

Endokrin Bozucuların İmmün Sistem ve İnflamasyon Üzerine Etkileri

Prof. Dr. Habibe Şahin
ERÜ SBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü

SUNUM PLANI

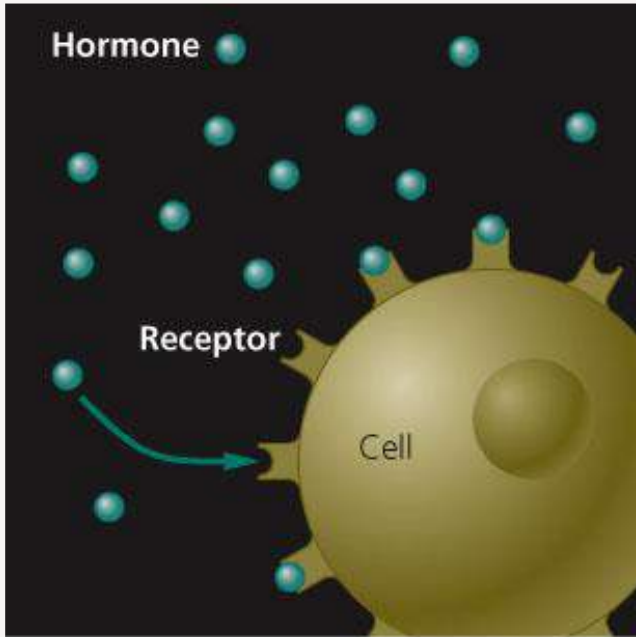
1. Tanım
2. Sınıflandırılması
3. İmmün sistem
4. İmmün sistem ve inflamasyon üzerine etkileri

Endokrin Bozucu Kimyasallar (EDC)

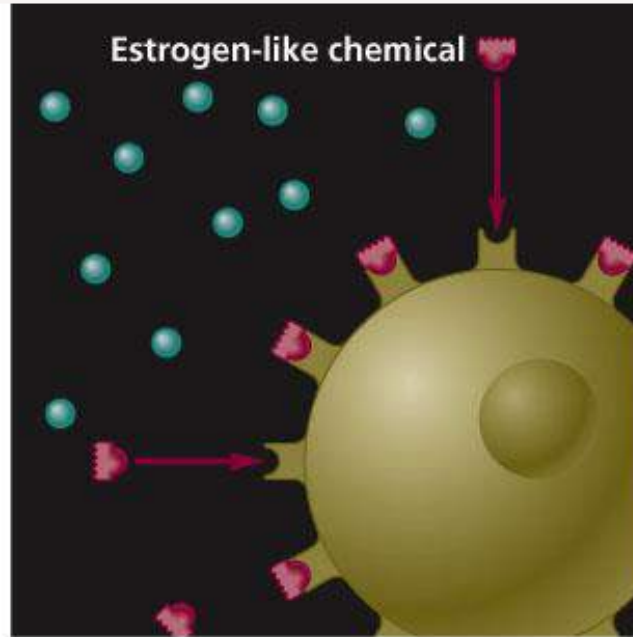
Endokrin sistemin bir veya daha fazla fonksiyonu ile etkileşen ve bozan, bu nedenle de organizmada ya da organizmanın sonraki kuşaklarında, alt popülasyonlarında istenmeyen sağlık etkilerine neden olan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır.

WHO. Preventing disease through healthy environments: Action is needed on chemicals of major public health concern. (online) WHO Switzerland, 2010

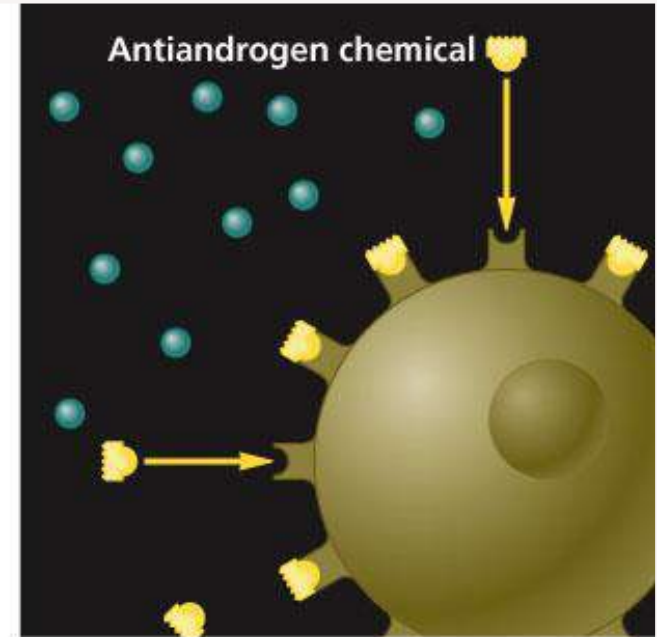
Bu maddeler, etkilerini genellikle steroid veya peptid/protein yapıda hormonlar üzerinden gösterirler ve hormon faaliyetlerinin herhangi bir yönünü (*üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım, hedef hücre üzerine etki*) bozabilirler.



Normal Hormone Process



Hormone Mimic



Hormone Blocker



İnsan çevresinin 90.000'den fazla kimyasal içerdiği tahmin edilmektedir, bunların kabaca %1'i (*tahminler literatürde değişiklik göstermektedir*) endokrin sistemin organizasyonunu/işlevini bozma potansiyelleri nedeniyle EDC olarak tanımlanmaktadır.

EDC'lerin Sınıflandırılması

Doğal Endokrin Bozucular

- Yarı ömürleri kısa oldukları ve dokularda birikmeden vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etki oluşturmazlar.
- Fitoöstrojenler (*Daidzein, Genistein*), Mikotoksinler (*Zearalanon*)

Sentetik Endokrin Bozucular

- Genel olarak endüstri alanında kullanılmak üzere geliştirilmiş kimyasallar ve farklı çevresel kirleticilerdir.
- Endüstride, tarımda ve evde kullanılan birçok değişik ürünün içerisinde bulunmaktadır.

Başlıca Endokrin Bozucu Kimyasallar

EDC	Grup Adı	Yasaklanma Tarihi	Kaynağı	Yarılanma Ömrü	Etkisi
ATR	Klorotiazid herbisit	AB 2004	Pestisit, herbisit, Kontamine toprak ve su	10-12 saat	Endokrin, solunum, sinir sistemi, karaciğer hasarı
BPA	Bisfenol	2012	Polikarbonat plastikler, epoksi reçineler, plastik oyuncaklar ve şişeler, konserve kutusu kaplamaları	4-5	Östrojenik, obezogenik, nörolojik etkiler, olumsuz tiroid hormonu etkisi, üreme ve gelişimsel etkiler
DDT	Organoklorid	1972	Kontamine su, toprak bitkileri, balıklar	6-10 yıl	Karsinojen, MSS, PSS, böbrek, karaciğer etkileri
DES	Non steroid sentetik östrojen	1971-1975 kısıtlanma	Farmasötik	2-3 gün	Transplental karsinojen, teratojen
EE2	17 β östrodiol sentetik derivesi	---	Oral kontraseptif, Kontamine su	13-27 saat	Kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar, tromboembolik olaylar, safra kesesi hastalıkları, karsinojen

Gore AC, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals, Endocrine Reviews 2015;36:E1-E150.

Başlıca Endokrin Bozucu Kimyasallar

EDC	Grup Adı	Yasaklanma Tarihi	Kaynağı	Yarılanma Ömrü	Etkisi
MXC	Organoklorin İsektisit	ABD 2003'de pestisit olarak kullanımı yasaklandı.	Kontamine toprak, su ve yiyecekler	>100 gün	MSS baskılanması, karaciğer, böbrek, üreme sistemi etkileri (hayvanlarda), over etkileri (yavrularda)
PCB	Organoklorid	1979	Kontamine hava, su, yiyecekler, elektrik cihazlarından deri teması	12 gün-16 yıl	Karsinojen, akne, mide ve karaciğer, tiroid hasarı, üreme ve sinir sistemi etkileri
Fitalatlar (DEHP)	Plastizer	2009 kısıtlama	Kontamine besinler, PVC plastikler, yer döşemeleri, kişisel bakım ürünleri, tıbbi cihazlar ve tüpler	~12 saat	Karsinojen, karaciğer hasarı, üreme ve gelişim bozuklukları, astım, obezogenik

Başlıca Endokrin Bozucu Kimyasallar

EDC	Grup Adı	Yasaklanma Tarihi	Kaynağı	Yarılanma Ömrü	Etkisi
TCDD	Poliklorlu dibenzo p-dioksin	---	Klorlu herbisit üretiminin yan ürünü, eritme, kağıdın klorla ağartılması	7-11 yıl	Karaciğer hasarı, ağırlık kaybı, timus bezinin atrofisi, immünosupresyon , üreme etkileri ve kanser
Vinklozolin	Dikarboksimid fungusit		Diyet ve mesleki maruziyet	Toprakta 28 gün, Plazmada 20 saat	Antiandrojenik aktivite, erkek üreme ve nörolojik etkiler, nesiller arası üreme etkileri, potansiyel kanserojen
PFOA (Perflorooktanoik Asit)	Florosürfaktan	ABD 2015 gönüllü üretim kısıtlaması	Kontamine yiyecek ve su, toz, yer cilaları, yangın söndürme köpüğü, elektrik kabloları, yiyecek ambalajlarının astarı, leke tutmaz halılar	2-4 yıl	Endokrin, sinir, solunum sistemi karaciğer hasarı

Besinlerde
yaygın olarak
bulunan

```
graph LR; A[Besinlerde yaygın olarak bulunan] --- B[Pestisitler]; A --- C[Halojenli aromatik hidrokarbonlar (HAH)]; A --- D[Ağır metaller]; A --- E[Bisfenoller (BPA)]; A --- F[Fitalatlar]; A --- G[Parabenler];
```

Pestisitler

Halojenli aromatik
hidrokarbonlar (HAH)

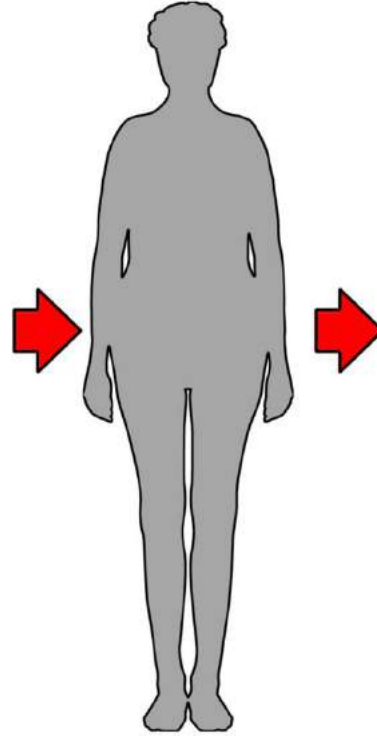
Ağır metaller

Bisfenoller (BPA)

Fitalatlar

Parabenler

Sağlık Üzerine Etkileri





Nörobilişsel bozukluklar
Tiroid hor sentez/sek. bozukluklar
Cinsiyet hor sentez/sek. bozukluklar
Obezite/MetS
K → Menopoz, PKOS, Menstruasyon düzensizliği, prematüre over gelişimi
Serviks, over, meme ca,
E → Prostat, testis, meme ca, jinekomasti, spermatogenezde bozulma
Otoimmün hastalıklar
Alerji-Astım
İnflamasyon

İmmün Sistem

Vücudu bakterilere, mantarlara, parazitlere ve virüslere karşı korumak ve ayrıca malign hücreleri yok etmek için çalışır.

İmmün yanıtın 2 tamamlayıcı mekanizması (Doğal ve Edinsel/Adaptif immün sistem) vardır.

 Direkt hücre teması yoluyla

 Kimyasal mediatörler, stokinler, kemokinler ve antikorları kapsayan etkileşimler vasıtasıyla birlikte çalışırlar.

İMMÜN SİSTEM

Doğal İmmünite

Hücresel

- Nötrofiller
- Dendritik hücre
- Makrofaj
- NK hücresi
- Mast hücresi

Humoral

- Kompleman
- Pentraksinler
- Defensinler
- Kollektinler
- Sitokinler

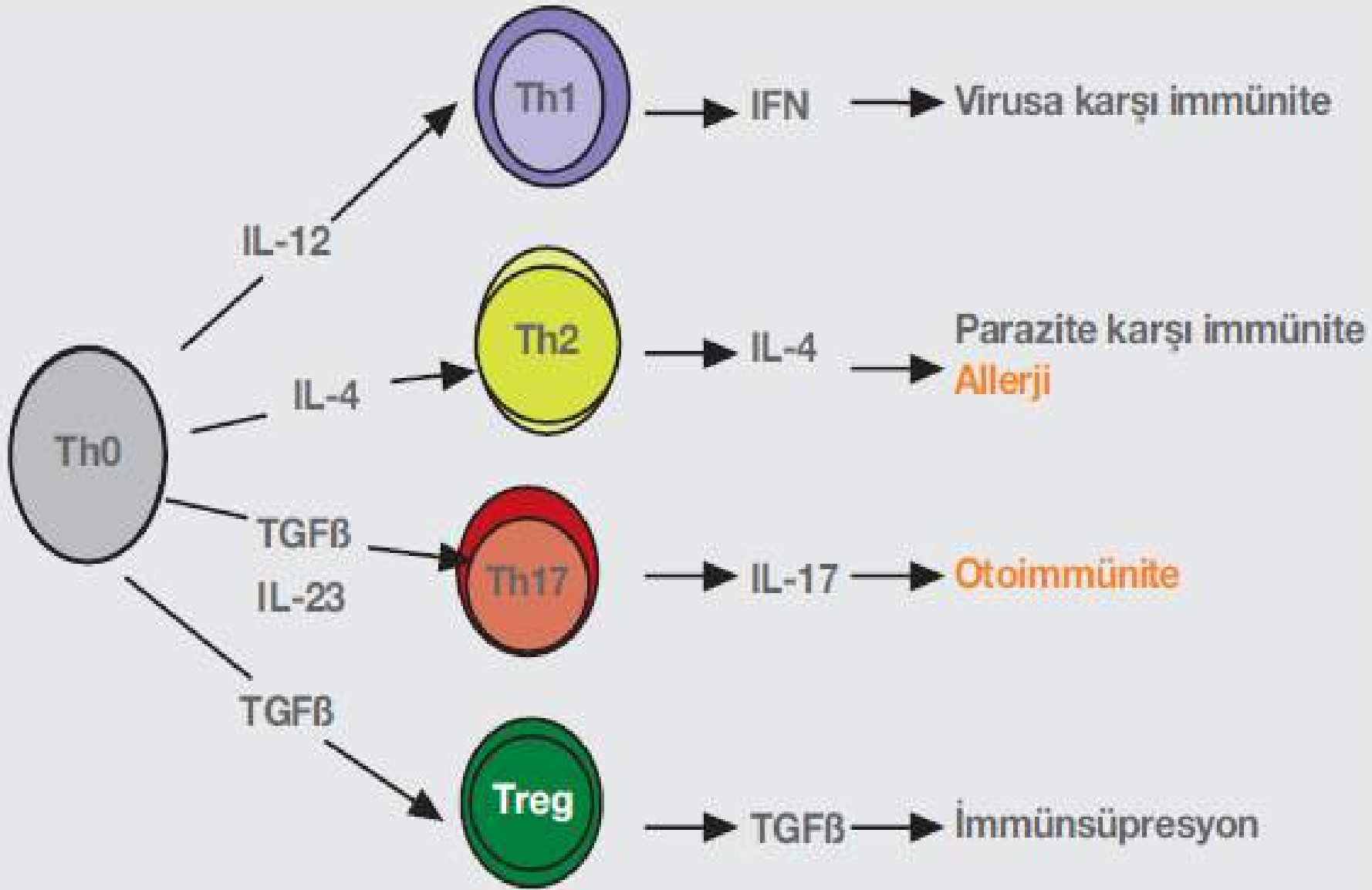
Edinsel İmmünite

Hücresel

- CD4⁺ T hücreler
- CD8⁺ T hücreler
- B hücreler

Humoral

- Antikorlar
- Sitokinler
- Kemokinler



Th; B lenfositleri baskılar, self toleransı sağlar, otoimmün hastalıkların oluşmasını önlerler.

Th1; IFN- γ , IL-2 ve TNF; makrofaj aktivasyonu, fagositoz ve bakterisid etkilerle *hücre içi* patojenleri yok eder.

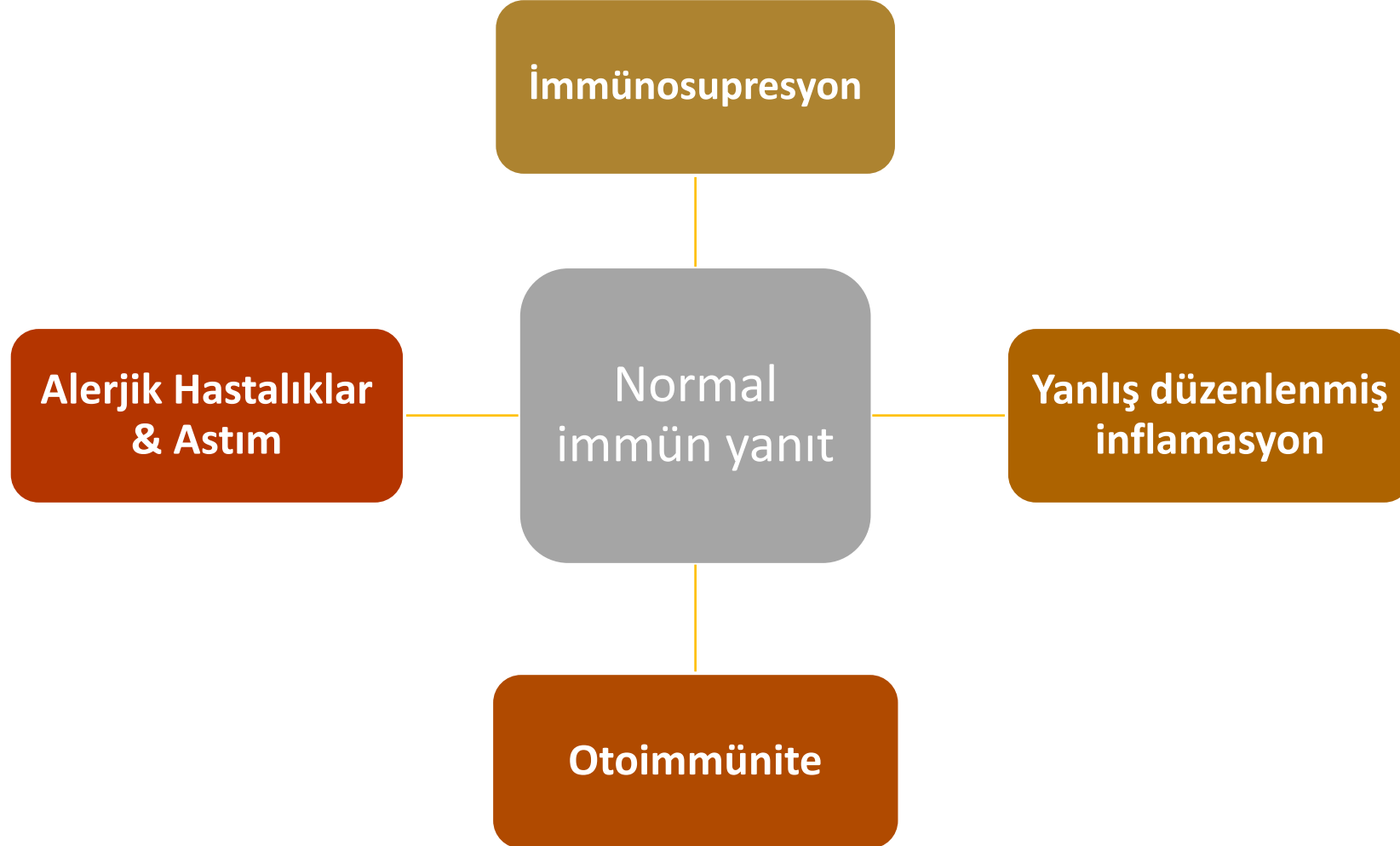
Th2; IL-4,-5,-6,-10,-13 salgılar, IgE antikor üretimini uyarırlar, *hücre dışı* patojenlere karşı konakçı savunmasında ve alerjik durumlarda önemli rol oynar.

İmmün sisteminin kesintisiz gelişimi, yaşamın sonraki aşamalarında düzgün çalışması için bir koşuldur.

İmmün sistemin hem olgunlaşması hem de daha ileri fonksiyonları, eksojen maddelerden etkilenebilir.

İmmünotoksisite, yabancı bileşiklerin, bağışıklık sisteminin baskılanması veya güçlendirilmesi ile karakterize edilen mesleki/çevresel maruziyetten kaynaklanan zararlı etkiler olarak adlandırılır.

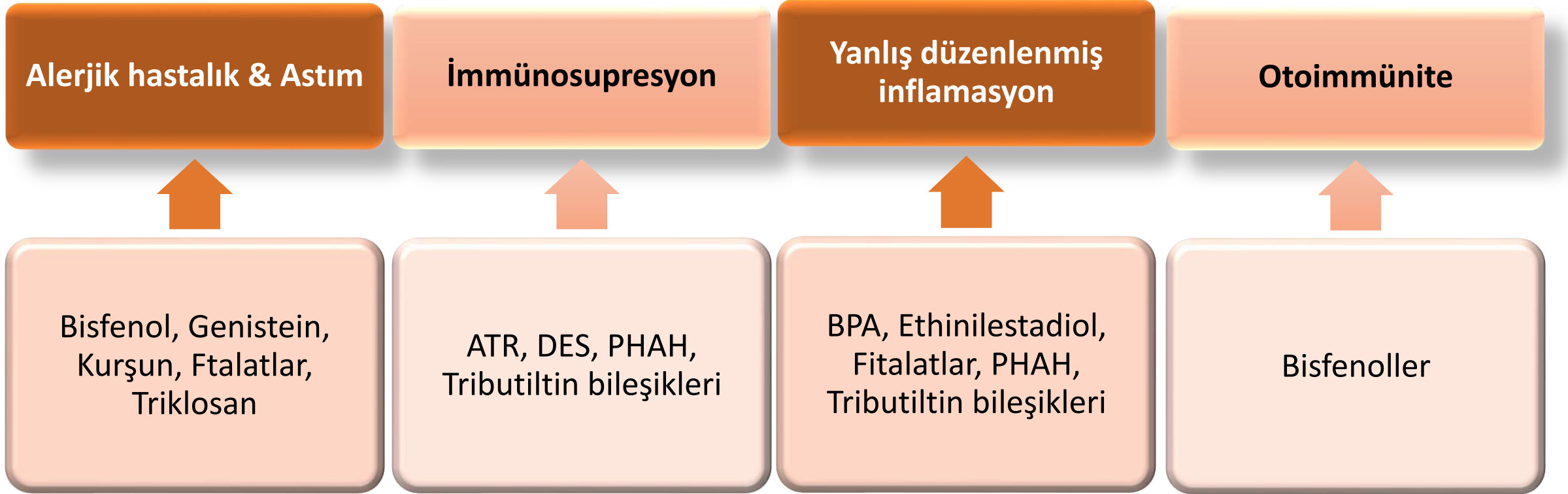
Çevresel ajanlara erken yaşta maruz kalma hiperaktivasyona veya diğer immün fonksiyon bozukluklarına neden olabilir.



EDC'ler; immünotoksisiteyi **2 yolla** gerçekleştirirler.

Direkt etki: endokrin bozulma olmadan gerçekleşen immünotoksisite

İndirekt etki: endokrin sinyal bozulması yoluyla gelişen immünotoksisite



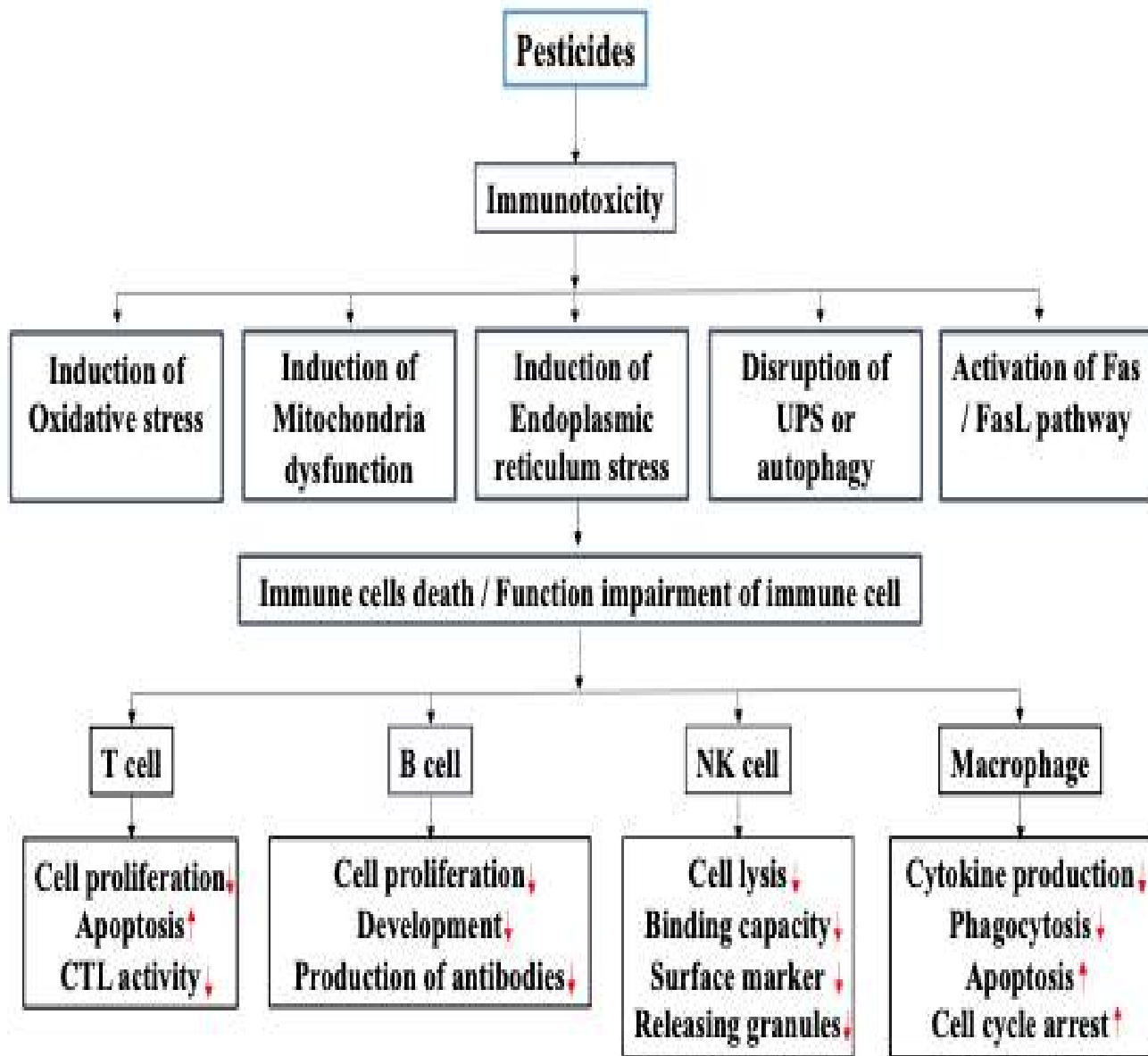
PESTİSİTLER



Küresel pestisit satışlarının

- %42'sini herbisitler
- %27'sini insektisitler
- %22'sini fungusitler
- %9'unu dezenfektanlar ve diğer tarım kimyasalları oluşturmaktadır.

Günümüzde kullanılan veya kullanımı yasak olan pestisitlerin, her bir bağışıklık hücresi türü üzerinde çeşitli önleyici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.



Pestisitler;

- Oksidatif stres,
- Mitokondriyal disfonksiyon,
- ER stresi indüklemek gibi olası toksikolojik etkileri saptanmıştır.



İmmün hücrelerin;

- Çoğalmasını
- Farklılaşmasını
- Apoptozunu
- Aktivitesini (*antiviral, anti-inflamatuvar, fagositik*)
- Antikor,
- Sitokin üretimini değiştirmektedir.

Pestisitlerin Bağışıklık Hücreleri Üzerindeki Toksikolojik Etkileri-1

T Hücreler

ATR (Atrazin)	Hücre proliferasyonunda downregölasyon Proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu DNA hasarı ve apopitozun indüklenmesi	Jia et al. 2015 Lee et al. 2016 Thueson et al. 2015
Karbamat	Apopitozun indüklenmesi Kaspaz 3 ve sitokrom C salınımını artırma Lenfositte özgül kinazları etkiler Hücre proliferasyonunda downregölasyon IL-2 üretiminde azalma	Goldstein et al. 2010 Martin et al. 2016 Palacios-Weiss, 2004
DDVP (Dimetil 2,2-diklorovinil fosfat)	Sitotoksik T lenfositleri etkiler Granzim aktivitesinin inhibisyonu Fas / FasL yolunun etkiler	Li et al. 2000 Li et al. 2004
CPF (Klorpirifos)	Hücre proliferasyonu azaltma (in vivo)	Noworyta-Glowacka et al. 2014

Lee GH, et al. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. Comparative Biochemistry and Physiology, 2020; 108789

Gangemi S, et al. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). Int J Mol Med 2016;38:1012-1020.

Pestisitlerin Bağışıklık Hücreleri Üzerindeki Toksikolojik Etkileri-2

B Hücreler

ATR	Hücre proliferasyonu engelleme Hücre gelişimini bozma Antikor üretimini azaltılma	Bocher et al. 1993 Prakash, 2007
DHR (Dihidrorotenone)	Plazma hücrelerine farklılaşmanın engellenmesi Mitokondriyal membran potansiyelinin disfonksiyonu Humoral bağışıklık tepkisini bozma ER stresini ve hücre ölümünü tetikleme	Talpade et al. 2000 Zhang et al. 2013
TBT (Tributiltin)	Kaspaz 3 artışı, Apoptoz ve nekrozun indüksiyonu B hücrelerinin gelişiminin aşağı regülasyonu	Baker et al. 2017 Bissonnette et al. 2008
DDVP	Antikor üreten hücrelerin azalması (in vivo)	Zabrodskii et al. 2016

Lee GH, et al. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. Comparative Biochemistry and Physiology, 2020; 108789
Gangemi S, et al. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). Int J Mol Med 2016;38:1012-1020.

Pestisitlerin Bağışıklık Hücreleri Üzerindeki Toksikolojik Etkileri-3

NK Hücreler	ATR	Hedef hücrede liziz, ATP ve litik granüllerin salınmasında azalma Bağlanma kapasitesinin ve NK hücre kapasitesinin inhibisyonu	Kopcow et al. 2005; Rowe et al. 2007
	Ziram	NK hücrelerde ATP seviyesinin ve litik fonksiyonun azalması	Taylor et al. 2005 Taylor-Whalen 2009
	TBT/PCB	ATP seviyesi, granzim, perforin ve granülisin salınımının azalması Hücre litik fonksiyonunun inhibisyonu	Dudimah et al. 2007 Nnodu-Whalen 2008
	Karbamat	Apoptozu indüklenmesi, Granzim, perforin, litik fonksiyonunun azalması	Li et al. 2015
Makrofajlar	BF	Hücre canlılığının azalması, Oksidatif stres ve apoptozun indüklenmesi Sitokin üretiminin engellenmesi	Wang et al. 2017
	CP	ROS ve DNA hasarında artış Apoptoz indüksiyonu, hücre döngüsü durması Mitokondriyal membran potansiyelinin azaltılması, ATP ve Fagositozun down regülasyonu	He et al. 2019; Huang et al. 2016 Wang et al. 2017
	OCP	ROS indüksiyonu Hücre canlılığı ve fagositozda azalma (In vivo)	Glinski et al. 2016

Lee GH, et al. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. Comparative Biochemistry and Physiology, 2020; 108789

Gangemi S, et al. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). Int J Mol Med 2016;38:1012-1020.

Halojenli Aromatik Hidrokarbonlar
(*Dioksinler, Poliklorlu Bifeniller-PCB'ler*)

75 farklı türü olmasına rağmen, yapısal, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin birbirleriyle benzemesi nedeniyle sıklıkla «**DIOKSİNLER**» olarak adlandırılırlar.

En toksik olanı **2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)**'dir.

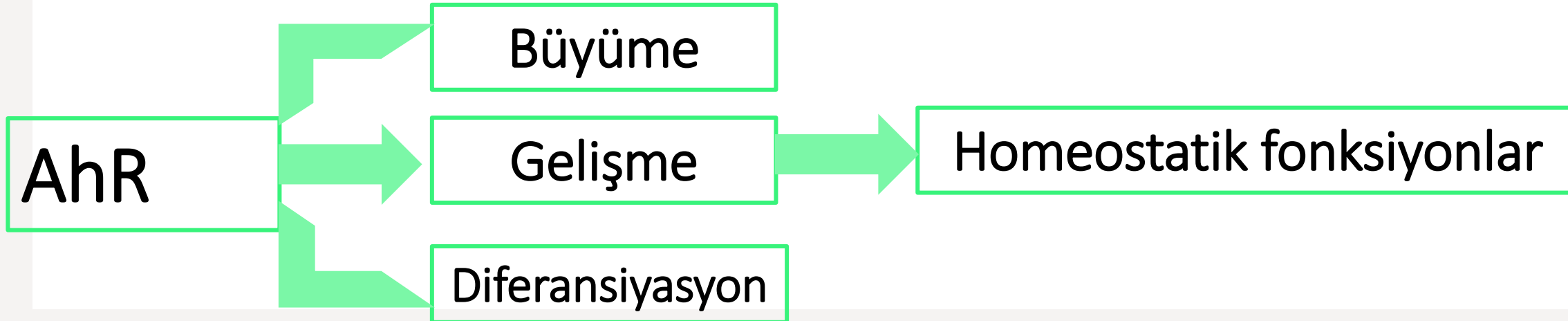
Yakım birimlerinde, kağıt hamurunun beyazlatılmasında klor kullanılması sonucunda, PVC, klorlu çözeltiler ve pestisidler gibi klor içeren ticari ürünlerin üretilmesinde, metal ayırım yerleri, rafineriler, çimento fırınları gibi endüstriyel yapılarda ara ürün olarak açığa çıkar.

Dioksinler, suda çok fazla çözünmezler, çok kolay bir şekilde gaz haline geçebilirler. Vücutta ise, idrarla atılmadan önce, adipoz dokuda çözünürler.

PCB'ler ve Dioksinler ***güçlü immünotoksik*** maddelerdir.

Bu bileşiklere perinatal maruziyetin; ***timus atrofisi yaptığı, dalak, mezenterik lenf düğümlerinde Th ve DH*** popülasyonunu değiştirdiği, OTİT gibi enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir.

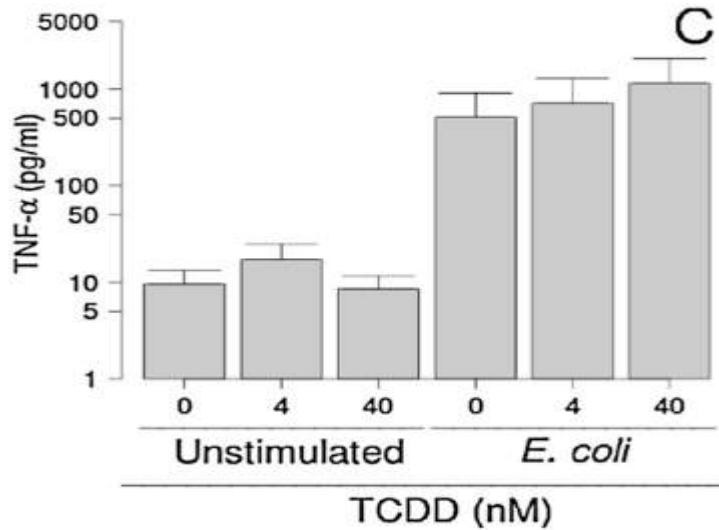
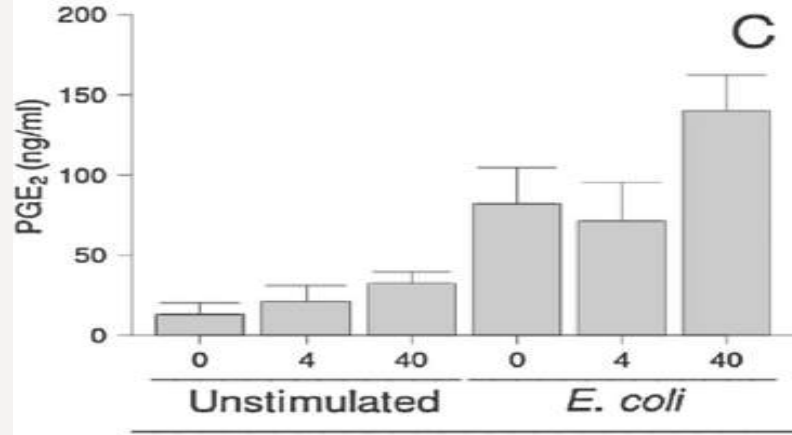
Etkilerini, AhR transkripsiyon faktörü üzerinden gerçekleştirmektedir.



2001 yılında Rusya Chapaevsk'te bir kimyasal tesisten dioksin yayılımı sonrası, erken doğum ve kürtaj oranları çevre bölgelere kıyasla önemli ölçüde yüksek bildirilmiştir.

2003'de İtalya Seveso'daki bir trikloro-fenol fabrikasında meydana gelen bir patlamadan sonra büyük miktarlarda TCDD'ye maruz kalan kadınların erken doğum riski %20-50 artmıştır.

16-22 haftada gebeliği sonlandırılan kadınlardan alınan doku örnekleri, TCDD ve daha sonra *E. Coli* ile kültüre edilmiş, uyarılan sitokin üretimi incelenmiştir.



- ❖ TCDD'nin hepatik COX-2 üretimini ↑
→ PGE₂ ve PGF₂α üretimini ↑ →
IL-1β ve TNF-α üretimini ↑
- ❖ Bu PG'ler, erken doğuma yol açabilecek servikal hazırlığı ve uterus kasılmalarını uyarır.
- ❖ Tnf-α düzeyi de *E. Coli* kültüründen sonra yükselmiştir

Reduced Antibody Responses to Vaccinations in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls

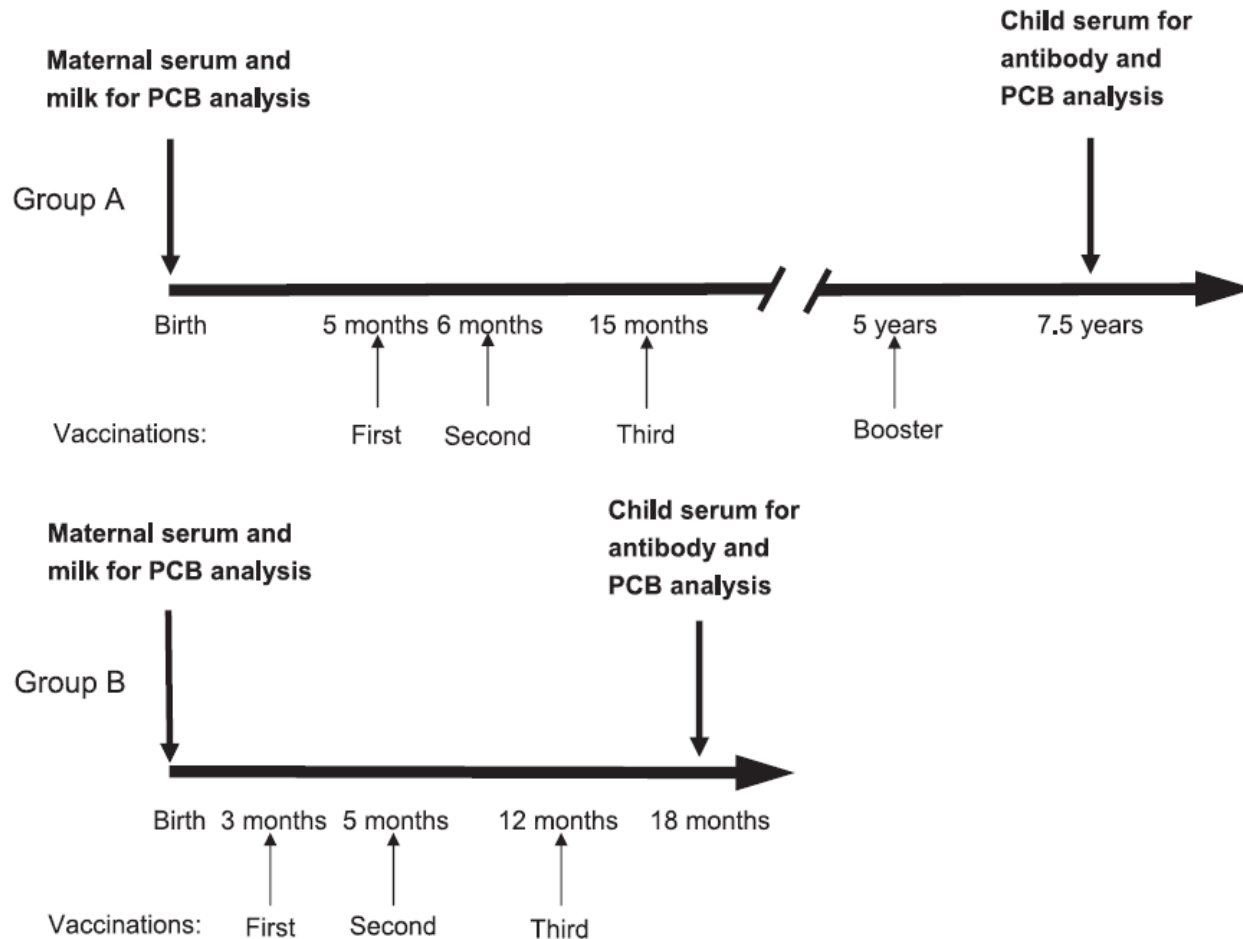
Carsten Heilmann¹, Philippe Grandjean^{2,3*}, Pál Weihe^{2,4}, Flemming Nielsen², Esben Budtz-Jørgensen^{2,5}

¹ Paediatric Clinic II, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ² Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark,

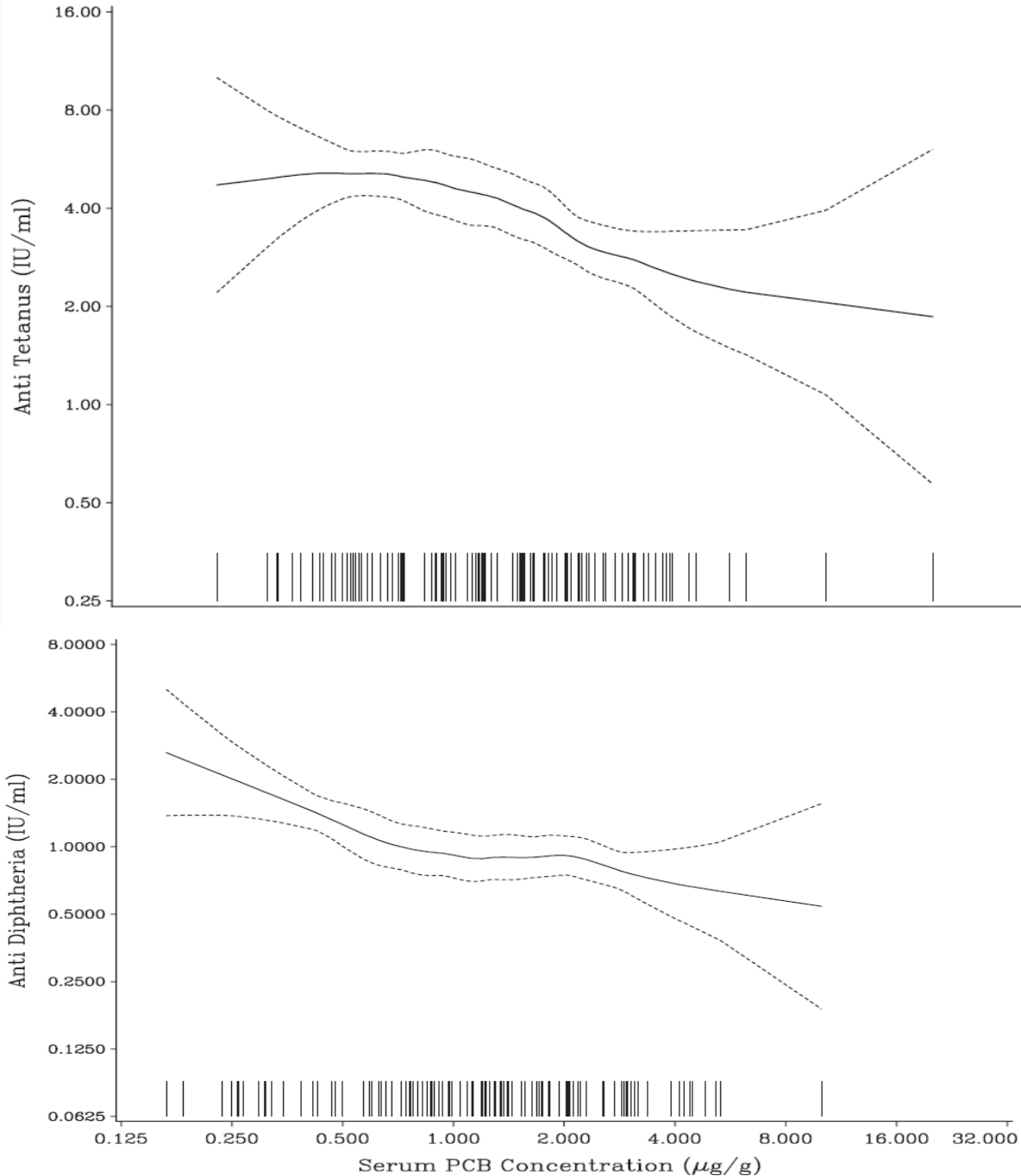
1. Faroe Adaları, geleneksel beslenme alışkanlıklarında balina yağı kullanımı nedeniyle PCB maruziyeti yüksektir.
2. Doğum öncesi ve doğum sonrası PCB'lere maruziyetin, çocukluk çağı bağışıklamalarına antikor yanıtı üzerinde etkili olup olmadığını değerlendirmek için tasarlanmıştır.



1994-1995'te, 182 doğumdan oluşan bir kohorttan 129 çocuk → **Grup A**
1999-2001'de 279 doğumdan önerilen aşı programına uyan 119 çocuk → **Grup B**



- Doğum öncesi maruziyet, gebelikte annenin serumunda ve anne sütündeki PCB konsantrasyonlarından belirlenmiştir.
- Rutin tetanoz ve difteri aşılarının ardından 119 çocuk 18 ayda, 129 çocuk 7 yaşında kontrol edilmiş; tetanoz ve difteri toksoid antikoru ve PCB'ler açısından serum örnekleri analiz edilmiştir.



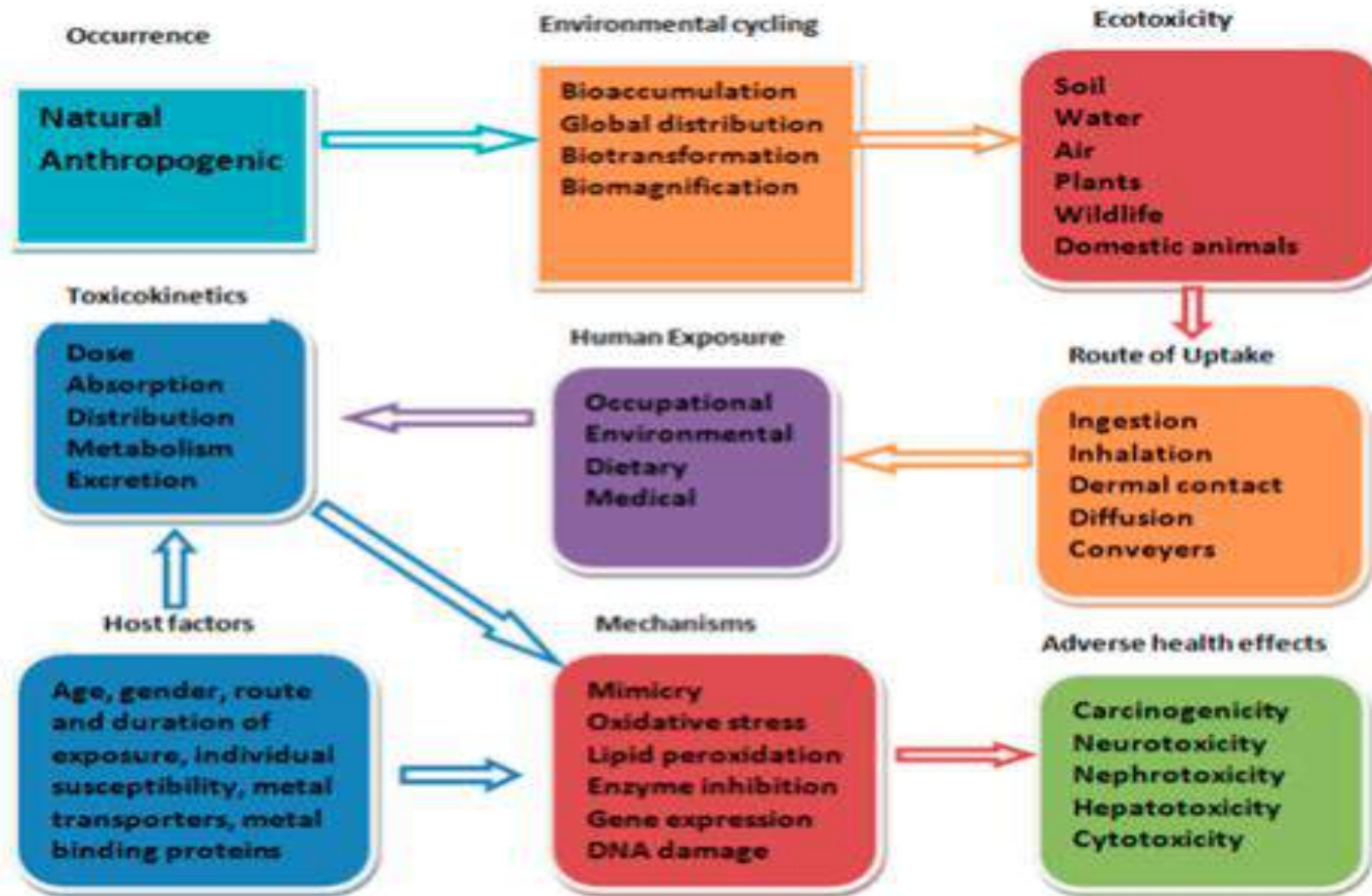
- ◆ Rapel aşılamaadan 2 yıl sonra, Grup A'dan 26 (% 21) çocuğun difteri toksoid antikor konsantrasyonları, koruma sınırının (<0.1 IU / ml) altında bulunmuştur.
- ◆ Grup B'de maruziyetin 2 kat yüksek olması difteri toksoid konsantrasyonu antikor yanıtında %20 azalma oluşturmuştur.
- ◆ ***Artan PCB konsantrasyonları ile antikor miktarının azaldığını göstermiştir.***

Ağır Metaller

Hormon reseptörlerine bağlanma yeteneklerinden dolayı EDC olarak kabul edilmiştir.

Cd, Hg, Pb, As ve Ni, çevrede kalıcı olan ve toprak, bitkiler, hava, yaban hayatı, su gibi farklı çevresel ortamlarda toksisiteye neden olan toksik metallerdir.

Toksikolojide, metalleri alma yöntemi yutma, soluma ve temas yoluyla olur.



Ebrahimi M, et al. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. J Environmental Health Sci Engineering 2020;18:335-343

Bazı inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu düzenlerler, lenfosit fonksiyonunu, sitokin ve immünoglobulin üretimini değiştirirler.

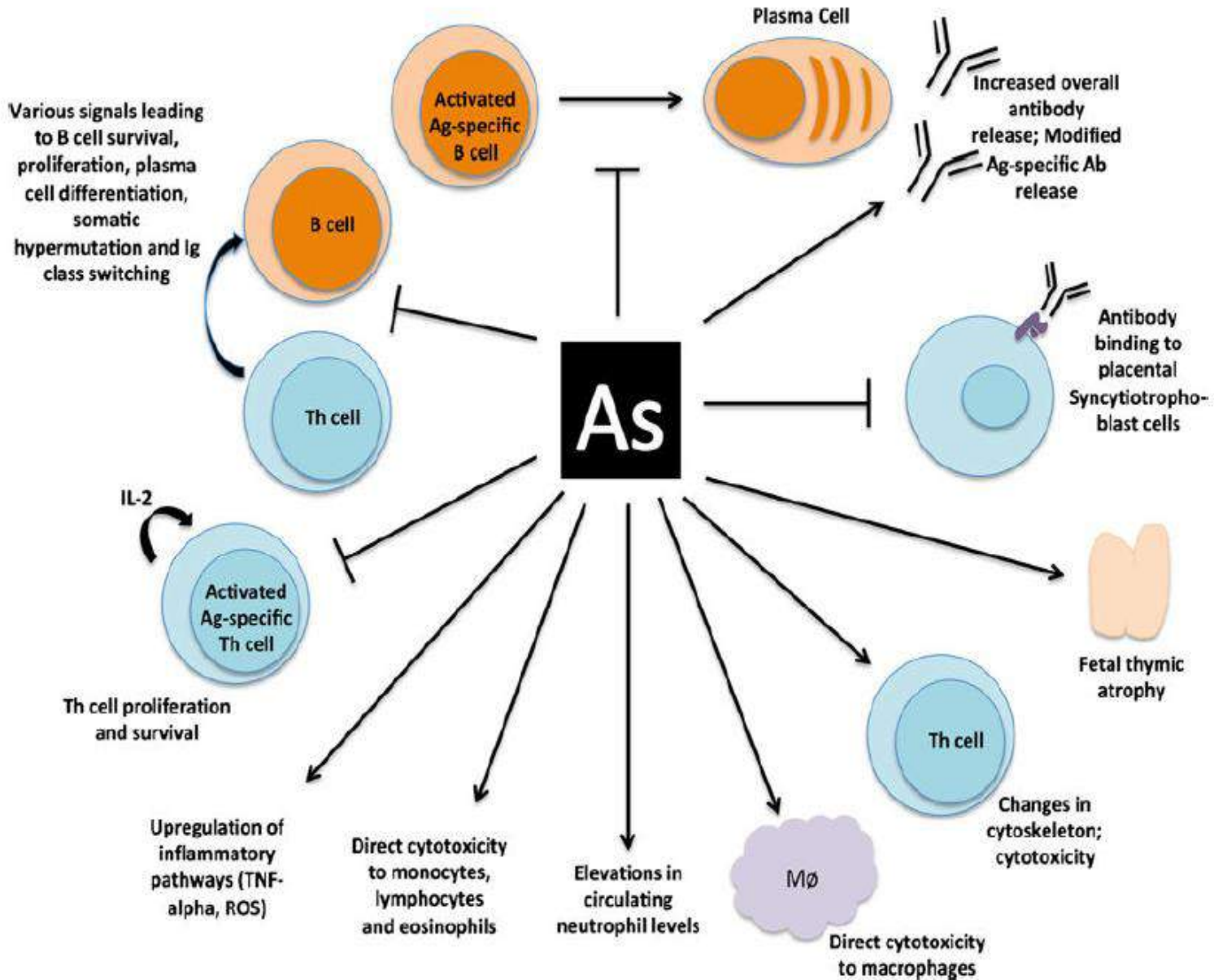
Fenton reaksiyon mekanizmasıyla; ROS-RNS arttırarak hücrelerde, proteinler, nükleik asitler, membranlar ve lipidlerde yapısal hasarlara neden olur.

GSH, SOD, Katalaz ve diğer antioksidan enzim sistemlerinde fonksiyon bozukluklarına neden olur.

Ağır metallere maruziyetin; Makrofajlar, NK hücreler, dalak hücreleri ve timus hücreleri gibi doğal bağışıklık hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle → T hücrelerinin sayısında, olgunlaşmasında ve işlevinde değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir.

Oksidatif stresin indüksiyonu ve T hücrelerine özgü sitokinlerin down regülasyonu yoluyla → T hücresi apoptozuna neden olur.

Pb maruziyetinin ROS'un yukarı regülasyonu yoluyla oksidatif strese neden olabileceği ve T hücrelerinin yarı ömrünü ve işlevini değiştirebileceği gösterilmiştir.



- ❖ As; hümoral bağışıklığı (Ig, kompleman sis) birçok yolla etkilemektedir.
- ❖ T hücre aktivasyonunu engeller.
- ❖ Monositlerin → makrofajlara engeller → makrofaj üretimini azaltır, TNF- α salınımını ve fagositoz sürecini inhibe eder.
- ❖ ROS oluşumunu artırır,
- ❖ Antioksidant enzim (GSH) sistemlerini bozar.

Türkiye 1997

Akü fabrika işçisi 20 birey
Çinko-Kadmiyum Dökümhane
işçisi 20 birey
Kontrol grubu 12 erkek birey

Serum cytokine levels	Control group (n = 12)	Exposed group (n = 20)	Exposed group (n = 20)
Serum IL-1 β level (mean \pm SE, pg/ml)	33.50 \pm 3.09	22.67 \pm 1.35*	25.30 \pm 1.32*
Serum IL-2 level (mean \pm SE, pg/ml)	4.15 \pm 0.78	4.58 \pm 0.52	4.05 \pm 0.57
Serum TNF- α level (mean \pm SE, pg/ml)	3.07 \pm 0.86	2.34 \pm 0.58	4.38 \pm 0.67
Serum γ -IFN level (mean \pm SE, IU/ml)	0.59 \pm 0.01	0.55 \pm 0.01**	0.65 \pm 0.01**

İşçilerde
IL-1 B
düşük,
IFN- γ Pb
grubunda
düşük, Cd
grubunda
yüksek

Türkiye 2017

Kurşuna maruz kalan
49 metal işçisi
50 idari işçi

Parameter	Groups						Significance	
	Control			Exposed			Mann-Whitney U test	p
	Mean	Median	Range	Mean	Median	Range		
TNF- α (pg/mL)	3.70	4.43	1.97-4.94	4.76	4.65	4.13-5.23	871.50	0.013
IL-10 (pg/mL)	33.23	36.54	27.77-39.58	43.69	41.92	39.27-45.97	452.00	<0.001
IL-6 (pg/mL)	24.38	20.49	16.42-27.73	49.34	49.00	34.70-59.08	348.00	<0.001

IL-6, IL-10 ve
TNF- α ile Pb
seviyeleri
arasında
anlamlı ilişki
bulunmuştur.

E-atığa maruz kalan okul öncesi çocukların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kan ve eritrosit Pb seviyeleri saptanmıştır. Yüksek eritrosit Pb seviyeleri, eritrosit immün yapışma moleküllerinin (CD44 ve CD58) ekspresyonunda bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Pb maruziyeti, IL-1 β , IL-12 ve IFN- γ dahil olmak üzere sitokinlerin salgılanmasını uyarmıştır. Pb maruziyeti olan grupta; mutlak monosit, eozinofil, nötrofil ve bazofil sayılarının önemli ölçüde yüksek, NK düzeyi düşük bulunmuştur.

Huo X, et al. Decreased erythro- cyte CD44 and CD58 expression link e-waste Pb toxicity to changes in erythrocyte immunity in preschool children.

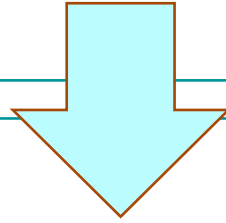
Sci Total Environ. 2019;664:690–7.

Zhang Y, et al. Alteration of the number and percentage of innate immune cells in preschool children from an e-waste recycling area.

Ecotoxicol Environ Saf. 2017;145:615–22

Cd'a doğum 6ncesi maruziyetin kordon kanı 6rneklerinde Th bellek h6crelerinin azalmasına yol a6tığını ve konağın bulaşıcı hastalıklara duyarlılığını artırdığını g6stermiştir.

Prenatal Cd'a maruz kalmanın hem erkek hem de dişi yavruların IL-2 ve IFN-γ'da bir d6ř6ř olduğunu g6sterirken, IL-4'6n sadece dişi yavrularda azaldığı g6sterilmiştir. Her iki cinste de dalak CD8+ , CD223+ h6crelerinin sayısında belirgin bir azalma g6r6lm6řt6r.



Enfeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığını d6ř6nd6rmektedir.



Full length article

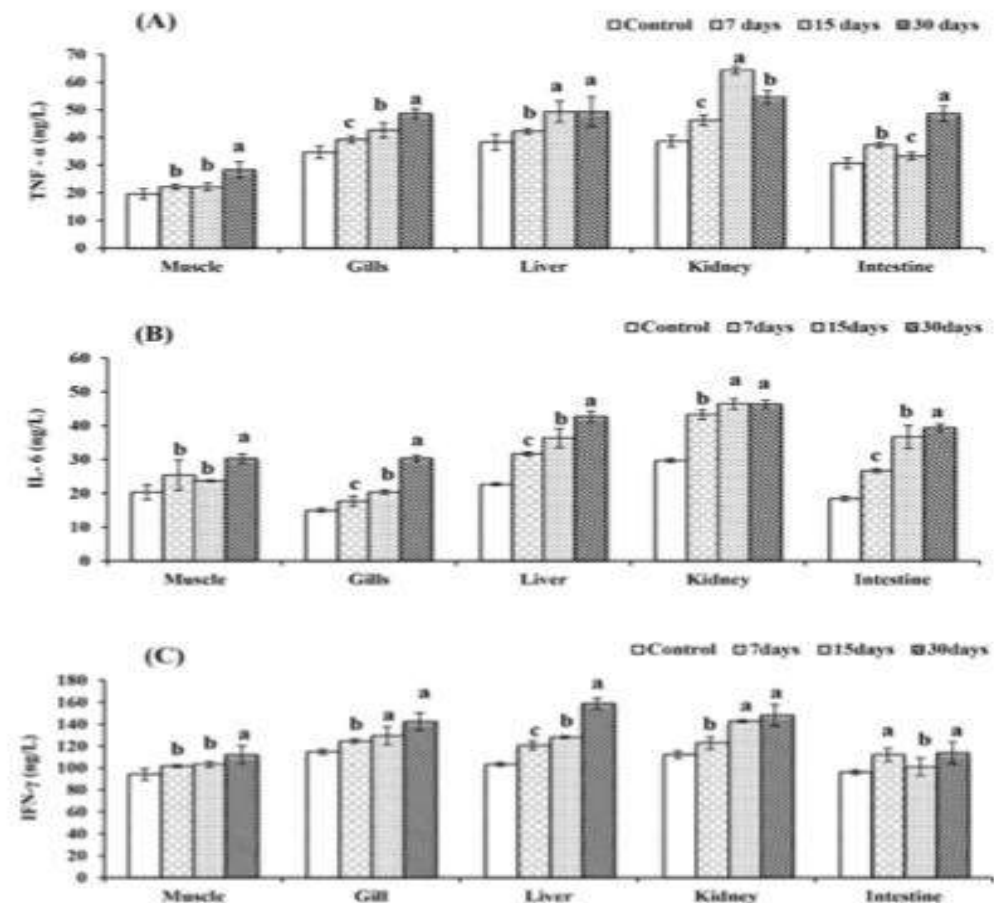
Effects of exposure to multiple heavy metals on biochemical and histopathological alterations in common carp, *Cyprinus carpio* L.

Sivakumar Rajeshkumar, Yang Liu, Junguo Ma, Hong Ying Duan, Xiaoyu Li*

College of Life Science, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007, China



- Tatlı su balıklarında düşük konsantrasyonlarda Cd, Cr ve Pb karışımına maruz kalmanın farklı dokularda immünotoksik etkileri gösterilmiştir.
- Bu metal karışımına maruz kalmanın sitokin düzeylerini değiştirerek immün baskılanmaya ve ayrıca immün disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir.



		chromate resistance	age years	alcohol	Fe in serum	Cd in air	Cd in blood	Cd in urine adj.	Pb in air	Pb in blood	Co in air	Co in urine	
proliferation	r	.569	.031	.021	.194	.369	-.531	-.249	-.401	-.113	-.319	-.694	-.478
	p	<.001	.860	.901	.258	.027	.001	.143	.021	.525	.058	<.001	.003
chromate resistance	r		.021	-.001	.218	.391	-.321	-.320	-.368	-.287	-.416	-.502	-.168
	p		.901	.995	.201	.018	.069	.057	.035	.099	.012	.002	.327
age	r			.407	.217	-.159	-.029	-.022	.354	.187	.149	-.318	-.216
	p			.014	.205	.355	.872	.901	.043	.291	.386	.066	.206
packyears	r				.304	.061	-.062	.409	.260	.200	.204	-.226	-.087
	p				.072	.726	.730	.013	.144	.257	.234	.198	.613
alcohol	r					.041	.059	.008	-.116	.189	.001	-.122	-.053
	p					.812	.744	.965	.522	.284	.996	.490	.761
Fe in serum	r						-.080	.000	-.275	-.069	-.245	-.160	-.293
	p						.660	.999	.121	.700	.151	.366	.083
Cd in air	r							.335	.183	.051	.180	.840	.635
	p							.057	.333	.778	.317	<.001	<.001
Cd in blood	r								.494	.278	.406	.279	.311
	p								.003	.112	.014	.111	.065
Cd in urine adj. to crea	r								.184	.316	-.007	-.013	
	p								.323	.073	.969	.943	
Pb in air	r									.737	-.094	.108	
	p									<.001	.597	.543	
Pb in blood	r										.134	.261	
	p										.449	.125	
Co in air	r											.656	
	p											<.001	

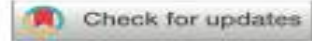
Almanya'da, Batarya ve elektrikli cihazların boya üretimi, galvanizlenmesi ve geri dönüşümü ile uğraşan 36 işçi çalışmaya katılmıştır.

Cd, Pb ve Co maruziyetin ölçümü kan ve idrar örneklerinde bakılmıştır.

In vitro lenfosit proliferasyonu ölçülmüştür.

Belirtilen eşik sınır değerinde Pb ve Cd'ya maruz kalmanın açık immünotoksik etkilere yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Original Article



Prenatal Exposure to Lead and Chromium is Associated with IL-13 Levels in Umbilical Cord Blood and Severity of Atopic Dermatitis: COCOA Study

OPEN ACCESS

Received: Sep 2, 2019

Revised: Nov 5, 2019

Accepted: Nov 10, 2019

Jihyun Kim ^{1,2,*}, Seonwoo Kim ^{3,*}, Sook-young Woo ³,
Jin-Yong Chung ⁴, Young-Seoub Hong ^{4,5}, Se-Young Oh ⁶, Suk-Joo Choi ⁷,
Soo-Young Oh ⁷, Kyung Won Kim ⁸, Youn Ho Shin ⁹, Hye-Sung Won ¹⁰,
Kyung-Ju Lee ¹¹, Soo Hyun Kim ¹², Ja Young Kwon ¹³, Si Hyeon Lee ¹⁴,
Soo-Jong Hong ^{14,*}, Kangmo Ahn ^{1,2,*}

- Kore'de 2007-2011 arasında 331 çocuk doğumdan itibaren 5 yıl süreyle izlenmiştir.
- Atopik Dermatit varlığı ve şiddeti 6 ve 12 aylıkken ve daha sonra düzenli olarak yılda bir kez değerlendirilmiştir.
- Göbek kordonu kanındaki Pb, Hg, Cr ve Cd konsantrasyonları endüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi ile ölçülmüştür.

Table 3. Relationship between heavy metal levels in umbilical cord blood and SCORAD[†] index in children with AD

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p value	Beta coefficient	p value
Lead [*]	0.003	0.123	1.113	0.562
Mercury [*]	0.115	0.072	2.179	0.054
Chromium [*]	0.260	0.135	0.277	0.037
Cadmium [†]	1.524	0.855	25.258	0.055

Kordon kanı Cr konsantrasyonu ile AD pozitif yönlü ilişkili Pb, Hg, Cd ile ilişkili bulunmamıştır.

Table 4. Relationship between IL-13 and heavy metal levels in umbilical cord blood

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p value	Beta coefficient	p value
Lead [*]	0.676	0.028	0.692	0.021
Mercury [*]	0.067	0.726	0.102	0.585
Chromium [*]	0.530	0.075	0.713	0.015
Cadmium [†]	-1.139	0.520	-0.388	0.824

Kordon kanı mononükleer hücrelerde IL-13 üretimi, kordon kanındaki Pb, Cr düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur.

Bisfenoller (BPA)

BPA muhtemelen en fazla araştırılan EDC'dir.

Kanada 2010'da, 2011'de Avrupa'da biberonlarda BPA kullanımı yasaklanmıştır.

Uzun süreli ısıtma süresini üzerine BPA'nın plastik biberonlarda BPA düzeyini 20 kat arttırmıştır (0.11 g/L -2.40 g/L)

İnsan serum örneklerinde 1.49 ng/mL saptanmıştır.

ER

- İmmün hücrelerde ER bulunmaktadır. ER'de immün reaksiyonları etkilemektedir. Makrofajlardan TNF- α üretiminin östradiolden etkilendiği gösterilmiştir. BPA, östradiolün etkilerini bloke etmiştir.

AhR (Ariil hidrokarbon reseptörü)

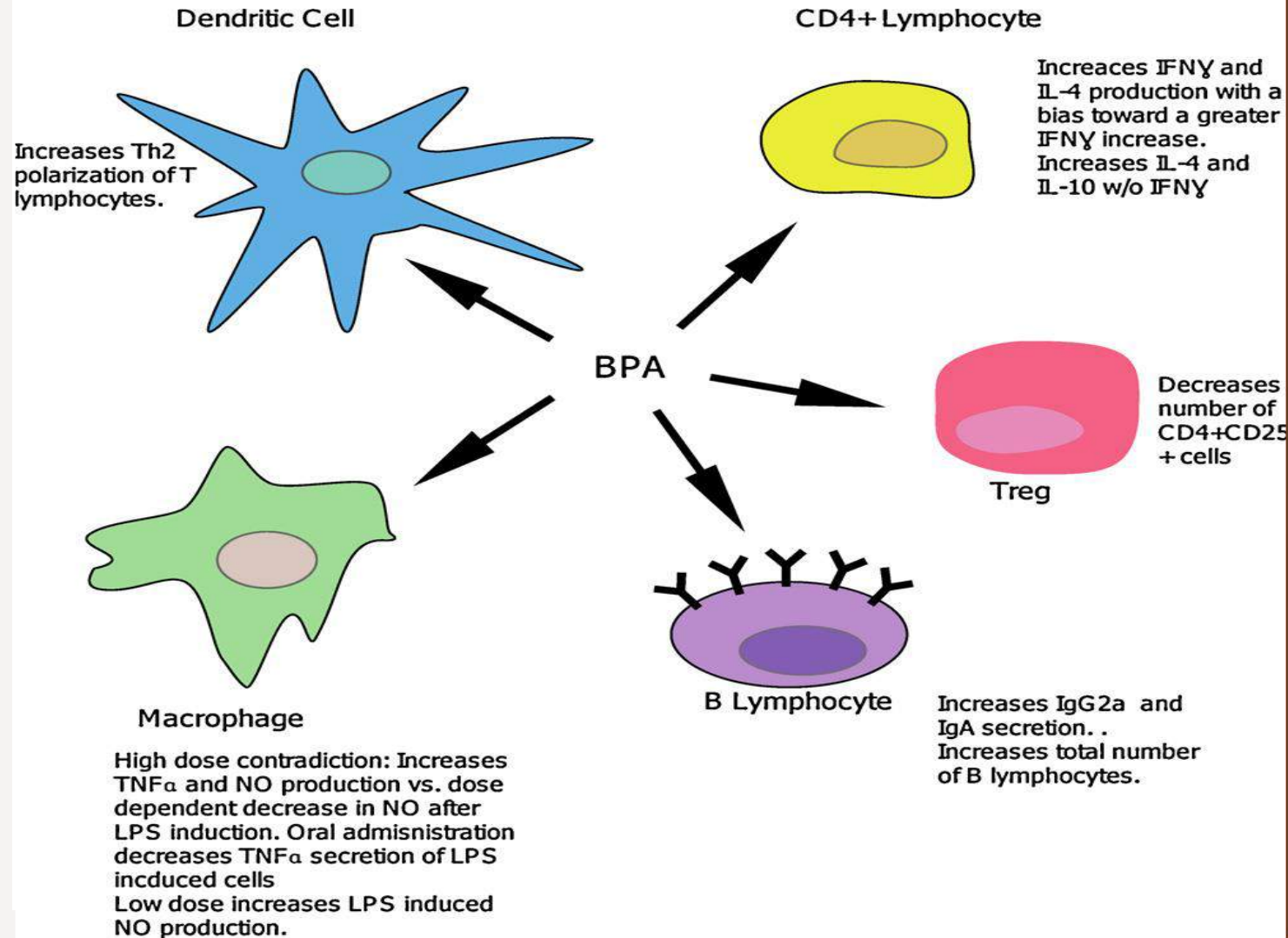
- AhR'ler dioksin reseptörleri olarak da bilinir. AhR'nin BPA dahil olmak üzere çeşitli EDC'leri bağladığı bulunmuştur. TCDD AhR üzerinden Th17 sentezini artırırken, Treg sentezini baskılamıştır. BPA, AhR antagonisti olduğu bulunmuştur.

PPAR

- PPAR- $\alpha/\beta/\delta$ vasküler ve sistemik inflamasyon, IR baskılamada önemli. Makrofajlarda, DH, T ve B hücrelerde bulunmuştur. Bisfenollerin PPAR- δ antagonisti olarak anti-inflamatuar aktiviteyi azalttıkları gösterilmiştir.

BPA'nın, B hücrelerini T hücrelerinden daha fazla etkilediği de bildirilmiştir.

Bisfenol A (BPA)



- B, T, DH ve makrofajlar da dahil olmak üzere çok sayıda bağışıklık hücre popülasyonunu etkilediği bildirilmiştir.
- Th1 / Th2 oranında Th2 lehine kaymaya neden olarak daha sonraki yaşamda alerjilere yatkınlık oluşturabileceği varsayılmaktadır.

BPA → Nötrofilik fonksiyonları baskılar, kemotaksis yeteneğini azaltır.

İnsan nötrofillerindeki BPA'nın etkileri cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Dişi nötrofillerin BPA'ya (6.25 / 25 μ M) maruz kalması, NF- κ B yolağının aktivasyonu yoluyla iNOS'a bağlı NO üretimini artırırken...



Erkek nötrofil hücreleri test edilen en düşük konsantrasyonlarda dahi daha yüksek miktarda NO üretmiştir.



Bu farklılıklar, östrojenler gibi farklı endojen hormonlardan kaynaklanabilir.

Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women[☆]

Yoon Jung Yang^a, Yun-Chul Hong^{b,c}, Se-Young Oh^{d,e,*}, Min-Seon Park^f, Ho Kim^g, Jong-Han Leem^h, Eun-Hee Haⁱ

Environmental Research 109 (2009) 797–801

	Detection rate (%)	Percentile						
		GM ^a	10th	25th	50th	75th	90th	95th
All subjects (n = 485)	76	0.56	0.04	0.13	0.64	1.78	4.88	20.16
Men (n = 259)	75	0.52	0.03	0.12	0.57	1.75	5.22	26.50
Premenopause (n = 92)	80	0.61	0.05	0.24	0.74	1.86	4.29	7.72
Postmenopause (n = 134)	75	0.58	0.04	0.11	0.70	1.82	4.65	17.90

- Postmenopozal kadınlarda
- İdrar BPA konsantrasyonları
- Oksidatif stres (MDA)
- İnflamasyon belirteçleri (CRP) ile pozitif şekilde ilişkili bulunmuştur.

Kore'de 485 yetişkinle (259 erkek, 92 pre, 134 postmenopozal kadın) yapılan bir çalışmada;

	Men		Pre-menopause		Post-menopause	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
MDA (log ₁₀)						
Model 1 ^a	0.010	0.498	-0.073	0.089	0.056	0.008
Model 2 ^b	0.012	0.438	-0.026	0.529	0.061	0.006
Model 3 ^c	0.011	0.454	-0.027	0.530	0.066	0.007
8-OHdG (log ₁₀)						
Model 1	0.019	0.331	-0.025	0.641	0.072	0.025
Model 2	0.012	0.545	-0.024	0.671	0.080	0.019
Model 3	0.012	0.564	-0.022	0.713	0.103	0.008
WBC (log ₁₀)						
Model 1	0.008	0.372	0.033	0.190	0.019	0.080
Model 2	0.008	0.370	0.040	0.133	0.022	0.059
Model 3	0.012	0.154	0.028	0.308	0.014	0.234
CRP (log ₁₀)						
Model 1	-0.045	0.104	0.085	0.304	0.078	0.102
Model 2	-0.038	0.182	0.092	0.265	0.080	0.090
Model 3	-0.023	0.418	0.094	0.268	0.113	0.029

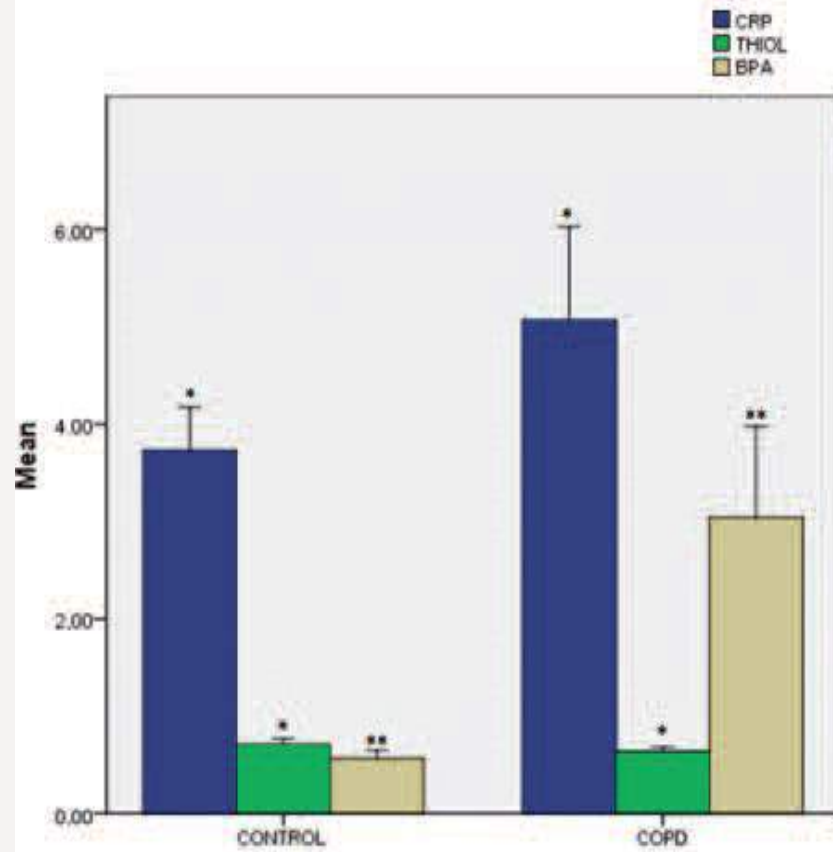
^a Model 1: Adjusted for age.

^b Model 2: Adjusted for age and BMI.

^c Model 3: Adjusted for age, BMI, cotinine (log₁₀), alcohol, and exercise.

Investigation of Bisphenol A as an endocrine disruptor, total thiol, malondialdehyde, and C-reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease

E.S. ERDEN, S. MOTOR¹, I. USTUN², M. DEMIRKOSE, R. YUKSEL¹,
R. OKUR³, S. OKTAR⁴, Y. YAKAR³, S. SUNGUR³, C. GOKCE²



KOAH grubunda CRP/BPA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, Tiyol ve MDA düzeyleri benzer bulunmuştur.

FiTALATLAR

Gıda üretim zinciri boyunca birikimleri ve ambalaj malzemelerinden kazara salınmaları nedeniyle birçok çalışmada alkolsüz içecekler, maden suları, şarap, yağ, yenmeye hazır yemekler ve diğer ürünlerde yüksek konsantrasyonlarda fitalat bulunduğu bildirilmiştir.

Malzeme	Fitalat	Ortalama Miktar ($\mu\text{g/L}$)	Malzeme	Fitalat	Ortalama Miktar ($\mu\text{g/L}$)
Pet su şişeleri	DEHP DINP DBP	0.196 0.046 0.432	Kola	DMP DEHP	105 1123
Maden suları	DEHP DINP DBP	ND 11.33 8.79	Meyve Suyu	DEHP	22–126
Sızma zeytinyağı	DEHP DINP DBP	1134 1722 90	Süt	DEHP	20–480
Ayçiçek yağı	DEHP DINP DBP	134 971 35	Peynir	DEHP	600–3000

DEHP; plastizer olarak en yaygın kullanılan fitalat türevidir.

En duyarlı sistem gelişmekte olan erkek üreme sistemidir.

Plastizerler, immünojenlerin etkisini artırır.

Fitalatlar, inflamasyonun çözülmesine aracılık eden nükleer bir transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ 'ı etkisiz hale getirir.

DH'lerde interferon düzenleyici faktör 7'nin (IRF-7) inhibisyonu yoluyla IFN- α / IFN- β ekspresyonunu azaltır.

TH'de IFN- γ üretimini azaltmıştır.

İnsan TK6 lenfoblast hücre hattında, mitokondriyal membran geçirgenliğini düşürmüştür → ROS üretimi ve kaspaz aktivasyonuna yol açmıştır.

İn vitro ortamda fitalatların karaciğer Kuppfer hücrelerinde ROS oluşumunu, NADPH oksidaz üretimini ve mitojen sitokin salınımını arttırdıkları, NF-kB'yi aktive ettikleri gösterilmiştir.

Yüksek moleküler ağırlıklı fitalatlara maruziyet, alerji ve astım ile ilişkilidir.

Çocukların maruziyete yatkınlığı daha fazladır ve bunun alerjik rinit, atopik dermatit ve konjunktivit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

MEHP, kemotaksisi inhibe etmiş, oksidatif metabolizmayı indüklemiş, IL-1 ve VEGF üretimini uyarmış ve MIP-1 üretimini inhibe etmiştir.

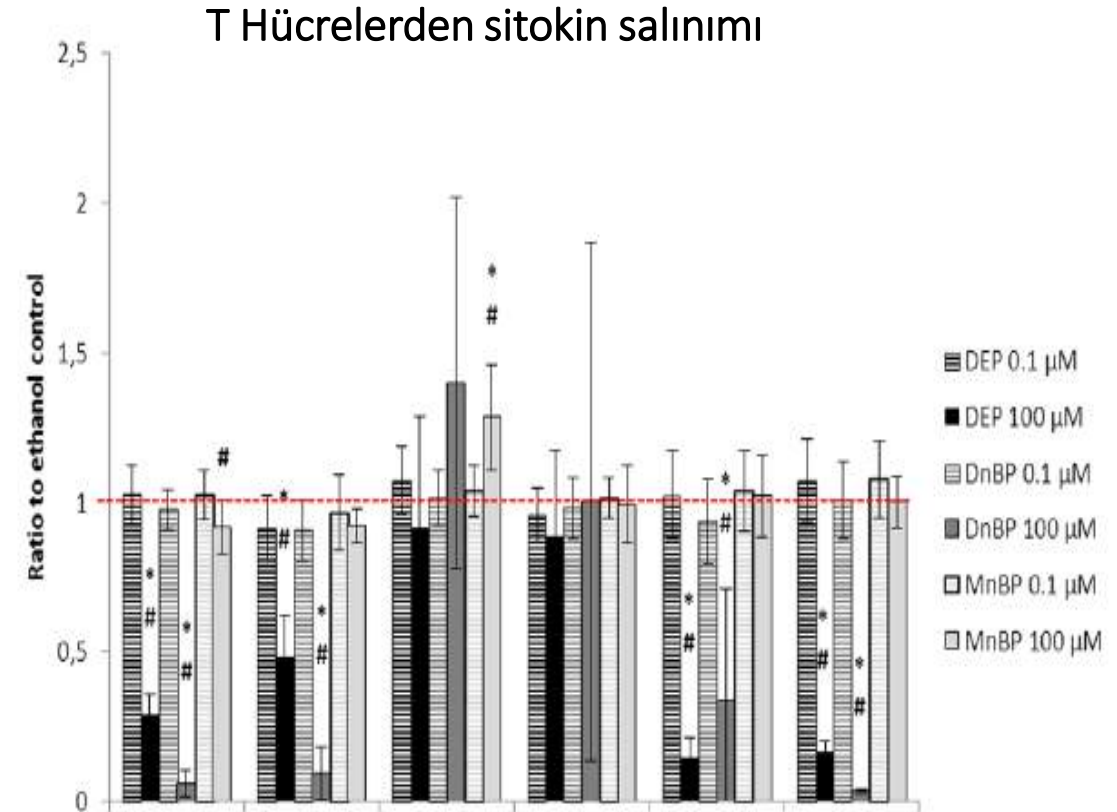
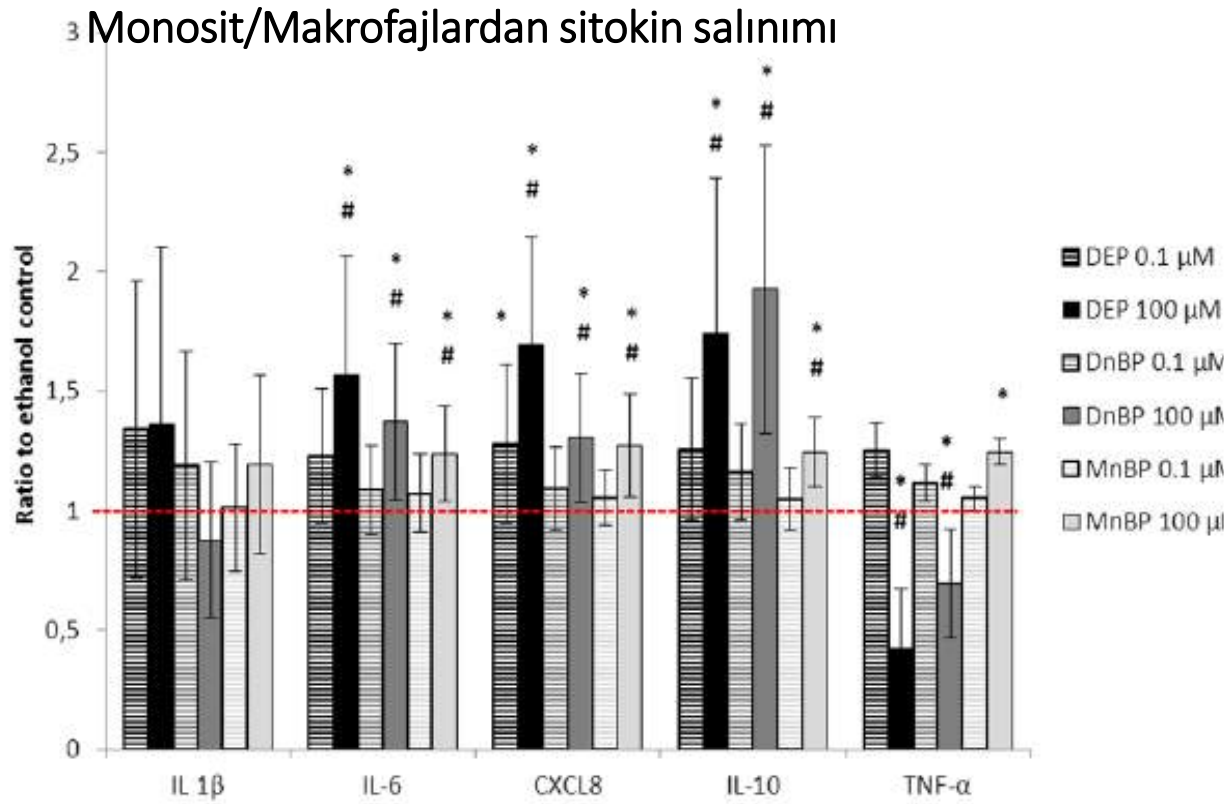
İn vitro çalışmalarda fitalatların makrofajlardan NO ve TNF- α 'nin üretimini azalttığı, B hücrelerinde apoptoz oluşturduğu rapor edilmiştir.

Fitalatların adjuvan aktivitesi ve IgG-1 antikorunun oluşumu ile sınırlıdır.

İnflamasyon ve inflamasyona bağlı hastalık riskinin altında yatan moleküler sinyal yollarını modüle eden fitalat, çoklu mekanizmalar yoluyla inflamatuvar aktivitenin değiştirilmesinde anahtar rol oynayabilir.

Influence of Phthalates on *in vitro* Innate and Adaptive Immune Responses

Juliana Frohnert Hansen¹, Claus Henrik Nielsen², Marianne Møller Brorson¹, Hanne Frederiksen³, Marie-Louise Hartoft-Nielsen¹, Åse Krogh Rasmussen¹, Klaus Bendtzen², Ulla Feldt-Rasmussen^{1*}



Makrofajlardan IL-6, IL-10 ve kemokinlerin salgılanması artmış, TNF- α salgılanması ise bozulmuştur. T hücreleri tarafından IL-2, IL-4, TNF- α ve IFN- γ salgılanması bozulmuştur.

PARABENLER

Maruziyet, esas olarak dermal absorpsiyon, besinler ve farmasötiklerin kullanılması yoluyla gerçekleşir.

Parabenler ayrıca anne sütünde de tespit edilmiştir (1.87–49 µg/L)

Uzun alkil zincirlerine sahip parabenler (ör., Histil-, oktil-, nonil-, desil-paraben) lizozim, histamin salınımına neden olur.

Alkil gruplarının boyutu, hücre membranına nüfuz etme potansiyeli ile ilişkilidir.

Paraben	Hücre Türü	İmmün Etkisi	Yazar
MBP (200 µg/L)	T Hücre	↑ IL-6	Hansen et al. 2015
MEHP (20 µg/L)	Makrofaj	↓ Fagositoz	Li et al. 2018
DEP (22,200 µg/L)	T Hücre	↓ IL-2 ↓ IL-4 ↓ TNF-α ↓ IFN-γ	Hansen et al. 2015
DEHP (60 - 600 µg/kg/gün)	DH	↑ Differansiyon ve olgunlaşma	Ito et al. 2012
	Makrofaj	↓ TNF-α mRNA ↓ IL-1 mRNA ↑ IL-6 mRNA	Li et al. 2018
	T Hücre	↓ IFN-γ ↑ IL-13	Kuo et al. 2013
	B Hücre	↓ Proliferation	Martins et al. 2015

In vitro genotoxic and cytotoxic effects of some paraben esters on human peripheral lymphocytes

Devrim Güzel Bayülken and Berrin Ayaz Tüylü

Table 3. Effects of paraben esters on sister chromatid exchange (SCE) and proliferation index (PI) in cultured human lymphocytes.

Test substances	Treatment time (h)	Concentration (µg/mL)	Total cell	SCE/cell ± SD	PI ± SD
Solvent control	24	18.5 µL	50	5.75 ± 0.35	2.20 ± 0.07
MMC	24	0.3	50	41.0 ± 2.82***	1.90 ± 0.14
Butyl paraben	24	10	50	16.62 ± 2.65*	2.37 ± 0.03
	24	25	50	17.50 ± 3.18*	2.00 ± 0.00
	24	50	50	19.87 ± 2.65**	1.79 ± 0.62
	24	100	50	23.0 ± 3.53**	1.37 ± 0.10
Propyl paraben	24	10	50	11.0 ± 1.06	2.45 ± 0.07
	24	25	50	11.75 ± 3.18	2.34 ± 0.22
	24	50	50	12.50 ± 3.18	2.13 ± 0.32
	24	100	50	12.50 ± 4.24	1.62 ± 0.17
Isobutyl paraben	24	10	50	10.37 ± 0.53	2.67 ± 0.03
	24	25	50	10.50 ± 2.47	2.35 ± 0.00
	24	50	50	12.50 ± 2.82*	2.10 ± 0.07
	24	100	50	15.25 ± 1.41**	1.60 ± 0.14
Isopropyl paraben	24	10	50	7.87 ± 2.65	2.20 ± 0.14
	24	25	50	11.12 ± 3.35	1.98 ± 0.25
	24	50	50	13.87 ± 0.88*	2.19 ± 0.01
	24	100	50	15.62 ± 1.59**	1.78 ± 0.39
Solvent control	48	18.5 µL	50	6.75 ± 0.35	2.37 ± 0.10

- ♦ Parabenlerin (10-100 mg/mL) *in vitro* olarak insan lenfositleri üzerindeki genotoksik ve sitotoksik etkilerini göstermektedir.
- ♦ Gözlenen etkinin gücü şu sırayla (50-500 mg / mL) artmıştır: izopropil paraben < izobutil paraben < propil paraben < butil paraben.

Associations between urinary phenol and paraben concentrations and markers of oxidative stress and inflammation among pregnant women in Puerto Rico



NIH Public Access

Author Manuscript

Int J Hyg Environ Health. Author manuscript; available in PMC 2016 March 01.

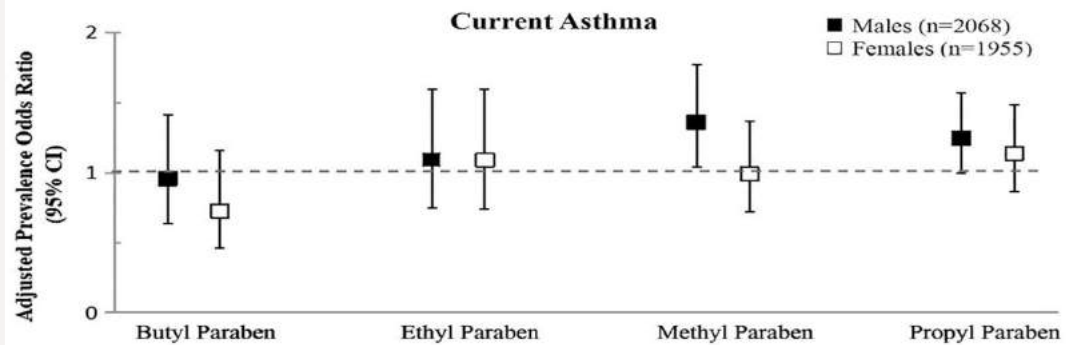
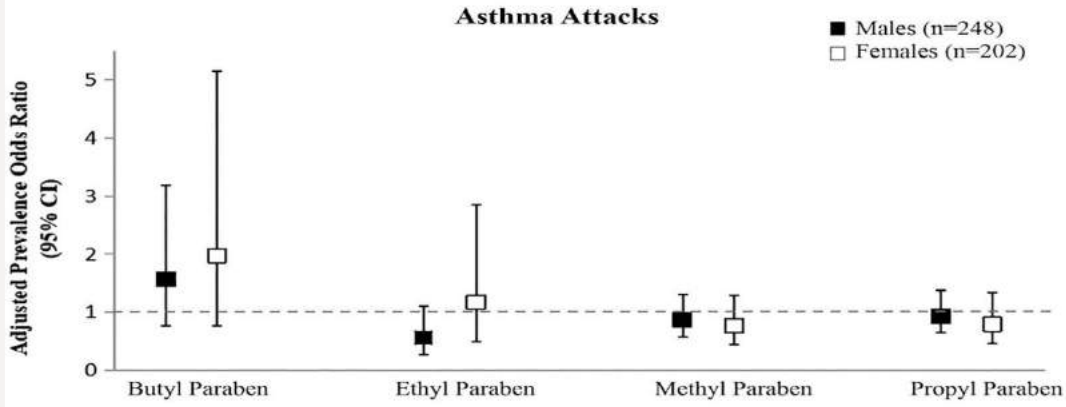
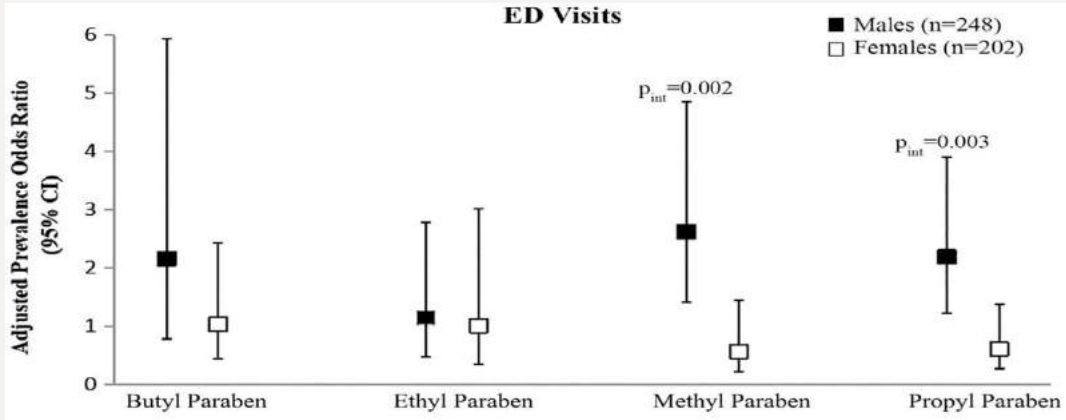
Deborah J. Watkins¹, Kelly K. Ferguson¹, Liza V. Anzalota Del Toro², Akram N. Alshwabkeh³, José F. Cordero², and John D. Meeker^{*,1}

¹Department of Environmental Health Sciences, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, United States

108 gebe kadın
3 trimesterde kan ve idrar
örnekleri alınmış,
Bisfenol, Triclosan, Paraben
düzeyleri ölçülmüştür.

Serum CRP, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α
İdrarda 8-hidroksi deoksi guanozin
(OHdG) ve İsoprostan

BPA → OHdG %21, İsoprostan %29
artış
Parabenler → İsoprostan %20 artış
CRP %15 düşüş



Üriner paraben konsantrasyonu ile astım prevalansı veya astım morbiditesi arasındaki ilişki bulunmamıştır.

Ancak astımlı çocuklar arasında cinsiyete göre paraben maruziyetinin dismorfik etkileri olduğunu belirlemişlerdir.

Erkek çocuklardan alınan idrar örneklerinde metilparaben ve propilparaben konsantrasyonu kızlardan alınan örneklerden daha düşük olmasına rağmen, bu çocuklar daha sık astım krizleri yaşamışlardır.

MAST Hücreler

Mast hücrelerin IgE'den bağımsız aktivasyonu ↑
Histamin salınımı ↑
Cysteinyl lökotrien salınımı ↑
Beta hexosaminidaz salınımı ↑

NK Hücreler

CD16, CD18, CD56 ekspresyonunda ↓
Perforin, Granzim B ekspresyonunda ↓
TNF- α , IL-6 üretiminde ↑
ERK1/2 ve MAPK eks. ↑

Dentritik Hücreler

Differansiyonda ↑
TNF-, IL-5, IL-10, IL-13 üretimi ↑
Kemokin ekspresyonu ↑
IFN- α , IFN- β , NF- κ B ekspresyonunda ↓
IgG1 ve IgM üretiminde ↓
Th1/Th2 oranında ↓↑

Hem in vitro hem de in vivo araştırma sonuçları, EDC'lerin çeşitli immünojenik reaksiyonları modüle eder. EDC'ye maruz kalma, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını deregüle eder ve hücrel ve hümmoral aktivitelere müdahale eder.

Hücrelerin olgunlaşmasını ve yaşam süresini etkiler. inflamatuvar süreçleri baskılar.

Monosit

Adhezyonda, Fagositozda ↓
Kemotaksiste ↓
TNF- α , IL-6 üretiminde ↑
ROS ve RNS oluşumunda ↑
NO üretiminde ↓
iNOS ve NF- κ B ekspresyonunda ↓
ERK 1, 2 fosforilasyonunda ↓
Otofaji ↑
Yaşam süresinde kısalma

Neutrofil

Migrasyon, Adhezyon, Kemotaksis, Fagositoz ↓
NO üretiminde ↑
iNOS ekspresyonu ↑
NF- κ B ekspresyonu ↑
Apopitozda artış

Lenfosit

Lizozomal enzim sekresyonunda ↓
CD8, CD25 ekspresyonunda ↓
IL-2 ve IFN- γ üretiminde ↓
IL-4, IL-10, IL-13 üretiminde ↓↑
IgG1, IgG2a IgM ve IgA üretiminde ↓
Th1/Th2 oranında ↓↑
NF- κ B ekspresyonunda ↓
Apopitozda artış