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, et al. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2017;125(8):086001.
42. Bondy GS, Lefebvre DE, Aziz S, et al. Toxicologic and immunologic effects of perinatal exposure to the brominated diphenyl ether (BDE) mixture DE-71 in the Sprague-Dawley rat. *Environ Toxicol*. 2013;28(4):215-228.
43. Suvorov A, Battista MC, Takser L. Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: what is the role of IGF-1?. *Toxicology*. 2009;260(1-3):126-131.
44. Kamstra JH, Hruba E, Blumberg B, et al. Transcriptional and epigenetic mechanisms underlying enhanced in vitro adipocyte differentiation by the brominated flame retardant BDE-47. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):4110-4119.
45. Bastos Sales L, Kamstra JH, Cenijn PH, van Rijt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicol In Vitro*. 2013;27(6):1634-1643.
46. Tung EW, Boudreau A, Wade MG, Atlas E. 2014. Induction of adipocyte differentiation by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in 3T3-L1 cells. *PLoS One* 9:e94583.
47. Turyk ME, Anderson HA, Steenport D, Buelow C, Imm P, Knobeloch L. Longitudinal biomonitoring for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in residents of the Great Lakes basin. *Chemosphere*. 2010;81(4):517-522.
48. Windham GC, Pinney SM, Sjodin A, et al. Body burdens of brominated flame retardants and other persistent organo-halogenated compounds and their descriptors in US girls. *Environ Res*. 2010;110(3):251-257.
49. Vuong AM, Webster GM, Romano ME, et al. Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environ Health Perspect*. 2015;123(10):1079-1085.
50. Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L, Corbin F, Pasquier JC, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):701-713.
51. Hu P, Overby H, Heal E, et al. Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;329:48-57.
52. Błądzka D, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int*. 2014;67:27-42.
53. Leppert B, Strunz S, Seiwert B, et al. Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nat Commun*. 2020;11(1):561.
54. Montegudo C, Robles-Aguilera V, Salcedo-Bellido I, et al. Dietary exposure to parabens and body mass index in an adolescent Spanish population. *Environ Res*. 2021;201:111548.