

Endokrin Bozucu Kimyasalların Prostat Bezi Üzerine Etkileri

The Effects of Endocrine Disrupting Chemicals on Prostate Gland

Özge KÖSE^a, Pınar ERKEKOĞLU^a, Belma KOÇER GÜMÜŞEL^b

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bLokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Endokrin bozucu kimyasal (EDC)'ler, hormonların sentez, taşınma, metabolizma ve atımları üzerine etkileri olan ve dolayısıyla potansiyel olarak olumsuz sağlık etkileri gösteren maddelerdir. Bu maddelere prenatal maruziyetin daha ciddi sorunlar oluşturabileceği bilinmektedir; fakat yaşamın tüm evrelerinde de istenmeyen etkiler oluşturmaları mümkündür. EDC'lere tek tek maruziyetin olumsuz etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Ancak, özellikle kombine maruziyetlerin etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Son yıllarda, tüm dünya genelinde azalan fertilitenin ve artan endokrin bozuklukların farklı EDC'lere maruziyet ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma yapılmaktadır. EDC'lerin başta testis olmak üzere, erkek üreme sistemini ve prostat dâhil tüm aksesuar bezleri etkileyebileceği belirtilmiştir. Özellikle ftalatların "Testiküler Disgenesis sendromu"na neden olduğu, erkek fertilitisini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Epidemiyolojik verilere göre, erkek üreme organlarında neoplazi insidansı son 50 yılda artmıştır. Bu durum, normal hormonal dengeyi engelleyen çevresel kimyasalların, özellikle EDC'lere maruziyetin artmasıyla ilişkili olabilir. EDC'lere, özellikle de ftatlara maruziyetin erken yaşlarda görülen testis kanserleriyle de ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Spesifik endokrin bozucu kimyasalların, hem in vivo hem de in vitro modellerde erkek üreme sistemi ve endokrinle ilişkili kanserlerin gelişimi üzerindeki etkilerine yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Bu derlemede, EDC'ler ile ilgili genel bilgiler verildikten sonra, bu kimyasalların erkek üreme sağlığı üzerindeki olası etkileri değerlendirilecek ve özellikle prostat bezi üzerindeki etkileri ile ilgili hem ampirik hem de epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler ile birlikte sunulacaktır.

ABSTRACT Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are substances that affect the synthesis, transfer, metabolism and excretion of hormones and therefore, they potentially have unwanted health effects. It is well-known that prenatal exposure to these substances may lead to serious deleterious effects; but exposure in all stages of life may also cause negatory effects. Individual exposures to EDCs are being investigated in several studies. However, there is limited number of studies that evaluate combined effects. In recent years, there are many studies that associate EDC exposure to decreasing fertility and increasing endocrine conditions throughout the world. It was stated that EDCs affect male reproductive system particularly testis and also all accessory glands, including prostate. Phthalates are particularly associated with testicular dysgenesis syndrome and negatively affect male fertility. Epidemiological data show that incidence of neoplasia in male reproductive organs has increased over the last 50 years. This instance may be related to the increased exposure of environmental chemicals, particularly EDCs, which interfere with normal hormonal balance. It is expressed that exposure to EDCs, specially to phthalates may be linked to early-life testicular cancers. Several studies have been conducted to investigate effects of specific EDCs on the development of male reproductive organs and endocrine related cancers in both in vivo and in vitro models. In this review, we will give general information on EDCs and then focus on their potential impact on male reproductive health, and in particular on their effects on the prostate gland by presenting data from empirical and epidemiological studies.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu kimyasal; prostat; erkek üreme sistemi

Keywords: Endocrine disrupting chemicals; prostate; male reproductive system

Endokrin bozucu kimyasal [endocrine disrupting chemicals (EDC)]'lar, zararlı etkilerinden dolayı 20 yıl önce dikkat çekmeye başlayan, heterojen bir madde grubudur.¹ Amerikan Çevre Koruma Ajansı [Environmental Protection Agency (EPA)]'na göre EDC'ler "Doğal hormonların üretimine, salınmasına, taşınmasına, metabolizmasına ve eliminasyonuna müdahale eden ekzojen maddeler" olarak tanımlanır.²

Üreme sistemi göz önüne alındığında, bu kimyasal maddeler etkilerini östrojen veya androjenlerin aracılık ettiği işlevleri etkileyerek gerçekleştirirler. EDC'lerin özellikle nükleer reseptörler ailesindeki "Hormon reseptörleri"ni endojen maddeleri taklit ederek etkiledikleri ve endokrin regülasyonunun bozulmasına neden oldukları bilinmektedir. Bu hormon reseptörleri arasında EDC'lerin en çok etkileştikleri

Correspondence: Belma KOÇER GÜMÜŞEL

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: belmagumusel@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 10 Jun 2019

Received in revised form: 22 Agu 2019

Accepted: 15 Sep 2019

Available online: 30 Sep 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

östrojen reseptörleri (ER), androjen reseptörleri (AR), peroksizom proliferatör aktive reseptörleri (PPAR) ve tiroid hormon reseptörleri (TR) sayılabilir. Nükleer reseptörlerle etkileşimleri protein transkripsiyonunda ve translasyonunda değişikliklere yol açabilir. Diğer taraftan, EDC'lerden bazılarının oksidatif strese, DNA, lipit ve protein hasarına yol açabildikleri; ayrıca histon modifikasyonları dâhil birçok epigenetik değişikliğe ve sonuçta da kansere neden olabildikleri belirtilmektedir.^{3,4}

Son 20 yılda gerçekleştirilen birçok çalışmada, özellikle endüstrilemiş ülkelerde bu maddelere maruz kalma miktarının artmasıyla, "Testiküler disgenезis sendromu (kriptorşidizm, hipospadias, anogenital açıklıkta azalma, düşük sperm sayısı, kısırılık)", testis ve prostat kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir.⁵ Prostat gelişimi sırasında, EDC'ler gibi östrojenik veya antiandrojenik maddeler bezin yeniden programlanmasına neden olabilir. Bu yeniden programlama, bez büyüklüğünde artışa neden olabilir, gen ekspresyonlarını değiştirebilir ve prostat kanser riskini artırmaya yol açabilir.⁶ Bu derlemede, çeşitli EDC'lerin erkek üreme sistemi ve özellikle prostat bezi üzerindeki muhtemel etkileri ele alınmıştır ve bu etkilere ait mevcut kanıtlar gözden geçirilmiştir.

ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLAR VE ERKEK ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Erkek gonadların normal gelişimi erken embriyogenezde, testisin "Bipotansiyel gonad"dan farklılaşması ile başlar. Erkek iç cinsiyet organları, testosteron ve anti-Müllerian hormonun etkileriyle mezonefrik kanalların (veya Wolffian kanallarının) oluşumu ve paramezonefrik kanallarının kaybolması ile ortaya çıkar. Dış genital organların oluşumu, skrotumun gelişimi ve testislerin inmesi çeşitli genetik faktörlerin, hormonal yolların ve de özellikle testosteron ve onun metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT)'un kontrolü altındadır. Ayrıca, insülin-benzeri peptit 3 [insulin-like peptid 3 (INSL3)]'de testislerin inmesi için gereklidir. Bu nedenle, dengeli bir hormonal ortam, erkek genitöüriner sisteminin normal gelişimi için önemlidir.⁷

Ergenliğin başlangıcı olarak kabul edilen testis büyümesi ve ergenlik döneminde üreme sisteminin olgunlaşması da androjene dayalı olarak sürdürül-

mektedir.⁵ Gecikmiş ergenlikle ilişkili genel bulgular, bireyin androjen hormonunun aktivitesini etkileyen çeşitli maddelere maruz kalmalarıyla ilişkili bulunmuştur.⁸ Erkek üreme sisteminin gelişiminde ve işlevlerinde normal androjen etkisinin önemi göz önüne alındığında, gelişmiş ülkelerde erkek fertilitesinde görülen olumsuz değişikliklerin, sanayileşmiş bölgelerdeki kimyasal kontaminasyonu ile bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir.⁹ Araştırmaların çoğunda, çevresel EDC'lere maruziyetin artmasına odaklanılmış olup, EDC'lerin prostat bezi üzerindeki etkilerine yönelik daha çok çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir.⁹

PROSTAT BEZİ

İnsan prostat bezi, mesanenin hemen altında yer alan ve idrar yolunu saran koni şeklinde küçük bir organdır. Prostat, ejakülasyon sırasında spermin iletiminden, boşaltım esnasında ise idrarın iletiminden sorumlu fibromusküler ve grandüler erkek cinsiyet aksesuar bezidir.⁸ Embriyolojik olarak prostat bezi; insanda gebeliğin yaklaşık 10. haftasında endodermden köken alan ürogenital sinüsün epitelyal büyümesi ile oluşur ve gelişmekte olan mesanenin hemen altında çevreleyen mezonefrik (Wolffian kanalı) ve paramezonefrik (Müller kanalı) kanalları, genitöüriner sistemin gelişmesinde görev alır.¹⁰

Wolffian kanalının yapıları testosteron kontrolü ile oluşurken, ürogenital sinüs gelişimi DHT bağımlıdır. Tam prostat morfogenezi için, testosteronun 5- α redüktaz ile hücre içi DHT'ye dönüştürülmesi gereklidir. 5- α redüktaz enzimi, ürogenital sinüste prostat gelişimi öncesi ve sırasında mevcuttur.¹¹ Doğal ligandlar olan DHT ve testosteronun androjen reseptöre bağlanması, erkeklerde cinsiyet gelişimini başlatır. Bu etkileşim, prostat bezinin normal büyümesinde ve gelişiminde, ayrıca prostat karsinogenzinde önemli bir rol oynar.¹²

PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri, erkekler arasında Batı ülkelerinde en sık görülen kanserdir ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kanserde ölümlerin akciğer ve bronş kanserleri sonrasında ikinci önde gelen nedeni olduğu bilinmektedir.¹³ Kanser duyarlılıkları prostat bezi

bölgelerinde kısmen farklılıklar göstermektedir. Prostat bezinin iç bölgesinde genelde iyi huylu prostat büyümesi görülür. Dış prostat ise kanser gelişiminin en yaygın görüldüğü bölgedir. Bildirilen sadece 50 seminal vezikül adenokarsinom vakasına dayanılarak bu farklılıkların büyük olasılıkla prostat bezi ve bitişik aksesuar bezleri arasındaki gelişimsel farklılıklardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. Prostat tümörlerinin çoğu, büyümeleri için dolaşımdaki androjenlere bağımlıdır ve buna bağlı olarak prostat kanserine erken müdahaleler, serum androjen seviyelerini düşürmeyi amaçlamaktadır.¹⁴

Androjen düzeylerini düşürücü müdahaleler olarak bilinen kastrasyon veya antiandrojenik ilaç uygulamaları ile tümör boyutunda küçülmelerde başarı elde edilebilir. Ancak, görülen ilk küçülmelere rağmen ilerlemiş prostat kanseri, artmış androjen reseptör seviyeleri ve/veya 5- α redüktaz ekspresyonu ile androjenlere bağımlı olmaya devam ederek gelişimine devam edebilir.¹⁵ Bazı hastalarda, antiandrojen tedavileri ilerlemiş kanserlerde AR agonistleri gibi hareket edebilir.¹⁴ İlerleyen yaşlarda, testosteron sentezinin azalmasıyla birleşmiş periferik adipoz dokusu ile testosteronun 17 β -estradiole (E2) aromatize edilmesinin; iyi huylu prostat büyümesinden ve prostat kanserinin artışıyla sorumlu olduğuna inanılmaktadır.¹⁶

ANDROJEN RESEPTÖRÜNE VE PROSTAT ÜZERİNE ETKİ EDEN ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLARIN SINIFLANDIRILMASI

Sentetik ligandlar olan EDC'ler, AR'lerin aktivitelerine etki etme özellikleri ile agonistler ve antiandrojenler olmak üzere ikiye ayrılır.¹⁵ Bu ayrım her zaman açık değildir; zira belirli bir ligand bazı aktiviteler için agonist olarak işlev görürken, diğer aktiviteleri antagonize edebilir.¹⁷ Agonist androjenler, AR'ye bağlanabilir ve doğal olarak oluşan bir androjenin etkisini taklit ederek hormonal yanıtı tetikler.¹⁸ Androjen antagonistleri veya testosteron bloke edicileri olarak da bilinen antiandrojenler ise testosteron ve DHT gibi androjenlerin vücuttaki biyolojik etkilerini önleyen kimyasal maddelerdir. Bu maddeler, etkilerini AR'yi bloke ederek ve/veya androjen üretimini inhibe ederek/baskılayarak gösterirler.¹⁹ Antiandrojenin reseptöre bağlanması, gen ekspresyonunu baskılayarak kansere neden olabilir. Hem androjenlerin

hem de antiandrojenlerin prostat bezini etkileyebildikleri bilinmektedir.¹⁹

DIETİLSTİLBESTROL

Dietilstilbestrol (DES), ilk kez 1938 yılında sentezlenen sentetik nonsteroidal bir östrojendir. 1940-1971 yılları arasında plasental steroidogenezi kolaylaştırmak, spontan düşük veya erken doğum riskini azaltmak amacıyla gebe kadınlara reçete edilmiştir.²⁰ DES maruziyetinin zararlı etkileri ilk olarak insanlarda belirlenmiş ve daha sonra yapılan laboratuvar çalışmaları ile bu etkiler doğrulanmıştır.²⁰ DES'in özellikle in utero maruziyet sonucu oldukça nadir ve genelde ileri yaşlarda görülen vajinada ve servikste "Berrak hücre karsinoma"larına neden olduğu bilinmektedir. Bu karsinoma, anneleri DES kullanan kız çocuklarında yaş aralığı 10-30 yıl olanlarda görülmüştür. Kız çocuklarında artmış meme kanseri riskinin olabileceği ileri sürülse de bu çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Bu kız çocuklarına "DES kız evlatları" denmiştir. Ayrıca, bir DES'e yine in utero maruz kalan erkek çocuklarda testiküler kanser riskinin arttığı ifade edilmiştir.²¹ İlerleyen yıllarda da bu annelerde meme kanserinin geliştiği belirlenmiştir. DES'in etkilerinin jenerasyonlar boyu devam ettiği ifade edilmektedir. DES, günümüzde teratojen ve kanserojen özellikleri iyi bilinen bir maddedir.²⁰ Östrojenler, üreme sistemi, meme, hipotalamus ve hipofizdeki ER'ler ile etkileşip, seks hormon bağlayıcı globulin ve tiroid-bağlayıcı globulinin hepatik sentezini artırır. Ayrıca, ön hipofizden folikül stimüle edici hormon (FSH)'un salımını baskırlar. Östrojenik bileşiklerle birlikte progesterin salımı ise hipotalamus-hipofiz aksini baskılayarak gonadotropin serbestleştirici hormonun salımını azaltır. Stilbestrol yapısındaki östrojenlerin karsinogenezisiteye yol açmalarının en önemli nedenlerinden birinin ise bu maddelerin metabolik oksidasyon ile kinon ara ürünlerine dönüşmeleri ve bunların DNA ve diğer hücre hedef moleküllerle etkileşmeleri olduğu ileri sürülmüştür.²²⁻²⁴

Dietilstilbestrol ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

Gebelik sırasında DES'e maternal maruz kalmanın, erkek çocuklarda sadece maternal estradiol maruziyeti ile gözlenenden daha kapsamlı prostatik skuamöz metaplaziye yol açtığı bulunmuştur. Prostatik metaplazi, DES maruziyetinin kesilmesinin ardından

etkisini kaybederken, duktal yapının bozukluğu kalıcıdır.²⁵ Bu durum, doğum öncesi DES'e maruz kalan erkeklerin, yaşamlarının ilk evrelerinde prostat kanserinin ortaya çıkmamasına rağmen, yaşamın sonraki dönemlerinde yüksek risk altında olabilecekleri varsayımına yol açmış, DES'e prenatal maruziyet erkek çocuklarda ise kriptorşidizm, hipospadias as ve mikrophallus gibi ana gelişim sorunlarına neden olmuştur.²⁶

Dietilstilbestrol ve Prostat Bezi Üzerine Hayvan Çalışmaları

İnsanlarda DES'e maruziyet ile görülen etkiler, kemirgen prostat bezi üzerinde yapılan çalışmalarda da kanıtlanmıştır. Yenidoğan DES maruziyetinin, AR seviyelerinde kalıcı bir düşüşe neden olduğu, bu durumun ise erişkinlik döneminde AR'lerin endojen androjenlere tam olarak cevap verememesiyle sonuçlanabileceği gösterilmiştir.²⁷ Ayrıca, kemirgenlerde perinatal DES maruziyetinin ardından üreme sistemi dokularında laktotransferin (*Ltf*) genlerinin ekspresyonunda önemli değişiklikler rapor edilmiştir.²⁸ *Ltf* geni, kemirgen dişi üreme kanalında DES ve E2 tarafından yüksek oranda uyarılabilir, ancak normal olarak erkeğin seminal vezikül veya prostatik dokularında eksprese edilmez. Bu durum da perinatal DES maruziyetinin erkek dokularında dişi fenotipinin ortaya çıkmasına yol açabileceğini gösterir.²⁸

Doğum öncesi DES maruziyetinin, erkek ve dişi genital sistem fonksiyonunun doğum sonrası gelişimi üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, prenatal olarak DES'in en yüksek dozuna (100 µg/kg) maruz kalan erkek fare yavrularının aynı zamanda daha düşük üreme kapasitelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu farelerin genital sisteminde lezyonlar, seminal veziküllerde ve/veya prostat bezinde epididimal kistler meydana gelmiş; ayrıca inflamasyon ve kriptorşidizm görülmüştür. Bu lezyonlar ve kısırlık, düşük DES dozlarında gözlenmemiştir. Yenidoğan fareler ile yapılan histolojik çalışmalar, Mülllerian kanal dokusunun hem erkek hem de dişi fetüste DES'in transplasental toksisitesi için hedef bölge olma olasılığını artırır.²⁹

BİSFENOLLER

Bisfenol A [BPA, 2,2-Bis (4-hidroksifenol) propan], ilk olarak 1891 yılında Dianin tarafından sentezlenen ve östrojenik aktivitesi 1936'da keşfedilen polikar-

bonat plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde kullanılan sentetik bir polimerdir.³⁰ Elektrik ve elektronik, inşaat ve ambalaj sektörlerinde, ev eşyaları ve aletleri, tıbbi ürünlerde kullanılmaktadır.³⁰

Ana etki mekanizmasını östrojen reseptörü agonisti olarak gösterdiği bilirse de yapılan in vitro çalışmalarda, BPA veya onun halojenli türevlerinin insanda AR antagonisti ve zayıf AR agonisti olarak etki ettiği kanıtlanmıştır.³¹ Bu nedenle BPA'nın erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, östrojenik etkilerinin yanı sıra antiandrojenik etkileri kapsamında da değerlendirilmelidir.³²

Bisfenoller ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

İnsan popülasyonları üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında, erkek ve kadınlarda BPA maruziyeti ile total/serbest testosteron değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. BPA ile artmış serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri arasında bulunan pozitif korelasyon BPA'nın prostat kanseriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, biyopsi ile onaylanmış ve PSA düzeyleri yüksek olan 60 prostat kanser hastasının idrar BPA glukuronid seviyeleri, kanser tanısı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.³³ Bir diğer çalışmada, BPA'ya mesleki olarak maruz kalan erkeklerin, kontrollerden daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarına sahip olduğu ve BPA'nın düşük FSH konsantrasyonlarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁴ İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkekte oluşan bir değerlendirmede, idrar BPA konsantrasyonu ile inhibin B konsantrasyonu ve aromataz aktivitesinin bir belirteci olan estradiol/testosteron indeksi arasında negatif bir korelasyonun yanı sıra, idrar BPA düzeyi ile hem FSH hem de Sertoli hücre fonksiyonunun bir göstergesi olan FSH/inhibin B oranı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.³⁵

Bisfenoller ve Prostat Bezi Üzerine Hücre ve Hayvan Çalışmaları

Brandt ve ark.nın gerçekleştirdiği bir çalışmada, neonatal dönemde BPA'ya maruz kalan kemirgenlerde ventral ve dorsolateral prostat bölgelerinde güçlü bir inflamatuvar yanıtın olduğu ve papiller prostatik intraepitelyal neoplazinin meydana geldiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, BPA'ya maruz kalan fareler

kontrol grupları ile kıyaslandığında, daha yüksek düzeyde AR ve ER eksprese edildiği bulunmuştur.³⁶ Bir diğer çalışmada, yenidoğan Sprague-Dawley erkek sıçanlar, doğum sonrası 1, 3 ve 5. günlerinde 0,1-5.000 µg/kg vücut ağırlığı BPA'ya kısa süre maruz bırakıldıktan sonra, en düşük BPA dozunun prostatın lateral bölgelerinde maksimal hormonal karsinogenezi başlattığı bulunmuştur.³⁷

Yapılan bir in vitro çalışmada, dört farklı prostat kanseri hücre hattında (LNCaP, C4-2, 22Rv1, PC-3) ve iki normal prostat epitel hücre hattında (NPrEC ve RWPE-1) düşük dozda (0,01–100 nM) BPA maruziyeti değerlendirilmiştir. Düşük dozlarda BPA, sentrozom amplifikasyonlu hücrelerin sayısını %2-8 oranında yükseltmiştir. Düşük doz BPA uygulaması (0,1 nM) ile RWPE-1 hücre hattında mikrotübül nukleasyonu, C4-2 hücre hattında ise ankoraj-bağımsız büyümeyi artırmıştır. Bu bulgular, sentrozom çoğalma döngüsünün düşük doz BPA maruziyeti ile bozulmasının prostatta neoplastik dönüşüme yol açabileceğini düşündürmüştür.³³

Bir diğer çalışmada ise BPA'nın prostat kanseri ile ilişkisinde, tümör baskılayıcı olarak bilinen anyon kanallarından biri olan kistik fibröz transmembran iletkenlik düzenleyici protein (CFTR)'in rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada, iki farklı prostat kanser hücre hattı (PC-3 ve LNCaP), 24 saat boyunca BPA'ya maruz bırakılmış ve sonuçta her iki hücre hattında da artan hücre apoptozu ve düşük hücre canlılığı gözlenmiştir. Ayrıca, hem PC-3 hem de LNCaP hücrelerinin BPA maruziyeti sonrasında siklik AMP (cAMP), CFTR ve adenosin trifosfat ekspresyon seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Araştırmacılar, BPA'nın hücre apoptozu ve CFTR'nin mekanizmasını etkileyerek prostat kanserine neden olabileceğini belirtmişlerdir.³⁸

ALKİLFENOLLER

Alkilfenol etoksilat, endüstri (tekstil ve kâğıt endüstrisi gibi) ve laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan yüzey aktif maddesi, plastik stabilizatörü ve tarımsal böcek ilacı taşıyıcılarıdır.³⁹ Kendileri östrojenik olmamakla birlikte; bu bileşikler, atık su arıtma işlemi sırasında östrojenik olan 4-nonilfenol (nNP) ve 4-n-oktilfenol (nOP) gibi daha kararlı, kalıcı ve hidrofobik alkilfenollere dönüşür. Nonilfenol polie-

toksilat, tüm alkilfenol polietoksilatların %80'ini temsil eder.⁴⁰ Oktilfenol polietoksilat, kalan %20 alkilfenol polietoksilatı oluşturur. Bu bileşiklerin, östrojen kaynaklı hücre çoğalmasını ölçen E-SCREEN analizi ile östrojenik maddeler olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Ayrıca, nonilfenolün, progesteron reseptörünü indüklediği ve sıçan endometriyumunda mitotik aktiviteyi başlattığı bulunmuştur.⁴⁰

Alkilfenoller ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

Alkilfenollerin, kemirgenlerde etkisine dair önemli miktarda mevcut verilere rağmen, insan kanıtları eksiktir. Yapılan az sayıda çalışma, bebeklerin anne sütü yolu ile alkilfenollere maruziyet düzeylerinin, kemirgen çalışmaları temelinde hesaplanan tolere edilebilir günlük alım düzeyi ile eş değer olabileceğini göstermiştir.⁴¹ Bununla birlikte, literatür taraması yapılırken, alkilfenolün olası sağlık etkilerine maruz kalmasını bağlayan insan epidemiyolojik çalışmaları bulunamamıştır.

Alkilfenoller ve Prostat Bezi Üzerine Hücre ve Hayvan Çalışmaları

Alkilfenollerin gelişme ve üreme üzerindeki olumsuz etkileri deney hayvanları üzerinde kanıtlanmıştır. Üç haftalık sıçanlar, 4-(dimetilamino) benzofenon (DMAB) maruziyetinden önceki 3 hafta boyunca diyet içerisinde 25, 250 veya 2.000 ppm p-nonilfenole maruz bırakılmıştır. Hücre döngüsü kinetiğinin histopatolojik değerlendirmesi ve ki-67 immünohistokimyasal analizi gerçekleştirilmiştir. Cinsel olarak olgunlaşmamış dönemde p-nonilfenolün diyet ile uygulanmasının erkek cinsiyet organlarının olgunlaşması üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Prostat ve seminal veziküllerde neoplastik lezyon alanları ve normal görünümlü epitelde ki-67 etiketleme indeksleri deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonuçlar p-nonilfenole geç neonatal maruziyetinin DMAB ile indüklenen sıçan prostatik karsinogenezi üzerinde modüle edici bir etkisi olmadığını göstermiştir.⁴²

Yapılan bir in vitro çalışmada ise BPA, BPA dimetakrilat (BPA-DM), 4-n-nonilfenol (nNP) ve 4-n-oktilfenol (nOP) maddelerinin insan ER'lerinin transaktivasyonu, insan AR'si, aril hidrokarbon reseptörü ve aromataz aktivitesi üzerine etkileri ince-

lenmiştir. Östrojenik aktivitesi olduğu belirlenenen bu 4 kimyasalın arasında BPA ve nNP'nin, E2 ile karşılaştırıldığında en yüksek östrojenik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu 4 kimyasal madde aynı zamanda, AR transaktivasyonunu konsantrasyonlarına bağlı bir şekilde antagonize etmiştir. Ek olarak, 4 kimyasal maddenin tümü JEG-3 hücrelerinde aromataz aktivitesini inhibe etmiştir. Bu nedenle, in vitro veriler, bu endüstriyel kimyasalların, ER ve AR steroid reseptörleri ile düzenlenen gen ekspresyonları, testosteronun aromataz ile östrojene dönüştürülmesi dâhil olmak üzere birçok hücresel sistemi etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.⁴³

POLİKLORLU BİFENİLLER

Organik klorlu bileşikler olan poliklorlu bifenil (PCB)'ler, üretimine 1930lu yıllarda başlanılan endüstriyel kimyasallardır. Kimyasal yapıları nedeni ile kapasitör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya ve pestisitlerde kullanılmışlardır.⁴⁴ PCB'ler, besin zincirinde biyolojik olarak birikebilir ve diyet kaynağına bağlı olarak insan sağlığında bir tehdit oluşturur. PCB'lerin üretimi 1970'li yılların sonunda yasaklanmıştır; ancak doğada kalıcılıklarının yüksek olması ve biyoakümülyasyon nedeni ile hâlâ çevresel kirliliğe neden olmaktadır. PCB'ler; kanser, üreme sorunları ve endokrin bozukluklar ile ilişkilendirilmektedirler.¹³ Bu bileşiklerin erişkin erkek sıçanlarda serum luteinize edici hormon, FSH, tiroid hormonları, testosteron ve estradiol düzeylerini etkilediğine dair kanıtlar vardır.⁴⁴ PCB'lerin birçoğu östrojenik veya antiandrojenik aktivitesi olması nedeni ile erkek üreme sisteminde istenmeyen etkilere neden olabilir.

Poliklorlu Bifeniller ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

Mesleki olarak PCB'lere maruz kalan erkeklerde, PCB153 ve PCB180 ile yüksek prostat kanseri riski ve prostat kanseri mortalitesi arasında önemli ilişkiler bulunmuştur.⁴⁵ Bu bileşiklerin östrojenik etki mekanizmaları çok iyi bilinmemesine rağmen, PCB'lerin karaciğerdeki östrojen sülfotransferaz aktivitesini inhibe ettiğine ve vücutta biyolojik olarak kullanılabilir östrojeni etkin bir şekilde artırdıklarına dair de kanıtlar vardır.⁴⁶

ABD'de PCB'lere maruz kalan 24.865 üretim işçilerinin 35 yıllık takip verileri ile yakın tarihli bir

analiz yapılmıştır. Bu analize göre, uzun süreli çalışan işçilerin prostat kanseri nedeni ile ölüm oranlarının artması, kümülatif PCB maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁷ Diğer yandan, Kanada'daki bir vaka kontrol çalışmasında, prostat kanseri ile PCB153, PCB180 plazma düzeyleri ve diğer organoklorlu bileşiklerin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur.⁴⁸ Her iki çalışma da PCB'lere erişkin dönemdeki maruziyetin etkilerini incelemiştir. Ancak, bu ajanlara gelişimsel dönemde maruziyetin ileriki yaşamda görülebilecek olan prostat kanser riskini artırıp artırmadığı ele alınmamıştır. Sözü edilen ilk çalışma, mesleki olarak yüksek dozda PCB'lere maruz kalan erkeklerde yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan prostat kanserine yol açabileceği hipotezine dair kanıtlar sunmuştur. Bu artmış riskin genel popülasyonda meydana gelip gelmediği değerlendirilmeli ve daha büyük kohortlarda ve prostat kanseri için daha yüksek risk altındaki popülasyonlarda yeni ve kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Poliklorlu Bifeniller ve Prostat Bezi Üzerine Hücre ve Hayvan Çalışmaları

Prostat ve PCB üzerine yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Bazı PCB'lerin LNCaP hücre hattı üzerindeki etkilerinin in vitro analizi, LNCaP hücre çoğalmasını, PSA salgılanmasını ve 5- α redüktaz aktivitesini azalttığını göstermiştir.⁴⁹ Ortam havası dâhil birçok yerde bulunan bir PCB olan PCB11 ile yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PCB11'in normal insan prostat hücre hattında (RWPE-1) oksidatif hasar meydana getirdiği ve hücre çoğalmasını inhibe ettiği bulunmuştur.³⁸ Benzer şekilde, erişkin sıçanların bir PCB karışımı olan Aroklor 1254 maruziyetinin, prostat AR ve ER ekspresyonunu ve prostat salgı aktivitesini değiştirdiği bulunmuştur. Ancak, a-tokoferol tedavisi bu etkiyi önlemiştir. Bu da antioksidanların PCB toksisitesine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.⁵⁰

AĞIR METALLER

Çeşitli ağır metal türlerine maruz kalmanın, prostat kanseri dâhil olmak üzere birçok kanser türünün oluşum riskinin artmasıyla doğrudan bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (Doolan vd 2014). Bu ağır metaller arasında arsenik (As) ve kadmiyum (Cd)'un, ligand olarak hareket etme kabiliyetleri ve/veya steroid re-

septör süper ailesinin üyeleriyle etkileşime girmeleri nedeni ile EDC olarak davranabildikleri bildirilmiştir.⁴⁵

Kadmiyum

Cd, 871 yılında keşfedilmiştir; ancak 19. yüzyılın sonuna kadar ticari olarak kullanılmamıştır. II. Dünya Savaşı'ndan itibaren Cd piller, pigmentler, galvanik kaplama, alaşımlar ve plastiklerde stabilizatör olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁵¹ Endüstriyel olarak yüksek miktarlarda kullanımı su, toprak ve yiyeceklerde Cd konsantrasyonunun kademeli olarak artmasına neden olmaktadır. Cd'nin, insanlarda ve hayvanlarda birçok organ üzerinde olumsuz etkiler yapan endüstriyel ve çevresel bir kirlenici olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Testis ve plasenta gibi üreme organları, Cd toksik etkilerine duyarlı olarak tanımlanan hedef organlardır.⁵¹

Son zamanlarda Cd'nin ER ve AR'ye doğrudan bağlanarak *in vivo* ve *in vitro* olarak güçlü östrojenik ve androjenik etkiler gösterebileceğine dair veriler elde edilmiştir. Martin ve ark., LNCaP hücre proliferasyonu ve gen ekspresyonu üzerinde östrojen benzeri etkilerinin olduğunu belirlemişlerdir. Antiandrojen etkili flutamid (10^{-6} M) antiandrojen uygulamasının Cd'nin bu etkilerini bloke ettiği belirlenmiştir ve Cd'nin prostat üzerinde ters etkilerinin AR aracılığı ile meydana getirdiği ileri sürülmüştür. Ayrıca, Cd'nin AR'nin hormon bağlanma alanına yüksek etkinlikte bağlanabildiği ve endojen hormonunun reseptörüne bağlanmasını engelleyebildiği gösterilmiştir.⁵²

Arsenik

İnorganik As, doğal olarak topraklarda, yeraltı ve yüzey sularında bulunur. Bu durum dikkate alındığında, çevresel faktörlere ve diyetle bağlı olarak, insanların inorganik As'ye yüksek oranlarda maruz kalması muhtemeldir.⁵³ Her ne kadar toksisitesini temel olarak oksidatif stres ve DNA hasarı gibi birçok mekanizma ile gösterse de inorganik As aynı zamanda steroid reseptörü ile olan etkileşimi nedeni ile toksisitesini EDC olarak da göstermektedir.⁵³

Epidemiyolojik çalışmalar, Tayvan ve ABD'deki

sıcak bölgelerde; inorganik As maruziyeti ile prostat kanseri mortalitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 20 yıllık bir takip sürecinde, 4.000 yerli Amerikalının idrar analizleri ile yapılan bir değerlendirilmede, inorganik As maruziyeti ile prostat kanseri ölüm oranlarında artış olduğu bulunmuştur.⁵⁴ Ancak, kemirgen modelleri ile yapılan çalışmalar bu bulguları desteklememiştir. Bunun açıklaması olarak, As biyokinetiğindeki tür farklılıkları işaret edilmiştir.⁵⁵ *In vitro* çalışmalarda ise inorganik As'nin prostat kök hücrelerinde, Ras onkogeninin aktivasyonunu ve ekstraselüler sinyal ile regüle edilen kinaz aktivitesini artırdığı bildirilmiştir.⁵²

FTALATLAR

Ftalatlar (ftalik asit esterleri); sabun, şampuan, kozmetik ve saç spreyleri gibi birçok tüketici ürününde yaygın olarak bulunan endüstriyel kimyasallardır. Ayrıca gıda ambalajı, çocuk oyuncakları ve biyomedikal ekipmanlarının üretiminde kullanılan esnek plastiklerin yapısında da bulunurlar.⁵⁶ Ftalatlar, plastik ürünlere kovalent olarak bağlı olmadıklarından, zamanla plastik matriksinden ayrılabilir ve gıdalara karışarak kontaminasyona neden olabilirler. Ftalatlar arasında di-2-etilhekzil ftalat (DEHP) en çok üretilen ftalattır. DEHP; bağırsak, karaciğer ve kanda aktif metabolit ve aktif bir testis toksikantı olduğu bilinen monoester metabolit mono-2-etilheksil ftalata (MEHP) hızlı bir şekilde hidrolize edilir.⁵⁷ Ana bileşik olan DEHP'nin de steroidogenezi etkilediğinden şüphelenilmektedir.⁵⁶

Ftalatlar ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

İnsanlarda, ftalatların üreme sistemi üzerinde istenmeyen etkilerine dair çok fazla sayıda çalışma vardır. Seksen beş erkek çocukta yapılan bir incelemede, anogenital aralık ile ftalat idrar konsantrasyonları arasında ilişki bulunmuştur.⁵⁸ Birkaç çalışma, erişkinlikte ftalatlara maruz kalmanın erkeklerde doğurganlığın azalmasına neden olabileceğini göstermiştir. Tespit edilen en yüksek ftalat konsantrasyonlarına sahip olan spermelerin kısa süreli (12 saatlik) *in vitro* inkübasyonu, sperm hareketinin azalmasına neden olur iken, 96 saatlik inkübasyon sperm sitotoksitesine yol açmıştır.⁵⁹

Ftalatlar ve Prostat Bezi Üzerine Hücre ve Hayvan Çalışmaları
Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, bazı ftalatların (özellikle DEHP ve dibutil ftalat), fetal testosteron ve INSL3'te belirgin bir düşüşe neden olduğu ve bunun erkek üreme anomalilerine yol açabileceği bildirilmektedir.^{60,61} Kemirgenlerde ve insanlarda fetal gelişim sırasında azalmış anogenital mesafeye ek olarak, diğer anormallikler arasında hipospadias, kriptorşidizm ve epididimis, vas deferens, seminal vezikül ve prostat malformasyonları bulunur.⁶¹

Erkekoğlu ve ark., farklı selenyum (Se) statüsüne sahip pubertal sıçan testislerinde DEHP maruziyetinin etkilerini incelemişlerdir. Se eksikliği; 3 haftalık Sprague-Dawley sıçanlarda 5 hafta boyunca Se eksikliği diyeti (<0,05 mg/kg) ile oluşturulmuştur. Selenyum süplemetasyonu (1 mg/kg) da yine diyetle yapılmıştır ve diyetin son 10 gününde 1.000 mg/kg doz DEHP gavaj yolu ile uygulanmıştır. DEHP maruziyeti indirgenmiş glutatyon/yükseltgenmiş glutatyon (GSH/GSSG) oranında belirgin bir düşüşe ve TBARS seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuştur. Se eksikliği oluşturulan sıçanlarda GSH/GSSG redoks oranında ve GPx4 aktivitesinde daha kritik bir düşüş gözlenirken, Se takviyesi redoks oranının önemli ölçüde yükselmesini sağlayarak ve lipid peroksidasyonunu azaltarak koruma sağlamıştır.⁶² Bu çalışmanın devamı olarak gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise DEHP'nin toksisitesi ve antiandrojenik etkileri; bozulmuş testiküler histoloji ve spermatogenez, azalan testosteron, luteinize edici hormon, FSH seviyeleri ve sperm hareketliliği ile kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, Se eksikliği, DEHP'nin Sertoli hücreleri ve spermatogenez üzerindeki toksisitesini artırmış, Se takviyesi ise DEHP etkisine karşı koruma sağlamıştır.⁶³ Ayrıca, yüksek miktarda Se içeren diyet, vimentin lekelemesinde ve germ hücrelerinin apoptozunda kayda değer bir değişikliğe neden olmaz iken, Se eksikliği oluşturulan sıçanlarda DEHP maruziyeti, vimentin immünoreaktivitesinin yoğunluğunda hafif bir düşüşe ve germ hücresi apoptozunun artmasına neden olmuştur.⁶³ Bu sonuçlar Se'nin testis hücrelerinin redoks durumunun modülasyonundaki kritik rolünü ortaya koymakta ve Se durumunun üreme sağlığı için önemini vurgulamaktadır.^{62,63}

Erkekoğlu ve ark., DEHP'nin MA-10 fare Leydig tümör hücrelerinde oksidatif stres potansiyelini ve bu olası etkilere karşı selenyumun koruyucu etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Se bileşiklerinin [30 nM sodyum selenit (SS) ve 10 µM selenometiyonin (SM)] varlığında ve yokluğunda, DEHP ve MEHP'ye maruz bırakılmasının hücre üzerindeki sitotoksosite, antioksidan durumu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, p53 ekspresyonu ve DNA hasarı incelenmiştir. Genel bir sonuç olarak MA-10 fare Leydig tümör hücrelerinde MEHP'nin, ana bileşiği olan DEHP'den daha etkili sitotoksosite ve genotoksosite potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Her iki ftalat türevinin antioksidan, ROS ve p53 indüklenme potansiyellerine ve DNA'ya zarar veren etkilerine karşı SM neredeyse aynı seviyede koruma sağlamıştır.⁶⁴

DEHP ve metaboliti olan MEHP'nin sitotoksosite ve genotoksosite potansiyellerinin LNCaP insan prostat adenokarsinom hücre hattında değerlendirildiği çalışmada, aynı zamanda sodyum selenit (SS, 30 nM) veya selenometiyonin (SM, 10 µM) uygulamalarının DEHP ve MEHP'nin meydana getirebileceği toksik etkilere karşı koruyuculukları incelenmiştir. Sonuçlara göre, hem DEHP (3 mM) hem de MEHP (3 µM), hücre canlılığında önemli düşüşlere neden olmuştur; Comet yönteminde ise DNA hasarının özellikle MEHP ile indüklendiği gözlenmiştir. Se süplemetasyonu ise sitotoksositeye karşı kısmen koruyucu olarak bulunmuş ve genotoksositeyi kısmen önlediği bildirilmiştir.⁶⁵ Bu çalışmanın devamı olan bir sonraki çalışmada kanıtlandığı üzere, 3 mM DEHP ve 3 µM MEHP maruziyeti Lncap hücrelerinde ROS üretiminin artmasına neden olur iken hem SS (30 nM) hem de SM (10 µM) takviyeleri ROS üretimini azaltmıştır. Yalnızca MEHP maruziyeti tarafından önemli ölçüde indüklenen p53 ve p21 aktivasyonu ise sodyum selenit ve selenometiyonin uygulamaları sonrası azalmıştır. Bu çalışmanın genel sonuçları, oksidatif stresin indüklenmesinin DEHP'nin toksisitesinin altında yatan önemli mekanizmalardan biri olduğunu ve bunun da temel olarak MEHP metabolitinin etkilerinden kaynaklandığını göstermiştir.⁶⁶

ORGANOKLORLU BİLEŞİKLER

Klor atomlarının sayısı, pozisyonları ve düşük uçuculukları ile karakterize edilen, hidrokarbon yapısında

olan “organoklorlu pestisitler (OC)”, 1940’lı yıllarda tarımda ve haşere kontrolünde yaygın olarak kullanılmıştır.⁶⁷ Bu grup bileşikler başlıca heksaklorosikloheksan izomerleri, 1,1’-(2,2,2-trikloroethan-1,1-diyil)bis(4-klorobenzen) (DDT) ve analogları ve siklodienleri içerir. EPA, çevrede kalıcılığı, besin zincirinde biyolojik birikim ve olası sağlık etkileri nedeni ile, 1970 ve 1980’li yıllarda çoğu OC’nin kullanımını kısıtlamıştır veya yasaklamıştır.⁶³ Bugün ABD’de OC’ler nadiren kullanılsa da ABD’de yapılan araştırmalarda insanlardan elde edilen biyolojik örneklerde OC veya metabolitleri hâlen tespit edilmektedir. Bu nedenle, OC maruziyetinin sağlık üzerine etkileri, küresel halk sağlığı konusunda önemli bir konu olmaya devam etmektedir.⁶⁸

DeneySEL çalışmalarından elde edilen veriler, bir dizi OC’nin zayıf östrojenik veya antiöstrojenik etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bileşiklerin hormon aracılı etkilerle bir tümör promotörü olarak hareket edebileceğine inanılmaktadır.⁶⁹

Organoklorlu Bileşikler ve Prostat Bezi Üzerine İnsan Çalışmaları

Yapılan bir pilot çalışmada, OC’lerin ve PCB’lerin prostat kanseri ile ilişkileri 58 prostat kanser hastasında değerlendirilmiştir. Otuz PCB ve 18 OC türevi serum örneklerinde gaz kromatografisi ile ölçülmüştür. Çalışmada hastaların en az %20’sinin serumunda OC (dieldrin, p’-DDE, trans-nonklorür, oksikloran, heptaklor epoksit), PCB 153 ve PCB180 saptanmıştır. Bu çalışma, genel popülasyondaki spesifik OC’lere ve PCB’lere uzun süreli ve düşük doz maruziyetinin prostat kanseri riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini ve bu alanda daha fazla araştırmaya gereksinim duyulduğunu göstermektedir.⁷⁰

Norveç’te 2015 yılında yapılan bir çalışmada, OC maruziyeti ve metastatik prostat kanseri arasındaki ilişkileri tahmin etmek için 150 vaka ve 314 kontrolden serum örnekleri toplanmış; 11 OC ve 34 PCB’nin konsantrasyonları ölçülmüştür. Sonuçlara göre, OC pestisitlerin metabolitleri olan oksikloran, heptaklor epoksit ve HCB’nin serum konsantrasyonları ile metastatik prostat kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.⁷¹

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi kapsamında, 1999-2000, 2001-2002 ve 2003-2004’te elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Her bir veri toplama döngüsü sırasında katılımcıların 12 yaşından itibaren kan örnekleri toplanmış ve birkaç OC pestisitinin serum konsantrasyonları ölçülmüştür. 1999-2000 döngüsü için toplam 1.475 katılımcı, 2001-2002 döngüsü için 1.693 katılımcı ve 2003-2004 döngüsü için 1.585 katılımcı OC maruziyetinin analizi için uygun bulunmuştur. Sonuçlara göre serum β -HCH, trans-non-klorür ve dieldrin konsantrasyonları yaygın prostat kanseri riski ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş, ancak OC pestisitlerin serum konsantrasyonları ile meme kanseri prevalansı arasında pozitif bir ilişki bulunamamıştır. Birçok mesleki kohort ve vaka kontrol çalışmalarında, OC pestisitlerinin prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{72,73} Ancak, benzer ilişkilerin görülmediği çalışmalar da mevcuttur.^{72,74}

Organoklorlu Bileşikler ve Prostat Bezi Üzerine Hayvan Çalışmaları

Hayvan modelleri ve in vitro deneyler epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen OC maruziyeti ile prostat kanseri arasındaki ilişki verilerini desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada, PCB maruziyeti uygulanan albino sıçanlarda çinkonun antioksidan rolü değerlendirilmiştir. Albino sıçanlar 30 gün boyunca Araclor 1254 (2 mg/kg vücut ağırlığı/gün, i.p.) maruziyetine bırakılmıştır. Otuz günlük maruziyet sonrası 10 albino sıçana 10 gün süre ile çinko uygulaması (200 mg/kg vücut ağırlığı/gün, i.p.) yapılmıştır. Ventral prostatik antioksidan enzimleri olan süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon-S-transferaz düzeyleri ölçülmüştür. PCB uygulanan sıçanlarda, SOD, katalaz, GPx ve glutasyon S-transferaz enzim aktiviteleri yükselmiş ve hidrojen peroksit, lipid peroksidasyon seviyelerinde ise düşüş gözlenmiştir. PCB’lere maruz kalan sıçanlar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, ventral prostatik androjen ve östrojen reseptörleri de önemli ölçüde azalmıştır. Çinko uygulaması ise ölçülen tüm parametrelerde önemli ölçüde geri dönüş sağlamıştır. Sonuçlar, PCB’nin sıçan ventral prostatında antioksidan enzimlerin aktivitelerini azaltarak oksidatif stres yarattığını göstermektedir.⁷⁵

SONUÇ

Endokrin bozucu kimyasal maruziyetine yönelik yapılan çalışmalar, bu kimyasalların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine işaret etmektedir. Çevresel EDC'lere maruziyetin artması ile erkek üreme sisteminde meydana gelen bozukluklarının ve kısırılığın eş zamanlı yükselişi, bu kimyasal maddeler üzerinde daha çok çalışma yapılması gereğini göstermiştir.^{5,6}

Artan sağlık endişeleri nedeni ile bazı ülkeler EDC'leri günlük ürünlerden çıkarmaya yönelik düzenlemeler yapmıştır. Örneğin; Ocak 2015 tarihinden itibaren Fransa parlamentosu BPA'nın gıda ile temas eden herhangi bir kapta kullanılmasını yasaklamıştır. Fransa ayrıca, DEHP'nin çocuk ürünlerinde kullanılmasını da yasaklamıştır. ABD'de Zehirli Maddeler Kontrol Kanunu, 1996 tarihli Gıda Kalitesini Koruma Kanunu ve 1996 tarihli Güvenli İçme Suyu Yasası, EPA'ya EDC'ler ile ilgili düzenleme, değerlendirme ve gerekli önlemleri alma yetkisini vermiştir. Benzer şekilde, EPA tarafından 1998 yılında uygulamaya konulan Endokrin Ayırıcı Tarama Programı, 85.000'den fazla kimyasalın test edilmesini sağlamıştır. EDC konusu çok fazla yasal değişikliğe yol açmıştır, ancak daha fazla ülkenin bu düzenlemeleri kabul etmesi ve yürürlüğe koyması gerekmektedir. Bu kimyasalların kullanımını kontrol etmek için yasal düzenlemeler yeterli olmadıkça, insanlar ve hayvanlarda sağlık sorunlarının ve fertilitenin azalmasının sonuçlarıyla karşı karşıya kalınması kaçınılmaz görünmektedir.^{1,2}

Hem epidemiyolojik çalışmalardan hem de hayvan modellerinden elde edilen veriler spesifik EDC'lerin prostat kanserinin gelişimini veya ilerlemesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu etkilerin, büyük oranda AR ve ER ile etkileşime girerek hormon sinyalleşmesini etkilemeleri, hormon düzeylerini değiştirmeleri veya steroid metabolizmasına müdahale etmeleri ile bağlantılı olduğu görülmektedir. İnsanlarda epidemiyolojik veriler spesifik pestisitlere, PCB'lere ve inorganik As'ye maruziyetin

prostat kanseri ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ayrıca Cd, ultraviyole filtreleri ve BPA dâhil olmak üzere diğer bazı çevresel östrojenik bileşiklerle prostat karsinogenezinin artışı göstermektedir. İn utero ve neonatal maruziyet başta olmak üzere, ergenlik dâhil kritik gelişimsel dönemler sırasında prostatın bu EDC'lere duyarlılığının arttığı görülmektedir. Bu nedenle, bebekler ve çocuklar, EDC maruziyetlerine ve yaşlanma ile birlikte prostat kanseri riskinde artışa karşı oldukça duyarlı bir popülasyon olarak düşünülebilir.^{1,2,40,60} EDC'ler ve prostat üzerine etkileri konusunda mekanistik in vitro ve hayvan araştırmalarına ihtiyaç vardır. Gün geçtikçe, başta Batı ülkesi ve ABD olmak üzere artan prostat kanseri vakalarında çevresel faktörlerin ve de özellikle de EDC'lerin etkilerinin belirlenmesi için epidemiyolojik çalışmaların yapılması ve sonuçların detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Belma Koçer Gümüşel, Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Özge Köse, Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Denetleme/Danışmanlık:** Belma Koçer Gümüşel, Pınar Erkekoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özge Köse; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Kaynak Taraması:** Özge Köse; **Makalenin Yazımı:** Özge Köse, Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Eleştirel İnceleme:** Belma Koçer Gümüşel, Pınar Erkekoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Belma Koçer Gümüşel, Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Environmental Protection Agency (EPA). Endocrine Disruption Screening Program (EDSP). EDSP Overview; 2012. [[Link](#)]
- Rüegg J, Penttinen-Damdimopoulou P, Mäkelä S, Pongratz I, Gustafsson JA. Receptors mediating toxicity and their involvement in endocrine disruption. *EXS.* 2009;99:289-323. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones (Athens).* 2010;9(1):9-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Safe S. Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not? *Asian J Androl.* 2013;15(2):191-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Prins GS, Ho SM. Early-life estrogens and prostate cancer in an animal model. *J Dev Orig Health Dis.* 2010;1(6):365-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Scott HM, Mason JI, Sharpe RM. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev.* 2009;30(7):883-925. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):39-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Campion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, et al. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *EXS Suppl.* 2012;101:315-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development.* 2017;144(8):1382-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* 1987;8(3):338-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sledens HM, Verleun-Mooijman MC, Trapman J, Brinkmann AO, et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol.* 1994;144(4):735-46. [[PubMed](#)]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Katzenwadel A, Wolf P. Androgen deprivation of prostate cancer: leading to a therapeutic dead end. *Cancer Lett.* 2015;367(1):12-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cowin PA, Foster P, Pedersen J, Hedwards S, McPherson SJ, Risbridger GP. Early-onset endocrine disruptor-induced prostatitis in the rat. *Environ Health Perspect.* 2008;116(7):923-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wang X, Wang J, Liu Y, Zong H, Che X, Zheng W, et al. Alterations in mechanical properties are associated with prostate cancer progression. *Med Oncol.* 2014;31(3):876. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod.* 2010;25(2):519-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vinggaard AM, Niemelä J, Wedeby EB, Jensen GE. Screening of 397 chemicals and development of a quantitative structure-activity relationship model for androgen receptor antagonism. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(4):813-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sakkiah S, Ng HW, Tong W, Hong H. Structures of androgen receptor bound with ligands: advancing understanding of biological functions and drug discovery. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(10):1267-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: I, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur J Cancer.* 1992;28A(6-7):1182-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- National Toxicology Program (NTP). Diethylstilbestrol CAS No. 56-53-1. 14th ed. Report on Carcinogens; 2016.
- Perdew GH. Xenobiotic receptor-mediated toxicity. In: McQueen CA, ed. *Comprehensive Toxicology.* 2nd ed. New York: Elsevier Science; 2010. p.202-23. [[Crossref](#)]
- Liehr JG, Ballatore AM, McLachlan JA, Sirbasku DA. Mechanism of diethylstilbestrol carcinogenicity as studied with the fluorinated analogue E-3',3",5",5"-tetrafluorodiethylstilbestrol. *Cancer Res.* 1983;43(6):2678-82. [[PubMed](#)]
- Qu YQ, Fang ZZ, Yang L, Gao ZM, Liang R, Zhu LL, et al. Reversible inhibition of four important human liver cytochrome P450 enzymes by diethylstilbestrol. *Pharmazie.* 2011;66(3):216-21. [[PubMed](#)]
- Yonemura CY, Cunha GR, Sugimura Y, Mee SL. Temporal and spatial factors in diethylstilbestrol-induced squamous metaplasia in the developing human prostate. II. Persistent changes after removal of diethylstilbestrol. *Acta Anat (Basel).* 1995;153(1):1-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Virtanen HE, Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):208-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Prins GS, Woodham C, Lepinske M, Birch L. Effects of neonatal estrogen exposure on prostatic secretory genes and their correlation with androgen receptor expression in the separate prostate lobes of the adult rat. *Endocrinology.* 1993;132(6):2387-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Nelson KG, Sakai Y, Eitzman B, Steed T, McLachlan J. Exposure to diethylstilbestrol during a critical developmental period of the mouse reproductive tract leads to persistent induction of two estrogen-regulated genes. *Cell Growth Differ.* 1994;5(6):595-606. [[PubMed](#)]
- McLachlan JA. Prenatal exposure to diethylstilbestrol in mice: toxicological studies. *J Toxicol Environ Health.* 1977;2(3):527-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):39-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Sáenz JM, Real M, Fernández MF, et al. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272(1):127-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013;42:132-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B, Bracken B, Ho SM. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One.* 2014;9(3):e90332. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med.* 2002;59(9):625-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Meekeer JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol.* 2010;44(4):1458-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Brandt JZ, Silveira LT, Grassi TF, Anselmo-Franci JA, Fávoro WJ, Felisbino SL, et al. Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats. *Reprod Toxicol.* 2014;43:56-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

37. Prins GS, Ye SH, Birch L, Zhang X, Cheong A, Lin H, et al. Prostate cancer risk and dna methylation signatures in aging rats following developmental BPA exposure: a dose-response analysis. *Environ Health Perspect.* 2017;125(7):077007. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Zhu X, Gao L, Yan C, He Y. A novel role and mechanism of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in bisphenol A-induced prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(5):8689-95. [Crossref] [PubMed]
39. Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L, et al. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. *Toxicology.* 2005;216(2-3):197-203. [Crossref] [PubMed]
40. Roy P, Salminen H, Koskimies P, Simola J, Smeds A, Saukko P, et al. Screening of some anti-androgenic endocrine disruptors using a recombinant cell-based in vitro bioassay. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;88(2):157-66. [Crossref] [PubMed]
41. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabietti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environ Int.* 2008;34(7):984-7. [Crossref] [PubMed]
42. Inaguma S, Takahashi S, Imaida K, Suzuki S, Shirai T. p-Nonylphenol pretreatment during the late neonatal period has no effect on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Lett.* 2004;212(2):159-66. [Crossref] [PubMed]
43. Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Hofmeister MV, Vinggaard AM. Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol in vitro: new data and a brief review. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:69-76. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Murugesan P, Kanagaraj P, Yuvaraj S, Balasubramanian K, Aruldas MM, Arunakaran J. The inhibitory effects of polychlorinated biphenyl Aroclor 1254 on Leydig cell LH receptors, steroidogenic enzymes and antioxidant enzymes in adult rats. *Reprod Toxicol.* 2005;20(1):117-26. [Crossref] [PubMed]
45. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-E150. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Kester MH, Bulduk S, Tibboel D, Meinel W, Glatz H, Falany CN, et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology.* 2000;141(5):1897-900. [Crossref] [PubMed]
47. Ruder AM, Hein MJ, Hopf NB, Waters MA. Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: A ten-year update. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(2-3):176-87. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, Woolcott C, et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010;20(5):434-45. [Crossref] [PubMed]
49. Endo F, Monsees TK, Akaza H, Schill WB, Pflieger-Bruss S. Effects of single non-ortho, mono-ortho, and di-ortho chlorinated biphenyls on cell functions and proliferation of the human prostatic carcinoma cell line, LNCaP. *Reprod Toxicol.* 2003;17(2):229-36. [Crossref] [PubMed]
50. Selvakumar K, Sheerin Banu L, Krishnamoorthy G, Venkataraman P, Elumalai P, Arunakaran J. Differential expression of androgen and estrogen receptors in PCB (Aroclor 1254)-exposed rat ventral prostate: Impact of alpha-tocopherol. *Exp Toxicol Pathol.* 2011;63(1-2):105-12. [Crossref] [PubMed]
51. International Agency on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 98. Painting, Firefighting, & Shiftwork; 2010.
52. Martin MB, Voeller HJ, Gelmann EP, Lu J, Stoica EG, Hebert EJ, et al. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. *Endocrinology.* 2002;143(1):263-75. [Crossref] [PubMed]
53. Doolan G, Benke G, Giles G. An update on occupation and prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):501-16. [Crossref] [PubMed]
54. Garcia-Esquinas E, Pollan M, Tellez-Plaza M, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, et al. Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study. *Environ Health Perspect.* 2014;122(4):363-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Tokar EJ, Qu W, Waalkes MP. Arsenic, stem cells, and the developmental basis of adult cancer. *Toxicol Sci.* 2011;120 Suppl 1:S192-203. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, DE Felice C. In utero exposure to phthalates and fetal development. *Curr Med Chem.* 2006;13(21):2527-34. [Crossref] [PubMed]
57. Muczynski V, Lecureuil C, Messiaen S, Guerquin MJ, N'tumba-Byn T, Moison D, et al. Cellular and molecular effect of MEHP involving LXR α in human fetal testis and ovary. *PLoS One.* 2012;7(10):e48266. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1056-61. [PubMed]
59. Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;231(1):112-6. [Crossref] [PubMed]
60. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006;29(1):140-7. [Crossref] [PubMed]
61. Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl.* 2006;29(1):96-104. [Crossref] [PubMed]
62. Erkekoglu P, Giray BK, Kizilgün M, Rachidi W, Hinger-Favier I, Roussel AM, et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate-induced renal oxidative stress in rats and protective effect of selenium. *Toxicol Mech Methods.* 2012;22(6):415-23. [Crossref] [PubMed]
63. Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Arnaud J, Hincal F. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. *Drug Chem Toxicol.* 2011;34(4):379-89. [Crossref] [PubMed]
64. Erkekoglu P, Rachidi W, Yuzugullu OG, Giray B, Favier A, Oztürk M, et al. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;248(1):52-62. [Crossref] [PubMed]
65. Erkekoğlu P, Rachidi W, De Rosa V, Giray B, Favier A, Hincal F. Protective effect of selenium supplementation on the genotoxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate and mono(2-ethylhexyl)phthalate treatment in LNCaP cells. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(4):559-66. [Crossref] [PubMed]
66. Erkekoğlu P, Rachidi W, Yüzügüllü OG, Giray B, Oztürk M, Favier A, et al. Induction of ROS, p53, p21 in DEHP- and MEHP-exposed LNCaP cells-protection by selenium compounds. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(7):1565-71. [Crossref] [PubMed]
67. Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 2010;118(1):60-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect.* 2002;110(2):125-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]

69. Hansen ME, Matsumura F. Effects of heptachlor epoxide on components of various signal transduction pathways important in tumor promotion in mouse hepatoma cells. Determination of the most sensitive tumor promoter related effect induced by heptachlor epoxide. *Toxicology*. 2001;160(1-3):139-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2003;45(7):692-702. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Koutros S, Langseth H, Grimsrud TK, Barr DB, Vermeulen R, Portengen L, et al. Prediagnostic serum organochlorine concentrations and metastatic prostate cancer: a nested case-control study in the norwegian janus serum bank cohort. *Environ Health Perspect*. 2015;123(9):867-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate*. 1998;34(2):100-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer*. 2003;104(4):458-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Mozzachio AM, Rusiecki JA, Hoppin JA, Mahajan R, Patel R, Beane-Freeman L, et al. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environ Res*. 2008;108(3):400-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Venkataraman P, Sridhar M, Dhanammal S, Vijayababu MR, Srinivasan N, Arunakaran J. Antioxidant role of zinc in PCB (Aroclor 1254) exposed ventral prostate of albino rats. *J Nutr Biochem*. 2004;15(10):608-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]