



**ENDOKRİN BOZUCU ORGANİK FOSFORLU ALEV GECİKTİRİCİLERE
MARUZİYETİN ÇOCUKLARDA TİROİD DİSFONKSİYON
GELİŞİMLERİNDEKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İrem İYİGÜNDOĞDU

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İrem İYİGÜNDOĞDU

30/06/2025

ENDOKRİN BOZUCU ORGANİK FOSFORLU ALEV GECİKTİRİCİLERE
MARUZİYETİN ÇOCUKLARDA TİROİD DİSFONKSİYON GELİŞİMLERİNDEKİ
ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(Doktora Tezi)

İrem İYİĞÜNDOĞDU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2025

ÖZET

Organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyet sonucu gelişen çeşitli toksik etkiler arasında endokrin bozuklukları ve tiroid bozucu etkiler yer almaktadır. Bu çalışma 5-12 yaş arası çocuklarda organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyet ile tiroid disfonksiyonları gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır. Tiroid disfonksiyonu teşhisi konulmuş çocukların (n=86) ve sağlıklı çocukların (n=100) idrar numunelerinde, Ultra-performanslı Sıvı Kromatografisi Kuadropol Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q-TOF-MS) ile bis (2-kloroetil) fosfat (BCEP), bis (2-butoksietil) fosfat (BBOEP), bis (1,3-dikloro-2-propil) fosfat (BDCPP) ve difenil fosfat (DPHP) bileşiklerinin analizi yapılmıştır. 4 metabolitten sadece DPHP ve BBOEP hem kontrol hem de hasta grubundaki çocuklarda tespit edilmiş olup, BCEP analizlerde LOQ değeri altında tespit edilmiştir. BDCPP için ise uygun analiz koşulları sağlanamamıştır. Kontrol grubu DPHP ve BBOEP değerleri ile tiroid disfonksiyonu olan çocuklardan elde edilen değerler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$). DPHP'nin ölçülebildiği örnek sayısı oranı tiroid hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Çalışmadaki çocuklar iki yaş grubuna ayrıldığında (5-8 ve 9-12) 5-8 yaş grubunun maruziyetinin daha yüksek olduğu fakat istatistiksel bir anlamlılık oluşmadığı belirlenmiştir. Ayrıca DPHP ve BBOEP maruziyet düzeyleri ile tiroid disfonksiyonlu çocukların Tiroglobulin(hTg), Tiroglobulin antikorları (AntiTg), serbest T4 ve TSH gibi hastalık belirteçleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır ($p>0.05$). Çalışma gruplarına uygulanan anketlerden elde edilen bilgiler ile tayini yapılan iki metabolit arasında olabilecek ilişkiler ayrıca çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamız organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyetin tiroid disfonksiyonlarıyla ilişkisinin incelendiği ilk çalışmalardan biri olması ve yurdumuzda çocukların maruziyet düzeylerinin belirlendiği ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Bilim Kodu : 10103,07
Anahtar Kelimeler : Organofosfatlı alev geciktiriciler, Endokrin bozucular, Tiroid disfonksiyonu, Çocuk sağlığı, Maruziyet
Sayfa Adedi : 194
Danışman : Prof. Dr. İsmet ÇOK

INVESTIGATING THE ROLE OF EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTING
ORGANIC PHOSPHORUS CONTAINING FLAME RETARDANTS ON
DEVELOPMENT OF THYROID DYSFUNCTION AMONG CHILDREN

(Ph. D. Thesis)

İrem İYİGÜNDOĞDU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

Endocrine disruption and thyroid disrupting effects are toxic effects that occur due to exposure to organophosphate flame retardants. This study was designed to determine potential association between exposure to organophosphate flame retardants and development of thyroid dysfunction among 5-12 years old children. Bis(2-chloroethyl) phosphate (BCEP), bis(2-butoxyethyl)phosphate (BBOEP), bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP) and diphenylphosphate (DPHP) compounds were analysed in urine samples of children diagnosed with thyroid dysfunction (n=86) and healthy children (n=100) using ultra performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometer (LC-Q-TOF-MS). Out of 4 metabolites, only DPHP and BBOEP were determined in both groups, BCEP were determined below LOQ. Appropriate conditions for analysis of BDCPP could not be achieved. No statistical significance was found when DPHP and BBOEP values obtained from control group and children with thyroid dysfunction was compared ($p>0.05$). The ratio of number of samples in which DPHP was detected, was significantly higher in thyroid dysfunction group ($p<0,001$). When children were subgrouped according to age (5-8 and 9-12) exposure of 5-8 years old children was elevated however it was not statistically significant. DPHP and BBOEP exposure levels of children with thyroid dysfunction and disease parameters such as thyroglobulin(hTg), thyroglobulin antibodies (Anti Tg), free T4 and TSH were not found to be correlated ($p>0.05$). Data obtained from questionnaires administered to the study group and potential associations with the two determined metabolites were further evaluated in the scope of the study. This study holds significance for being one of the initial studies investigating the association between exposure to organophosphate flame retardants and thyroid dysfunction and being the first study determining exposure levels of children in our country.

Science Code : 10103,07
Key Words : Organophosphate flame retardants, Endocrine disruptors, Thyroid dysfunction, Children health, Exposure
Page Number : 194
Supervisor : Prof. Dr. İsmet ÇOK

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici olan, çalışmalarımda büyük bir sabır ve titizlikle yardımlarını esirgemeyen, doktora eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her konuda bilgisini ve desteğini hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. İsmet ÇOK' a,

Değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım değerli Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bensus KARAHALİL, Prof. Dr. Gonca ÇAKMAK, Prof. Dr. Ayşe Başak ENGİN, Prof. Dr. Ela KADIOĞLU, Prof. Dr. Esra EMERCE, Doç. Dr. Emre DURMAZ ve Doç. Dr. Onur Kenan ULUTAŞ' a,

Tez çalışmamda deneylerimin yürütülmesinde, bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa ÇELEBİER'e, büyük özveriyle çalışmama destek veren Arş. Gör. Dr. Ozan KAPLAN'a ve doktora öğrencisi Emine KOÇ'a,

Tez çalışmam için örnek toplanmasında büyük katkı sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Betül ULUKOL'a, Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR'a ve Uzm. Dr. Fatih GÜNAY'a,

Doktora eğitimim süresince, beni destekleyen arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Aylin ELKAMA ve Arş. Gör. Nursema ATEŞ'e ve diğer projelerde birlikte çalıştığım arkadaşım Arş. Gör. Rumeysa ÇETİN TÜRKER'e,

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgi, ilgi, güven ve desteklerini hep hissettiğim ve hissedeceğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tiroid Sistem.....	7
2.1.1. Tiroid bezi	7
2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fonksiyonları	7
2.2. Tiroid Hastalıkları.....	9
2.2.1. Tiroid disfonksiyonu	9
2.2.2. Tiroid kanseri	13
2.3. Endokrin Bozucular	14
2.4. Endokrin Bozuculara Maruziyet Yolları	17
2.5. Endokrin Bozucuların Sağlık Etkileri.....	18
2.6. Tiroid Hastalıkları ve Endokrin Bozucular Arasındaki Potansiyel İlişki	24
2.7. Alev Geciktiriciler.....	25
2.7.1. Halojen içeren alev geciktiriciler	27
2.7.2. Fosfor içeren alev geciktiriciler.....	35
2.7.3. Azot içeren alev geciktiriciler.....	40
2.7.4. İnorganik alev geciktiriciler	41

	Sayfa
2.8. Alev Geciktiricilerin İlişkilendirildiği Sağlık Sorunları	43
2.8.1. Nörotoksisite	44
2.8.2. Endokrin bozucu etkiler ve reproduktif toksisite	48
2.8.3. Gastrointestinal toksisite	52
2.8.4. Hepatotoksisite	52
2.8.5. Solunum sistemi toksisitesi	54
2.8.6. Sitotoksisite, genotoksisite ve mutajenite	55
2.8.7. Karsinojenite	56
2.8.8. Gelişim toksisitesi	58
2.8.9. Diğer toksik etkiler.....	59
2.9. Alev Geciktiricilerin Tiroid Bozucu Etkileri	62
2.10. Kromatografi.....	68
2.10.1. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemleri	69
2.11. Kütle Spektroskopisi.....	70
2.11.1. Kütle spektrometre cihazlarının genel yapısı.....	71
2.11.2. Elektrosprey iyonlaştırıcı (ESI)	72
2.11.3. Uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (ToF).....	72
2.11.4. Pozitif ve negatif Mod MS.....	72
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1. Gereç.....	75
3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama.....	75
3.1.2. Çalışma için laboratuvarında kullanılan araç ve gereçler.....	76
3.1.3. Çalışma için laboratuvarında kullanılan kimyasallar ve standart maddeler	77
3.2. Yöntem.....	78
3.2.1. Sentetik idrar çözeltisinin hazırlanması	79

	Sayfa
3.2.2. Kalibrasyon eğrilerinin hazırlanması	80
3.2.3. Katı faz ekstraksiyonunun gerçekleştirilmesi	80
3.2.4. LC-Q-TOF-MS çalışma koşulları	82
3.2.5. Kreatinin analizleri	83
3.2.6. Yöntem validasyonu	84
3.2.7. İstatistiksel analizler	85
3.2.8. Tahmini günlük alım (EDI) hesaplanması	86
4. BULGULAR	87
4.1. Demografik Bulgular	87
4.2. Yöntem Kalibrasyonu	90
4.2.1. Doğrusallık ve çalışma aralığı	100
4.2.2. Gözlenebilme sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ)	101
4.2.3. Günler arası kesinlik ve doğrusallık	101
4.3. İdrar Örneklerinde Elde Edilen Bulgular	103
4.4. İstatistiksel Analiz Sonuçları	106
4.5. Tahmini Günlük Alım (EDI) Hesaplanması	117
5. TARTIŞMA	119
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	143
KAYNAKLAR	145
EKLER	179
EK-1. Etik Kurul Onayı	180
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Kontrol Grubu	183
EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Tiroid Hasta Grubu	185
EK-4. Anket Formu	189
ÖZGEÇMİŞ	193

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Hipotiroidi nedenleri	10
Çizelge 2.2. Hipertiroidi nedenleri	11
Çizelge 2.3. Endokrin bozucuların özellikleri.....	15
Çizelge 2.4. Endokrin bozucuların sınıflandırılması.....	16
Çizelge 2.5. Tiroid bozucu kimyasallar, etki mekanizmalarına örnekler.....	25
Çizelge 2.6. Alev geciktiricilerin kullanım alanları	26
Çizelge 2.7. Yeni nesil bromlu alev geciktiriciler.....	34
Çizelge 2.8. Yaygın kullanılan organofosfatlı alev geciktiricilerin özellikleri	40
Çizelge 3.1. Çalışma için spot idrar numunesi alınan katılımcıların özellikleri	75
Çizelge 3.2. Analizi yapılan alev geciktirici metabolitleri ve kullanılan döteryumlu iç standart	79
Çizelge 3.3. LC-Q-TOF-MS çalışma koşulları	82
Çizelge 4.1. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri.....	87
Çizelge 4.2. Tiroid hasta grubunda yer alan çocuklara ait hastalık belirteçleri*	88
Çizelge 4.3. Tiroid hastaları içerisinde hastalık teşhisleri ve tiroid disfonksiyon belirteçleri sonuçları.....	90
Çizelge 4.4. Analizi yapılan maddelerin LC-Q-TOF-MS cihazında m/z ve alıkonma zamanları	90
Çizelge 4.5. Kalibrasyon ölçümlerinde DPHP, BBOEP, BCEP ve BDCPP bileşiklerinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem doğrusalılığı.....	101
Çizelge 4.6. DPHP, BBOEP, BCEP ve BDCPP bileşiklerinin LC-Q-TOF-MS analizinde tespit sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı (LOQ) değerleri ..	101
Çizelge 4.7. DPHP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği..	102
Çizelge 4.8. BBOEP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği.....	102
Çizelge 4.9. BCEP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği ..	102

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.10. BDCPP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği.....	102
Çizelge 4.11. Kontrol grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları	103
Çizelge 4.12. Tiroid disfonksiyon grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları..	105
Çizelge 4.13. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin).....	107
Çizelge 4.14. Kontrol, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde DPHP ve BBOEP ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	109
Çizelge 4.15. Gruplara ve cinsiyete göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin)	110
Çizelge 4.16. Gruplara ve yaşa göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin).....	111
Çizelge 4.17. Kontrol, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde yaş ve vücut ağırlığı ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	111
Çizelge 4.18. Kontrol ve tiroid hastalık teşişleri arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (ng/mL kreatinin)	112
Çizelge 4.19. Tiroid hastaları içerisinde tiroid disfonksiyon belirteçleri değerleri ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	112
Çizelge 4.20. Tiroid hastaları içerisinde DPHP ve/veya BBOEP maruziyeti açısından olguların tiroid disfonksiyon belirteçleri sonuçları.....	113
Çizelge 4.21. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların anket sorularına verilen yanıtları	114
Çizelge 4.22. Soru 9'a "Evet" yanıtını veren olgular içerisinde gruplara göre olguların günlük yaşantılarını geçirmiş oldukları odada kullandıkları elektronik eşyaların frekans dağılımları.....	116
Çizelge 4.23. Tiroid hastaları içerisinde anket sorularına verilen yanıtlara göre DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	116
Çizelge 4.24. DPHP ve BBOEP için EDI değerleri (ng/kg bw/gün)	117
Çizelge 5.1. Çalışmamızda değerlendirilen metabolitler ve ana bileşikleri	121

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.2. Son 10 yılda çeşitli ülkelerde çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalarda elde edilen DPHP ortanca değerleri (ng/g kreatinin)	125

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Tiroid hormonlarının kimyasal yapıları	8
Şekil 2.2. Tiroid hormon eksikliğinin belirtileri ve semptomları	8
Şekil 2.3. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	9
Şekil 2.4. Tirotoksikozisin yaygın görülen semptomları	12
Şekil 2.5. EBK'lara olası maruziyet yolları	18
Şekil 2.6. EBK'ların etki mekanizmaları ve örnek kimyasallar.....	19
Şekil 2.7. Çevresel endokrin bozucu kaynakları ve metabolizmaya etkileri	22
Şekil 2.8. EBK etki mekanizmaları.....	23
Şekil 2.9. PBDE'lerin genel kimyasal yapısı	29
Şekil 2.10. PentaBDE, octaBDE ve decaBDE bileşiklerinin kimyasal yapıları	29
Şekil 2.11. TBBPA kimyasal yapısı	30
Şekil 2.12. HBCD kimyasal yapısı	32
Şekil 2.13. Sıklıkla kullanılan organofosfatlı alev geciktiriciler	38
Şekil 2.14. PBDE bileşiklerinin insanlarda olası toksik etkileri.....	44
Şekil 2.15. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) ile BDE-99, BDE-47, BDE-153, TBBPA bileşiklerinin yapısal benzerliği	65
Şekil 3.1. Analizi yapılan metabolitlerin ve iç standartın kimyasal yapısı	79
Şekil 3.2. Örneklerin katı faz ekstraksiyonu için gerçekleştirilen basamaklar	81
Şekil 3.3. A) Kütle spektrometrelerinin genel şeması B) Q-TOF/MS cihazların genel şematik gösterimi	83
Şekil 4.1. BBOEP standartına ait için kromatogram örnekleri (1)	91
Şekil 4.2. BBOEP standartına ait için kromatogram örnekleri (2)	91
Şekil 4.3. DPHP standartına ait kromatogram örnekleri (1)	92
Şekil 4.4. DPHP standartına ait kromatogram örnekleri (2)	92
Şekil 4.5. BCEP standartına ait kromatogram örnekleri (1)	93
Şekil 4.6. BCEP standartına ait kromatogram örnekleri (2)	93

Şekil	Sayfa
Şekil 4.7. BDCPP standartına ait kromatogram örnekleri (1).....	94
Şekil 4.8. BDCPP standartına ait kromatogram örnekleri (2).....	94
Şekil 4.9. DPHP d-10 iç standartına ait kromatogram örnekleri (1).....	95
Şekil 4.10. DPHP d-10 iç standartına ait kromatogram örnekleri (2).....	95
Şekil 4.11. Kreatinine ait kromatogram örneği.....	96
Şekil 4.12. Kör numuneye ait kromatogram örnekleri.....	97
Şekil 4.13. Kör numuneye ait kromatogram örnekleri.....	98
Şekil 4.14. DPHP bileşiği kalibrasyon eğrisi.....	99
Şekil 4.15. BBOEP bileşiği kalibrasyon eğrisi	99
Şekil 4.16. BCEP bileşiği kalibrasyon eğrisi	100
Şekil 4.17. BDCPP bileşiği kalibrasyon eğrisi	100
Şekil 4.18. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.....	107
Şekil 4.19. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların BBOEP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.....	108
Şekil 4.20. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ve/veya BBOEP ölçümlerinin elde edilip edilememe durumlarına ilişkin % (yüzde) yığılımlı sütun grafik	109
Şekil 5.1. Tiroid hastaları içerisinde olguların oturmuş oldukları evin temizlenme sıklığına göre olguların DPHP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.....	142

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu araştırmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
A549	İnsan akciğer kanser hücresi
ADME	Absorbsiyon dağılım metabolizma eliminasyon
BADP	Bisfenol A Difenilfosfat
BBOEP	Bis (2-butoksietil) fosfat
BCEP	Bis (2-kloroetil) fosfat
BDCPP	Bis (1,3-dikloro-2-propil) fosfat
BEAS-2B	İnsan akciğer epitelyal hücresi
BPA	Bisfenol A
BTBPE	1,2-bis(2,4,6-tribromofenoksi)etan
DBDPE	1,2-bis(2,3,4,5,6-pentabromofenil)etan
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DEHP	Di-2-etil hekzil ftalat
DPHP	Difenil fosfat
EBK	Endokrin Bozucu Kimyasallar
EDI	Tahmini günlük alım
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EHTBB	2,3,4,5-Tetrabromoetilhekzil benzoat
EPA	Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
HBCD	Hekzabromosiklododekan
HPG	Hipotalamus-hipofiz-gonad
HPT	Hipotalamus-hipofiz-tiroid
HT	Hashimoto tiroiditi
PBDE	Polibromlu difenileter
PBEB	4,5,6-Pentabromoetilbenzen
PCB	Poliklorlu bifenil

Kısaltmalar**Açıklamalar**

PUF	Poliüretan köpük
RDP	Rezorsinol bis(difenilfosfat)
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroidsin
TBB	2-Etilhekzil-2,3,4,5-tetrabromobenzoat
TBBPA	Tetrabromobisfenol A
TBBPA-BAE	TBBPA bisallileter
TBBPA-BDBPE	TBBPA bis(2,3-dibromopropil)eter
TBBPA-DHEE	TBBPA bis (2-hidroksietileter)
TBCO	2,4,4,6-Tetra bromosiklohekza-2,5-dienon
TBG	Tiroid bağlayıcı globulin
TBOEP	Tri (2-bütoksietil) fosfat
TBPH	Bis(2-etilhekzil)-3,4,5,6-tetrabromo-ftalat
TCBPA	Tetraklorobisfenol A
TCEP	Tris(2-kloroetil)fosfat
TCP	Trikresilfosfat
TCPP	Tris (1-kloro-2-propil) fosfat
TDCPP	Tris (1,3-dikloro-2-propil) fosfat
TEP	Trietilfosfat
TMP	Trimetilfosfat
TMPP	Tris (metilfenil) fosfat
TNBP	Tri-n-butil fosfat
TPHP	Trifenil fosfat
TPPO	Trifenil fosfin oksit
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

1962'de Rachel Carson'nın bir insektisit olan *DDT*'nin canlılarda cinsel gelişim ve üreme üzerindeki etkilerini bildirmesinden 10 yıl sonra Herbst ve meslektaşlarının, *dietilstilbestrol* ilacının doğum öncesi kullanımından kaynaklanan vajinal adenokarsinomlu bir grup hastayı belgelemeleri, sentetik kimyasalların hormonal ve homoeostatik dengeleri bozup hastalık ve işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceğine dair ilk önemli bulguları oluşturmaktadır. Aradan geçen zaman diliminde yaşamımızda artan kimyasal madde sayısı ve çeşitliliği, bu kimyasallara maruz kalma ve potansiyel olumsuz etkilere ilişkin endişeler, özellikle Endokrin Bozucular olarak adlandırılan kimyasalların (EBK) rollerine ait artan sayıda rapor ve araştırmalara bağlı olarak yükseliş göstermiştir. Kendileri hormon özelliğinde olmamasına rağmen hormon gibi davranan veya hormonlara yönelik pek çok biyokimyasal basamağa etki eden bu bileşiklerin östrojenik, androjenik, antiandrojenik, antitiroidal etki göstermeleri söz konusudur. Bu bileşikler son derece küçük dozlarda bu etkileri gösterirler. Hormonlarımız son derece küçük miktarlarda salınarak organ ve sistemleri yönetirler. Dolayısıyla bu küçük miktarlarda olabilecek küçük değişiklikler biyolojik sistemlerde büyük değişikliklere neden olabilirler. Endokrin bozucu olarak tanımlanan kimyasallarla oldukça farklı kimyasal çeşitlilikte karşılaşmakta olup, yirmi yıl öncesinin aksine, günümüzde endüstriyel ve tüketici ürünlerinin bilinen veya potansiyel EBK'yı içerebileceğine dair daha iyi yerleşmiş bilgiler söz konusudur. EBK'lar evlerimizde, okullarımızda, işyerlerimizde, günlük yaşamımızdaki her yerde, kısaca yaşadığımız çevremizin her alanında mevcut olan kimyasallardır (Çok, 2019, 116-137). Bizler çoğunlukla bu kimyasalların varlığından ve maruziyetlerinden habersiz olarak günlük yaşamımızı sürdürürken, EBK hayatımızın her anında yer alarak çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadırlar. Örneğin, kozmetikler ve diğer kişisel bakım ürünleri (şampuanlar ve diğer saç ürünleri, diş macunu, sabunlar, losyonlar) ve kokuları (örn. galaksolid), çözücüler (örn. siklik metil siloksanlar), koruyucular (örn. Parabenler), plastikleştiriciler (örn. ftalat esterleri), antimikrobiyaller (örn. triklosan), kimyasal stabilize edici ajanlar (örn. ftalatlar) ve metaller (örn. kurşun, arsenik, cıva), insan veya veterinerlik kullanımı için farmasötikler kontrasepsiyon veya diğer hormon tedavileri, lipit düzenleyicileri, beta-blokerler, anti-depresanlar ve antibiyotikler, tarım ilaçları, temizleyiciler, oyuncaklar, elektronik, mobilya (örn. PBDE'ler), inşaat malzemeleri (örn. alev geciktiriciler), boyalar, kağıt, giyim ve çim ve bahçe malzemeleri gibi ev, okul ve işyeri ürünleri EBK'lar dahil bir dizi kimyasal içeriler. Bu sayılan ürünlerde yer alan EBK'lar benzer kimyasal özellikleri taşıyan bileşikler değildir; çok farklı özellikleri,

kaynakları ve özellikle çevre kompartmanlarında farklı davranış şekilleri gösterirler. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), üç endokrin yoldan (östrojen, androjen ve tiroid) en az birini bozan 1800'den fazla kimyasalı tespit ederken (Çok, 2023, 1-36), Avrupa Komisyonu'nun talimatıyla taranan ve 3 liste halinde bildirilen kimyasallardan 344'ünün endokrin bozucu olduğuna dair potansiyel veri sağlanmıştır (Endocrine Disruptors Lists, 2022).

Endokrin bozucu kimyasalların önemli bir grubunu oluşturan *Alev Geciktirici* kimyasallar, hem yanmayı önlemek hem de ateşten sonra ateşin yayılmasını geciktirmek için polimerlerin içerisine ilave edilen kimyasal maddeler olup, 1960'lı yıllardan günümüze farklı kimyasal yapılarda tüketici ürünlerinin içine katılmaktadırlar. Alev geciktiriciler başlıca mobilya, elektronik, duvar kaplamaları, yer cilaları ve boyalar olmak üzere günlük kullanımdaki pek çok tüketici ürünü içinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kalıcı organik kirleticilerin kullanımının ve üretiminin global olarak azaltılması amacıyla düzenlenen Stockholm Sözleşmesi gereğince alev geciktiriciler olarak kullanılan polibromlu difenil eter (PBDE) formülasyonlarının kullanımının dünyanın pek çok ülkesinde yasaklanması ve kısıtlanmasına bağlı olarak, alternatif alev geciktirici olarak *organofosfatlı alev geciktiricilerin* son yirmi yılda kullanımları artmıştır. Organofosfatlı alev geciktiriciler genel olarak piroliz ürünlerinin yanabilirliğini bastırarak, bozunma ürünlerinin yapısını bir kimyasal etkileşim yoluyla veya ürünün yüzeyinde karbon oluşumu ile değiştirerek işlev görürler (Y. Chen ve diğerleri., 2020). Fosforlu alev geciktiriciler boyalar, cilalar, yapıştırıcılar, sentetik reçineler, polivinil klorür, hidrolik sıvılar, plastik ve tekstil üretimi dahil olmak üzere birçok sektörde birkaç on yıl boyunca yaygın olarak kullanılmaktadır. Organofosfatlı alev geciktiriciler aynı zamanda, araba koltukları, emzirme yastıkları ve bez değiştirme masa pedi gibi poliüretan köpük içeren bebek ürünlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Brommer ve Harrad, 2015; Y. Chen ve diğerleri., 2020; S. Kim ve diğerleri., 2015). Örneğin, Tris (1,3-dikloro-2-propil)fosfat (TDCPP) ve trifenil fosfat (TPHP) gibi organofosfatlı alev geciktiriciler, döşemeli kanepelerde, sandalyelerde, araçlarda ve birçok bebek ürününde yaygın olarak bulunan bir malzeme olan poliüretan köpüğe bir katkı maddesi olarak yaygın olarak katılmaktadırlar (Y. Chen ve diğerleri., 2020; S. Kim ve diğerleri., 2015).

Fosforlu alev geciktiriciler için özellikle ev içi tozun solunması veya bir şekilde oral yolla alınması insanın birincil maruziyet yolu olarak düşünülmektedir (Y. Chen ve diğerleri., 2020; T. Xu ve diğerleri., 2015). Bu maruziyet durumuna en uygun kişiler çocuklardır.

Yetişkinlere kıyasla daha fazla inhalasyon yapmaları, farklı solunum zonları ve artan el-ağız aktiviteleri nedeniyle çocukların alev geciktiricilere maruz kalmaları da dahil olmak üzere daha fazla kapalı alan kimyasalına maruz kalma olasılığı yüksektir. Çocukların gelişmekte olan organ sistemleri toksik etkilere duyarlı olduğu için erken çocukluk ve ergenlik gibi kritik gelişme pencereleri sırasında kimyasal maruziyetler özellikle endişe yaratmaktadır. İntrauterin ve çocukluk çağında maruz kalınan kimyasal maddeler ileri yaşam evrelerinde hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayabilmektedirler. Bu nedenle çocukluk döneminde kimyasallara maruziyetin belirlenmesi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması sağlıklı yaşam sürdürmede önemli rol oynayabilmektedir. Çünkü endokrin bozucu ismi altında değerlendirilen kimyasalların birçok hastalık ve bozuklukların sıklığındaki dalgalanmalarda önemli bir faktör olabileceği yoğun olarak tartışılmakta olup, alev geciktiriciler de bu grup içinde yer alan üyelerden oluşmaktadırlar.

Organofosfatlı alev geciktiricilerin çeşitli advers etkilere neden olduğu saptanmıştır. Bu advers etkiler arasında deney hayvanlarında bildirilen nörotoksik, sitotoksik, mutajenik, genotoksik ve östrojenik etkiler bulunmaktadır (Y. Chen ve diğerleri., 2020). Ayrıca bazı organofosfatlı alev geciktiricilere ait advers etkilere böbrek toksisitesi, üreme toksisitesi, karsinojenite ve endokrin bozuklukları örnek gösterilebilir (W. Choi, Lee, Lee, ve Moon, 2020). Çoğu organofosfatlı alev geciktiricinin hemolitik etkilerinin de olduğu belirlenmiştir (Qi ve diğerleri., 2019). Gerek deney hayvanları ile yapılan testler gerekse yaban hayatı ve insanlarda yapılan araştırmalar, organofosfatlı alev geciktiricilerin tiroid bozucu özelliklere sahip olduğunu ileri sürmektedirler (Alsen, Sinclair, ve Cooke, 2021; Blum ve diğerleri., 2019; Hou, Xu, ve Wang, 2016).

Deney hayvanı çalışmaları ile farklı organofosfatlı alev geciktiricilere bağlı gelişen çeşitli tiroid bozuklukları belirlenmiştir. Örneğin TDCPP'nin hipotalamik-hipofiz –tiroid aksında yer alan genlerin transkripsiyonunu ve tiroid hormonlarının konsantrasyonunu değiştirdiğine (Q. Wang ve diğerleri., 2013), TPHP'nin erken yaşam döneminde merkezi regülasyonu ve hormon sentez yollarını bozarak tiroid hormon konsantrasyonlarını arttırdığına (S. Kim ve diğerleri., 2015), TDCPP'ye maruziyete bağlı olarak dişi balıklarda plazma tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiodotironin düzeylerinin düştüğüne (T. Xu ve diğerleri., 2015), TPHP'ye maruziyete bağlı erkek bıldırcınlarda yüksek dozlarda tiroid bezi büyümesine, dişilerde ise tiroid bezi yapısını ve aktivitesini değiştirdiğine ve yüksek doz alan dişilerde serbest triiodotironin baskılanmasına yönelik (Guigueno ve diğerleri., 2019)

bilimsel veriler literatürde yer almıştır. Ayrıca in vitro, in vivo ve in silico yöntemler kullanılarak, tri-n-butil fosfat (TNBP), tris(1-kloro-2-propil) fosfat (TCIPP) ve TDCPP bileşiklerinin tiroid reseptör β üzerine antagonistik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Sonuç itibarıyla, deney hayvanı çalışmalarında fosforlu alev geciktiricilerin tiroid hormon bozma potansiyelleri olduğu, tiroid reseptörü üzerine etkilerinin ise tam olarak bilinmediği belirtilmektedir.

Diğer yandan insanda fosforlu alev geciktiricilere maruziyete bağlı olarak gelişen tiroid ve hormon sistemine yönelik literatürde kısıtlı bilgi bulunmaktadır organofosfatlı alev geciktiricilerin, yüksek tiroid uyarıcı hormon seviyeleri (T. Yan ve diğerleri., 2022; Yao, Yang, ve Li, 2021) ve düşük tiroid hormonları seviyesi (Gravel ve diğerleri., 2020; L. Hu ve diğerleri., 2023; C. Yao ve diğerleri., 2021) ile ilişkili oldukları için insanlarda hipotiroidizm riski oluşturdukları yönünde yeni bilimsel bilgiler literatürde yer almaktadır. İdrar trifenil fosfine oksit (TPPO) ve TCIPP çocuklarda tiroid nodülü riski ile ilişkilendirilerek, TPPO ve TCIPP in özellikle kız çocuklarında tiroid nodülü riski ile cinsiyete bağlı ilişki gösterdiğine yönelik 2025 yılında sunulmuş bilgi literatürde yer almıştır (S. Chen ve diğerleri.,2025). Ek olarak, belirli fosforlu alev geciktiricilerin tiroid biyosentezi, kan taşınması, reseptör bağlanması ve metabolizmasında yer alan proteinlerle etkileşime girerek potansiyel olarak tiroid hormonu üretimi ve sinyal düzenlemesini bozduğu öne sürülmüştür (Hill, Hamers, Kamstra, Willmore, ve Letcher, 2018; F. W. Yang, Zhao, Ren, Pang, ve Li, 2020). Kısaca yukarıda özetlenen bilgilerden de anlaşılacağı gibi fosforlu alev geciktiricilerin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri ve mekanizmalarının aydınlatılması konusu bilim dünyasında son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören ve toplum sağlığını yakından ilgilendiren bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak planlanan çalışmanın aşağıdaki amaçlar göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmesi planlanmıştır:

- Çalışmamızın ana amacını tiroid disfonksiyonu teşhisi almış olan çocukların tüketici ürünlerinden kaynaklanan organofosfatlı alev geciktiricilere olan maruziyet düzeylerinin belirlenerek, tiroid disfonksiyonu gelişiminde analizi yapılacak olan alev geciktiricilerin rolünün araştırılması oluşturmaktadır.
- Yukarıda bahsedilen literatürler değerlendirildiğinde ve özellikle klinik çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda çocuklarda iç mekan tozları ile organofosfatlı alev

geciktiricilere maruziyet ve bu durumun tiroid disfonksiyon hastalıklarıyla olası ilişkisinin ortaya konulduğu bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yetişkinlere kıyasla daha fazla solunum yapmaları ve artan el-ağız aktiviteleri nedeniyle çocuklarda iç mekan tozunun solunması ile çeşitli maruziyetlerin yaşanması ihtimali daha fazladır. Literatürde iç mekan tozları aracılığıyla organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyeti gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bu durumun tiroid disfonksiyonlarıyla ilişkisinin incelenmesi açısından çalışmamız bu değerlendirmeyi yapan ilk çalışmalardan biri olacaktır. Toplumumuzda pek çoğunda nedeni bilinmemesine karşın görülme sıklığı giderek artan tiroid hastalıklarında, fosforlu alev geciktiricilerin rolünün olup olmadığına dair bilimsel zeminlerin hazırlanmasına ve bu hastalıkların sıklığının azaltılmasına katkıda bulunulması, diğer bir amacı oluşturmaktadır.

- Genel olarak fosforlu alev geciktiricilere insan maruziyeti hakkında oldukça az bilgi mevcut olmasının yanı sıra Türkiye’de alev geciktiricilere gerek yetişkinlerde, gerekse çocuklar veya hasta gruplarında maruz kalmanın boyutlarının karakterize edildiği herhangi bir çalışma veya sonuç bulunmamaktadır. Çalışmanın ikincil amacı; çocuklarda gerek beslenmeleri nedeniyle gerekse yaşam şartları nedeniyle maruz kaldıkları çeşitli fosforlu alev geciktiricilerin düzeylerinin belirlenmesidir. Son yıllarda organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyete bağlı başta obezite ve üreme sağlığı problemleri olmak üzere, çok sayıda sağlık riskinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Çocukluk dönemi gibi kritik bir periyotta bu bileşiğe maruz kalınması ileri yaşlarda bu bileşiğe maruziyetten kaynaklanacak sağlık riskleri için zemin hazırlayacağından, bu bileşiğe çocukluk çağındaki maruziyetin boyutlarının belirlenmesi gerek birey sağlığı gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

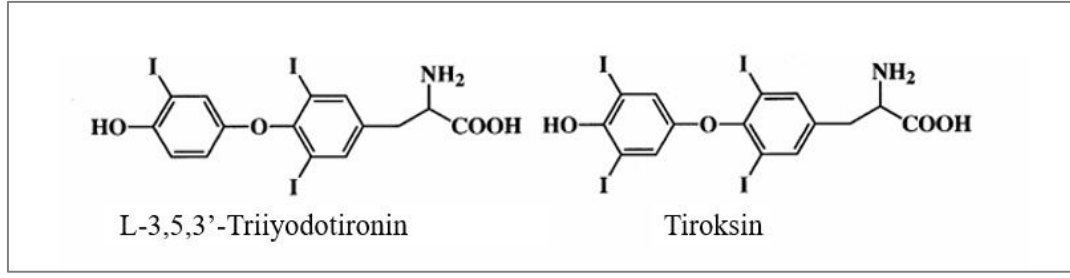
2.1. Tiroid Sistem

2.1.1. Tiroid bezi

Tiroid bezi boynun orta kısmında yer alan ve birbirine isthmus ile bağlı olan iki lobtan oluşmaktadır. Bazı durumlarda isthmustan hyoid kemiğine doğru çıkan piramidal lob yapıya katılmaktadır (Petranović Ovčariček, Görges, ve Giovanella, 2024). Tiroid hormonlarının sentezi tiroid bezinde gerçekleşmektedir, ek olarak birkaç hafta boyunca kullanılacak olan tiroid hormonları tiroid bezinde depolanabilmektedir (Carvalho ve Dupuy, 2017; Gilbert, O'Shaughnessy, ve Axelstad, 2020). Tiroidin görevlerini normal şekilde yerine getirmesi hem mental hem fizyolojik sağlık yönünden önemli bir role sahiptir (Boas, Feldt-Rasmussen, ve Main, 2012).

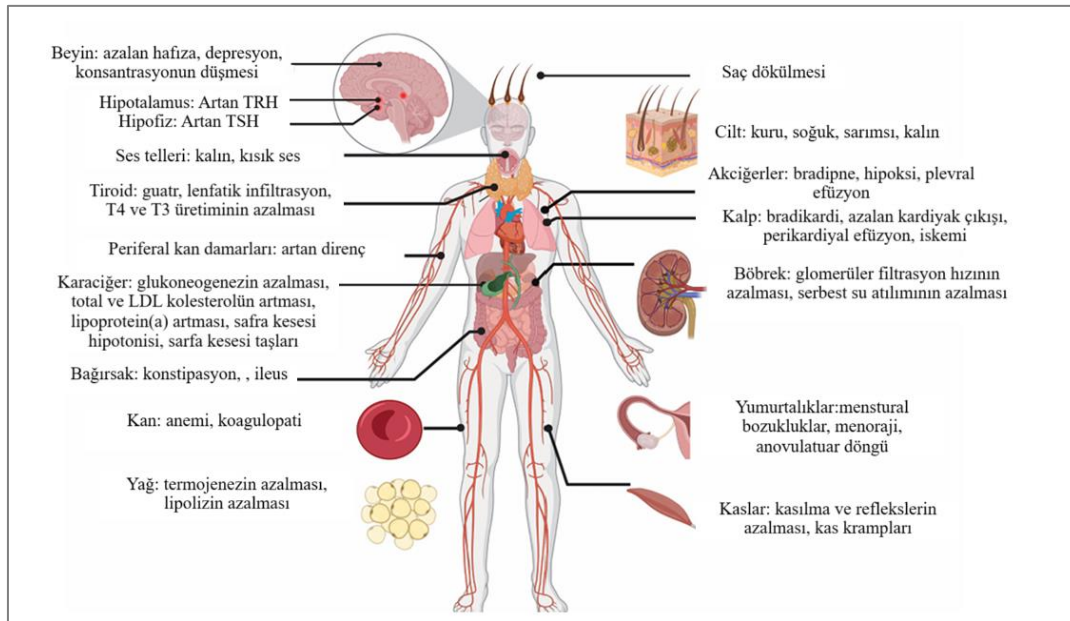
2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fonksiyonları

Foliküllerden oluşan tiroid bezinde, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında iyotu hücre içine hapseden sodyum/iyot simporter bulunmaktadır (C. H. Baker ve Morris, 2004; Dohán ve diğerleri., 2003). Bu glikoprotein aracılığıyla Na^+/K^+ ATPaz pompası iyot taşınımını gerçekleştirmektedir (Silveira ve Kopp, 2015). İyot tiroid peroksidaz tarafından oksitlenmekte ve tiroide özgü bir glikoprotein olan tiroglobulin içerisinde tirozil kalıntılarına dönüşerek, moniodotirozin ve diiodotirozinlerin üretimine olanak sağlamaktadır (Citterio, Targovnik, ve Arvan, 2019). Tiroid peroksidazın katalizör görevi görmesi ile bir araya gelen bir moniodotirozin ve bir diiodotirozin triiodotironin yani T_3 oluşturmakta, bir araya gelen iki diiodotirozin ise tiroksin yani T_4 (Şekil 2.1) oluşturmaktadır (Dohán ve diğerleri., 2003). Söz konusu hormonlar iki ana tiroid hormonudur ve bu hormonların sentezi, ek olarak iyot alımı tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından düzenlenmektedir (Chaker, Cooper, Walsh, ve Peeters, 2024). Bu hormonlar tiroid bezinden endositoz, iyotlanmış tiroglobulin proteolizi ve tiroid hormonlarının bazolateral membrandan transporterlar ile taşınımı basamakları ile salınmaktadır, hedef dokulara ulaştırılmalarında ise tiroid hormon bağlayıcı globulin, transtiretin veya albümin görev almaktadır (Carvalho ve Dupuy, 2017; Petranović Ovčariček ve diğerleri., 2024).



Şekil 2.1. Tiroid hormonlarının kimyasal yapıları (Kitamura, Jinno, Ohta, Kuroki, ve Fujimoto, 2002)

T4 hormonunun biyolojik aktivitesi sınırlıdır. Prohormon olarak görev alan T4 hedef dokularda biyolojik olarak aktif form olan T3'e dönüştürülür. Bu süreç intraselüler deiyodinasyon ile gerçekleştirilmektedir (Chaker ve diğerleri., 2024). Hormonlar arasındaki bu dönüşüm özellikle karaciğer ve böbreklerde gerçekleşmektedir (Carvalho ve Dupuy, 2017). Söz konusu hormonlara ait sinyal yolağının düzenlenmesinde tiroid hormon reseptörlerinin ekspresyonları ve transporter molekülleri önemli rol oynamaktadır (Valerio Renzelli ve diğerleri., 2023) Tiroid hormonlarının fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda beynin normal gelişimi, büyüme ve gelişme, metabolizmanın düzenlenmesi açısından büyük önem taşıdıkları görülmektedir (Mughal, Fini, ve Demeneix, 2018; Taylor ve diğerleri., 2018).



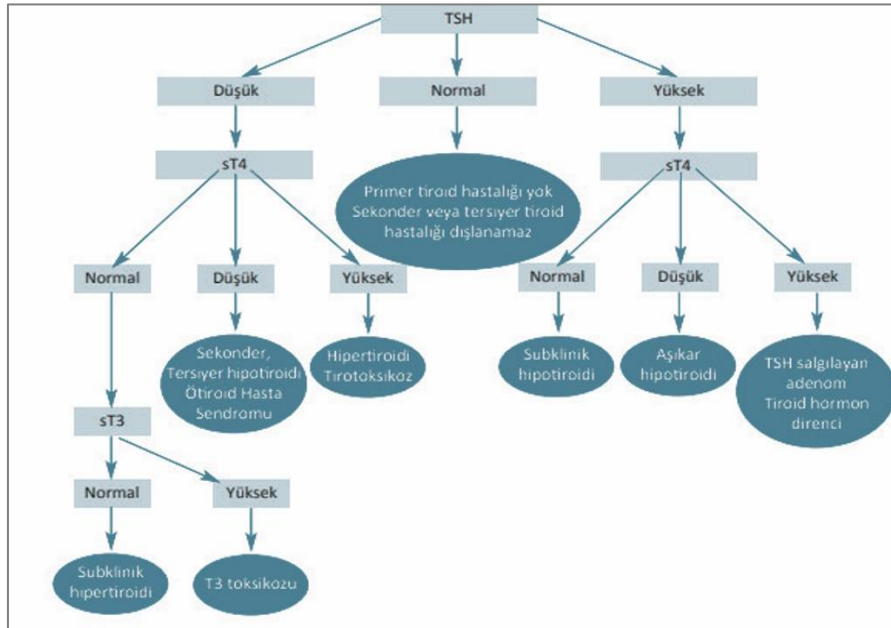
Şekil 2.2. Tiroid hormon eksikliğinin belirtileri ve semptomları (Klubo-Gwiedzinska ve Wartofsky, 2022)

Fizyolojik süreçlerde büyük önem taşıyan tiroid hormonları (Şekil 2.2) kemik yenilenmesi, kardiyak fonksiyonlar, metabolizmanın düzenlenmesinin yanı sıra mental sağlıkta da önemli rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının fetal beyin gelişiminde etkili olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hormonların eksiklikleri durumunda sinir sistemi bozuklukları meydana gelmektedir (Boas ve diğerleri., 2012).

2.2. Tiroid Hastalıkları

2.2.1. Tiroid disfonksiyonu

Tiroid disfonksiyonları (Şekil 2.3) popülasyon genelinde yaygın rastlanılan bir endokrin bozukluğudur. Prevalansının %10-15 arasında olduğu bildirilmiştir (Martínez-Montoro, Doulatram-Gamgaram, Olveira, Valdés, ve Fernández-García, 2023). Özellikle çocuk sağlığı göz önünde bulundurulduğunda tiroid hormonları normal gelişim ve büyüme süreci açısından büyük önem taşımaktadır. Tiroid disfonksiyonu çocuklarda çok çeşitli parametreleri etkileyebilmektedir. Bunlar arasında enerji seviyeleri, boy, kilo, karaciğer ve kardiyak fonksiyonlar, defekasyon bulunmaktadır. Ayrıca çocuğun gün içindeki iyilik hali ve hayat kalitesi de etkilenmektedir (van der Leij ve diğerleri., 2023).



Şekil 2.3. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2025)

Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi görülen hastalarda hormon konsantrasyonları incelendiğinde TSH seviyeleri yüksek, serbest T4 seviyeleri ise normal değerlerde seyretmektedir. Genel popülasyonda subklinik hipotiroidi prevalansı %4-9 olarak öngörülmektedir (Canaris, Manowitz, Mayor, ve Ridgway, 2000; Valdés ve diğerleri., 2017). Overt primer hipotiroidi ise serum TSH seviyelerinin yükselmesi ve serum serbest T4 seviyelerinin düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonda overt primer hipotiroidi prevalansı % 0,3 olarak tahmin edilmektedir(Martínez-Montoro ve diğerleri., 2023). Hipotiroidi nedenleri Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Hipotiroidi nedenleri (Taylor ve diğerleri., 2018)

Primer Nedenler
Kronik otoimmün cevap (Hashimoto tiroidit)
İyot durumu
İyatrojenik
Genetik
İlaçlarla indüklenen
Geçici tiroidit
Tiroid infiltrasyonu
Sekonder Nedenler
Hipotalamik bozukluklar/disfonksiyonlar
Hipofiz disfonksiyonu
TSH veya tirotropin salgı hormonuna direnç
İlaçlarla indüklenen
Tiroid Dışı Nedenler
Verimli hipotiroidi
Genetik mutasyonlar sonucu dokuya özgü olarak

Hipertiroidi ve tirotoksikoz

Subklinik hipertiroidide TSH’nın düşük seviyede, serbest T4 ve T3 ise normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir (Chaker ve diğerleri., 2024). Çok çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkili olabileceği bildirilen overt hipertiroidinin görülmesi durumunda ise TSH seviyelerinin düşük serbest T4 veya total veya serbest T3 seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmektedir (Chaker ve diğerleri., 2024; Martínez-Montoro ve diğerleri., 2023). Söz konusu sağlık sorunlarının farklı organ sistemlerine yönelik olduğu görülmektedir ve örnekler arasında

kardiyovasküler hastalıklar, kemiklerde kırılabilirlik, kognitif bozukluklar ve mortalite artışı yer almaktadır (De Leo, Lee, ve Braverman, 2016).

Tiroid hastalıklarının epidemiyolojisi popülasyonların iyot seviyeleri ile büyük ölçüde ilişkilidir (Laurberg ve diğerleri., 2010; Taylor ve diğerleri., 2018). İyot seviyeleri yeterli olan bölgelerde overt veya subklinik hipertiroid tabloları popülasyonda yaklaşık %0.5 oranında görülmektedir ve vakalar içerisinde Graves hastalığının ön plana çıktığı belirtilmektedir (Garmendia Madariaga, Santos Palacios, Guillén-Grima, ve Galofré, 2014; Hollowell ve diğerleri., 2002; Nyström, Jansson, ve Berg, 2013). Bunun yanı sıra toksik multinodular guatr ve otonom fonksiyonlu tiroid adenoma da hipertiroidiye yol açan durumlar arasında bulunmaktadır. Diğer nedenlere göre daha az rastlanılan etkenler ise tiroidit, hipofiz TSH salgılayan adenoma ve ilaçlarla indüklenen hipertiroididir (Taylor ve diğerleri., 2018). İyot eksikliği olan bölgelerde ise hipertiroid prevalansı daha yüksektir yaklaşık %10-15 oranlarına kadar yükselir. Bu koşulda toksik nodular guatr vakalarının Graves hastalığından daha yaygın olduğu belirtilmektedir (Chaker ve diğerleri., 2024). Hipertiroidi nedenleri Çizelge 2.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 2.2. Hipertiroidi nedenleri (Taylor ve diğerleri., 2018)

Primer Nedenler
TSH reseptör antikorları ve aşırı insan koryonik gonadotropin salgılanmasına bağlı olarak uyarımın artması
Otonom tiroid fonksiyonu: toksik nodüler guatr, tek toksik nodül ve aileden gelen otoimmün olmayan hipertiroidi
Depolanan tiroid hormonlarının aşırı salınımı: otoimmün, enfeksiyona bağlı, farmakolojik veya radyasyon
Aşırı iyot maruziyeti
Sekonder Nedenler
Düzensiz TSH salınımı
Tiroid Dışı Nedenler
Tiroid hormonunun aşırı alımı
Ektopik tiroid hormon sentezi

Otoimmün tiroid hastalıkları

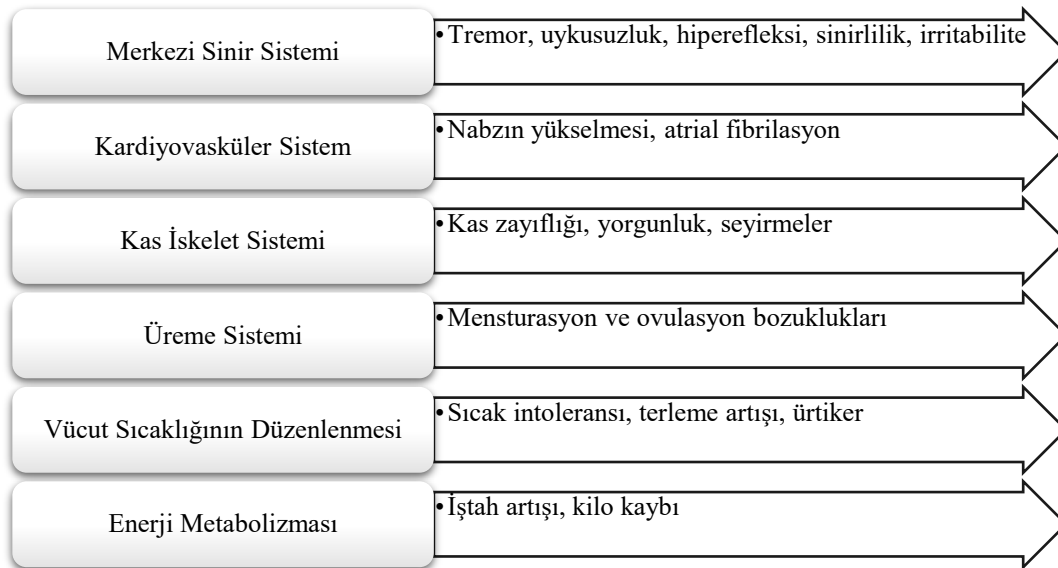
Otoimmün tiroid hastalıkları terimi geniş bir spektrumu ifade etmektedir. Bu spektrum tiroid antijenlerini hedef alan antikorlardan başlayıp subklinik ve overt tiroid hastalıklarına kadar değişen sağlık sorunlarını kapsamaktadır (Tomer, 2014). Söz konusu hastalıkların kadınlardaki prevalansı daha yüksek seyretmekle beraber toplumun yaklaşık %2-5’ini etkilediği belirtilmektedir. Bu grup içerisinde en yaygın rastlanılan patolojiler Graves

hastalığı ve otoimmün tiroidittir, bu hastalıklar hipertiroid ve hipotiroidin ana nedenlerini oluşturmaktadır (Petranović Ovčariček ve diğerleri., 2024).

Otoimmün tiroid hastalıkları iyot fazlalığı olan popülasyonlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Ancak başka birçok risk faktörünün varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörler arasında genetik, etnik, duyarlılık, cinsiyet, sigara, alkol, diğer otoimmün hastalıklar, sendromlar, bazı terapötik ilaçlar bulunmaktadır (Taylor ve diğerleri., 2018).

Otoimmün tirotoksikozis

Tirotoksikoz yüksek tiroid hormon seviyelerini ifade etmektedir. Tirotoksikozis artan morbidite, mortalite ve yüksek osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir (Petranović Ovčariček ve diğerleri., 2024). Tirotoksikozun ortaya çıkış nedenleri hipertiroidi ile ilişkili veya ilişkisiz olabilmektedir. Hipertiroidi ile ilişkili olması durumunda tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması artmaktadır. Hipertiroidi ile ilişkili olmaması durumunda depolanmış olan hormonlar tiroid bezinden veya ekstratiroidal kaynaklardan salınmaktadır. Tirotoksikoz nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik nodüler guatr ve tiroidit sıklıkla gözlenmektedir (Chaker ve diğerleri., 2024). Tirotoksikozisin yaygın görülen semptomları Şekil 2.4'te gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Tirotoksikozisin yaygın görülen semptomları (Petranović Ovčariček ve diğerleri., 2024)

Graves hastalığı

Hipertiroidi ve diffüz guatr ile karakterize olan Graves hastalığının patojenezi henüz tam olarak çözülememiştir. Hastalıkta görülmesi muhtemel semptomlar arasında oftalmopati, pretibial miksödem ve tiroid akropaçi bulunabilmektedir. Graves Hastalığında TSH reseptörlerinin otoreaktif TSH reseptör antikorlarıyla düzensiz uyarımı hastalıkta büyük önem taşımaktadır (Taylor ve diğerleri., 2018).

Hashimoto tiroidit

Hashimoto tiroiditi (HT) genetik duyarlılık, çevresel faktörlerin X kromozom aktivasyonunu etkilemesi, mikrobiyom kompozisyonu gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Bu otoimmün hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır ve insidansının her 1000 kişide 0.3-1.5 vaka olduğu öngörülmektedir(Klubo-Gwiedzinska ve Wartofsky, 2022). Yaş, diğer otoimmün hastalıkların varlığı da prevalansta etkili olmaktadır (Ralli ve diğerleri., 2020; R. H. Song ve diğerleri., 2019). HT tablosunda T hücrelerinin tiroid bezine doğrudan atak yaptığı gözlenmektedir. Bu durum çeşitli histolojik bulgular oluşturmaktadır. Bunlar lenfoplazmasitik infiltrasyon, fibrozis, lenfatik foliküler formasyon ve parenkimal atrofidir. HT hastalarının klinik bulguları arasında:

- Tirotoksikoz
- Ötiroidi
- Hipotiroidi bulunmaktadır (Klubo-Gwiedzinska ve Wartofsky, 2022).

2.2.2. Tiroid kanseri

Küresel anlamda insidansı giderek artan tiroid kanseri en yaygın rastlanılan endokrin malignitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Farklılaşan tiroid kanserleri foliküler hücrelerden meydana gelen tiroid neoplazmlarını ifade etmektedir. Bu kapsamda yer alan hastalıklar arasında papiller tiroid kanseri, foliküler tiroid kanseri ve Hurthle hücre kanseri bulunmaktadır. Farklılaşan tiroid kanserinden papiller tiroid kanseri artan insidansı ile öne çıkmaktadır. Tiroid kanserleri açısından önem taşıyan risk faktörleri arasında aile öyküsü, cinsiyet, obezite, sigara kullanımı, ionize edici radyasyon gibi faktörlerin yanı sıra alev geciktirici maruziyetlerinin de etkili olabileceği belirtilmektedir (Seib ve Sosa, 2019).

2.3. Endokrin Bozucular

Endokrin sistemin yapısı temel olarak hormon salgılayan bezlerden, hormonlardan ve reseptörlerden oluşmaktadır (La Merrill ve diğerleri., 2020; Tijani, Fatoba, Babajide, ve Petrik, 2016). Fizyolojik aktivitelerin düzenlenmesinde rol oynayan endokrin sistemde yer alan bezler hormonları üretmekte ve üretilen hormonlar kan akışı aracılığı ile dolaşıma katılmaktadır (Tijani ve diğerleri., 2016). Hormonlar pikogram düzeyinde çok düşük dozlarda dahi organizmada fizyolojik fonksiyonların ve homeostazın düzenlenmesini sağlayan endojen maddeler olarak tanımlanabilmektedir (Çok, 2023, 1-36). Söz konusu hormonlar hedefteki reseptörlerle etkileşerek organizmadaki birçok fonksiyonun düzenlenmesini sağlar (La Merrill ve diğerleri., 2020). Diğer bir ifadeyle endokrin sistem, birbirleriyle ve vücudun geri kalanıyla haberleşen birçok etkileşimli dokudan oluşan bir sistemdir ve bu iletişimin gerçekleşmesinde hormonlar anahtar rol oynamaktadır (Kabir, Rahman, ve Rahman, 2015). Bu sistem, erken gelişim süreçlerinden başlayarak, yetişkinlikteki doku ve organ işlevlerinin kontrolüne kadar birçok süreci düzenlemekten sorumludur ve etkili olduğu fizyolojik süreçler arasında büyüme ve gelişme, metabolizma, vücut ağırlığı, üreme yer almaktadır (Kabir ve diğerleri., 2015; La Merrill ve diğerleri., 2020).

Daha önce konu edildiği gibi, endokrin sistem birçok sağlık fonksiyonu açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda insanların EBK'lara maruziyeti yol açabilecekleri olası sağlık etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir (Kumar ve diğerleri., 2020). Geçmişten günümüze üretimi giderek artan kimyasallar modern hayatta kolaylık sağlamaktadır ancak bu kimyasalların çevre ve insan sağlığı üzerine etkileri olabilmektedir. Çok sayıda kimyasaldan yaklaşık 1000 tane bileşiğin endokrin sistemi etkileyebileceği düşünülmektedir (Yılmaz, Terekeci, Sandal, ve Kelestimur, 2020). Bu bileşikler literatürde endokrin bozucu bileşikler, endokrin bozucu kimyasallar, endokrin bozucular veya endokrin modülatörler gibi çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir (Tijani ve diğerleri., 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2013 yılında yapılan tanıma göre “organizmanın bütününde, yavrularında veya alt popülasyonlarında endokrin sistem fonksiyonlarını değiştiren ve buna bağlı olarak advers sağlık etkileri oluşturan ekzojen bileşikler veya karışımlar” endokrin bozucu olarak adlandırılmaktadır (WHO, 2013). Avrupa Birliği Komisyonu endokrin bozucuların tanımlanması için endokrin aktivite göstermesi ve söz

konusu aktivitenin patolojik veya zararlı olması gerektiğini, maruz kalınan madde ve maruz kalan canlının endokrin aktivitesi arasında neden sonuç ilişkisi bulunması gerektiğini önermektedir (EFSA, 2013; Slama ve diğerleri., 2016). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından yapılan tanımda ise endokrin bozucu maddeler “homeostaz, üreme, gelişim ve/veya davranışların sağlanmasından sorumlu olan vücutta bulunan doğal hormonların sentez, salgılanma, transport, bağlanma veya eliminasyonuna müdahale eden ajanlar” olarak belirtilmiştir (EPA, 2002). Literatürde de endokrin bozucular endojen hormonların, sentezi, salgılanması, transportu, bağlanması, aktivitesi ve eliminasyonu ile, daha kısa bir ifadeyle “hormon aktivitelerinin herhangi bir aşaması ile etkileşen eksojen kimyasallar veya karışımlar” olarak tanımlanmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri., 2009; Gore ve diğerleri., 2015; Zoeller ve diğerleri., 2012). Endokrin bozucular canlı organizmada doğal olarak bulunan hormonların davranışlarını taklit ederek endokrin sistem üzerine etki eden bileşiklerdir ve insan aktiviteleri sonucu çevreye yayılarak insan sağlığı üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkarmaktadır (Kiess, Häussler, ve Vogel, 2021; Martín-Pozo, Gómez-Regalado, Moscoso-Ruiz, ve Zafra-Gómez, 2021). Endokrin bozucuların özellikleri Çizelge 2.3’te yer almaktadır.

Çizelge 2.3. Endokrin bozucuların özellikleri (La Merrill ve diğerleri., 2020)

Endokrin bozucuların özellikleri	
1	Hormon reseptörleriyle etkileşim ve aktivasyon
2	Hormon reseptörlerini antagonize etme
3	Hormon reseptör ekspresyonunu değiştirme
4	Hücrelerdeki sinyal iletiminin değiştirilmesi
5	Hormonların sentezlerinde, transportunda, dağılımında, dolaşımında, metabolizmasında veya klerensinde değişikliklere neden olma
6	Epigenetik değişiklikler
7	Hormon üreten veya hormonlara tepki veren hücrelerin yazgısını değiştirmek

Çok geniş bir spektrumda ve çok sayıda farklı kimyasal yapıdan oluşan heterojen bir bileşik grubu olan endokrin bozucular literatürde çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Endokrin bozucular temel olarak iki kategori halinde incelenebilir. Bunlar:

- Doğal endokrin bozucular (örn: fitoöstrojenler)
- Antropojenik endokrin bozuculardır (örn: pestisitler) (Çok, 2023, 1-36).

Bu ayrımın yanı sıra endokrin bozucuların orijinleri göz önünde bulundurulduğunda ise aşağıdaki şekilde kategorize edilmeleri mümkündür:

- Endüstriyel (örn: dioksin),
- Tarımsal (örn: pestisitler),
- Evsel (örn: ftalatlar),
- Farmasötik (örn: parabenler) (De Coster ve van Larebeke, 2012; Kabir ve diğerleri., 2015; Monneret, 2017).

Ancak, yukarıda belirtilen sınıflandırmalardan farklı olarak endokrin bozucuları Çizelge 2.4. de belirtildiği gibi de sınıflandırmak mümkündür.

Çizelge 2.4. Endokrin bozucuların sınıflandırılması (Çok, 2021,11-18)

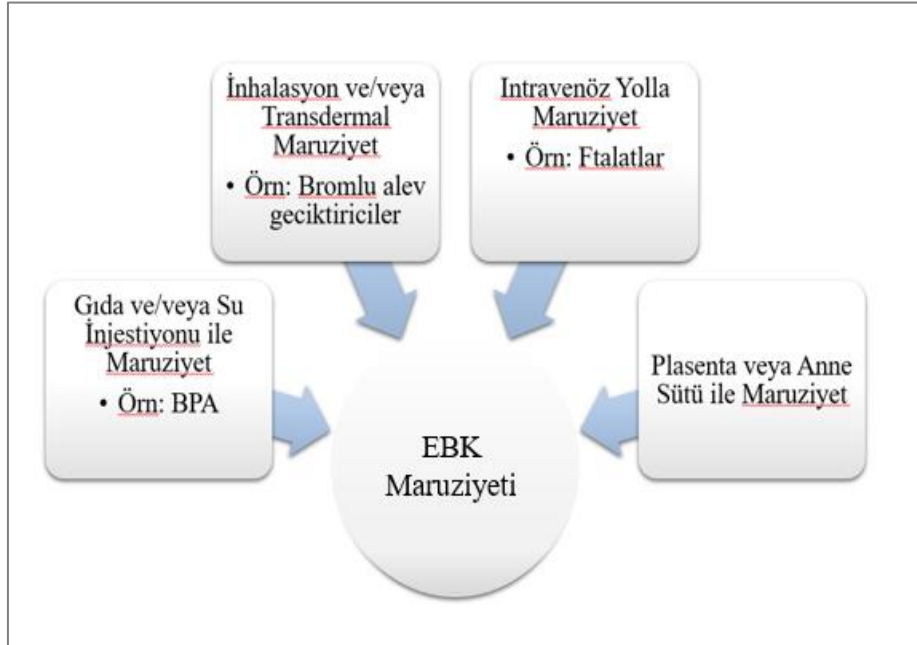
Sınıf	Spesifik EBK Örneği
Kalıcı ve biyoakümülayon özellikli halojenlenmiş kimyasallar	
Kalıcı Organik Kirleticiler (KOKlar) (Stockholm Konvansiyonu)	PCDDs/PCDFs, PCBs, HCB, PFOS, PBDEler, PBBler, Klordan, Mirex, Toksafen, DDT/DDE, Lindan, Endosulfan
Diğer Kalıcı ve Biyoakümülayon Özellikli Kimyasallar	HBCDD, SCCP, PFCAs (Örn:PFOA), Oktaklorostiren, PCB metlisülfonlar
Daha az kalıcı ve biyoakümülayon özelliği olan kimyasallar	
Malzeme ve Ürünlerdeki Plastikleştiriciler ve Diğer Katkılar	Ftalat esterleri (DEHP, BBP, DBP,DiNP), Trifenil fosfat, Bis (2-etilheksil) adipat,n-Butilbenzen, Triklorokarban, Butillenmiş hidroksianisol
Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar	Benzo(a)piren, Benzo(a)antrasen, piren, Antrasen
Halojenlenmiş Fenolik Kimyasallar	2,4-Diklorofenol, Pentaklorofenol, Hidroksi PCB'ler, Hidroksi-PBDE'ler, Tetrabromobisfenol A, 2,4,6-Tribromofenol, Triklosan
Halojenli olmayan Fenolik Kimyasallar	Bisfenol A, Bisfenol F, Bisfenol S, Nonilfenol, Oktilfenol, Resorsinol
Pestisitler, farmasötikler, kişisel bakım ürünü bileşenleri	
Mevcut Kullanımdaki Pestisitler	2,4-D, Atrazin, Karbaril, Malathion, Mankozeb, Linuron Prokloraz, Vinklozolin, Prosimidon, Klorpirifos, Fenitroton
Farmasötikler, Büyüme Destekleyiciler ve Kişisel Bakım Ürünü Bileşenleri	Endokrin etkili(Dietilstilbestrol, Ethinilestradiol, Tamoxifen, Levonorgestrel), Seçici serotonin reuptake inhibitörleri(örn:fluoksetin), Flutamid, 4-Metilbenziliden kafur, Oktıl-metoksi sinnamat, Parabenler, Siklik metil siklosanlar (D4, D5, D6), Galaksolid, 3-benziliden kafur
Diğer kimyasallar	
Metaller ve Organometalik Kimyasallar	Arsenik, Kadmiyum, Kurşun, Cıva, Metilcıva, Tributılkalay, Trifenılkalay
Doğal Hormonlar	17β- Östradiol, Estron, Testosteron
Fitoöstrojenler	İsoflavonlar(Örn: Genistein, Daidzein), Koumestanlar (Örn: Koumestrol), Mikotoksinler (Zearalenon), Prefenilflavanoidler (Örn:8-prenilnaringenin)

2.4. Endokrin Bozuculara Maruziyet Yolları

Kimyasal bileşikler her gün kullandığımız ya da bulunduğumuz ortamlarda varolan pek çok üründe karşımıza çıkmaktadır. Mutfaklarda gıdalar, gıda ambalajları ve saklama kapları, gıda katkı maddeleri, plastik şişeler; kişisel bakım ürünleri güneş kremleri, kozmetikler, diş macunları; temizlik malzemelerinden deterjanlar; çocuk oyuncakları; tıbbi madde ve malzemeler; kıyafetler; bunların yanı sıra elektronik atıklar, alev geciktiriciler, pestisitler, fungusitler, inşaat malzemeleri, plastikleştiriciler, kanalizasyon atıkları potansiyel maruziyet kaynaklarına örnek gösterilebilir (Giulivo, Lopez de Alda, Capri, ve Barceló, 2016; Kumar ve diğerleri., 2020; Tijani ve diğerleri., 2016; Yilmaz ve diğerleri., 2020). Örnekleri arasında BPA, organoklorinler, polibromlu alev geciktiriciler, alkilfenoller ve ftalatların yer aldığı endokrin bozucuların metabolik hastalıklar, sinir sistemi ve üreme sistemi bozuklukları ve kanserler gibi birçok hastalıkta risk oluşturabileceği öne sürülmektedir (Ahn ve Jeung, 2023).

Gündelik hayatımızda sıklıkla kullandığımız birçok üründe bulunan endokrin bozuculara maruziyet in utero dönemden başlayarak bütün yaşamımız boyunca etkisini göstermektedir (Giulivo ve diğerleri., 2016). Birçok kimyasal maruziyetinde geçerli olduğu üzere canlıların endokrin bozuculara maruz kalmasında olası yollar (Şekil 2.5.) oral yol, inhalasyon, transdermal maruziyet, plasental veya anne sütü kaynaklı transfer olarak karşımıza çıkmaktadır, bunlara ek olarak intravenöz yol da (iv ilaç/serum kullanımı) bir maruziyet kaynağı oluşturabilmektedir (Lauretta, Sansone, Sansone, Romanelli, ve Appetecchia, 2019). Gıda yoluyla bu bileşiklerin organizmaya alımı majör maruziyet yolu olarak görülmektedir (Nadal ve Domingo, 2013). Besin zincirine girebilen ve canlılarda biyoakkümüle olabilen EBK'ların, besin zincirinin üst basamaklarına çıkıldıkça biyoakkümüleasyon ve biyomagnifikasyona bağlı olarak yüksek yapılı canlılara ve insanlara ulaşabilmesi ve artan konsantrasyonlarda bulunabilmesi söz konusudur (Balaguer, Delfosse, Grimaldi, ve Bourguet, 2017; X. Zhang ve Ho, 2011). Söz konusu bileşikler çoğunlukla yüksek derecede lipofilik profile sahip kimyasal yapılardan oluşmaktadır, bu özellikleri bileşiklerin adipoz dokuda birikebilmelerine neden olmaktadır, bunun yanı sıra yarı ömürlerinin uzun olduğu belirtilmektedir (Gore ve diğerleri., 2015). Inhalasyon yolu da uçucu veya yarı uçucu bileşiklere maruziyet açısından önem taşımaktadır (Nadal ve Domingo, 2013). Her ne kadar maruziyetin içindeki payı küçük olsa da yağda çözünebilen kalıcı organik kirleticilerin maruziyeti transdermal yolla da gerçekleşebilmektedir (Carpenter, 2006; Nadal ve

Domingo, 2013). Ek olarak endokrin bozucular transplasental veya anne sütü ile çevresel maruziyetlere çok duyarlı olan fetus ve çocuklara geçebilmektedir. Sonuçlarının ise ileriki yaşlara kadar belirlenememesi mümkündür (Kumar ve diğerleri., 2020).



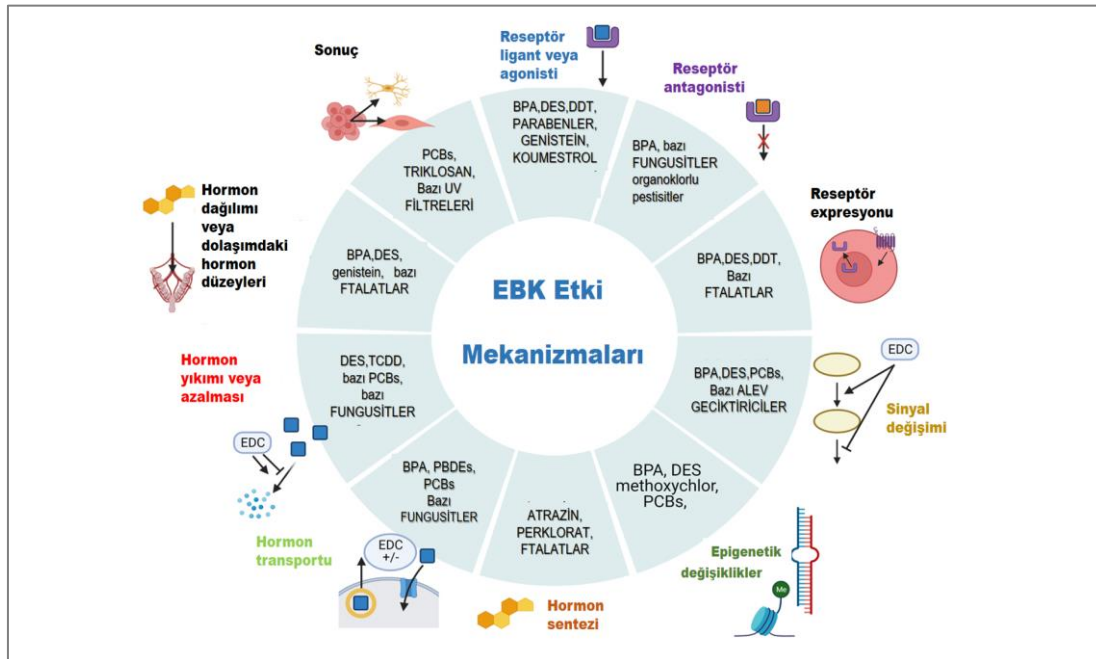
Şekil 2.5. EBK'lara olası maruziyet yolları (Kabir ve diğerleri., 2015)

2.5. Endokrin Bozucuların Sağlık Etkileri

Çok sayıda bileşiğe hayat boyu maruziyet kümülatif, additif ve/veya sinerjistik etkilere neden olabilmektedir. Birçok endokrin bozucunun oluşturdukları etkiler oldukça kompleksdir, bu durum üzerinde etkili olan çeşitli parametreler bulunmaktadır. Öncelikle endokrin bozucuların doz-cevap ilişkisi karmaşıktır (Lauretta ve diğerleri., 2019). Söz konusu bileşikler klasik toksinlerden düşük doz etkileriyle, non-monotonik doz-cevap ilişkisiyle ve transjenerasyonel etkileriyle ayrılmaktadır (Kumar ve diğerleri., 2020). Değişen konsantrasyonlarda farklı etkiler oluşturabilmektedirler (Lauretta ve diğerleri., 2019). Endokrin bozucular çevrede çok düşük seviyelerde bulunabilmelerine karşın insanlarda çeşitli organ sistemlerini kapsayan sağlık sorunlarında rol oynamaktadır, bunun yanı sıra obezite, diyabet gibi çeşitli kronik hastalıkların başlangıçları çevresel toksikantlara uzun süreli ve düşük dozlu maruziyetlerle ivmelenabilmektedir (Giulivo ve diğerleri., 2016; Gore ve diğerleri., 2015). Ayrıca yukarıda belirtildiği üzere endokrin bozuculara gelişim döneminde maruz kalınması ile bireyin kendinde oluşan hasar dışında transjenerasyonel etkiler de gözlenebilir. Ek olarak maruziyet zamanı ve maruziyet süresi de ortaya çıkan

etkiler açısından önem taşımaktadır (Lauretta ve diğerleri., 2019; Vandenberg ve diğerleri., 2012). Günümüzde insan patofizyolojisinde endokrin bozucuların rolü giderek daha fazla dikkat çekmektedir ve artan çalışmalar EBK'larla ilgili yeni roller ve etkiler öne sürmektedir (Lauretta ve diğerleri., 2019).

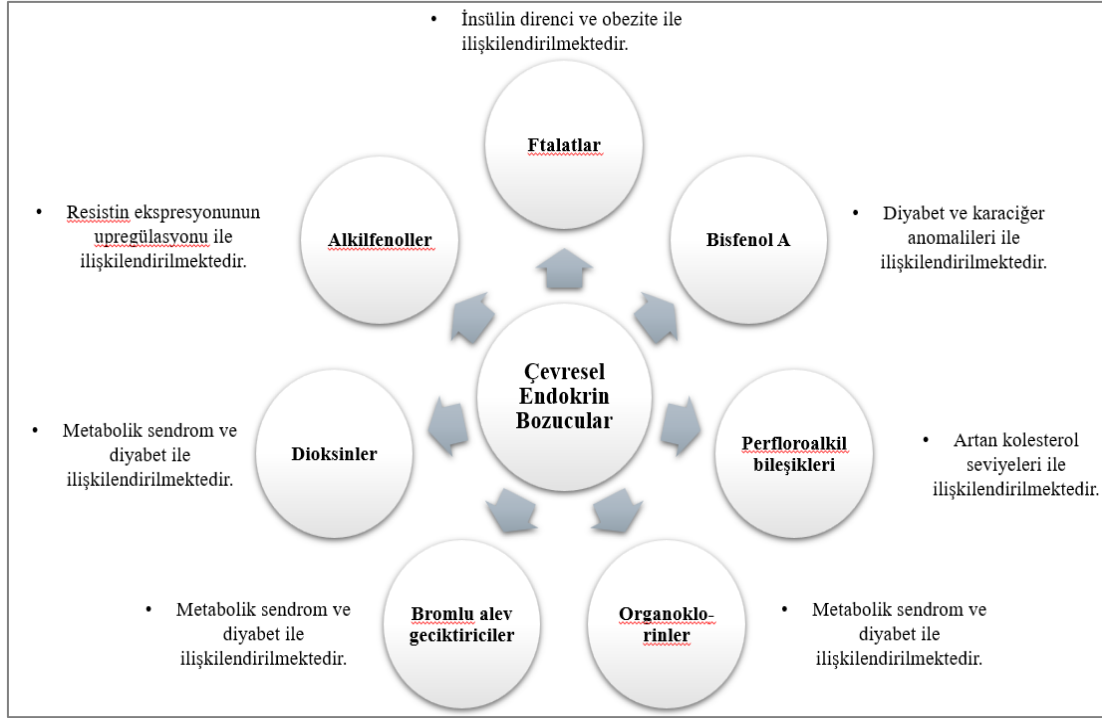
EBK'ların bileşiklerinin en bilinen etki mekanizması olarak endokrin nükleer reseptörlere bağlanabilmeleri gösterilmektedir. EBK'lar bağlanabilecekleri ve endojen hormonları taklit edebilecekleri reseptörler arasında androjen reseptörleri, östrojen reseptörleri, progesteron reseptörleri aril hidrokarbon reseptörleri, pregnan X reseptör, glukokortikoid reseptör, tiroid hormon reseptör, retinoid reseptör, östrojen bağlantılı reseptör, yapısal androstan reseptör bulunmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri., 2009; Lauretta ve diğerleri., 2019). Endokrin bozucular total, kısmi agonistler ya da antagonistler olarak etki gösterebilmektedir (De Coster ve van Larebeke, 2012; Gore ve diğerleri., 2015; Mnif ve diğerleri., 2011; Schug, Janesick, Blumberg, ve Heindel, 2011) (Şekil 2.6.). Bunun yanı sıra bir maddenin reseptörün bazı izoformlarını aktive ederken diğer izoformlarını antagonist etki ettiği durumlarda gerçekleşebilmektedir (Lubrano ve diğerleri., 2013). İlerleyen zamanda yapılan araştırmalar mekanizmanın çok daha ayrıntılı olduğunu öne sürmektedir (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri., 2009).



Şekil 2.6. EBK'ların etki mekanizmaları ve örnek kimyasallar (Patisaul, 2021)

Bölüm 2.3’de belirtildiği gibi endokrin bozucular hormonların sentez, transport, biyotransformasyon ve eliminasyonu basamaklarıyla etkileşebilmektedir (Zoeller ve diğerleri., 2012). Hormonlarla benzerlik göstererek endokrin sistem işleyişinde değişikliklere yol açan bu bileşiklerin olası etki mekanizmaları arasında endojen hormonları taklit etmek, hormon reseptörlerine bağlanarak ilgili endojen hormonun bağlanmasını engellemek veya hormon bağlanmasını değiştirmek, endojen hormonlarla veya reseptörleriyle etkileşmek, hormon reseptörlerinin gelişimini değiştirmek aktiviteleri olduğu belirtilmektedir (Kabir ve diğerleri., 2015; Kumar ve diğerleri., 2020). Ayrıca endokrin bozucular nükleer reseptörlerin yanı sıra steroid biyosentez ve biyotransformasyonunda rol oynayan nonsteroid reseptörler, transkripsiyonel koaktivatörler ve enzimatik yollarla da etkileşebilmektedir (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri., 2009; Diamanti-Kandarakis, Palioura, Kandarakis, ve Koutsilieris, 2010). Ek olarak bu bileşiklerin genlerin aktivitelerinde değişiklik oluşturmaları da söz konusu olabilmektedir (Lopez-Rodriguez ve Franssen, 2021). Endokrin bozuklukların ortaya çıkmasında hormonların çok veya az üretilmesi, bunu yanı sıra hormon aktivitesinin bozulması yer almaktadır (J. Yu, 2014). Yakın geçmişte endokrin bozucularla ilgili öne sürülen bir etki de endoplazmik retikulum stres oluşumunda ve buna bağlı bazı apoptotik etkilerde rol oynamasıdır ancak bu konuda henüz veriler sınırlıdır (Gore ve diğerleri., 2015; Ozkermahli ve diğerleri., 2023). Endokrin sistemde meydana gelen bu hasarlar kardiyovasküler fonksiyon, immün cevaplar, ve glukoz metabolizması vb. vital fizyolojik süreçleri etkileyebilmektedir (Van den Berghe, 2003). Endokrin bozuculara maruziyet çok geniş spektrumda sağlık sorunlarını kapsamaktadır (Deulkar, Singam, ve Jain, 2024). Bunlar arasında üreme sistemi bozuklukları, nörogelişimsel sorunlar, immün fonksiyonlarda bozukluk, kanser, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet gibi çeşitli sağlık sorunlarında rol oynamaktadır (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri., 2009; Kumar ve diğerleri., 2020). Yukarıda belirtilen sağlık sorunlarının yanı sıra kalıcı olmayan endokrin bozucuların böbrek sağlığını da olumsuz etkileyebileceği belirlenmiştir (Kataria, Trasande, ve Trachtman, 2015). Endokrin bozucuların ana hedefleri arasında hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT), hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG), hipotalamus-hipofiz-adrenal aksları bulunmaktadır. Bunun yanı sıra bütün endokrin aksları hedef organ olabilmektedir (Gore ve diğerleri., 2015; Kabir ve diğerleri., 2015). EBK’lara en duyarlı endokrin aksına sahip olan sistemin üreme sistemi olduğu belirtilmektedir (Monneret, 2017). Endokrin bozucularla ilişkilendirilen sağlık etkilerinden biri merkezi sinir sistemi üzerine etki edebilmesidir. Bunun sonucunda hipotalamus ve hipofiz bezinde disfonksiyon oluşması periferik bezlerin aktivitelerini de olumsuz

etkilemektedir ve bu durum çok çeşitli klinik bulgularla ilişkilendirilmelerine yol açmaktadır. Diensefalik sistemi hedefleyen endokrin bozucular nörotransmitter aktivitelerini taklit edebilmekte dolayısıyla merkezi sinir sisteminin işlevselliğinde değişikliklere neden olabilmektedir (Lauretta ve diğerleri., 2019). Endokrin bozucuların nörogelişimsel bozuklukları ile ilgili verilerde bisfenol A (BPA) prenatal maruziyetlerde zayıf sosyal davranışlar ve yüksek anksiyete ile depresif davranışlarla; PBDE'ler, organofosfatlar, perflorlu bileşikler ve poliklorlu bifeniller de (PCB) davranış sorunları, düşük IQ, nörogelişim performansında advers etkiler ile ilişkilendirilmiştir (Bouchard ve diğerleri., 2011; Boucher ve diğerleri., 2014; Braun ve diğerleri., 2011; Braun, Muckle, ve diğerleri., 2017; A. Chen ve diğerleri., 2014; Engel ve diğerleri., 2010; Herbstman ve diğerleri., 2010; Jeddy, Hartman, Taylor, Poteete, ve Kordas, 2017; S. Kim ve diğerleri., 2018; Lim ve diğerleri., 2017). Endokrin bozucuların gelişmekte olan beyni nasıl etkileyebileceğine dair in vivo bulgular ön veri oluşturmaktadır. Bu noktada steroid hormonların ve reseptörlerinin, nöroendokrin sistemin ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığı öne sürülmektedir ancak özellikle öne çıkan olası mekanizmanın tiroid hormon homeostazının bozulması olduğu belirtilmektedir (Gore ve diğerleri., 2015; Mughal ve diğerleri., 2018). Bu homeostaz fetusta beynin normal gelişiminin sağlanmasında anahtar rol oynamaktadır (Mughal ve diğerleri., 2018). Söz konusu kimyasalların ilişkili olduğu öne sürülen bir diğer etki enerji metabolizması homeostazının bozabilmeleridir (Şekil 2.7). Obezogen olarak nitelendirilen kimyasallar adipoz hücrelerin sayı ve boyutlarında değişikliklere yol açmaktadır, erken dönem maruziyetlerde ortaya çıkan bulgulara adipoz doku ve adipositokin üretiminin regülasyonu bozulmakta, bazal metabolizma düşmekte ve iştah düzenlemesi değişmektedir (Lauretta ve diğerleri., 2019).



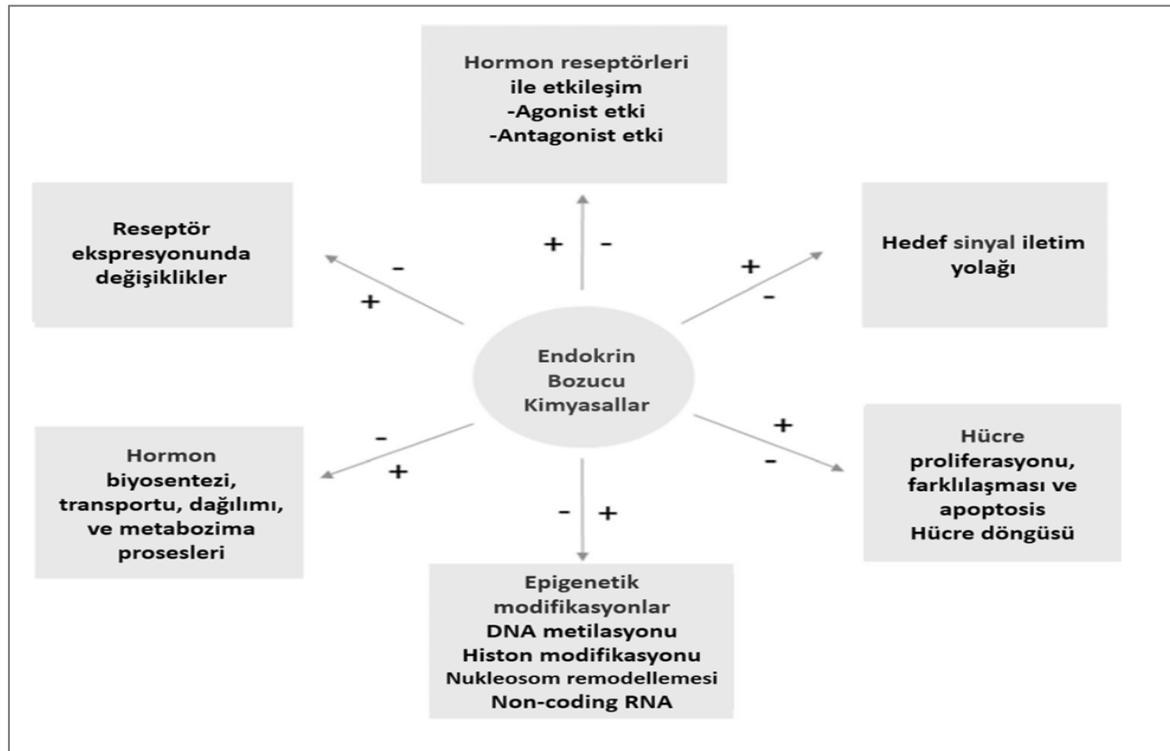
Şekil 2.7. Çevresel endokrin bozucu kaynakları ve metabolizmaya etkileri (Kumar ve diğerleri., 2020)

Hipotalamus- hipofiz-adrenal aks üzerine etkilerin ise steroidojenezde yer alan enzimlerle etkileşmelerine dayandığı görülmektedir, ayrıca steroidojenezin her basamağı farklı endokrin bozucuların hedefi olabilmektedir. Bunun sonucunda steroidal hormonların sentezi ve biyotransformasyonu etkilenmektedir. Bu durum çalışmalarda söz konusu aks üzerine öne çıkan toksik etki olarak bildirilmektedir. Endokrin bozucular etkilediği enzimler arasında aromataz, 5- α redüktaz, 3- β , 11- β , 17- β hidroksisteroid dehidrojenazlar bulunmaktadır (Kabir ve diğerleri., 2015; Martinez-Arguelles ve Papadopoulos, 2015; Sargis, 2015). Ek olarak endokrin bozucular steroid akut regülör protein üzerine de etki gösterebilmektedir (Hampl, Kubátová, ve Stárka, 2016).

Gonadal hormonlarla benzer kimyasal yapıya sahip olan endokrin bozucular üreme sisteminde reseptörlere bağlanarak hormon sinyallerini etkileyebilmektedir (Monneret, 2017) Endokrin bozucuların rol oynadığı bildirilen üreme sistemi hasarları arasında fertilitenin azalması, ovaryan polikistik sendrom, endometriyozis, testiküler hipotrofi, testiküler disgenezis sendromu gibi patolojiler yer almaktadır (Caserta ve diğerleri., 2013; Schug ve diğerleri., 2011; Zama ve Uzunucu, 2010; Zoeller ve diğerleri., 2012). Aynı zamanda meme kanseri, endometriyal kanser, ovaryen kanser, servikal kanser, prostat kanseri, testiküler kanser, bazı kanser tipleriyle de maruziyet arasında bir bağlantı olduğu

öne sürülmektedir. Endokrin bozucular gonadların disfonksiyonuna ve cinsiyet hormonlarının biyosentezinin etkilenmesine yol açmaktadır. Cinsiyet hormonlarının biyosentezi, üreme fonksiyonunun ve ovülasyon, spermatogenez gibi süreçlerin modülatörü olan HPG aksının kontrolünde düzenlenmektedir (J. Pan, Liu, Yu, Zhang, ve Liu, 2023). Temel mekanizmanın bu maddelerin cinsiyet steroid hormonlarıyla etkileşmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca östrojeni taklit eden endokrin bozucular östrojen reseptörüne bağlanıp hücre döngüsünde yer alan östrojene duyarlı genleri downregüle edebilmekte, ek olarak bazı hastalıklara yatkınlığı artıran epigenetik modifikasyonlara ve genotoksisiteye yol açabilmektedir (Şekil 2.6. ve Şekil 2.8.) (Kumar ve diğerleri., 2020).

Yukarıda belirtilen sağlık etkilerine ek olarak endokrin bozucuların ilişkilendirildiği etkiler arasında diyabet, akciğer, karaciğer, böbrek, tiroid organlarının olumsuz etkilenmesi yer almaktadır (Kumar ve diğerleri., 2020; Polyzos, Kountouras, Deretzi, Zavos, ve Mantzoros, 2012). Endokrin bozucuların tiroid sistem üzerine etkileri Bölüm 2.8’de anlatılmaktadır.



Şekil 2.8. EBK etki mekanizmaları (Chattopadhyay ve Ghosh, 2021).

2.6. Tiroid Hastalıkları ve Endokrin Bozucular Arasındaki Potansiyel İlişki

İnsanlarda bulunan en büyük endokrin organ olan tiroid bezi büyüme ve gelişme açısından büyük öneme sahiptir. Yapısı ve salınan hormonlarda değişimler sonucunda tiroid hastalıkları meydana gelebilmektedir. Çevresel endokrin bozucuların tiroid üzerine etkilerinde rol oynayan mekanizmalar arasında tiroid yapısının hasarlanması, tiroid hormonlarının salınımının ve biyotransformasyonunun bozulması, gen ekspresyonlarının ve ilgili yolların değişimi yer almaktadır. Çevresel endokrin bozucuların serbest tiroid hormonlarının seviyelerinde düşüşe neden olduğu, buna bağlı olarak tiroid hücrelerinin çoğalmasına ve hipertirofisine yol açtığı belirtilmektedir (He ve diğerleri., 2024). Literatür verileri çevresel endokrin bozucularla tiroid disfonksiyonunun ve tiroid kanserinin bağlantılı olduğunu öne sürmektedir (Di Ciaula, Bonfrate, Noviello, ve Portincasa, 2023). Endokrin bozucuların tiroid sistem üzerine etkileri açısından önemli olan bir diğer nokta maruziyetin hangi dönemde gerçekleştiğidir çünkü prenatal maruziyet tiroid fonksiyonlarında yaratabileceği etkiler kognitif ve davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir (Schantz ve Widholm, 2001).

Örnekleri arasında BPA, PCB'ler, PBDE'ler gibi kimyasalların bulunduğu tiroid bozucular iyot alımı, tiroid hormon üretimi ve kendi aralarında dönüşümü, hücre alım, hücre reseptör aktivasyonu, hormon degradasyonu ve eliminasyonu gibi tiroid regülasyonunun birçok aşamasına etki edebilmektedir (Çizelge 2.5.) (Patrick, 2009). Di-2-etil hekzil ftalat (DEHP) bileşiği tiroid hormon sentezi, sodyum iyot simporter, tiroid peroksidaz, deiyodinaz ve transtiretin seviyelerinde değişikliklere neden olmaktadır (Linares, Bellés, ve Domingo, 2015). Bisfenoller T3 ile yarışarak reseptöre bağlanmasını önleyebilmekte ve transkripsiyonel aktivitesini değiştirebilmektedir (Terasaki, Kosaka, Kunikane, Makino, ve Shiraishi, 2011). Ftalat metabolitlerinin daha düşük T4 ve T3 veya daha yüksek TSH ile; BPA' nın ise yetişkinlerde serum TSH ile ters ilişkili olduğu, maternal BPA maruziyetinin kordon TSH düzeylerinde daha düşük seviyelerle bağlantılı olduğu; PCB'lerin yenidoğanlarda daha düşük TSH ile ilişkili bulunduğu; PBDE'lerin maternal kan tiroid hormonlarıyla pozitif ilişkili olduğu ancak bu maddelerle ilgili çeşitli çalışmalara ait bulguların değişken olduğu ve hiç korelasyon görülmeyen veya farklı bulguların da tespit edildiği belirtilmiştir (de Cock ve diğerleri., 2017; J. D. Meeker ve Ferguson, 2011; Romano ve diğerleri., 2015; H. M. Stapleton, S. Eagle, R. Anthonopolos, A. Wolkin, ve M. L. Miranda, 2011; Vuong ve diğerleri., 2015). PCB'lerin tiroid hormon seviyelerini arttırabildiğine dair

in vivo veriler bulunmaktadır (Yılmaz ve diğerleri., 2020). Fenol ve ftalatların ise tiroid hormon reseptörleri üzerine antagonist etkileri olduğu tespit edilmiştir (Kumar ve diğerleri., 2020).

Çizelge 2.5. Tiroid bozucu kimyasallar, etki mekanizmalarına örnekler (Kabir ve diğerleri., 2015)

TIROİD BOZUCU	MEKANİZMA	ETKİ
Perklorat, Nitrat, Tiyosiyanat, Bromatlar, Fitalatlar	Tiroid hücresi içerisine iyot alımının blokajı	T3 ve T4 sentezinin azalması
Methimazol, Amitrol, Soya isoflavonları, Benzofenon 2	Tiroid foliküllerinde TPO üretiminin blokajı	T3 ve T4 sentezinin azalması
PCBs, Pentaklorofenol, Alev geciktiriciler, Ftalatlar	Tiroid Transport Proteinine (TTR) yarışmalı bağlanma	Fötal Beyin T4 üretiminin etkilenmesi
Dioksin, PBDE, Klordan	Hücre membranı geçişlerinde değişiklikler	T3 ve T4 safra atılımının artması
PCBler, Triklosan, Pentaklorofenol, Dioksin, Difuran	Sülfasyonun inhibisyonu	Tiroid hormonlarının sülfasyonunun azalmasına bağlı periferik T3 sentezinin azalması
Asetoklor (herbisit), PCB	Artmış karaciğer metabolizması	T3 ve T4 safra metabolizmasının artması
FD&C red boya#3, PCBler, oktil-metoksinnamat	Deiyodinaz aktivitesinin inhibisyonu	Periferik T3 sentezinin azalması
PCB, Bisfenol A, Heksaklorobenzen, Alev geciktiriciler	Tiroid reseptörlerine bağlanmada değişiklikler	Değişen tiroid hormonuna bağlı gen transkripsiyonu
DDT, PCBler	TSH reseptörünün inhibisyonu	T3 ve T4 sentezinin azalması

2.7. Alev Geciktiriciler

Yangından korunmak üzerine fikirlerin oluşması ve bunu sağlamanın yollarının araştırılması binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Mısır'da odunlardan yapılan gemileri yangından korumak adına uygulanan alım çözeltileri ile başlayan bu gelişim süreci içerisinde ilk alev geciktirici patenti 1735'de alınmış, 1820'de ise J.L. Lussac tiyatro perdelerinin yangından korunması ile ilgili çalışarak alev geciktiriciler konusunda büyük katkı sağlamıştır. Daha yakın tarihlere bakıldığında 1980'de halojenli, fosforlu ve azotlu alev geciktiriciler ortaya çıkmıştır. Çalışmamızın konusu olan organofosfatlı alev geciktiricilerin ortaya çıkış tarihi ise 2003 yılı olarak bildirilmektedir (Vahabi, Laoutid, Mehrpouya, Saeb, ve Dubois, 2021).

Polimerik maddelerin gerek günlük hayatta kullanılan tüketim ürünlerinde gerek farklı sektörlerde, endüstride ve üretim süreçlerinde yer alıyor olması yangın riskini de beraberinde getirmektedir. Bu açıdan etkin alev geciktiriciler ile ilgili araştırmaların devam etmesi büyük önem taşımaktadır (Velencoso, Battig, Markwart, Schartel, ve Wurm, 2018). Alev geciktiricilerin yanıcı malzemelere eklenmeleri sonucunda yangınların oluşması ve yayılmasını engellemeyi hedefleyen, diğer bir deyişle yanma sürecini yavaşlatan maddeler olarak tanımlanması mümkündür (Crump, Chiu, ve Kennedy, 2012; C. Yao ve diğerleri., 2021). Alev geciktiricilerin kullanıldığı ürünler ve uygulama alanları Çizelge 2.6.'da gösterilmektedir.

Çizelge 2.6. Alev geciktiricilerin kullanım alanları (Crump ve diğerleri., 2012)

ALEV GECİKTİRİCİLERİN KULLANIM ALANLARI
Mobilya: Döşeme, Halı, Perde, Şilte
Elektronik Eşyalar: Laptop, Bilgisayar, Telefon, Televizyon, Buzdolabı
Yapı Malzemeleri: Elektrik ileten tel ve kablolar
Yalıtım Malzemeleri: Poliüretan köpükler, Polistiren köpükler
Ulaşım Araçları: Koltuklar; koltuk kaplamaları; başüstü dolapları; araba, uçak, tren gibi araçlarda bulunabilecek diğer malzemeler

Bir alev geciktirici bileşiğin sahip olması hedeflenen özellikler göz önüne alındığında; içinde bulunduğu materyalin özelliklerinin korunmasına olanak vermesi ve bu durumun maliyet, polimer işleme ve piroliz özelliklerine uyum sağlaması, çevre dostu, yenilenebilir ve sürdürülebilir olması gibi parametreler öne çıkmaktadır (Velencoso ve diğerleri., 2018). Alev geciktiricilerin iki ana kategori halinde incelenmeleri mümkündür: additif ve reaktif alev geciktiriciler (C. Yao ve diğerleri., 2021). İnşaat malzemeleri, elektronikler gibi geniş bir spektrumda uygulanan additif alev geciktiriciler yanıcı malzemelere polimerizasyondan sonra uygulanır ve bu durum kovalan bağların oluşmasına olanak sağlamadığı için, bu grupta yer alan alev geciktiricilerin çeşitli faktörlere bağlı olarak bulunduğu üründen çevreye sızması mümkün hale gelmektedir (Crump ve diğerleri., 2012; L. V. Dishaw, L. J. Macaulay, S. C. Roberts, ve H. M. Stapleton, 2014; C. Yao ve diğerleri., 2021). Additiflerden farklı olarak reaktif alev geciktiriciler malzemelerin yapısına kimyasal reaksiyonlar yoluyla katılmaktadır (Crump ve diğerleri., 2012; C. Yao ve diğerleri., 2021). Alev geciktiricilerin gösterdikleri polimerler üzerindeki genel etkiler kısaca; yanan materyalin kimyasal reaksiyonları ile etkileşmek veya bazı durumlarda materyalin alev alması için gereken enerji miktarını arttırabilmek olarak ifade edilebilir. Alev geciktiricilerin yapısına katılan

elementler çeşitlilik göstermektedir; bunlara brom, klor, fosfor, azot, alüminyum, magnezyum, boron örnek gösterilebilir.

Alev geciktiricilerin sınıflandırılması ile ilgili olarak literatürde çeşitli kategorilerin kullanıldığı görülmektedir. Alev geciktiricilerin halojenli, azotlu, fosforlu ve hidroksit içeren inorganik alev geciktiriciler olmak üzere 4 sınıfa ayrıldığı (Yiğit, 2022) ya da bromlu, klorlu, fosforlu, azotlu alev geciktiriciler ve mineral alev geciktirici dolguları şeklinde gruplandığı yayınlar görülmektedir (Beyer, 2024, 1-22). Bunun yanı sıra yakın zamanda yapılan yayınlarda bazı bromlu alev geciktiricilerin ve organofosfat esterlerin yeni alev geciktiriciler olarak nitelendirildiği görülmektedir (Ma ve diğerleri., 2025). Bu tez çalışması kapsamında halojen içeren, fosfor içeren, azot içeren ve inorganik alev geciktiriciler başlıklarıyla devam edilmesi planlanmıştır.

2.7.1. Halojen içeren alev geciktiriciler

Halojenli alev geciktiriciler yapılarında iyot (I), brom (Br), klor (Cl) ve flor (F) elementleri bulundurmakta ve bu sayede etki göstermektedir. Bunlar arasında I içeren kimyasalların kararsız yapıları ve hızlı degradasyonları; F içeren kimyasalların ise çok kararlı ve parçalanması zor bileşikler olmaları kullanımlarını dezavantajlı hale getirmektedir. Dolayısıyla alev geciktirici olarak brom ve klor içerikli bileşiklerin ön plana çıktığı görülmektedir (Yiğit, 2022).

Bromlu alev geciktiriciler

Additif olarak uygulanan bromlu alev geciktiriciler ürünlerde ağırlığın %20'sine kadar kullanılabilir. Söz konusu halojenli alev geciktiriciler polimere kovalan bağlarla bağlanmadıkları için bulundukları ürünün yapısından ayrılarak çevreye sızabilmektedir (J. G. Allen ve diğerleri., 2016). Bu kimyasalların üyesi oldukları halojenli alev geciktiriciler arasında genel olarak bir kıyaslama yapıldığında bromlu bileşiklerin klorlu bileşiklerden daha etkili olduğu belirtilmektedir (Yiğit, 2022). Bunun nedeni olarak etki gösterirken zamanlamaları ve radikallerin daha iyi yakalanması özellikleri öne sürülmektedir (Beyer, 2024, 1-22).

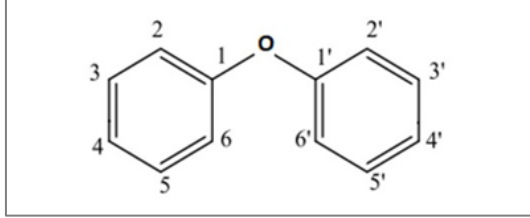
1999-2008 yılları arasında PBDE karışımları, hekzabromosiklododekan (HBCD), tetrabromobisfenol A (TBBPA) gibi bazı bromlu alev geciktiricilerin kullanımları küresel anlamda neredeyse iki katına çıkmıştır ancak bu durum hem çevre sağlığı hem de insan sağlığı açısından risk taşıdığı için zaman içerisinde bu bileşiklerin kullanımı kademeli olarak bırakılmıştır (Ma ve diğerleri., 2025).

Polibromlu difenileterler

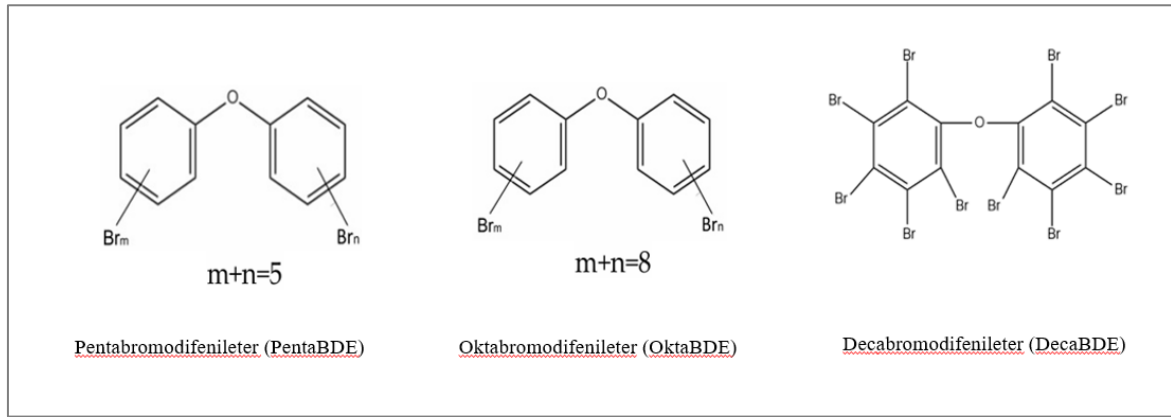
Kullanımları yaklaşık 50 yıl öncesine dayanan ve mobilyalar, çocuk ürünleri, elektronikler gibi çeşitli ürünlere uygulanan PBDE'ler, çevrede önlemez bir şekilde bulunmaktadır ve havaya özellikle iç mekan havasına, suya, sedimentlere, toprağa, çamura, atmosfere sızabilmektedir (J. G. Allen ve diğerleri., 2016; Blum ve diğerleri., 2019; Valerio Renzelli ve diğerleri., 2023). Çevrede kalıcı olma özelliği gösteren söz konusu alev geciktiricilere ayrıca hayvanlarda, yiyeceklerde, tozda, içmekan yüzeylerinde rastlanılmıştır (J. G. Allen ve diğerleri., 2016). Bu çevresel kompartmanlar arasında özellikle atmosferde PBDE dağılımı değerlendirildiğinde, rol oynayan faktörler arasında atık yakımı, üretim ve geri dönüşüm süreçlerinin bulunduğu belirtilmektedir ve hava akımının etkisiyle bu maddeler uzak mesafelere taşınabilmektedir (McGrath, Ball, ve Clarke, 2017). Toprakta yarattığı kirlilik ise lipofilik yapılarının organik maddelere bağlanabilme kapasitesi nedeniyle ayrıca önem taşımaktadır (Andrade, McConnell, Torrents, ve Ramirez, 2010).

PBDE'ler bazı bileşiklerle benzer bir kimyasal yapı sergilemektedir. Bu bileşikler arasında PCB'ler, TBBPA, triklosan gibi kimyasallar ve endojen bir bileşik olan tiroid hormonu tiroksinin halojenli fenil halkası yer almaktadır. Aromatik halkalarına bağlanan brom sayısı ve bağlandığı konuma bağlı olarak çok sayıda farklı konjener oluşturma kapasitesine sahip olan PBDE'ler üç farklı ticari formda üretilmiştir (J. G. Allen ve diğerleri., 2016). Söz konusu bileşiklerin kimyasal yapısında halojen taşıyan ve oksijen atomuyla bağlı iki aromatik halka (benzen halkaları) yer almaktadır (Şekil 2.9.) (Chevrier ve diğerleri., 2010; Yue ve Li, 2013). Birbirlerine ester bağıyla bağlı olan bu halkaların taşıdığı brom atomlarının sayısı ve konumlarına göre isimlendirme yapılmaktadır (Xue, Xiao, Zhang, Li, ve Wang, 2023). Orto-, meta- veya para- konumlarında yer alan brom sayılarına göre 209 PBDE konjeneri bulunmaktadır (Chevrier ve diğerleri., 2010; Yue ve Li, 2013). PBDE'ler arasında öne çıkan bileşikler pentabromodifenil eter (penta-BDE), octabromodifenil eter (octa-BDE), ve decabromodifenil eter (deca-BDE, PBDE-209) (Şekil 2.10.) olduğu belirtilmektedir (Xue ve

diğerleri., 2023). Ancak bu bileşiklerin alev geciktirici amaçlı olarak kullanımı bazı ülkelerde yasaklanmış veya kullanımdan kaldırılmıştır (J. G. Allen ve diğerleri., 2016).



Şekil 2.9. PBDE'lerin genel kimyasal yapısı (Valerio Renzelli ve diğerleri., 2023)



Şekil 2.10. PentaBDE, octaBDE ve decaBDE bileşiklerinin kimyasal yapıları (J. Yang ve diğerleri., 2019)

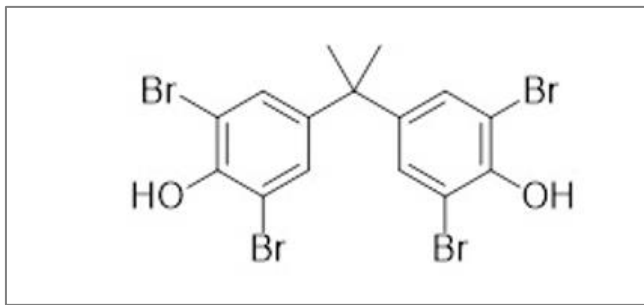
PBDE'lerin alev geciktirici olarak fonksiyonları organik materyallerin yanmasını inhibe etmektir. Ek olarak toksik gazların salınmasını önlemektedir. Uygulandıkları ürünler arasında elektronikler, araçlar, plastikler, poliüretan köpükler, tekstiller, mobilyalar, döşeme malzemeleri, halı kaplamaları, boyalar, araba koltukları ve yapı malzemeleri gibi çok çeşitli örnekler bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan 3 PBDE karışımından, decaBDE'ler elektroniklerde, oktaBDE'ler plastiklerde, pentaBDE'ler ise döşemelerde süngerlerde yer almıştır. PBDE'lerin uygulandığı elektronik cihazlar havaya salınım açısından önemli bir kaynaktır (Khalil ve diğerleri., 2018; Valerio Renzelli ve diğerleri., 2023).

PBDE'ler için olası maruziyet yolları arasında gıda alımı, iç mekan toz ve havasının inhalasyonu, injestiyon, dermal temas, anne sütünün yer aldığı bildirilmektedir (Valerio Renzelli ve diğerleri., 2023). Örnek verilecek olursa PBDE'lerin vücuda alımında rol oynayan etkenler arasında bu maddelerle kontamine olan toz ve havanın solunması, bunun yanı sıra besin zincirinde yer alması ve balık, et gibi gıdalarla insanlara ulaşması yer

almaktadır (J. S. Kim ve diğ erleri., 2014; Sethi, Chen, Kass, ve Puschner, 2017). Özellikle  ocuklar için iç mekan tozlarının gıdalarla kıyaslandığında daha önemli bir maruziyet kaynağı olarak ön plana çıktığı belirlenmiştir (Zheng ve diğ erleri., 2023). PBDE’ler birçok insan dokusunda tespit edilmiştir. Bu dokular arasında karaciğ er, kan, sa , tırnaklar, annesütü, kordon kanı ve plasenta bulunmaktadır (L. Y. Liu, Salamova, He, ve Hites, 2015; Schechter ve diğ erleri., 2007; Tang ve Zhai, 2017). Özellikle annesütü, kordon kanı ve plasentada tespiti prenatal ve postnatal maruziyet olasılığı açısından önem taşımaktadır (Tang ve Zhai, 2017). Daha az sayıda brom içeren PBDE’ler lipofilisitelerinin yüksek olması nedeniyle yağ dokularda bulunabilmektedir (Valerio Renzelli ve diğ erleri., 2023).

Tetrabromobisfenol A

Yaygın olarak kullanılan bir alev geciktirici olan Tetrabromobisphenol A (TBBPA) bileşiğinin ( ekil 2.11) uygulanması diğ er bromlu alev geciktiricilerin kısıtlanmalarını takiben artmıştır. Bu kimyasal, bromlu alev geciktirici kullanımının yaklaşık %60’ını oluşturmaktadır. Etkinliği yüksek olan bu bileşik özellikle epoksi ve polikarbonat rezinlerde kullanılmaktadır (Miao ve diğ erleri., 2023). TBBPA türevleri arasında alev geciktirici olarak kullanılan 3 ana bile iğın TBBPA bis (2-hidroksietileter) (TBBPA-DHEE), TBBPA bisallileter (TBBPA-BAE), TBBPA bis(2,3-dibromopropil)eter (TBBPA-BDBPE) bileşikleri olduğı belirtilmektedir. TBBPA-DHEE ve TBBPA-BDBPE additif alev geciktirici olarak kullanılırken, TBBPA-BAE reaktif alev geciktirici olarak uygulanmaktadır (Sunday ve diğ erleri., 2022).



Şekil 2.11. TBBPA kimyasal yapısı (Kitamura ve diğ erleri., 2002)

Additif olarak uygulanan TBBPA  evreye sızabilme riski taşımaktadır (Liao ve diğ erleri., 2024). TBBPA’nın tespit edildiğı çevresel kompartmanlar arasında su, hava, sediment, atıksu çamuru, kutuplar yer almaktadır. Avrupa Birliğı reaktif formda kullanılan TBBPA’nın insan

veya çevre sağlığı açısından risk oluşturmadığını belirtmiştir, ancak additif formda kullanıldığında çevreye karşı önemli bir risk kaynağı olduğu bildirilmiştir(Sunday ve diğerleri., 2022).

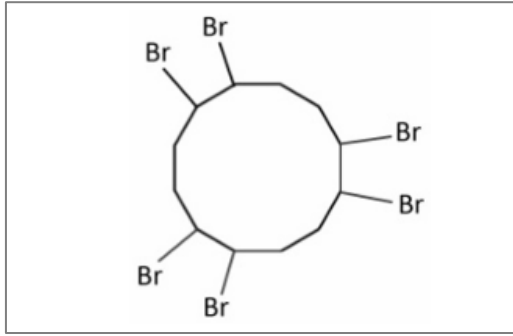
İnsanların TBBPA bileşiğine maruziyetleri diğer bromlu alev geciktiricilere benzer şekilde oral yol, inhalasyon, transdermal yolla ek olarak anne sütü ve plasenta ile gerçekleşmektedir (Liao ve diğerleri., 2024).Lipofilik profile sahip olan TBBPA biyoakümülyasyona uğrayabilmektedir (Malkoske, Tang, Xu, Yu, ve Wang, 2016). TBBPA'nın varlığı çeşitli hayvanlarda ve aralarında plazma, anne sütü, idrar, saç gibi örneklerin bulunduğu insan biyolojik materyallerinde tespit edilmiştir (Barghi, Shin, Choi, Dahmardeh Behrooz, ve Chang, 2018; Carignan ve diğerleri., 2012; K. L. Ho ve diğerleri., 2017; Sunday ve diğerleri., 2022). TBBPA'nın degradasyonu sonucu BPA ile daha toksik ve daha kalıcı başka ara ürünler oluşabilmektedir(Sunday ve diğerleri., 2022).

Hekzabromosiklododekan

Termal yalıtımların yangınlara dayanıklı olması gerekliliği nedeniyle bazı durumlarda Hekzabromosiklododekan (HBCD) alev geciktirici olarak tercih edilmektedir ve genellikle ağırlığın %3'ünden düşük oranda kullanılmaktadır. HBCD kullanılan ürünler arasında tekstiller, elektronikler, plastik materyaller bulunmaktadır (Koch, Schmidt-Kötters, Rupp, ve Sures, 2015). Ayrıca HBCD bileşiğinin alev geciktirici olarak uygulandığı ürünlerin bazılarının yalıtım ve yapı ile ilgili olduğu (çeşitli polistiren köpükler) belirtilmektedir. Ek olarak döşeme kumaşlarında da yer almaktadır (Deng ve Liu, 2023). HBCD (Şekil 2.12) üç farklı diasteromerlerden oluşmaktadır. Bu diastomerlerin her biri (-) ve (+) enantiomerleri içermektedir ve öne çıkan diasteromerin γ -HBCD olduğu belirtilmiştir (T. Wu, Wang, Huang, ve Zhang, 2012).

Diğer birçok yaygın kullanılan alev geciktirici gibi HBCD bileşiği de çeşitli çevresel kompartmanlarda belirlenmiştir (Koch ve diğerleri., 2015). HBCD kutuplardan sedimentlere değişen farklı çevrelerde bulunmuştur(de Wit, Herzke, ve Vorkamp, 2010; Guerra, Eljarrat, ve Barceló, 2010). Abiotik kompartmanlara ek olarak bitki kökleri, kuş yumurtaları ve sucul canlılarda da HBCD varlığı belirlenmiştir(Law ve diğerleri., 2006; Y. Li, Zhou, Wang, ve Xie, 2011). Toprak, su ve sedimentlerde karşılaşılan baskın izomerin γ -HBCD olduğu, biotada ise α -HBCD izomerinin öne çıktığı belirtilmektedir. Bileşik çevrede zor degrade

olan, suda çözünürlüğü düşük bir profil sergilemektedir, biyoakümüle olabilmemesinin yanı sıra ve partiküllere bağlanarak veya volatilizasyonla uzak mesafelere taşınabilmektedir(Deng ve Liu, 2023). 1960'lı yıllardan itibaren üretimde olan HBCD, 2011 yılında REACH tarafından yüksek endişe oluşturan bileşikler (substance of very high concern (SVHC)) arasında gösterilmiş, 2013'te ise kalıcı organik kirleticiler sınıfına alınmıştır(Koch ve diğerleri., 2015).



Şekil 2.12. HBCD kimyasal yapısı (Kitamura ve diğerleri., 2002)

HBCD maruziyetinde iki kaynak öne çıkmaktadır. Bunlar: gıdalar ve iç mekan tozlarıdır (Koch ve diğerleri., 2015). HBCD varlığı yağlı balıklarda, et ürünlerinde, fındık ezmesi ve fındıklarda gösterilmiştir(Driffield ve diğerleri., 2008; Schechter ve diğerleri., 2012; Törnkvist, Glynn, Aune, Darnerud, ve Ankarberg, 2011). İçmekan havasının elektronik cihazlar, termal yalıtım ve tekstiller gibi kaynaklar nedeniyle içerdiği HBCD miktarının dışmekan havasından daha yüksek olduğu ve içmekan tozları ile maruziyette inhalasyona kıyasla injestiyonun daha fazla önem taşıdığı bildirilmiştir (Abdallah, Harrad, ve Covaci, 2008; Koch ve diğerleri., 2015). HBCD'nin bağlandığı partiküllerin akciğerlerde dağılabildiği tespit edilmiştir (Ni ve Zeng, 2013). Toz örneklerinde α -HBCD baskın olduğu tespit edilmiştir (Abdallah Mohamed ve diğerleri., 2008). Belirtildiği üzere tozların yutulmasının önem taşıdığı göz önünde bulundurulduğunda 0-3 yaş çocukların zeminde geçirdiği zamanın fazla olması ve el-ağız davranış paternleri, bir yetişkine kıyasla daha fazla HBCD alımına neden olabilmektedir (Koch ve diğerleri., 2015). Ek olarak maruziyet kaynakları arasında annelerden yenidoğanlara transferinde yer alabileceği öne sürülmektedir (U. J. Kim ve J. E. Oh, 2014). Çeşitli çalışmalarda HBCD varlığı vücut sıvılarında ve plasenta, yağ doku vb. dokularda tespit edilmiştir (Rawn ve diğerleri., 2014; Roosens ve diğerleri., 2010). İnsan biyolojik materyallerinde annesütü örneklerinde baskın olarak α -HBCD'nin tespit edildiği, kan örneklerinde de α -HBCD'nin daha belirgin olduğu

bildirilmiştir (Kakimoto, Akutsu, Konishi, ve Tanaka, 2008; Roosens, Abdallah, Harrad, Neels, ve Covaci, 2009).

Yeni nesil bromlu alev geciktiriciler

Yaygın kullanılan ve üretilen, aralarında PBDE'lerin, HBCD'lerin ve TBBPA'nın yer aldığı, geleneksel bromlu alev geciktiricilerin hem çevresel toksisiteleri hem de insan sağlığı açısından oluşturdıkları risk nedeniyle, bazı bileşiklerin kısıtlanmaları veya kademeli olarak kullanımlarının azalmasına bağlı olarak yeni nesil bromlu alev geciktiriciler (Çizelge 2.7.) alternatif oluşturmaktadır. Yeni nesil bromlu alev geciktiriciler additif veya reaktif formda üretilmektedir (Covaci ve diğerleri., 2011; L. Dong, Wang, Qu, You, ve Liu, 2021). Bu kimyasalların yıllık üretiminin küresel çapta 100.000 ila 180.000 ton arasında olduğu tahmin edilmektedir (Zuiderveen, Slootweg, ve de Boer, 2020) . 2-etilhekzil-2,3,4,5-tetrabromobenzoat (TBB) ve bis(2-etilhekzil)-3,4,5,6-tetrabromo-ftalat (TBPH) karışımı penta-BDE yerine kullanılabilecek önemli bileşikler olup, 1,2-bis(2,3,4,5,6-pentabromofenil)etan (DBDPE) deca-BDE; 1,2-bis(2,4,6-tribromofenoksi)etan (BTBPE) ise octa-BDE için alternatif oluşturmaktadır (Covaci ve diğerleri., 2011). Söz konusu alev geciktiriciler üç kategori halinde incelenebilir:

- Monoaromatik,
- Multiaromatik,
- Sikloalifatik.

Benzerlik gösteren kimyasal yapıları nedeniyle PBDE'ler ve HBCD'ler ile ortak özellikler sergileyebilen bu bileşikler çoğunlukla hidrofobik, yarı uçucu, suda çözünürlüğü düşük maddelerdir (Hou ve diğerleri., 2021). Yine bu kimyasal grubunda additif uygulamaları sebebiyle çevreye sızabilmekte ve toz, hava, su, sediment, toprak, kutuplar gibi farklı çevresel kompartmanlarda tespit edilebilmektedir(Hao ve diğerleri., 2022; Hoang ve diğerleri., 2021; M. Li ve diğerleri., 2024; McGrath ve diğerleri., 2017). Bunun yanı sıra canlılarda ve insanlarda da varlıkları tespit edilmiştir (Olagoke, Oluseyi, Njoku, Harrad, ve Abdallah, 2024).

Yeni nesil bromlu alev geciktiriciler çevrede yaratabilecekleri etkiler açısından değerlendirildiklerinde PBDE'ler ile benzer bir profile sahip oldukları görülmektedir. Bu

bileşiklerin yarı uçucu ve lipofilik bir profile sahip olduğu dolayısıyla atmosferik taşınma ile uzak mesafelerde bulunabildikleri, yaban hayatta akümüle olabildikleri belirtilmektedir (Xiong, Yan, Zhu, ve Qu, 2019). Söz konusu alev geciktiricilere başta elektronik ürünlerde olmak üzere diğer tüketim ürünlerinde de rastlanılabilmektedir. Bu bileşikler bulundukları ürünlerden üretim, kullanım, geri dönüşüm gibi çeşitli aşamalarda çevreye sızabilmektedir (L. Dong ve diğerleri., 2021).

Çizelge 2.7. Yeni nesil bromlu alev geciktiriciler (L. Dong ve diğerleri., 2021)

YENİ NESİL BROMLU ALEV GECİKTİRİCİLER	
➤ Dekabromodifenil etan (DBDPE), ➤ Tris(2,3-dibromopropil) izosiyanürat (TBC), ➤ 1,2-bis(2,4,6-tribromofenoksi)etan (BTBPE), ➤ 2-etilheksil-2,3,4,5-tetrabromobenzoat (TBB veya EH-TBB), ➤ bis(2-etilheksil)-3,4,5,6-tetrabromo-ftalat (TBPH veya BEH-TBP), ➤ Tetrabromoetilsikloheksan (TBECH), ➤ Hekzabromobenzen (HBB), ➤ Pentabromotoluen (PBT), ➤ 2,4,6-tris(2,4,6-tribromofenoksi)-1,3,5-triazin (TBPT), ➤ Pentabromo etil benzen (PBEB), ➤ 2,4-Dibromofenol (2,4-DBP), ➤ 2,6-Dibromofenol (2,6-DBP), ➤ 2,4,6-tribromofenol (TBP), ➤ Allil 2,4,6-tribromofenil eter (TBPAE veya ATE), ➤ 2-Bromoallil 2,4,6-tribromofenil eter (BATE), ➤ Hekzaklorosiklopentadienildibromosiklooktan (HCDBCO),	➤ Oktabromotrimetilfenilindan (OBIND), ➤ Pentabromobenzilakrilat (PBBA), ➤ Pentabromobenzilbromür (PBBBr), ➤ 1,2,3,4,5-Pentabromo-6-klorosikloheksan (PBCC), ➤ Pentabromofenol (PBP), ➤ Pentabromo fenil allil eter (PBPAE), ➤ 2,3,5,6,-Tetrabromo-pksilen (pTBX), ➤ Tetrabromobisfenol S-bis(2,3- dibromopropil) eter (TBBP-DBPE), ➤ Tetrabromobisphenol A diallil eter (TBBPA-DAE), ➤ Tetrabromobisfenol A 2,3-dibromopropil eter (TBBPA-DBPE), ➤ 1,2,5,6- Tetrabromosiklooktan (TBCO), ➤ Tetrabromo-oklorotoluen (TBoCT), ➤ Etilen bis (tetrabromo ftalimid) (EBTPI), ➤ Tetrabromoftalik anhidrit (TPA) ➤ 2,3-Dibromopropil-2,4,6-tribromofenil eter (DPTE) ➤ 4-Bromofenol (4-BP)

Klorlu alev geciktiriciler

Halojenli alev geciktiricilerin arasında yer alan kimyasal gruplarından biri de dekloran bileşikleri ve Dekloran Plus maddesidir. Uygulama alanlarına bazıları plastikler, boyalar, kağıtlar ve elektronikler örnek verilebilir(Lépine ve Verreault, 2022). Dechlorane Plus yüksek miktarda klor içeren bir alev geciktirici çeşididir. Additif alev geciktirici olarak kullanılan bu bileşik elektronikler ve kablolar gibi ürünlerin yapımında kullanılan termoplastiklere yaklaşık %5-35 oranında eklenmektedir. Çevrede bulunuş yönünden değerlendirildiğinde Dekloran bileşiklerinden Dec-604 sedimentlerde tespit edildiği ve bazı hayvan türlerinde görüldüğü bildirilmiştir (Lépine ve Verreault, 2022). Bu bileşiğin tespit edildiği insan biyolojik materyalleri arasında ise kan, anne sütü ve saç örnekleri bulunmaktadır (Bao ve diğerleri., 2023).

2.7.2. Fosfor içeren alev geciktiriciler

Çok yönlü ve efektif bir element olan fosforun kullanıldığı fosforlu alev geciktiriciler hem gaz hem de kondanse fazda etki gösterebilmektedir (Velencoso ve diğerleri., 2018). Etki mekanizmaları değerlendirildiğinde çoğunlukla halojen içeren alev geciktiricilerin gaz fazında etkinlik gösterdiği, halojen içermeyen fosforlu alev geciktirici bileşiklerin ise katı fazda etkinlik gösterdiği görülmektedir. Isının etkisiyle oluşan fosforik asidin sayesinde meydana gelen kömür tabakası oksijenle yanan maddenin temasını engellemekte ve yanıcı gazların emisyonunu önlemektedir. Bu alev geciktiriciler ek olarak alev söndürme etkisine de katkıda bulunmaktadır. PBDE'lerin kademeli olarak kullanımdan kalkması ile alternatif olarak öne çıkan fosforlu alev geciktiricilerin çevrede ve içmekan havasında PBDE'lerden daha yüksek konsantrasyonda varolduğu belirtilmiştir (van der Veen ve de Boer, 2012; Q. Zhang ve diğerleri., 2016). Bu kimyasalların insan sağlığı üzerinde potansiyel advers etkileri açısından özellikle ev tozunun solunması büyük önem taşımaktadır (Canbaz, Logiantara, van Ree, ve van Rij, 2017).

Kırmızı fosfor

Polietilen tereftalat, polikarbonat vb. polimerlerde kullanımı uygun olan kırmızı fosfor özellikle poliamid içeren elektroniklere uygulanması ile öne çıkmaktadır. Şişen yapıda alev geciktiricilerde başka maddelerle kombine halde yer alabilmektedir. Oluşturabileceği potansiyel toksik etkiler ve kırmızı rengi nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır (Zaripov, Vikhareva, Buylova, Berestova, ve Mazitova, 2022).

Aril fosfatlar

Rezorsinol-bis(difenilfosfat)

Rezorsinol-bis(difenilfosfat) (RDP) renksiz sıvı bir bileşiktir. Fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulduğunda uçuculuğu düşük, suya ve ısıya dayanıklı bileşikler oldukları görülmektedir (Zaripov ve diğerleri., 2022). Additif bir alev geciktirici olan RDP fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak tris(2-kloroetil)fosfat (TCEP), tris(1-kloro-2 propil) fosfat (TCPP) ve TPHP gibi bileşiklere alternatif olarak uygulamalarda yer alabilmektedir (van der Veen ve de Boer, 2012). Bu bileşik çoğunlukla gaz fazında, daha az miktarda kondanse fazda etkinlik göstermektedir. RDP hakkında veriler sınırlı olup, bileşiği

biyoakümülyasyon olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir ancak yüksek biyokonsantrasyon faktörüne sahip olması bu ihtimalin var olduğuna yönelik bir öngörü oluşturmaktadır (van der Veen ve de Boer, 2012).

Bisfenol A difenilfosfat

Bisfenol A Difenilfosfat (BADP) bileşiminin RDP bileşiğı ile benzer fizikokimyasal özellikler (uçuculuğı düşük, suya ve ısıya dayanıklı) sergilediğı ve önemli ölçüde kondanse fazda, ek olarak gaz fazında etkinlik gösterebildiğı bildirilmektedir (Zaripov ve diğeri., 2022). Bu bileşiğın çevreye sızması ile ilgili veri bulunmamaktadır. Ancak TPHP bileşiğine kıyasla çevreye sızma olasılığı daha düşük olduğı için yakın zamanda bu bileşiğe alternatif olarak uygulamalarda yer almıştır(van der Veen ve de Boer, 2012).

Organofosfatlı alev geciktiriciler

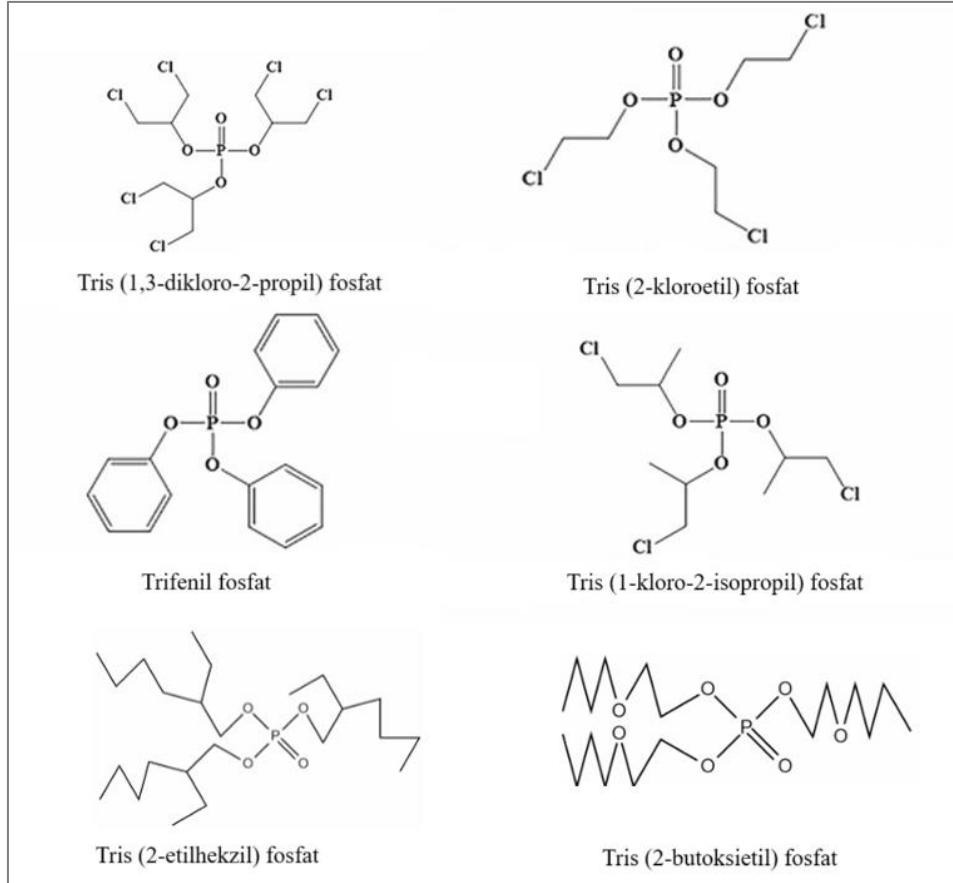
Kalıcı olan ve biyoakümülyasyona uğrayabilen bazı bromlu alev geciktiricilerin advers etkilere yol açma olasılığına bağılı olarak bu kimyasalların alev geciktirici amaçlı kullanımı zaman içinde bırakılmış, yerlerini alabilecek yeni bileşiklerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Organofosfatlı bileşikler bu noktada uygun bir alternatif oluşturmuştur(N. Van den Eede, Dirtu, Neels, ve Covaci, 2011; Wei ve diğeri., 2015). Küresel anlamda yaygın olarak kullanılan bu bileşikler üretimde yaklaşık elli yıldır yer almaktadır ve özellikle 2004 yılından itibaren küresel alev geciktirici uygulamalarının %20'si (yaklaşık 295 000 ton) klorlu ve klorlu olmayan organofosfat bileşiklerden oluşmaktadır (Castorina ve diğeri., 2017; Crump ve diğeri., 2012; Wei ve diğeri., 2015). Bu bileşikler en çok kullanılan ikinci alev geciktirici sınıfıdır (Chupeau, Bonvallot, ve Mercier, 2020). Organofosfatlı alev geciktiriciler fosfat esterlerinin yan zincirine bağılı olarak tekstil sektörü, yapıştırıcılar, poliüretan köpükler, kaplamalar, baskılı devre kartları, plastikler, boyalar, mobilyalar, inşaat malzemeleri, elektronikler, yapı malzemeleri, yer cilaları gibi birçok alanda kullanıldığı görülmektedir (Du ve diğeri., 2019; J. Yang ve diğeri., 2019; C. Yao ve diğeri., 2021). Klorlu alkil fosfatların esnek veya katı poliüretan köpüklerde kullanıldığı görülmektedir (N. Van den Eede ve diğeri., 2011). Bu bileşiklerin çok bilinen bir örneğı olan TDCPP esnek poliüretan köpüklerin üretiminde ön plana çıkarken TCPP bileşiminin katı poliüretan köpükler için çok tercih edilen bir alternatif olduğı belirtilmektedir (Butt ve diğeri., 2016; Crump ve diğeri., 2012). Bu alev geciktirici sınıfının üyeleri olan TDCPP, TCPP ve TCEP

mobilya, tekstil, elektronikler gibi ürünlerde kullanılmaktadır (J. Yang ve diğerleri., 2019). Koltuk, sandalye, minder, televizyon gibi insanların gündelik hayatında yer alan bir çok ürünün yapısına giren poliüretan köpüklerde alev geciktiricilerin uygulanma oranı çoğunlukla ağırlığın % 4-5'i olarak belirtilmektedir(L. V. Dishaw, L. J. Macaulay, ve diğerleri., 2014). Ayrıca TDCPP'nin polivinilklorür (PVC), katı poliuretan köpük, epoksi rezin ve polyester fiberler için de kullanıldığı, bebek ürünlerinde en yaygın tespit edilen alev geciktirici olduğu bildirilmiştir (Crump ve diğerleri., 2012). Halojenli olmayan alkil fosfatlar ise daha çok plastize edici özellikleri ile öne çıkmakta ve doymamış polyester rezinler, PVC vb. polimerlere uygulanmaktadır. Bunların yanı sıra organofosfatlı alev geciktiricilerin kullanım alanlarına çocuklara yönelik ürünler, ojeler örnek verilebilir(Doherty, Hammel, Daniels, Stapleton, ve Hoffman, 2019; N. Van den Eede ve diğerleri., 2011; Wei ve diğerleri., 2015).

Fosforik asit türevleri olan organofosfatlı alev geciktiricilerin büyük bölümünü oluşturan organofosfat ester alev geciktiricilerin (Şekil 2.13.) içerdikleri farklı ester gruplarına göre 3 kategori altında değerlendirilmesi mümkündür (Hou ve diğerleri., 2016; J. Yang ve diğerleri., 2019). Bunlar:

- Halojenli alkil organofosfatlı alev geciktiriciler,
- Alkil organofosfatlı alev geciktiriciler
- Aril organofosfatlı alev geciktiricilerdir.

Söz konusu alev geciktiricilerin sentezinde fosfor oksiklorid ana materyal olarak kullanmakta ve alkol, fenol gibi bileşikler kullanılarak hazırlanmaktadır (J. Yang ve diğerleri., 2019).



Şekil 2.13. Sıklıkla kullanılan organofosfatlı alev geciktiriciler (Doherty, Hammel, ve diğerleri., 2019; Wei ve diğerleri., 2015; J. Yang ve diğerleri., 2019)

Organik fosfonat alev geciktiriciler organofosfatlı alev geciktiriciler ile benzer özellikler sergilemekte olup suya ve solvanlara dayanıklıdır, ek olarak stabil moleküler özelliklere sahiptir. Fosfin oksit uzun süren alev geciktirici etkileriyle öne çıkmaktadır ve iyi bir hidrolitik stabiliteye sahiptir. Organofosfat heterosiklik alev geciktiriciler çoğunlukla beş ve altı halkadan veya spiro bileşiklerden oluşmaktadır. Bu bileşikler alev geciktirici fonksiyonuyla geniş spektrumlu bir uygulama alanına sahip olup, ek olarak plastizer veya ısı stabilizörü olarak da rol oynayabilmektedir (J. Yang ve diğerleri., 2019).

Bromlu alev geciktiriciler gibi organofosfatlı alev geciktiricilerde additif olarak görüldükleri için çevreye sızma ihtimali taşımakta olan bileşiklerdir (C. Yao ve diğerleri., 2021). Diğer bir ifadeyle organofosfatlı alev geciktiriciler bulundukları ürün ile kimyasal bağlar kurmak yerine katkı maddesi olarak yer almaktadır (Wei ve diğerleri., 2015). Kimyasal bağlanma söz konusu olmadığı için aşınma, buharlaşma, sızma gibi süreçler sonucunda bulundukları materyalden çevreye salınabilen bu bileşiklere günümüze kadar çeşitli çevresel örneklerde rastlanılmıştır (Doherty, Hammel, ve diğerleri., 2019; C. Wang ve diğerleri., 2020). Söz

konusu bileşikler çevreye salınabilmeleri sonucunda iç mekan tozu, hava, su, toprak, sediment gibi çeşitli çevrelerde tespit edilmiştir (M. H. Chen ve Ma, 2021; Langer ve diğerleri., 2016; X. Li, Ma, Fang, Shi, ve Gong, 2020).

Örneklerle daha detaylı açıklanacak olursa TCEP, tri(2-bütoksietil) fosfat (TBOEP), TCPP ve TDCPP hava, su ve sediment örneklerinde tespit edilmiş olup, kutuplarda da varlığı belirlenmiştir. Bu durum da bu sınıftaki alev geciktiricilerin de uzak mesafelere taşınabildiğini göstermektedir(Hou ve diğerleri., 2016; Möller ve diğerleri., 2012). Ek olarak bu bileşikler içinde TDCPP'nin çevrede kalıcı olduğu ve insan sağlığı için risk oluşturduğu EPA tarafından belirtilmiştir (J. Yang ve diğerleri., 2019).

Organofosfatlı alev geciktiricilerin çevrede davranışlarının değerlendirilmesi açısından fiziksel ve fizyolojik özellikleri (Çizelge 2.8.) önem taşımaktadır. Daha yüksek buhar basıncına sahip uçucu organofosfatlı alev geciktiricilerin hava ortamına sızmaları ve tozda birikmeleri daha kolay gerçekleşmektedir (Cristale, Hurtado, Gómez-Canela, ve Lacorte, 2016; Wei ve diğerleri., 2015). TEP, TBP ve TCEP buna örnek gösterilebilir (Wei ve diğerleri., 2015). Gelişmekte olan çalışmalar organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyet açısından tozların önem taşıdığını bildirilmektedir (Castorina ve diğerleri., 2017). Daha yüksek molekül ağırlığına sahip aril ve alkil yapıları organofosfatlı alev geciktiriciler sediment ve toprakta daha fazla bulunabilmektedir, bu sınıfın suda daha iyi çözünebilen klorlu üyeleri ise sucul canlılar için risk oluşturmaktadır. Aril ve alkil yapıda olan bileşiklerin hidrofobik ve benzer biyokonsantrasyon faktörlerine sahip oldukları belirtilirken, klor içeren söz konusu alev geciktiricilerin suda çözünürlüklerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (van der Veen ve de Boer, 2012; Wei ve diğerleri., 2015). Çevresel örneklerle ek olarak iç mekanlarda organofosfatlı alev geciktiricilere olası maruziyet göz önünde bulundurulduğunda bu bileşiklerin evlerde, okullarda ve ofislerde bromlu alev geciktiricilere kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (Brommer, Harrad, Van den Eede, ve Covaci, 2012; Cristale ve diğerleri., 2016). Biotada ise balıklarda ve yumurtalarında bu alev geciktirici sınıfının üyeleri belirlenmiştir. Bu durum maruz kalan bileşiklerin bir sonraki jenerasyona aktarılabilirliğini göstermektedir (J. Yang ve diğerleri., 2019).

Çizelge 2.8. Yaygın kullanılan organofosfatlı alev geciktiricilerin özellikleri (Wei ve diğerleri., 2015)

Bileşik	Suda çözünürlük	Buhar basıncı	Log _{k_{ow}}	Biyokonsantrasyon faktörü
Tris(2-kloroetil) fosfat	7.00 x 10 ³	1.1 x 10 ⁻⁴	1,44	1,37
Tris(2-kloroisopropil) fosfat	1.60 x 10 ³	1.9 x 10 ⁻⁶	2,59	42,4
Tris(1,3-dikoro-2-propil) fosfat	1.5	7.4 x 10 ⁻⁸	3,8	13,5
Trifenil fosfat	1.9	1.2 x 10 ⁻⁶	4,59	113
Tris(2-butoksietil) fosfat	1.20 x 10 ³	2.1 x 10 ⁻⁷	3,65	1.08 x 10 ³
Tris(2-etilhekzil) fosfat	0.6	2.0 x 10 ⁻⁶	9,49	1.00 x 10 ⁶

*Suda çözünürlük (mg/L) 25°C sıcaklıkta; Buhar basıncı(mmHg) 25°C sıcaklıkta

İnsanların bu bileşiklere maruziyet yolları dermal temas, injestiyon ve inhalasyon olup, özellikle istemsiz toz injestiyonu ve dermal temasın öne çıktığı bildirilmiştir. Yapılan çeşitli biyoizleme çalışmalarında bu alev geciktiricilere veya metabolitlerine kan, idrar, anne sütü, plasenta, saç gibi insan biyolojik örneklerinde rastlanmıştır (Chupeau ve diğerleri., 2020; J. Yang ve diğerleri., 2019). Bu maruziyet yolları aracılığıyla organofosfatlı alev geciktiricilere insanlara ulaşmasına neden olan maruziyet kaynakları arasında içmekan havası, toz, gıdalar yer almaktadır. Maruziyete neden olabilecek gıdalar arasında pirinç, sebzeler, meyveler, et ve balık ürünleri yer almaktadır (J. Li ve diğerleri., 2019). Özellikle toz açısından değerlendirildiğinde ise yakın zamandaki içmekan maruziyetinde organofosfatlı alev geciktiricilere olası maruziyetin PBDE'lerin en yoğun kullanıldığı dönemlerdeki maruziyete kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. TDCPP ve TCEP ABD Washington eyaletinde yasaklanmıştır. Yine bu sınıfın üyelerinden TCEP, TCPP ve TDCPP bileşiklerinin bazı oyuncaklardaki kullanım miktarı için limit değer (5 mg/kg) belirlenmiştir (Hou ve diğerleri., 2016).

2.7.3. Azot içeren alev geciktiriciler

Alev geciktirici etki sağlamak amacıyla kullanılan azotlu bileşikler melamin, guanidin ve bunların türevleridir. Azot içeren alev geciktiricilerin etki mekanizması yanma sırasında çevreye inert gaz salınımı sağlayarak yangın ortamında gaz fazındaki oksijen konsantrasyonunu azaltmaktır. Bu durum yanma sürecini yavaşlatmaktadır. Buna bağlı olarak bazı yapısında azot içeren organik bileşikler, yangına dayanıklı polimerler oluşturmak için katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Yiğit, 2022).

Melamin azotlu halojen içermeyen alev geciktiricilerin bilinen bir örneğidir. Yüksek düzeyde azot içermektedir. Heterosiklik yapıdaki melaminin erime sıcaklığı yüksek (345 °C) olup, yanma sırasında ısı alıcı gibi davranmaktadır, güçlü bir kömür yapısı üretmekte ve yanıcı olmayan gazların salınımını sağlamaktadır. Melaminin ısı ile parçalanması sonucu ortaya çıkan inert gazlar arasında NH_3 yer almaktadır, bu sayede yanıcı gazlar dilüe edilmektedir. Melaminin uygulama alanları arasında ulaşım araçları, mobilya ve döşemeler yer almakta olup melamin polifosfatlar halinde kablolarda da bulunabilmektedir. Yakın zamanda azot ve fosfor bileşiklerinin birlikte kullanıldığı formlara odaklanılmış ve şişen alev geciktiriciler geliştirilmiştir (M. Pan ve diğerleri., 2022; Yiğit, 2022).

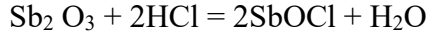
2.7.4. İnorganik alev geciktiriciler

İnorganik alev geciktiriciler epoksi reçine matrislere uygulanmaktadır. Bu sınıfta yer alan bileşikler alev geciktirici etki açısından çeşitli avantajlara sahiptir. Bunlar arasında termal kararlılığın daha yüksek olması ve etkinin uzun süreli olması bulunmaktadır. Ek olarak bu bileşikler duman emisyonunu azaltmaktadır. Bir diğer önemli özellikleri ise toksik bir etki oluşturmamalarıdır. Ancak belirtilen avantajların yanı sıra kullanım yönünden dezavantajlı bulunmaktadır. Bunun nedeni yüksek miktarlarda uygulanmaları gerekmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum epoksi reçine matrisle uyumluluğunu azaltmaktadır. Bu grubun en sık kullanılan üyeleri arasında antimon trioksit, amonyum polifosfat, çinko borat ve çinko hidrat gibi bileşikler yer almaktadır. Bu bileşikler arasında antimon oksit ve çinko borat tek başına uygulandığında yeterli alev geciktirici oluşturamamaktadır, dolayısıyla diğer alev geciktiricilerle birlikte uygulanarak sinerjistik etki sağlanmaktadır (Gupta ve diğerleri., 2024).

Antimon oksit

Antimon trioksit yaygın olarak yapısında halojen bulunduran alev geciktiricilerle birarada kullanılmaktadır. Tek başına etkinliği daha düşük olan bileşik, bu şekilde uygulandığında daha yüksek etkinlik gösterebilmektedir. Halojen içeren bileşiklere uygulandığında gaz fazında etkinlik göstermektedir (H. Kim, Kim, ve Jeong, 2021). Antimon oksitin halojenli organik bileşiklerle bir arada kullanılmasıyla sinerjistik etki etkinliği çok yüksek olan bir alev geciktirici özellik sağlanmaktadır. Etki mekanizmasının yanma sırasında hidrojen klorür (HCl) ortaya çıkması ve bu sayede antimon oksiklorür oluşması şeklinde gerçekleştiği

öne sürülmektedir. Bu bileşiğin parçalanması sonucu antimon triklorür oluşmaktadır. Reaksiyonlar aşağıda belirtilmektedir.



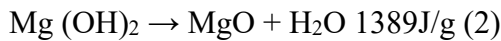
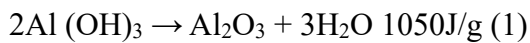
Toz halinde antimon oksit alevin yayılmasını önlemekte rol oynarken, gaz formunda antimon triklorür ortamdaki oksijeni sınırlandırmaktadır (Zaripov ve diğerleri., 2022).

Çinko borat

Çinko borat bileşiği yukarıda da belirtildiği üzere tek başına uygulandığında alev geciktirici etkinliği yetersiz kaldığı için başka alev geciktiricilerle kombine uygulandığı belirtilmektedir (Gupta ve diğerleri., 2024). Uygulama alanları arasında PVC, poliolefinler, poliamidler, elastomerler ve epoksi reçineler yer almaktadır (Zaripov ve diğerleri., 2022).

Hidroksit içeren inorganik alev geciktiriciler

Magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit yangın sırasında duman ve toksik gaz oluşumunu azaltmak için kullanılmaktadır. Söz konusu bileşikler düşük maliyetli halojen veya ağır metal içermeyen bileşiklerdir. Dolayısıyla insan sağlığı veya çevre sağlığı açısından toksik bir etki sergilememektedir. Bileşiklerin etki mekanizmaları su buharı salınmasına ve dehidrasyon sürecinde bu bileşiklerin enerjiyi absorbe etmesine dayanmaktadır. Bu sayede termal akış sınırlandırılmaktadır. Dekompozisyon reaksiyonları



şeklinde gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda soğutucu bir etki ortaya çıkmaktadır, bunun yanı sıra yanıcı gazların dilüe olmasını da sağlayabilmekte ve duman partiküllerini absorbe edebilmektedir. Ancak bu maddelerin alev geciktirici olarak kullanılabilmesi için genelde polimerlerde ağırlık olarak %60'dan fazla kullanılması

gerekmektedir ve dezavantaj oluşturmaktadır (Brostow, Lohse, Lu, ve Osmanson, 2019; Piperopoulos ve diğerleri., 2018).

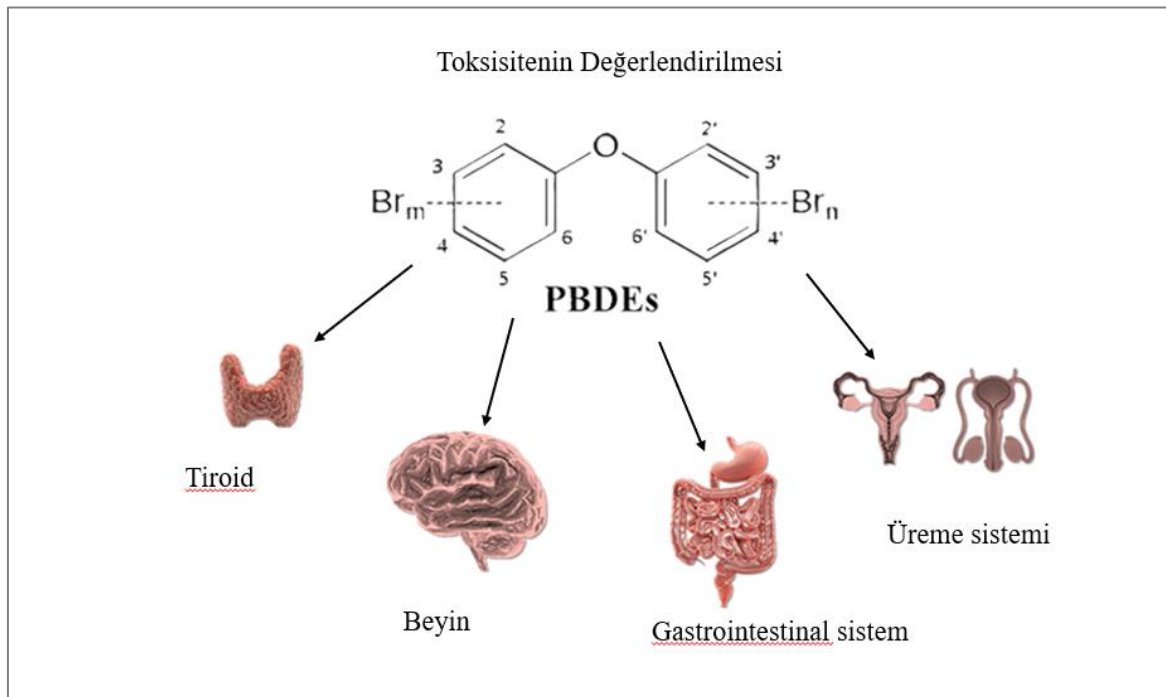
Sık tercih edilen bir alev geciktirici olan alüminyum hidroksit ($Al(OH)_3$) bileşiğinin bu görevinin yanı sıra aralarında seramik üretimi, plastik ve kauçuklarda dolgu maddesi olarak kullanılması, yapı malzemelerinde yer alması gibi çok çeşitli uygulama alanlarında yer aldığı görülmektedir, maliyet ve etkinlik açısından avantajlı olmakla beraber yüksek miktarlarda kullanılması gerektiği için söz konusu materyalin özelliklerinin korunmasını zorlaştırmakta ve bu durum bir dezavantaj oluşturmaktadır (Vasile ve diğerleri., 2021; Velencoso ve diğerleri., 2018).

Magnezyum hidroksit bileşiği yanabilirliğin azaltılması için kullanılmaktadır. Magnezyum hidroksit uygulama alanları arasında farmasötiklerde ve gübrelerde additif olarak kullanımları gibi çeşitli kullanımlar bulunmaktadır. Ek olarak biyokomponentlerde stabilizör olarak ve kimyasal sensör olarak da bilinmektedir. Ancak araştırmalar özellikle alev geciktirici olarak uygulanmasına odaklanmaktadır. Bir alev geciktirici olarak magnezyum hidroksitin ($Mg(OH)_2$) hem avantajları hem de dezavantajları bulunmaktadır. Avantajları arasında toksik bir profil sergilememesi ve yüksek termal stabiliteye sahip olması bulunmaktadır. Dezavantajı ise alev geciktirici etkinliğinin düşük olmasıdır. Bundan dolayı yüksek konsantrasyonlarda kullanılmaları gerekmektedir ki bu durum kompozitin mekanik özelliklerinde bozulmalara yol açmaktadır (Pilarska, Klapiszewski, ve Jesionowski, 2017).

2.8. Alev Geciktiricilerin İlişkilendirildiği Sağlık Sorunları

Günümüze kadar elde edilen in vitro, in vivo ve epidemiyolojik bulgular, isteyerek veya istemeyerek farklı maruziyet yollarıyla maruz kalabildiğimiz alev geciktirici bileşiklerin yaratabileceği sağlık risklerine yönelik bilgilerin birikmesine ve birden fazla organ sisteminde çok çeşitli toksik etkilere yol açabileceğini öngörmektedir. Olası toksik etkileri nedeniyle insan sağlığı için endişe kaynağı olan bileşikler çoğunlukla çevreye sızabilme özelliği gösteren additif alev geciktiriciler arasında yer almaktadır (L. V. Dishaw, L. J. Macaulay, ve diğerleri., 2014). Bu özelliğe sahip alev geciktiricilerden olan PBDE bileşiklerinin nörotoksik, immünotoksik, hepatotoksik etkiler sergilediğine yönelik veriler bulunmakla birlikte söz konusu bileşikler olası karsinogenite, gelişim toksisitesi ve endokrin bozucu etkiler ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.14) (Lan, Gao, Xu, ve Li, 2024). Benzer şekilde

additif alev geciktiriciler olan organofosfatlı alev geciktiricilerle ilişkilendirilen sağlık etkileri arasında özellikle deney hayvanlarıyla yapılan çalışma sonuçlarına ilişkili endokrin bozucu etkiler, nörotoksisite, karsinojenisite, gelişim toksisitesi, üreme sisteminde advers etkilere yönelik etkiler ön plana çıkmaktadır (J. Ding ve diğerleri., 2019; X. Ren ve diğerleri., 2016; C. Yao ve diğerleri., 2021). Bu bölüm kapsamında farklı sınıflarda yer alan alev geciktiricilerin yol açabileceği birçok sağlık etkisi ortak başlıklar altında sunulmaktadır. Bu bölümde pek çok in vitro, in vivo ve in silico bulguya yer verilmekle beraber, çok çeşitli organ sistemlerindeki etkilerin veya bazı patolojilerin alev geciktirici bileşiklerle olası ilişkisini değerlendiren epidemiyolojik çalışmalara ait sonuçlar da ilgili başlıklarda sunulmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar arasında yetişkin bireylerde gözlenen çeşitli sağlık etkilerine yönelik verilere ek olarak son yıllarda araştırmaların özellikle duyarlı gruplar olan hamileler, yeni doğanlar ve çocuklar üzerine yoğunlaştığı görülmektedir.



Şekil 2.14. PBDE bileşiklerinin insanlarda olası toksik etkileri (Lan ve diğerleri., 2024)

2.8.1. Nörotoksisite

Daha önce belirtildiği üzere çevreye sızabilen ve kontaminasyona yol açabilen bir alev geciktirici sınıfı olan PBDE konjenerleri çevredeki kalıcılıkları, biyoakümüle olabilmeleri, atmosferde taşınabilmeleri gibi özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan sağlık etkileri ile gerek düzenleyici kurumların gerekse araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Du ve diğerleri., 2019;

Shaw, Harris, Berger, Subedi, ve Kannan, 2014). Nitekim bu bileşiklere maruziyete bağlı olarak ortaya çıkan nörotoksik etkiler, bu bileşiklerin ilişkilendirildiği birçok toksisiteden biri olarak öne çıkmaktadır (Jiang ve diğerleri., 2024; Richardson ve Kimura, 2017; Q. Zhang ve diğerleri., 2016). Bazı epidemiyolojik çalışmalar erken dönem PBDE maruziyeti ile nörodavranışsal bozukluklar arasında ilişki olduğunu belirtmektedir (Braun, Yolton, ve diğerleri., 2017; Lam ve diğerleri., 2017; Vuong ve diğerleri., 2018). Çeşitli çalışmalarda prenatal ve/veya postnatal PBDE konsantrasyonları; dikkatte, ince motor becerilerde ve kognüzyonda düşüş, uyku problemleri, somatik şikayetler, düşük IQ, hiperaktivite ve agresif davranışlarda artış gibi bulgularla ilişkilendirilmiştir (Eskenazi ve diğerleri., 2013; Ji ve diğerleri., 2019; Vuong ve diğerleri., 2018). PBDE'lerin nörodavranışsal sorunları indüklemesine sebep olan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu toksik etkinin tiroid hormon bozukluklarının, oksidatif stresin, nöronal apoptoz veya sinyal iletiminin etkilenmesi ile ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Vuong ve diğerleri., 2018). Nörotoksosite ile ilgili olarak Çin'de kordon kanı örneklerinde PBDE konjenetlerinin düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada 24 aylık çocuklarda BDE-99 ve BDE-47 seviyelerinde artışın sosyal ve dil alanındaki gelişim katsayılarında düşüşe neden olduğu bulunmuştur. Çalışmada bulguların prenatal PBDE maruziyetinin gelişim nörotoksitesi oluşturabileceğine işaret ettiği belirtilmektedir (G. Ding ve diğerleri., 2015). Bromlu alev geciktiricilerin farklı bir üyesi olan TBBPA bileşiklerinin nörotoksik etkilerine yönelik verilere göre, zebra balıklarının TBBPA'ya maruz bırakılması sonucu larvalarda lokomotor aktiviteleri azalmış olmasının, nörotoksik etkinin sonuçlarından biri olduğu ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra ayrıca hem embriyo hem larvalarda T3 seviyeleri azalmıştır. Belirtilen çalışmada maruziyete bağlı olarak embriyoya geçen T3 miktarının ve larvadaki dopamin miktarının etkilenmesi ile nörotoksitenin indüklendiği belirtilmiştir (Y. Yu ve diğerleri., 2021).

Organofosfatlı alev geciktiricilere odaklanan çalışmalarda da benzer şekilde nörotoksik etkiler saptanmıştır. In vivo çalışmaların çoğunlukla sucul canlılarda gerçekleştirildiği, maruz bırakılan bileşikler arasında TDCPP ve TPHP bileşiklerinin çalışma tasarımlarında öne çıktığı görülmektedir. TDCPP hayvanlarda, yapılarının benzer olması nedeniyle organofosfatlı pestisitlerle benzer veya daha şiddetli nörotoksik etkilere yol açtığı bildirilmiştir (Dishaw, Hunter, Padnos, Padilla, ve Stapleton, 2014; Dishaw ve diğerleri., 2011). TDCPP bileşiğinin nörotoksik etkilerinin incelendiği in vivo çalışmalarda zebra balıkları ve *Caenorhabditis elegans* gibi sucul canlılarda gözlenen nörotoksik etkiler

arasında nörodavranışsal cevaplarda düşüş, vücut bükülme frekansında azalma, motor davranışların inhibisyonu gibi bulgular gözlenmiştir (L. V. Dishaw, D. L. Hunter, ve diğerleri., 2014; Tang ve diğerleri., 2022; C. Wang ve diğerleri., 2019). Söz konusu verilerden farklı olarak zebra balıklarında TDCPP bileşiğine kısa dönem maruziyete bağlı anlamlı bir nörotoksik etkinin gözlenmediği bir çalışma da bulunmaktadır. Fakat bu çalışmada da 6 aylık uzun dönem maruziyet sonucu daha ciddi nörotoksik etkiler olduğu ve dişi balıkların nörotoksositeye daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Q. Wang ve diğerleri., 2015). Bir başka sucül canlı türünde gözlenen sonuçlar TDCPP'nin nörolojik etkilerini kolinesteraz inhibisyonundan bağımsız şekilde gerçekleştirdiğini öne sürmektedir (L. Yuan, Li, Zha, ve Wang, 2016). Diğer taraftan kemirgenlerde ise, nörodavranışsal cevaplarda progresif dejeneratif etkiler belirlenmiştir (C. Wang ve diğerleri., 2020). In vitro bulgularında (PC12 hücreleri) iki farklı alev geciktirici türü olan TDCPP ile TBBPA kıyaslandığında, TDCPP'nin oksidatif stres, DNA sentez inhibisyonu, hücre sayısı ve çoğalmasında azalma, apoptoz ve nörofarklılaşma bulgularının ortaya çıkmasında daha etkin olduğu görülmektedir (Dishaw ve diğerleri., 2011; Hendriks, Meijer, Muilwijk, van den Berg, ve Westerink, 2014; Ta ve diğerleri., 2014). In vivo çalışmalarda nörotoksik etkenlere maruziyette sıklıkla gözlenen bir etki olan glia/nöron oranının artması da yine TDCPP maruziyetinin yol açtığı bir sonuç olarak gözlemlenmiştir (Slotkin, Skavicus, Stapleton, ve Seidler, 2017). Organofosfatlı alev geciktirici bileşikler arasında TDCPP ve tris(2,3-dibromopropil) fosfat (TDBPP) bileşiklerinin TCPP ve TCEP bileşiklerine kıyasla daha nörotoksik olduğu bildirilmiştir (C. Wang ve diğerleri., 2020). In vivo çalışmalarda öne çıkan bir diğer bileşik olan TPHP'nin zebra balığı ve *Oryzias melastigma* gibi sucül canlılarda nörotoksositeyi indükleyebileceği görülmüştür (Jin ve diğerleri., 2024). TPHP'nin zebra balığı larvalarına etkilerinin incelendiği bir çalışmada embriyoların maruziyeti sonucu nörotransmitterlerde, merkezi sinir sistemi ile ilgili gen ekspresyonlarında ve proteinlerde değişimler, özellikle de total asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu bulgularına dayanarak bu bileşiğin gelişimsel nörotoksosite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Shi ve diğerleri., 2018). TPHP maruziyetine bağlı olarak kemirgenlerden elde edilen veriler; farelerde DPHP bileşiğinin kan beyin bariyerini geçerek beyinde olumsuz sağlık etkileri oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca TPHP'nin nöroinflamasyonu indükleyebileceğini, ratlarda ise sinaptogenezin ve nörotransmisyonun bozulmasına bağlı olarak hafıza ve öğrenme davranışlarında değişikliklerin gözlemlendiğini bildirmektedir (Jin ve diğerleri., 2024). Organofosfatlı alev geciktiricilerin bir başka örneği olan TCEP'in zebra balığı embriyolarında hiperaktif fotomotor aktivitesindeki düşmenin yanısıra, larvalarda tepki

azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra solucanlarda asetilkolin esterase aktivitesinin arttığı ancak zebra balıklarında nörodavranışsal değişiklikler gözlenirse de asetilkolin esterase aktivitesiyle anlamlı bir bağlantı bulunamadığı gözlemlenmiştir (Noyes, Haggard, Gonnerman, ve Tanguay, 2015; L. Sun ve diğerleri., 2016; Y. Yang ve diğerleri., 2018). TCEP tarafından indüklenen nörotoksik etkilerin kolinerjik sinapsları hedeflemesi sonucu oluşuyor olabileceği öne sürülmektedir (X. Wang ve diğerleri., 2020). *Caenorhabditis elegans* –iplik kurtları- canlıları TBOEP’ye maruz bırakıldığında söz konusu türün büyüme süreçlerinin doza bağımlı olarak değiştiği, uygulanan en yüksek dozda (5000 ng/L) ise lokomotor aktivitelerinin etkilendiği bildirilmiştir. Oluşan bu advers etkilerin nörotransmitter iletimi, amino asit, karbohidrat ve lipid metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür (Ju ve diğerleri., 2023).

Organofosfatlı alev geciktiricilerin insanlarda yaratabileceği olası nörotoksik etkilere yönelik bilgiler gelişme aşamasında olup, nörotoksik etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmaların kognüzyon ve davranışlara odaklandığı görülmekle beraber, çalışmalarda elde edilen bulgular erken dönem maruziyet ve çocukların IQ değerleri ile içselleştirme davranışları arasında ters ilişki bulunduğuna, dışsallaştırma davranışları ile pozitif korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (J. Y. Zhao ve diğerleri., 2022). Çeşitli çalışmalarda prenatal BDCIPP maruziyetinin yoksunluk belirtileri, dikkat bozuklukları gibi advers davranışlarla korelasyon gösterdiği ve maternal BDCIPP düzeylerinin 3 yaş çocuklarında davranış sorunlarıyla pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Doherty, Hoffman, ve diğerleri., 2019a; Lipscomb ve diğerleri., 2017). Yapılan bir çalışmada hamilelik sürecindeki annelerden toplanan idrar örneklerinde çeşitli OPE metabolitleri analiz edilmiş ve bu durumun çocuklarında davranış bozuklukları oluşturup oluşturmadığı çeşitli ölçeklerle değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre BDCIPP metabolitinin yüksek konsantrasyonda olmasının, davranış semptomları indeksinde ve dışsallaştırma bozukluklarında daha yüksek puanlarla ve özellikle dikkat problemleri, depresyon, hiperaktivite, agresyon vb. davranışlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu kadar güçlü bir ilişki gözlenmemekle birlikte DPHP metaboliti hakkında da benzer bulgular sunulmuştur. Bu çalışma ile hamilelik sırasında TDCIPP ve TPHP maruziyetinin çocukta advers davranış gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (Doherty, Hoffman, ve diğerleri., 2019a). Gestasyon döneminde klorlu alkil organofosfat ester maruziyetlerinin çocuk nörogelişimi üzerine advers etkiler oluşturduğunu tespit edilen bir diğer çalışmada, BDCIPP maruziyetine erkek çocukların daha duyarlı olabileceği gözlenmiştir (W. Liu ve diğerleri., 2021). BDCIPP

metaboliti ile ilgili gözlemlenen bir başka nörogelişimsel bozukluk ise yeni doğanların beslenme davranışlarının etkilenebilmesidir. Çeşitli bileşikler için bu etki saptanmış olmakla birlikte, bu konuda en belirgin veri BDCPP bileşiğinden elde edilmiştir (Crawford ve diğerleri., 2020). Davranış bozukluklarının yanı sıra, isopropillenmiş triarilfosfat bileşiklerinin ince motor beceriler vb. kognitif fonksiyonu etkileyebildiği de tespit edilmiştir (Doherty, Hoffman, ve diğerleri., 2019b). İdrar örneklerinde metabolitlerin analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada 310 hamile katılımcının çoğunluğunda BDCPP (>75%), DPHP (>75%), ip-PPP (%72) ve FM550(%72) bileşenine ait metabolit saptanmıştır. 7 yaşına gelen çocuklarında kognüzyon ve davranış değerlendirmesi yapılmış olup, DPHP artışına ve total fosforlu alev geciktirici maruziyetinde artışa bağlı olarak IQ ve hafızada düşüş meydana geldiği gösterilmiştir (Castorina ve diğerleri., 2017). Benzer şekilde prenatal maruziyet söz konusu olduğunda, DPHP metaboliti ile ilişki olarak ortaya çıkan bir diğer etkinin ise kız çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite (DEHB) riskinde artış olduğu belirlenmiştir (G. Choi, Keil, Richardson, ve diğerleri., 2021). Yukarıda anlatılan çalışmaların bulgularında özellikle TDCPP ve TPHP metabolitleriyle ilgili verilerin öne çıktığı görülmektedir. Bu bileşiklerden farklı olarak okul çağındaki çocuklarda TCEP maruziyeti kognitif performansın bozulmasıyla ilişkilendirilendirilmiştir (J. Y. Zhao ve diğerleri., 2022). Benzer şekilde çocuklarda maruziyetin belirlendiği çok yakın tarihteki bir epidemiyolojik çalışmada, maruziyetlerin gelişmekte olan bazal ganglia üzerine etkili olup olmadığı incelenmiştir. Bilekliklerin %75'inden fazlasında çok çeşitli kirleticiler tespit edilmiş olup, bu kimyasal grupları arasında en çok tespit edilen 3 organofosfat ester bileşiğinin TmCP, ToCP, TPHP olduğu, bromlu alev geciktiricilere arasında ise TBPH, BDE47, EHTBB bileşiklerinin öne çıktığı saptanmıştır. Araştırmada iki organofosfat ester bileşiğinin (2IPPDPP ve 4IPPDPP) tipik nörogelişimin bozulmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Fowler ve diğerleri., 2024).

2.8.2. Endokrin bozucu etkiler ve reproduktif toksisite

Endokrin sistem birçok fizyolojik sürecin koordinasyonu ve kontrolünde düzenleyici rol oynaması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Alev geciktiriciler arasında PBDE konjenerlerinin endokrin bozucu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. PBDE'lerin bu toksik etkiye yol açmasında etkili olan mekanizmaların endokrin sistemin normal fonksiyonunu bozulması ve hormon parametrelerinin etkilenmesi olduğu öne sürülmekte olup, söz konusu bileşiklerin hormonların sentezi, salınımı, iletimi

ve aktivitesi üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Lan ve diğerleri., 2024). PBDE'lerin yanı sıra yeni nesil bromlu alev geciktiricilerin endokrin bozucu etkileri araştırılmış ve α / β -TBCO, PBEB ve EHTBB bileşiklerinin antiöstrojenik etkileri indüklediği, bu bileşikler arasından PBEB'in glukokortikoid reseptörünü antagonistik etkilediği ve söz konusu üç bileşiğin steroid sentezinde yer alan enzimlerle ilişkili genleri upregüle ettiği belirlenmiştir(Q. Zhang ve diğerleri., 2022).

Organofosfatlı alev geciktiricilerin de çeşitli çalışmalarda endokrin bozucu etkilerle ilişkilendirildiği görülmektedir. Organofosfatlı alev geciktiricilerin endokrin bozucu özelliklerine odaklanan bir çalışmada gerçekleştirilen in vitro testler, bu bileşiklerin çeşitli reseptörlerin aktivitelerini (androjen reseptörleri, aril hidrokarbon reseptörleri, transtiretin bağlanması) ve 17b-östradiol seviyelerini etkilediğini ancak klorlu bileşiklerin transtiretin bağlanmasına etkilerinin düşük olduğunu veya etkilemediğini göstermiştir. In silico model ile çalışma da yer alan tüm arillenmiş organofosfatlı alev geciktiricilerin östrojen reseptörüne bağlanma ihtimali olduğu bildirilmiştir (Rosenmai ve diğerleri., 2021). In vivo ve in vitro çalışmalarda elde edilen veriler TDCPP bileşiğinin endokrin bozucu etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. TDCPP'nin steroidojenez, üreme sistemi hormonlarının bozulması, tiroid hormon ve reseptörleriyle etkileşim, androjen ve glukokortikoid reseptörler üzerinde antagonistik aktivite gibi çeşitli mekanizmalarla endokrin bozucu etkilerini gösterdiği ileri sürülmektedir (C. Wang ve diğerleri., 2020). Zebra balığı embriyolarında TPHP ve TDCPP bileşikleri ve metabolitleri bazı endokrin bozucu etkileri yönünden kıyaslanmıştır. TPHP'nin hidroksilli metabolitinin östrojenik tepkilerle ilişkili olarak gen upregulasyonuna neden olduğu, yine TPHP ve hidroksilli metabolitlerinin tiroid hormonlarının aktivitesi ve sentezi ile ilişkili genlerin ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Ek olarak her iki ana bileşiğin büyümeyi inhibe etmelerinin yanısıra, TDCIPP'nin büyüme hormonu ve prolaktin ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Lee, Kawai, Morita, Covaci, ve Kubota, 2022). Moleküler modelleme çalışması ile TCEP'in östrojen ve androjen reseptörlerine bağlanma affinitesi olduğu gösterilmiştir (Sutha, Anila, Gayathri, ve Ramesh, 2022). In vitro bulgulara organofosfatlı alev geciktirici bileşiklerin olası östrojenik etkilerinin TPHP> trikresil fosfat (TCP)> TDCPP sıralamasında olduğunu, buna karşın TCEP ve TEHP'nin antiöstrojenik etki gösterdiği saptanmıştır (C. Wang ve diğerleri., 2020).

PBDE'lerin sağlık etkileriyle ilişkilendirildiği bir diğer sistemin üreme sistemi olduğu çeşitli in vivo çalışmalarda görülmektedir. Deney hayvanlarında üreme sisteminde

fonksiyonel/morfolojik bozukluklar ve fertilitenin etkilenmesine yönelik bulgular elde edilmiştir (Xin Ren, Wang, Zhao, Ren, ve Chang, 2019; J. Wu ve diğerleri., 2023; T. Zhao ve diğerleri., 2022). PBDE'lerin üreme sisteminde yol açtığı toksisite profilinde etkili olan faktörler arasında oksidatif stres, otofaji, spermatojenik hücre apoptozunun indüklenmesi, oosit hücrelerinin apoptozu, mitokondriyal disfonksiyon ve bunlara ek olarak hormonal bozuklukların yer aldığı bildirilmektedir (Geng ve diğerleri., 2023; M. H. Sun, Li, Xu, Xu, ve Sun, 2020; J. Wu ve diğerleri., 2023). Epidemiyolojik bir çalışmada 31 PBDE konjenerinin ve 6 alternatif alev geciktiricinin hem toz örneklerinde hem de infertilite kliniğinden toplanan serum örneklerinde analizinin gerçekleştirilmiş ve toz örneklerindeki pentaBDE'lerin ve octaBDE'lerin seviyeleri tiroid hormonları ve bazı üreme hormonları ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışma kapsamında bir başka bromlu alev geciktirici olan HBCD'nin üreme sistemi hormonlarının seviyelerinde değişikliğe neden olduğu da belirtilmiştir (Johnson, Stapleton, Mukherjee, Hauser, ve Meeker, 2013). *C. elegans* ile gerçekleştirilen bir in vivo çalışmada bromlu alev geciktiriciler sınıfında yer alan TBBPA'nın, üreme hücresi ile ilgili advers etkilere yol açan bileşikler arasında (TBBPA, TCEP, TCPP) bulunduğu ve oogenezin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir. TBBPA'ya benzer olarak, bu bileşiğin alternatifi olan tetraklorobisfenol A'nın (TCBPA) da reproduktif toksisitesine yönelik in vivo bulgular bulunmaktadır. TCBPA'ya maruz bırakılan farelerin büyük çoğunluğunda (%80) uterin ödemi saptanmıştır (J. Li ve diğerleri., 2024; Y. Wang, Zhang, Li, ve Song, 2021).

Bromlu alev geciktiricilerin yanı sıra organofosfatlı alev geciktiricilere yönelik de reproduktif toksisite bulguları literatürde yer almaktadır. Söz konusu bileşikler arasında TCP'nin üreme sistemi üzerine toksik etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ek olarak TCEP bileşiğinin insanlarda üreme üzerine toksik etkilere sahip olabileceği bildirilirken, TPHP'nin ise etkisinin düşük olduğu belirtilmektedir. Organofosfatlı alev geciktiriciler sınıfının öne çıkan üyeleri olan TDCIPP ve TPHP'ye ev tozu yoluyla maruziyetin değişen hormon seviyeleri ve erkeklerde azalan semen kalitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (X. Song ve diğerleri., 2024). Hem in vivo hem in vitro bulguların sunulduğu bir çalışmada insanlara ait kanserli hücre hatları olan H295R ve MVLN hücreleri ve zebra balıkları organofosfatlı alev geciktiricilere maruz bırakılmıştır. H295R hücrelerinde artan gen transkripsiyonlarının yanı sıra 17-östradiol ve testosteron seviyeleri artarken, çalışmada yer alan 6 bileşikten üçü (TDCPP, TPP, TCP) MVLN hücrelerinde 17-estradiol hormonunun ilgili reseptöre bağlanmasını inhibe etmiştir. Dişi zebra balıklarında yine belirtilen

hormonların plazma düzeyleri artmış, erkek balıklarda hormon seviyelerinde değişiklikler gözlenmiştir (X. Liu, Ji, ve Choi, 2012). TDCPP ile ilişkili bulunan reproduktif toksisitede üreme sistemi hormon seviyeleri ve hipotalamik-hipofiz-gonadal aksında genlerin transkript seviyelerindeki değişikliklerin önemli rol oynadığına dair veriler zebra balıklarında yapılan çalışmalarda sunulmuştur. Söz konusu bileşiğe prenatal maruziyetin oosit fertilizasyonunu olumsuz etkileyebileceği gözlenmiştir. Ayrıca prenatal maternal TDCPP maruziyetinin gestasyon döneminde advers etkilerde (implantasyon ve hamilelik oranlarında azalma) önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Bu advers etkilerin DPHP maruziyetinde de ortaya çıktığı bildirilmiştir (C. Wang ve diğerleri., 2020). DPHP metabolitinin ana bileşiği olan TPHP'nin araştırıldığı in vivo çalışmalarda farelerde maruziyetin fertilizasyon oranlarını düşürdüğü, düşük olasılığını arttırdığı, östrojen seviyelerini değiştirdiği ve ovaryan fonksiyonda bozukluklara sebep olduğu gözlemlenmiştir (Carignan ve diğerleri., 2017). Kemirgenlerin yanı sıra zebra balıklarında da TPHP maruziyetinin üreme toksisitesine neden olduğu görülmüştür (X. Liu, Ji, Jo, Moon, ve Choi, 2013). Ek olarak zebrabalıkları TCEP'e kronik maruz bırakıldığında plazma steroid hormonlarının, plazma vitellogenin, antioksidan enzimlerinin ve lipid peroksidasyonunun gonadlarda anlamlı olarak değişikliğe uğradığı ve histopatolojik bulgular gözlemlendiği belirtilmiştir (Sutha ve diğerleri., 2022). Bir diğer çalışmada, TCEP'e maruz bırakılan zebra balıklarında kronik maruziyetin üreme sisteminde advers etkilere neden olduğu azalan fertilizasyon, histolojik bozukluklar, spermatogenezin inhibe olması ve değişen hormon seviyeleri bulgularıyla sunulmuştur (H. K. Wang, Ding, Luo, Yan, ve Hu, 2024). Dişi zebra balıklarının TBOEP bileşiğine maruz bırakıldığı bir çalışmada F0 jenerasyonunda üreme bozukluklarının 17 β -östradiol konsantrasyonunun düşmesi ve hipotalamik-hipofiz-gonadal-karaciğer aksında gen ekspresyonlarının bozulması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş, ek olarak TBOEP'nin anlamlı maternal transferinin gerçekleşebildiği bulunmuştur. F1 larvalarda ise gelişimsel toksisiteye, yumurtaların protein seviyelerinin ve aralarında hipotalamik-hipofiz-tiroid aksında bulunduğu çeşitli yollarda gen ekspresyonlarının değişimine neden olduğu gözlenmiştir (A. Q. Dong, Lei, Zhou, Li, ve Wang, 2025). TCPP maruziyetinin ise farelere ait doku ve hücre hattının kullanıldığı bir çalışmada spermatogenezde abnormalitelere yol açtığı saptanmıştır. Çalışma kapsamında insan semen örneklerinde de TCPP bileşiğinin oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve apoptoz üzerine etki ettiği belirtilmiştir (Y. Wang ve diğerleri., 2024).

2.8.3. Gastrointestinal toksisite

PBDE maruziyeti açısından önem taşıyan bir diğer sistem gastrointestinal sistemdir. Gıdalar ile PBDE'lere maruziyet önemli bir maruziyet yolu olup, bu bileşiklerin epitel tabakasıyla doğrudan temas etmesi nedeniyle önemli bir sağlık riski oluşturmaktadırlar (Lan ve diğerleri., 2024). In vivo bulgulara kemirgenlerde BDE-209 konjenerine bağlı olarak bağırsak toksisitesi (inflamasyon, intestinal permeabilitenin bozulması vb.) ve zehrabalıklarında PBDE maruziyetine bağlı bağırsak florasının bozulabileceği gözlenirken, in vitro bir çalışmada BDE-209'un Caco-2 hücrelerinde bağırsak epitel bariyerini bozabileceği bulunmuştur (Shaoyong ve diğerleri., 2021; J. Wang ve diğerleri., 2023; J. Yuan, Che, ve diğerleri., 2021). Perinatal BDE-47 maruziyetinin yavru ratların erişkin dönemlerinde bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olduğu ve nedeninin BDE-47'den kaynaklı nörodavranışsal bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Aynı bileşiğe in utero ve laktasyonel maruziyette ise farelerde obezite gelişiminin indüklenebileceği gösterilmektedir (Qiu ve diğerleri., 2022; D. Wang ve diğerleri., 2018). Organofosfatlı alev geciktiricilerin gastrointestinal sistem üzerinde yaratabileceği sağlık etkileri ve toksisiteye yönelik son derece kısıtlı bilgiler söz konusu olup, insanlara yönelik neredeyse hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Birçok çalışmada yer alan bir organofosfatlı alev geciktirici olan TPHP bileşiği ile elde edilen in vivo bulgulara göre TPHP'nin solucanlarda, farelerde, sazan balıklarında bağırsak dokusuna zarar verdiği; solucanlarda sindirim bozukluklarına neden olurken, farelerde ve farklı balık türlerinde bağırsak mikrobiyotasının değiştiği belirlenmiştir (Jin ve diğerleri., 2024).

2.8.4. Hepatotoksisite

PBDE'lerin toksik etkilerinin gözlenebileceği bir diğer hedef organın karaciğer olabileceğine dair literatür verileri bulunmaktadır. PBDE maruziyetinin karaciğerde hepatosit hipertrofisinde artış ve nekroz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Dunnick ve Nyska, 2009; Lan ve diğerleri., 2024). Karaciğer hasarının yüksek düzeyde reaktif oksijen türlerinin açığa çıkmasıyla bağlantılı olabileceği, bunun yanı sıra mitokondriyal membran potansiyel fonksiyonunun bozulmasının da etkili olabileceği belirtilmiştir (Saquib ve diğerleri., 2016; Shao ve diğerleri., 2008; J. Yuan, Sun, ve diğerleri., 2021). Hepatotoksisite ile ilgili olarak 4110 yetişkin katılımcının yer aldığı çalışmada PBB153, PBDE28, PBDE209, ve PBDE153 alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması konusunda en çok

dikkat çeken bileşikler olarak bulunmuştur. Bu ilişkide PBB153, PBDE85, PBDE28, PBDE99, PBDE154 için bazı inflamatuvar ve oksidatif stres markerlarının etkili olduğu belirtilmiştir (Cheng ve diğerleri., 2025). Ratlarda farklı son noktaların değerlendirildiği bir in vivo çalışmada ise bromludifenil eterler ve HBCD'den oluşan bir karışıma maruziyetin yüksek dozlarda karaciğer ağırlıklarının azalmasına yol açtığı ve bazı mikrozomal enzimleri indüklediği gözlenmiştir (Ernest ve diğerleri., 2012). TBBPA ve alternatifleri olan tetrabisfenol S (TBBPS) ve TCBPA bileşiklerinin incelendiği bir çalışmada ise TBBPA'ya kıyasla söz konusu alternatif bileşiklerin hepatotoksik (karaciğer metabolik homeostazının ve karaciğer fonksiyonunun bozulması) etki oluşturma olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Y. J. Yu ve diğerleri., 2022).

Organofosfatlı alev geciktiricilerin olası hepatotoksik etkileri ile ilgili olarak TDCPP bileşiğinden elde edilen veriler literatürde yer almaktadır. TDCPP'nin hepatotoksik etkileriyle ilgili elde edilen veriler arasında karaciğer ağırlığının değişmesi, metabolizma ve karaciğer gen ekspresyonu üzerine etkiler bulunmaktadır. Ratlarda prenatal TDCPP maruziyeti yavruda karaciğer ağırlığında azalmaya yol açmış, tavuk embriyolarında ise TDCPP maruziyeti dolaşım sistemindeki safra asidi düzeylerinin artması, plazma kolesterol seviyelerinin düşmesi ve karaciğer dokusunda genlerin transkripsiyonlarında değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular enterohepatik dolaşımın ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların yanı sıra TDCPP'nin oluşturabileceği hepatotoksisite üzerinde hepatosit nükleer faktör 4 alfanın önemli bir rolü olduğu öne sürülmektedir (Farhat ve diğerleri., 2014; Moser, Phillips, Hedge, ve McDaniel, 2015; C. Wang ve diğerleri., 2020). Organofosfat ester yapıdaki çeşitli metabolitlerinin ölçümünü gerçekleştiren bir çalışmada BCEP ve BDCIPP bileşiklerinin erkek katılımcılarda metabolik sendrom ile pozitif ilişkili olduğu, ek olarak DPHP metabolitinin ise hiperglisemi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (K. Luo ve diğerleri., 2020). Bir diğer organofosfatlı alev geciktirici örneği olan TPHP'nin hepatotoksik etkilerinin incelendiği çalışmalarda insan karaciğer hücrelerinde oksidatif stresin indüklendiği, karaciğerde lipid birikiminde rol oynadığı, yüksek kalorili diyet ile indüklenen hiperlipidemi gösteren farelerde hepatik lipid metabolizmasının bozulduğu, hepatosit AML12 hücrelerinde apoptoza yol açtığı bulguları elde edilmiştir. Bu bileşiğin metaboliti olan DPHP'nin de hepatotoksisite gösterdiği ancak in vitro testlerde TPHP'ye bağlı olarak daha şiddetli toksisite gözlemlendiği bildirilmiştir (Jin ve diğerleri., 2024). In vivo bulgular arasında zebra balıklarında yapılan bir çalışmada hepatik glukoz üretimi, çeşitli aminoasitler, oksidatif stres ve bazı enzim aktivitelerinin

TPHP maruziyetine bağılı olarak arttığı görülmektedir. Hepatik proteinler, sodyum dismutaz aktivitesi, beyinde asetilkolinesteraz aktivitesi maruziyet koşulunda azalmıştır. Ayrıca kronik maruziyette karaciğerde morfolojik bozukluklar tespit edilmiştir (Ramesh ve diğerkleri., 2020). Bir diğerk in vivo çalışmada, TPHP'ye prenatal maruziyete bağılı olarak erkek fare yavrularında lipit metabolizması incelenmiştir. Belirlenen etkiler arasında vücut ve karaciğerk ağırlığının artmasının yanı sıra serum lipit seviyelerinin ve beyaz adipoz dokuda büyüyen yağ damlalarının arttığı belirlenmiştir. Ek olarak lipit metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonları ve bağırsak mikrobiyotasında değışiklikler saptanmıştır. Ayrıca bazı safra asitlerinin azaldığı görülmektedir. Çalışmada indüklenen hiperlipidemide bağırsak- safra asiti-karaciğerk aksının rol oynadığı bildirilmiştir (J. T. Lin ve diğerkleri., 2025).

2.8.5. Solunum sistemi toksisitesi

PBDE konjenerlerinin incelendiğı çeşitli in vitro çalışmaların bulgularına göre PBDE'ler solunum sistemi üzerine advers etkiler oluşturabilmektedir. PBDE-47, PBDE-99 ve PBDE-209 bileşikleri insan bronşiyal hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik bir profil sergilemiştir, bunun yanı sıra hücre apoptozu ve çoğalması ve oksidatif stres üzerine de advers etki göstermiştir. Aynı konjenerler A549 hücreleri ile yapılan hava-sıvı interfaz havayolu kültüründe (ALI) de incelenmiş ve maruziyetin epigenetik ve inflamatuvar değışikliklere yol açabileceğı öne sürülmüştür. İnsan bronşiyal epitelyal hücrelerinde (BEAS-2B) ise pentaBDE (DE-71) ve oktaBDE (DE-79) bileşiklerinin proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu indükleyebileceğı belirtilmiştir. A549 hücrelerinin kullanıldığı bir başka çalışmada elde edilen bulgulara PBDE'lere maruziyet hücre membranında bozulmalara, oksidatif stres oluşumuna ve mitokondriyal membran potansiyelinde düşüşe neden olmuştur. Maruziyet süresine bağılı olarak toksisite görülmesi hem konjenerlere maruziyette hem de gerçek ev tozu ekstratlarına maruziyette gözlenmiştir (Anzalone ve diğerkleri., 2021; Koike, Yanagisawa, Takigami, ve Takano, 2014; Montalbano ve diğerkleri., 2020; Zandona ve Jagić, 2022).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda özellikle yeni doğanlarda ve çocuklarda organofosfatlı alev geciktirici maruziyeti ile solunum sisteminde meydana gelen advers etkiler arasında olası bir ilişkinin incelendiğı görülmektedir. Çok yakın tarihte yayınlanan bir çalışma da evlerden toz örnekleri toplanmasının yanı sıra annelerden ve yenidoğan bebeklerden çeşitli

zaman aralıklarında idrar örnekleri toplanmıştır. Bu çalışmada EH-TBB, BEH-TEBP, TCEP, TCIPP, TDCIPP, TPHP bileşiklerinin ve idrarda BCEtP, BDCIPP, DPHP metabolitlerini ölçülmüştür. Bu bileşikler içinde yer alan ve prenatal dönemde toplanan toz örneklerinde TCEP ayrıca prenatal idrar örneklerinde BDCIPP düzeyleri ile, beş yaşındaki çocuklarda ortaya çıkan saman nezlesi riskini arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, prenatal dönemde tozdaki TCIPP seviyelerinin ise düşük risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çocuklarda 12. ayda toplanan idrar numunelerindeki bütün organofosfat ester bileşiklerindeki bir kuartillik artış hışıltılı solunum riskini %16 arttırmıştır (Mendy ve diğerleri., 2025). Yine çocuklarda solunum sistemi etkilerine odaklanan bir başka çalışmada 342 hamile katılımcının idrar örnekleri ve içmekan toz ölçümleri kullanılarak prenatal alev geciktirici (TCEP, TCIPP, TDCIPP, TPHP, EH-TBB, BEH-TEBP) maruziyetinin çocuklarda solunum sisteminde görülebilecek advers etkilerle ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. TPHP, EH-TBB ve BEH-TEBP bileşikleri çocuklukta artan hışıltılı solunum riski ile ilişkili bulunmuş, bunun yanı sıra TPHP'nin artan solunum yolu enfeksiyonları ile de bağlantılı olduğu belirtilmiştir. TCEP'in ise alt akciğer fonksiyonlarıyla, alerjiler ve saman nezlesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular için içmekan tozlarındaki ölçümler ve çocuklardan 5 yıl boyunca alınan bildirimler kullanılırken; annelerin idrar örnekleri değerlendirildiğinde, 16. haftada belirlenen maruziyetler solunum sisteminde gözlenen advers sağlık etkileri ile ilişkilendirilmiştir (Mendy ve diğerleri., 2024). 5-9 yaş aralığındaki çocuklarda silikon bileklik aracılığıyla aralarında bromlu ve organofosfatlı alev geciktiricilerinde aralarında bulunduğu 5 kimyasal grubunun maruziyetleri ve bu durumun çocuklarda hışıltılı solunum ile potansiyel ilişkisi değerlendirilmiştir. Alkil OPE karışımı ile bu yaş grubunda hışıltılı solunum arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (B. H. Baker ve diğerleri., 2024). Çocuklarda organofosfatlı alev geciktiricilerin metabolit seviyelerinin belirlendiği çeşitli çalışmalarda BDCPP'nin oksidatif stres biyobelirteci olan, inflamatuvar süreçlerde ve havayolu inflamasyonda rol oynayan HEL ve HNE artan düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (C. Wang ve diğerleri., 2020).

2.8.6. Sitotoksisite, genotoksisite ve mutajenite

Sitotoksitenin değerlendirildiği çalışmalarda çok çeşitli hayvan veya insan hücre hatları yer almakla beraber, çalışmaların çoğunlukla TDCPP maruziyetinin değerlendirilmesine yönelik olduğu görülmektedir. TDCPP ve TCPP maruziyeti tavuk embriyolarından elde edilen hepatositlerde ve nöronal hücrelerde incelenmiş ve TDCPP'nin her iki hücre hattına

da sitotoksik olduğu belirlenmiştir(Crump ve diğerleri., 2012). TDCPP maruziyetinin sitotoksik etkilerinin gözlemlendiği diğer hücre hatları arasında HK-2 hücreleri, HCEC hücreleri, HeLa hücreleri ve insan nöroblastoma (sh-sy5y) hücreleri bulunmaktadır. Bu etkinin ortaya çıkmasında endoplazmik retikulum stresinin ve mitokondriyal apoptoz yollarının rol oynadığı belirtilmektedir. HeLa hücrelerinde TDCPP maruziyetinin hücre canlılığını azalmasının yanı sıra iyon transport mekanizmalarını da bozduğu gözlemlenmiştir(Killilea, Chow, Xiao, Li, ve Stoller, 2017; Latronico, Giordano, Urso, Lionetto, ve Schettino, 2018; R. Li, Zhou, Guo, Lee, ve Zhou, 2017; Xiang ve diğerleri., 2017). Mutajenisite ile ilgili verilerin sitotoksisite ve genotoksisiteye kıyasla daha az olduğu görülmektedir. TCP bileşiğinin salmonella mutajenite testinde (Ames test) zararlı olduğu belirlenmiştir (X. Song ve diğerleri., 2024). TDCPP ile ilişkilendirilen bir diğer etki genotoksisitedir. İnsan karaciğer hücre hattı olan HepG2 ile gerçekleştirilen bir in vitro çalışmada TDCPP'nin olası genotoksik ve karsinojenik etkileri araştırılmıştır. Bulgular maruziyet sonucunda DNA hasarı ve apoptoz geliştiği gösterilmiştir. Çalışmada TDCPP bileşiğinin genotoksik, hepatotoksik ve karsinojenik etkiler gösterebileceği belirtilmektedir (Saqib ve diğerleri., 2022). Genotoksisitenin de aralarında yer aldığı çeşitli toksik etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada; insan lenfositleri, mikroalgler ve bakterilerde TCPP maruziyetinin sitotoksisite ve mikroçekirdek oluşumu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Antonopoulou ve diğerleri., 2022). Ayrıca sucul canlılara ait hücrelerde yapılan bir çalışmada TPHP maruziyetinin embriyonik hücrelerde gen ekspresyonunu değiştirebildiği ancak solungaç hücrelerinde böyle bir bulgu gözlenmediği bildirilmiştir (Germain ve Winn, 2024). Ek olarak *Allium cepa* kök uçlarının hücrelerinde TPHP maruziyeti de değerlendirilmiş ve sitotoksik, genotoksik etkiler gözlenmiştir (Aslantürk Ö, 2024).

2.8.7. Karsinojenite

PBDE konjenerlerinin kanser riskleriyle olası bağlantılarının değerlendirildiği çalışmalara ait çeşitli epidemiyolojik veriler mevcuttur. Özellikle meme kanserine odaklanan bu çalışmalarda risk artışından bahsedilmekle beraber sonuçlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Alaska'da yapılan bir çalışmada PBDE-47'ye artan maruziyet sonucu meme kanseri riskinin de arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (Holmes ve diğerleri., 2014). Çin'de yapılan bir çalışmada ise total PBDE ve tek tek PBDE konjener düzeylerinin meme kanseri hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiği ve

araştırılan bileşiklerin çoğunluğunun kadınlarda meme kanseri riskiyle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çin’de gerçekleştirilen bir başka araştırmada BDE-28, BDE-47, BDE-99, BDE-183 ve BDE-209 tiroid kanser riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmada PBDE konjenerlerinin cıva veya kurşun ağır metalleriyle birarada maruziyeti tiroid kanser riskini etkileyebileceği belirtilmiştir (Y. He ve diğerleri., 2018; Q. Zhang ve diğerleri., 2021). ABD’de yapılan bir çalışmada ise bahsedilen çalışmalardan farklı olarak maruziyet ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Adipoz doku örneklerinde yapılan bir araştırmada bir başka bromlu alev geciktirici örneği olan TBBPA bileşiğinin meme kanseriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Cardona, Rodgers, Trowbridge, Buren, ve Rudel, 2024).

Organofosfatlı alev geciktiriciler ile ilgili veriler ise farklı kanser tipleriyle maruziyet arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada idrar örneklerinde organofosfatlı alev geciktiriciler yaygın olarak saptanmıştır ve organofosfatlı alev geciktiricilerin akciğer kanseri patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Kanser hastalarından (servikal kanser, meme kanseri) alınan plazma örneklerinin incelendiği bir araştırmada EHDPP meme kanseri riski ile; bu kimyasal ve TNBP, TPHP, TMPP, kimyasalları ise servikal kanser oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Organofosfatlı alev geciktiricilerle ilişkilendirilen bir diğer kanser tipi gastrointestinal kanserdir (P. J. Chen ve diğerleri., 2024; Y. Li ve diğerleri., 2020; Y. Liu ve diğerleri., 2021). Son zamanlarda yapılan ve TPP’nin gastrik kanser üzerine etkisi olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada prediktif bir model geliştirilmiş ve moleküler docking yöntemine yer verilmiştir. Elde edilen sonuçlar TPP’nin MTTP’ye bağlanma afinitesinin yüksek olduğu ve bu maruziyetin lipid metabolik süreçler yoluyla gastrik kanseri etkilediği belirtilmiştir. Dolayısıyla çalışmada TPP maruziyeti ve gastrik kanserin başlaması arasında potansiyel bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür (Hong ve diğerleri., 2024). In silico yöntemlerin kullanıldığı bir çalışmada aralarında TCEP, TBOEP, TDCPP ve TPHP’nin de bulunduğu organofosfatlı alev geciktiriciler ile mesane kanseri arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur (K. Yu, Du, Xuan, ve Chen, 2022).

Günümüze kadar insanlarda organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyet ile kanser gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığına dair çalışma sayısı çok kısıtlıdır (K. Hoffman ve diğerleri., 2017) (Nicole C Deziel ve diğerleri., 2018) (Yu-Che Ou 2024). Bunun yanı sıra bu gruptan bileşiklerden hiç biri IARC nin Grup 1,2a ve 2 b grubunda değerlendirilmiş değildir.

2.8.8. Gelişim toksisitesi

PBDEnin neden olacağı gelişimsel etkilerin değerlendirilmesine yönelik olarak gerçekleştirilen in vitro bir çalışmada, BDE-47 bileşiğinin plasenta ve hamilelik dönemi maruziyetine bağlı gelişebilecek olası advers etkileri ile ilgili olarak, insan birinci trimester ekstrasvillüs trofoblast hücre hattında (HTR-8/SVneo) hücrelerin migrasyonu ve invazyonu üzerinde etkili olabildiği, bu parametrelerin plasenta gelişimi ve görevleri açısından büyük önem taşıdığı bildirilmiştir (Park, Elkin, Castillo-Castrejon, ve Loch-Caruso, 2020). Gelişim toksisitesinin değerlendirildiği plasenta örneklerinden elde edilen bulgular, PBDE düzeylerinin daha düşük neonatal baş çevresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Y. F. Wang ve diğerleri., 2022). Gestasyonun erken dönemlerinde PBDE bileşikleri ve erken doğum arasında olası bir ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada PBDE'lerin özellikle de PBDE 153 bileşiğinin daha kısa gestasyon ve bazı erken doğum alt tipleri açısından daha yüksek bir risk oluşturduğu belirtilmiştir (Z. F. Wang ve diğerleri., 2022). Bazı ftalat metabolitlerinin ve 5 PBDE konjenerinin incelendiği bir çalışma kapsamında hamile katılımcılardan toplanan serum örneklerinde yapılan ölçümlerde PBDE'ler arasında en çok tespit edilen konjenerin BDE47 olduğu belirtilmiştir. BDE99 ve ΣPBDE premature doğum olasılığının, BDE28 ise yenidoğan sarılığı olasılığının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca PBDE'lerin neonatal gelişimi üzerine etkilerinin etnisite ve cinsiyete bağlı olabileceği bildirilmiştir (Qian ve diğerleri., 2023)

Organofosfatlı alev geciktiricilerin öne çıkan üyelerinden TDCPP'nin ilişkilendirildiği bir diğer toksik etkinin gelişim toksisitesi olduğu görülmektedir. Sucul canlılarda gelişim toksisitesine neden olan TDCPP'nin bu etkisinin organofosfatlı alev geciktiriciler arasında göreceli olarak yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan in vivo çalışmalarda zebra balığı embriyolarında ve ratlarda, TDCPP maruziyeti sonucu ağırlıkta düşüş gözlenmiştir. Bunun yanı sıra elde edilen bulgular arasında *Japanese medaka* balıklarında organ malformasyonları, zebra balığı embriyolarında siklopi ve göz gelişiminde malformasyonlar olduğu belirlenmiştir Ayrıca zebra balıklarında erken dönem gelişim ölçütlerinden biri olan damar gelişimi de TDCPP maruziyetinden etkilenmektedir (C. Wang ve diğerleri., 2020). Sucul canlılarda yapılan çalışmalardan farklı olarak tavuk embriyolarından elde edilen hepatosit ve nöronal hücrelerde endokrin sistem, metabolizma ve gelişim (tiroid hormon yolağı, büyüme, lipid regülasyonu, ve ksenobiyotik metabolizmasında yer alan genler) ile

ilgili parametrelerin TDCPP ile TCPP maruziyetinden etkilendiği bildirilmektedir (Crump ve diğerleri., 2012).

Prenatal dönemde organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyetin çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği öngörülmektedir. Gestasyonel maruziyette annede oksidatif stres, hipertansiyon, tiroid hormon bozuklukları gibi olası sonuçlar bulunurken yavruda fetal tiroid hormon bozuklukları, fetal nörogelişim bozuklukları ve metabolik anomaliler endişe kaynağı oluşturmaktadır. Çin’de yapılan bir araştırmada 15 organofosfatlı alev geciktirici metaboliti ve TCEP hamile katılımcıların idrarlarında saptanmış ve antropometrik veriler ile birlikte değerlendirilmiştir. Özellikle üçüncü trimesterde yapılan ölçümler sonucunda BDCIPP’nin doğum kilosu, BBOEP’nin ise doğumdaki kilo ve boy uzunluğu ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca 4-OH-DPHP’nin ikinci trimesterde ve DPHP’nin birinci trimesterde doğumdaki kilo ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (D. Luo ve diğerleri., 2021). Yine hamilelerde yapılan bir çalışmada çeşitli OPE metabolitlerinin ölçümü ile preeklamsi ve sistolik, diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. 5 metabolitin (BCEP, BCIPP, BDCIPP, DNBP, DPHP) baskın olarak tespit edildiği 3 metabolitin (iPPPP, tBBA, tBPPP) ise daha az miktarda idrar örneğinde saptandığı çalışmada, metabolitler ve preeklamsi arasında bir bağlantı tespit edilmezken kan basıncının BCIPP ile pozitif ilişkili, buna karşın BCEP ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lueth ve diğerleri., 2024). Yukarıda anlatılan çalışmalardan farklı olarak adolesan gelişimine odaklanan bir çalışmada BCEP, BDCIPP, DPHP ve DnBP bileşikleri idrarda analiz edilmiş ve bu maruziyetlerin erken adolesan kemik mineral dansitesi (BMD) ve kemik mineral içeriği (BMC) üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Kuiper ve diğerleri., 2022).

2.8.9. Diğer toksik etkiler

Yukarıda belirtilen ve yaygın olarak araştırılan toksik etkilerin yanı sıra, ilgili çalışmaların sayısı az olmakla birlikte başka organ/sistemlerin maruziyette hedef organ olabileceğini ve birçok başka patolojinin alev geciktirici maruziyeti ile ilişkilendirilebileceğini gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örneğin PBDE’lerin ilişkilendirildiği bir başka sağlık etkisinin anormal görsel gelişim ve görsel yönlendirilen davranışların bozulması olduğu sucul canlılarda ve insan retinal hücrelerinde gösterilmiştir. Bu etkinin görülmesine neden olan mekanizmanın PBDE’lere bağlı olarak retinal metabolizmanın ve ekstraselüler matriks

yapısının bozulması olduğu belirtilmiştir (Lan ve diğerleri., 2024; M. Li ve diğerleri., 2022; Ting Xu ve diğerleri., 2017).

PBDE'lerin toksik etkilerinin gözlenebileceği diğer organlar arasında böbrekler ve kardiyovasküler sistem de bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistemde PBDE maruziyetine bağlı olarak kardiyovasküler hasar ve endotelyal disfonksiyon olduğu tespit edilmiştir (Jing ve diğerleri., 2019). TPHP'nin kardiyotoksik etkilerine odaklanan ve zebra balıklarında gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda retinoid X reseptörlerinin etkilenmesi, kardiyak hasar ve özellikle perikardiyal ödem oluşumu gözlenmiştir(Mitchell, Dasgupta, Zhang, Stapleton, ve Volz, 2018; Wiegand ve diğerleri., 2023; Wiegand, Cheng, Reddam, Avila-Barnard, ve Volz, 2022). Epidemiyolojik bir çalışmada çocuklarda BDE-28 konjenerinin akümülyasyonun kardiyovasküler stres cevabını arttırdığı bulunmuştur(Gump, Yun, ve Kannan, 2014). Yine TPHP bileşiği ile ilgili olarak nefrotoksisite belirteci olan veriler bulunmaktadır. Söz konusu bileşik böbreklerde yapısal hasar oluşumunu indükleyebilmekte ve inflamasyon oluşumunda rol oynayabilmektedir (Cui, Chang, Jiang, ve Li, 2020). Ayrıca nefrotoksisite ile ilgili olarak ratlardan elde edilen verilere göre bromludifenil eterler ve HBCD'den oluşan bir karışıma maruz kalındığında yüksek dozlarda böbrek ağırlıklarının azaldığı gözlenmiştir (Ernest ve diğerleri., 2012).

Alev geciktiricilerin sağlık etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda yer alan bir diğer toksisite tipi immünotoksisitedir. İn vitro bir çalışmada kemik iliği dendritik hücrelerinde TPHP ve TDCIPP bileşiklerinin immünotoksik olabileceği ve dendritik hücrelerde oksidatif stresi indükleyebileceği belirtilmiştir (Canbaz ve diğerleri., 2017). İmmünotoksisitenin incelenen son noktalar arasında yer aldığı bir başka çalışmada, TCBPA maruziyeti farelerde in vitro ve in vivo incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre TCBPA'nın immün cevabı baskılayabileceği, bazı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırabileceği bulunmuştur (Y. Wang ve diğerleri., 2021)

Alev geciktiriciler ile ilgili çalışmaların öne sürdüğü bir diğer sonuç hem PBDE'lerin hem de organofosfatlı alev geciktiricilerin obezogen bileşikler olabileceklerini gösteren verilerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda incelenen organofosfatlı alev geciktiriciler in utero maruziyette obezogenik veya metabolizma bozukluklarına yol açan etkiler oluşturmuştur (Crawford ve diğerleri., 2020). PBDE'lerin adipojenik yollarla etkileşebileceğini öne süren çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Kordon serumunda PBDE seviyelerinin ölçüldüğü bir

çalışmada 7 yaş dönemindeki adipoziteyle maruziyet ilişkisi incelenmiş olup, BDE-153 ve BDE-154 konsantrasyonlarının adipozite ölçülerinde azalma ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (J. Q. Guo ve diğerleri., 2020). Bu sonuçtan farklı olarak prenatal PBDE maruziyetinin 6 yaşına kadar olan çocuklarda adipozite ölçüleriyle ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada erkek çocuklarında başta BDE-153 olmak üzere bazı PBDE konjenerlerinin; kız çocuklarda ise BDE-100 ve BDE-153 bileşiklerinin adipozite ölçüleriyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (Y. F. Chen ve diğerleri., 2022). Organofosfatlı alev geciktirici maruziyeti ile ilişkili olabileceği öngörülen sağlık etkileri arasında depresyon hastalığı da yer almaktadır. 1273 katılımcının yer aldığı bir çalışmada idrarda beş farklı organofosfatlı alev geciktirici metaboliti (BCEP, BCPP, BDCP, DBUP, DPHP) ve bu bileşiklerin depresyon gelişimi ile bağlantılı olup olmadığı araştırılmıştır. Yüksek düzeyde BCEP bulunması ile depresyon oluşumuna yönelik riskin arttığının belirtildiği çalışmada bu alev geciktiricilere kombine halde maruz kalınmasının artan depresyon riskiyle anlamlı olarak bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Y. X. Chen, Zheng, ve Zhang, 2024). Kanada’da yapılan bir çalışmada ev tozunda 25 adet organofosfatlı alev geciktirici tespit edilmiştir ve aralarında en sık tespit edilenlerin TBOEP, TciPP ve izomeri, TCEP, TPHP, EHDPP bileşikler olduğu belirtilmiştir. Bu ölçümler yapılırken çalışmada yer alan annelerin maternal depresyon ve stresleri hem hamilelikte hem de postpartum dönemde ölçülmüş olup artan OPE konsantrasyonlarıyla sadece maternal stres seviyelerinde minör artışlar belirlenmiştir (Foster ve diğerleri., 2024). Yukarıda belirtilen tüm sağlık etkilerine ek olarak in vitro sonuçlar organofosfatlı alev geciktiricilerin ilaç transporterları üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Etkileşimin gerçekleştiği konsantrasyonlar aslında insanların maruz kaldığı dozlardan yüksek olsa dahi bu bileşiklerin ilaç transporterları ile etkileşen kirleticilerden biri olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Tastet ve diğerleri., 2023).

Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada aralarında bazı bromlu formların yanı sıra çalışmamızda incelenen metabolitlerin ana bileşikler olan TPHP, TCEP, TDCPP kimyasallarının da bulunduğu sekiz alev geciktiricinin insan serum albüminine bağlandığı ve yapısına minör hasar verdiği belirtilmiştir. Serum albüminine bağlanabiliyor olmalarının insanlarda olası bir akümülyasyonla ilişkilendirilmiştir (Ma ve diğerleri., 2025). Alev geciktirici bileşiklerin çeşitli organ sistemlerinde oluşan toksik etkilerle, gelişim süreçlerinin bozulmasıyla ve farklı hastalıklarla ilişkilendirildiğine dair sunulan bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, söz konusu bileşiklerin insan vücudunda biyoakümüle olabilme

ihtimali sağlık endişeleri oluşturmaktadır. Bu noktada alev geciktiricilerin toksisite profillerinin detaylı olarak tespit edilebilmesi için hem maruziyet hem de etki biyogöstergelerinin belirlendiği epidemiyolojik çalışmaların literatüre katkısı büyük önem taşımaktadır.

2.9. Alev Geciktiricilerin Tiroid Bozucu Etkileri

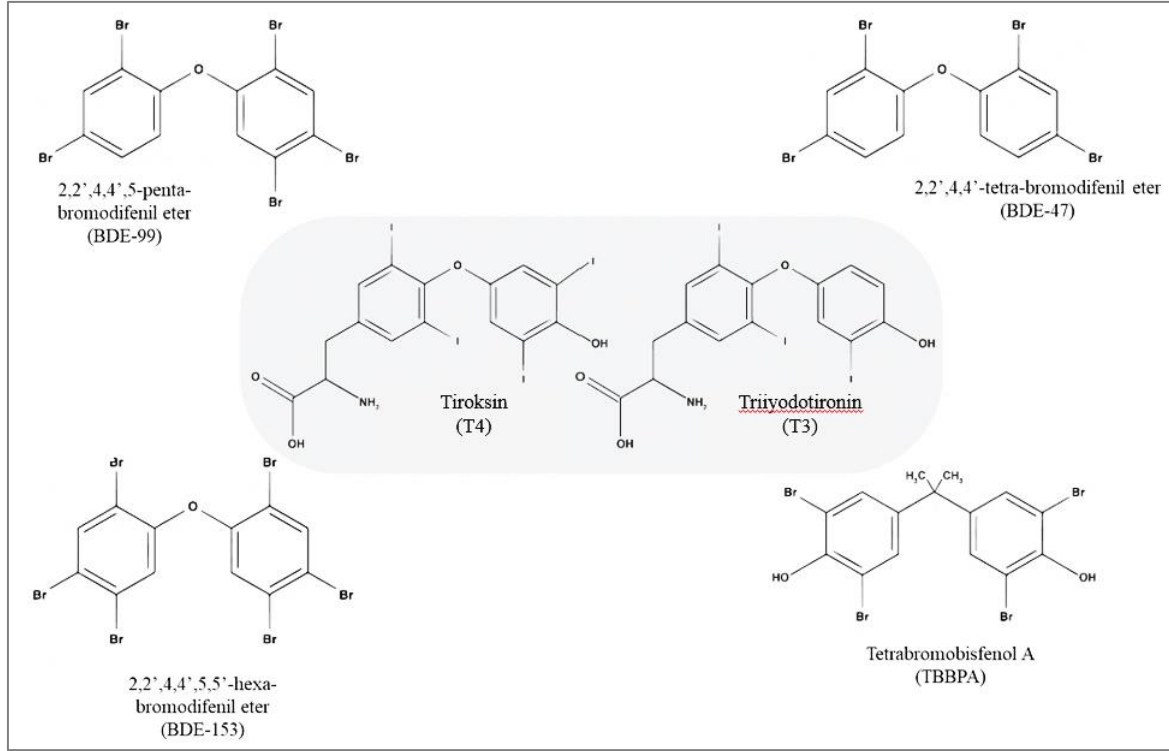
Tiroid bezinin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi canlıların hem psikolojik hem de fizyolojik sağlığı açısından anahtar bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonları; mental sağlık, kardiyak fonksiyonlar, metabolizmanın düzenlenmesi gibi parametreler üzerinde etkili olmakla beraber fetal gelişim özellikle beyin gelişimi açısından da büyük önem taşımaktadır (Boas ve diğerleri., 2012). Bir başka ifadeyle organ gelişimi ve fonksiyonları açısından tiroid büyük önem taşımakta olup, tiroid disfonksiyonu organizmanın diğer sistemlerinde de olumsuz sağlık etkilerine yol açabilmektedir (Lan ve diğerleri., 2024). Günümüzde tiroid ile ilişkili hastalıkların giderek artan insidansları; tiroid disfonksiyonları, tiroid kanseri ve otoimmün tiroid hastalıklarının olası nedenlerinin detaylı incelenmesinin önemini açığa çıkarmaktadır. Söz konusu olası nedenlerden birinin de alev geciktirici kimyasallar olduğu giderek artan bilimsel kanıtlarla dikkat çekmektedir (Yeshoua ve Romero Castillo, 2024). 2023 yılında yayımlanan verilere göre alev geciktiricilerin sağlık etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda en çok incelenen organın tiroid olduğu görölmektedir (Macedo ve diğerleri., 2023). Pek çok alev geciktiricinin tiroid bozuklukları ve tiroid kanseri ile ilişkili olabileceğini öngören veriler literatürde yer almaktadır. Ancak tiroid üzerindeki etkilerinin heterojen bir profilde olduğu, alev geciktirici tipi ve tiroid hormonlarına bağlı olarak farklılaşabileceği göz önünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır (Yeshoua ve Romero Castillo, 2024). Bu bölüm kapsamında farklı sınıflarda yer alan alev geciktiricilerin yol açabileceği tiroid bozucu etkilerin olası mekanizmalarına ve *in vitro*, *in vivo*, *in silico* araştırmalara ait bulgulara yer verilecektir.

Günümüze kadar yapılan araştırmalar alev geciktiricilerin tiroid bozucu etkileri üzerine çeşitli mekanizmaların etkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu mekanizmalar arasında T4 ve T3 hormonlarıyla yapısal benzerlik (şekil 2.15), tiroid bağlayıcı globulin (TBG) ve transtiretin taşıma moleküllerinin rekabetçi inhibisyonu gibi çeşitli yolların yer aldığı bildirilmektedir. Ek olarak UDP-glukuronozil transferazın indüklenmesinin de etkili olabileceği ancak bu olasılığın gözlenmediği çalışmaların bulunduğu belirtilmektedir

(Yeshoua ve Romero Castillo, 2024). Alev geciktiricilerin tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin farklılıklar sergilediği görülmektedir. Alev geciktiriciler ile TSH, tT4 ve tT3 hormon seviyeleri arasında yalnızca pozitif veya yalnızca negatif ilişkiler tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır. Alev geciktiricilerin tiroid hormonları üzerine etkileri değişkenlik gösterse de, aralarında BDE-47, BDE-99, BDE-100 gibi örneklerin bulunduğu bazı alev geciktiricilere maruziyetin tiroid hormonları değişikliklerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu bileşiklerin hidrofobik özellikleri ve tiroid hormonlarıyla benzerlik taşıyan kimyasal yapıları tiroid üzerindeki olumsuz sağlık etkilerine yönelik bilgi sağlamaktadır. Ek olarak PBDE'lerin tiroid hormonlarının metabolizmasında yer alan enzimler olan sülfotransferazları inhibe edebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (Yeshoua ve Romero Castillo, 2024). Tiroid sistemin PBDE'ler ve biyotransformasyonları sonucu ortaya çıkan hidroksilli metabolitleri için önemli bir hedef olduğu öne sürülmektedir (Dingemans, van den Berg, ve Westerink, 2011; Laura V Dishaw, Laura J Macaulay, Simon C Roberts, ve Heather M Stapleton, 2014). PBDE konjenerlerinin tiroid sistem üzerinde oluşturabileceği toksik etkiler farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Bu bileşikler hedef organlardaki tiroid hormon reseptörlerinin ekspresyonunun bozulmasına neden olabilmekte ve tiroid hormonlarıyla yarışmalı olarak reseptörlere bağlanabilmektedir. PBDE'lerin tiroid hormonlarıyla benzer kimyasal yapıya sahip olmaları reseptörlere yarışmalı olarak bağlanabilmelerini mümkün kılmaktadır. Söz konusu etkiler normal fonksiyonun bozulmasına ve tiroid hormonlarının seviyelerinin düşmesine yol açmaktadır (Q. Chen, Yu, Yang, ve Zhou, 2012; Han ve diğerleri., 2017). Hem hidroksillenmiş PBDE'ler hem de PBDE sülfatları transtiretin ve TBG gibi moleküllere bağlanabilmektedir (V. Renzelli ve Gallo, 2023; Yeshoua ve Romero Castillo, 2024). Hidroksillenmiş PBDE'lerin bu özelliklerine bağlı olarak T4'ün yarı ömrünün kısalabileceğinin yanısıra, tiroid deiodinazın inhibe olabileceği ve tiroid hormonlarının reseptörlere bağlanmasının engellenebileceği tespit edilmiştir (Hamers ve diğerleri., 2006; Zota ve diğerleri., 2011). PBDE'lerin tiroid sistem ile ilgili toksik etkileri arasında, yukarıda bahsedildiği üzere hormonların ve reseptörlerin ekspresyonlarının etkilenmesinin yanı sıra tiroid dokusunda apoptozun, endoplazmik retikulum stresinin ve defektif otofajinin artması da yer almaktadır (Lan ve diğerleri., 2024). PBDE'lerin sağlık etkileri non-linear; düşük ve yüksek dozların zıt ve farklılaşan etkilere neden olduğu non-monotonik doz cevap ilişkisi olarak tanımlanabilmektedir. Diğer bir ifadeyle bir parametre üzerinde ortaya çıkan etkiler, maruz kalınan konsantrasyonun düşük veya yüksek olmasına göre sırasıyla stimulan veya inhibitör özellikte oluşabilmektedir. Bu durum kısa dönemde veya uzun dönemde gözlenen

sonuç açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla PBDE maruziyeti etkilerinin kısa dönemde adaptif uzun dönemde ise toksik sonuçlar oluşturabileceği gözlenmektedir (V. Renzelli ve Gallo, 2023).

Bromlu alev gecikticilerin diğer üyeleri içinde tiroid bozucu etkilere ilişkin farklı mekanizmalar önerilmiştir. TBBPA bileşiği de tiroid hormonlarıyla yapısal benzerlik göstermektedir. Bunun yanı sıra TBBPA'nın hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde etkili olduğu ve tiroid hormonlarının metabolizmasında rol oynayan UDP-glukuronoziltransferaz ve sulfotransferaz enzimlerinin aktivitesini arttırdığı, ayrıca plazma proteinlerine bağlandığı bildirilmiştir (Chan ve Chan, 2012; U. J. Kim ve J. E. Oh, 2014; J. Yang ve Chan, 2015). TBBPA transtiretine T4'ten daha güçlü bağlanma affinitesi göstermektedir. Bu durum T4 seviyelerini etkilemektedir. Dolayısıyla TBBPA'nın tiroid hormon üretimi, taşınımı, metabolizması üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca TBBPA tiroid reseptörleri (TR α) fonksiyonlarında da bozulmalara neden olabilmektedir (Liao ve diğerleri., 2024). HBCD'lerin ise T3 varlığında tiroid hormon reseptör aracılı transkripsiyonu arttırdığı belirtilmiştir. DBDPE bileşiği ise karaciğerde biyoakümüle olarak detoksifikasyon enzimlerini indüklemektedir. Bu durumun alev geciktiricilerin biyotransformasyonunu indükleyebileceği ve T4'ün T3'e dönüşmesine yol açabileceği belirtilmiştir. BTBPE bileşiğinin ise tiroglobulin ve iyodun tiroid foliküler hücrelerinden geçmesini sağlayan sodyum iyot simporter'ı inhibe ettiği bulunmuştur (U. J. Kim ve J. E. Oh, 2014; Yeshoua ve Romero Castillo, 2024)



Şekil 2.15. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) ile BDE-99, BDE-47, BDE-153, TBBPA bileşiklerinin yapısal benzerliği (Yeshoua ve Romero Castillo, 2024)

Organofosfatlı alev geciktiriciler ile yapılan çalışmalar, bu grup alev geciktiricilerin yol açabilecekleri tiroid bozuklukları ile ilgili olarak çok çeşitli olası mekanizmalar önermektedirler. Tiroid endokrin sistemi temsil etmesi adına seçilen hücre hatlarında (GH3 ve FRTL-5) yapılan ve OPE maruziyetinin yol açtığı tiroid hormon bozukluklarına odaklanan bazı mekanistik çalışmalarda organofosfatlı alev geciktiricilerin en bilinen örneklerinden biri olan TPHP'nin tiroid hormon seviyelerini (T3 ve T4) ve sentezleri, metabolizmaları, taşıma ile ilişkili genlerinin ekspresyonunu arttırabileceği belirtilmiştir. Bu durumun merkezi regülasyonda ve hormon sentezi yollarında gerçekleşen bozukluklardan kaynaklanma olasılığı öne sürülmüştür (S. Kim ve diğerleri., 2015). Organofosfatlı alev geciktiricilerin diğer üyelerinden TDCIPP veya TCIPP bileşiklerine ilişkin in vivo bulgular maruziyet sonucunda plazma serbest T4 seviyelerini azaltabileceklerini, ek olarak TPHP'ye benzer şekilde HPT aksı gen ekspresyonunda ve tip I deiyodinaz gen ekspresyonunda değişimlere neden olabileceklerini göstermektedir. Söz konusu bulguların ortaya çıkmasında etkili olan faktörün HPT aksıyla ilişkili önemli genlerin ekspresyonunun ve transkripsiyonunun değişmesi olduğu belirtilmektedir (A. Farhat ve diğerleri., 2013; Q. Wang ve diğerleri., 2013; Z. Yan ve diğerleri., 2021). Bu olası mekanizmaya ek olarak, bir başka in vivo çalışma ile TH'deki değişikliklerin özellikle TH

sentezinin/salgılanmasının azalmasına ve hepatik T4-dış halka deiyodinaz aktivitelerinin artmasına bağlı oluşabileceği de bildirilmiştir (Fernie ve diğerleri., 2015). T4 dış halka deiyodinasyonu DIO1 ile DIO2 aracılığıyla gerçekleşmekte ve T3 oluşturulmaktadır (Sabatino, Vassalle, Del Seppia, ve Iervasi, 2021). Yukarıda bahsedilen TPHP ve yine OPE yapısındaki bir alev geciktirici olan etilhekzil difenil fosfat (EHDPP) bileşikler, ek olarak organofosfatlı alev geciktiricilerin metabolitleri olan BDCIPP ve bis(1-kloropropan-2-il)hidroksipropan-2-il fofat (BCIPHIPP) bileşiklerinin serbest ve total T3 seviyeleriyle ilişkili olabileceği ve bir artışa yol açabileceği belirtilmiştir. Yine bu sınıfta yer alan alev geciktiricilerden tris(1-isopropil-2-propil) fosfat (TIPP) ve TCIPP kimyasallarının transtiretine bağlanabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca OPE'lerin membranlarda yer alan TR'lere karşı afinite gösterdiği belirlenmiştir. Bu bağlamda klorlu ve alkilenmiş OPE'lerin söz konusu reseptörlerle yarışmalı olarak etkileştiği gösterilmiştir. OPE'lerin hormonlarla ilişkili proteinlerle etkileşime girmelerinin bu bileşiklerin ana hedefi olabileceği bildirilmiştir. TSH artışına neden olduğu gözlenen metabolitler arasında dibütilfosfat ve DPHP yer alırken, DPHP'nin serbest T4 seviyesini azalttığı gözlenmiştir (S. Chen, Yu, ve Yao, 2024). Organofosfatlı alev geciktirici bileşiklere ilişkin literatürde yer alan bir diğer olası mekanizma ise TPHP ve TDCPP bileşiklerinin serbest T4'ün transport proteinlerine bağlanmasını arttırması ve transport proteinlerde konformasyonel değişikliklere yol açması olarak bildirilmiştir (Gravel ve diğerleri., 2020). Aralarında DPHP metabolitinde bulunduğu bazı OPE yapıları FT4'ün insan TTR proteinine bağlanmasını konsantrasyona bağımlı olarak arttırmıştır. OPE'lerin insan TTR proteini ile allosterik etkileşimleri, diğer bir ifadeyle bu bileşiklerin fosfor içeren gruplarının söz konusu proteinin allosterik bölgesine bağlanarak konformasyonel değişikliklere yol açmaları sonucu serbest T4'ün ikinci bir tiroid hormon bağlanma bölgesine erişebilmesi olasılığı üzerinde durulmuştur. Buna bağlı olarak iki T4 molekülünün aynı anda proteine bağlanabileceği ve dolaşımdaki serbest T4 seviyelerinin azalabileceği öne sürülmektedir (Hill ve diğerleri., 2018). Tiroid hormonları üzerinde gösterdiği etkiler ve söz konusu hormonlarla ilişkili proteinlerin fonksiyon bozukluklarına yol açmalarına bağlı olarak OPE bileşiklerinin hipotiroidi riski oluşturabileceği belirtilmektedir (S. Chen ve diğerleri., 2024).

İn vitro çalışmalar

Alev geciktiricilerin tiroid sistem üzerine olası etkilerinin incelendiği çeşitli in vitro çalışmalar literatürde yer almaktadır. İn vitro veriler insan tiroid foliküler hücre hattında

PBDE 47 ve 209'un genotoksisiteye neden olduğunu göstermektedir (Ullmann ve diğerleri., 2022). Organofosfatlı alev geciktiriciler olan Trimetilfosfat (TMP), trietilfosfat (TEP), TCEP ve TDCPP bileşiklerinin TR β üzerine agonistik aktivite gösterdiği ve bu etkiyi en güçlü sergileyen bileşiğin TDCPP olduğu tespit edilmiştir (X. Ren ve diğerleri., 2016). Bu çalışma sonuçlarından farklı olarak *in silico*, *in vitro* ve *in vivo* metodların yer aldığı bir araştırmada tribütil fosfat (TNBP), trikresilfosfat (TCP), TCIPP ve TDCPP bileşiklerinin TR β üzerine antagonistik etki gösterdiği saptanmıştır. T3 antagonistik etki nedeniyle TNBP ve TMPP T3 varlığında GH3 hücrelerinin canlılığını azaltmıştır (Q. Zhang ve diğerleri., 2016).

İn vivo çalışmalar

Kemirgenlerde yapılan çalışmaların bulguları arasında; ratlarda bromlu alev geciktirici karışımına (DE-71, DE-79, decaBDE 209, HBCD) yüksek doz maruziyette tiroid bezi epitelyumunda hipertrofi ve serum T4 seviyelerinde azalma görülmüştür, farelerde ise *in utero* PBDE-209 maruziyeti yavruların serum T3 seviyelerini düşmesine yol açmıştır (Ernest ve diğerleri., 2012) (Tseng ve diğerleri., 2008). Yavru farelerde decaBDE maruziyetinin serumda ölçülen T3 ve T4 seviyelerini düşürdüğü ve hipokampuste astrosit yoğunluğunu azalttığı bulunmuştur. Bu durumun davranış bozukluklarının kaynağı olabileceği öne sürülmüştür (Edwards ve diğerleri., 2020). TBBPA'nın özellikle yüksek dozlarda farelerde tiroid foliküler epitelyumun büyümesine ve TSH seviyelerinin artmasına neden olduğu tespit edilmiştir (Hu ve diğerleri., 2023). Yine bromlu bir alev geciktirici olan, ek olarak TBBPA degradasyonu sonucunda da ortaya çıkabilen TBP'nin zebra balıklarında potansiyel tiroid bozukluklarına yol açtığı belirtilmiştir (Fu ve diğerleri., 2020). Organofosfatlı alev geciktiricilerin tiroid bozukluklarıyla potansiyel ilişkisi sucul canlılardan elde edilen *in vivo* verilerde yer almaktadır. Zebra balıklarında gerçekleştirilen çalışmalarda TDCPP maruziyetinin HPT aksında değişikliklere neden olarak tiroid hormon seviyelerini bozduğu ve cinsiyetin bu sonuçlar üzerinde etkili olduğu, zebra balığı embriyo ve larvalarında bütün vücut tiroid hormon seviyelerini değiştirdiği ve HPT aksındaki genlerin transkript seviyelerinde bozukluklara yol açtığı, bu etkilerin F0 maruziyeti sonucu F1 yavrularda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Xin Ren ve diğerleri., 2019; Q. Wang ve diğerleri., 2013) (Qiangwei Wang ve diğerleri., 2015). TPHP bileşiği de zebra balıklarında ve çeşitli hücre hatlarında incelenmiştir. GH3 ve FRTL-5 hücrelerinde elde edilen veriler TPHP'nin tiroid hormon sentezini uyardığını göstermiştir. Zebra balığı larvalarında TPHP, T3 ve T4 seviyelerini ve tiroid hormon sentezinde yer alan genlerin ekspresyonunu

arttırmıştır. Ek olarak tiroid hormonlarının regülasyonu ile ilgili genlerin upregule olduğu bildirilmiştir (S. Kim ve diğerleri., 2015). Bir başka in vivo çalışmada domestik tavuk yumurtaları kullanılmıştır. TCPP ve TDCPP'ye maruz bırakılan yumurtalarda TDCPP'ye bağlı olarak fenotipik bulgular ve azalan serbest T4 değerleri gözlenmiş, hem TDCPP hem de TCPP'nin ise bazı mikrozomal enzimler üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Elde edilen verilerin tiroid hormon aksında ve lipid metabolizmasında bozukluklar ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (Amani Farhat ve diğerleri., 2013). Tavuk embriyolarında yapılan bir başka çalışmada ise TEP maruziyetine bağlı olarak plazma T4 konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir (Egloff ve diğerleri., 2014). In vitro, in vivo ve in silico yöntemlerin yer aldığı bir araştırmada TCIPP ve TDCIPP bileşiklerinin tiroid hormon aktivitelerini inhibe ettiği bildirilmiştir (Q. Zhang ve diğerleri., 2016).

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen veriler alev geciktiricilerin olası tiroid etkileri ve bu etkilerin ortaya çıkmasına neden olan olası mekanizmalarla ilgili öngörü sağlamaktadır. Bu kimyasalların, tiroid hormonları, tiroid reseptörleri, HPT aksı gen ekspresyonları, transport proteinleri ile ilgili çok çeşitli etkilere yol açtığı görülmektedir. Bu açıdan hem in vivo hem de epidemiyolojik çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

2.10. Kromatografi

Kromatografi karışım halindeki kimyasalların bileşenlerine ayırımında sıklıkla kullanılan bir analitik metoddur (Gaffney ve Marley, 2018, 493-532). Kromatografi tekniğinin 1900 yılında Rus Botanikçi Tsvett tarafından keşfedildiği bildirilmektedir. Tsvett yeşil yaprak pigmentlerini ayırmayı amaçlayarak çalışmada toz kalsiyum karbonattan yapılan bir kolon kullanmıştır. Kromatografi sözcüğünün de Tsvett tarafından ilk kez kullanıldığı bildirilmektedir. "Kromatografi" terimi renk ve yazmak kelimelerinin Yunanca'daki karşılıkları olan chroma ve graphein kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşmuştur. Ancak sıvı kromatografisinin yerleşmiş ve tanınan bir laboratuvar metodu haline gelmesi daha çok 1930'larda başarılmıştır. Modern kromatografinin gelişim sürecinde birçok bilim insanının katkısı olmakla beraber aralarından A.J.P. Martin partitasyon kromatografisini geliştirerek 1952'de Nobel ödülü kazanmıştır. Zaman içerisinde kromatografi çok yaygın bir analitik metod haline gelmiş ve birçok kromatografik uygulama geliştirilmiştir (Guiochon, 2002). Birçok kromatografi çeşidi bulunmaktadır. Bunlara ince tabaka kromatografisi, sıvı kromatografisi, gaz kromatografisi örnek gösterilebilir (Gaffney ve Marley, 2018, 493-532).

Temel olarak tanımlanacak olursa, kromatografi analitlerin hareketli faz (sabit faz üzerinde karışımındaki moleküllerin taşınmasını sağlamaktadır) ve sabit faz arasında farklı dağılımı esasına dayanarak ayırımın gerçekleşmesidir (Broeckhoven ve Desmet, 2022). Hareketli ve sabit fazın farklı polaritelere sahip olmasına bağlı olarak karışımın bileşenlerinin bu iki faza farklı afiniteleri olmaktadır (Gaffney ve Marley, 2018, 493-532). Bir başka ifadeyle, kompleks karışımları ayırarak bileşenleri tanımlayan ve miktarlarının hesaplanmasına olanak sağlayabilen bir metottur. Bu yöntem ile hedef bileşen ile ilgili bilgi edinilmesi ve dedektör sinyalinin kalibrasyonu ile konsantrasyon hesaplanmasıdır (Guiochon, 2002).

2.10.1. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemleri

HPLC sistemleri genel olarak küçük ölçekli ancak yüksek düzeyde ayırım sağlayan analitik uygulamalar için kullanılmaktadır (Doran, 2013, 445-595). High performance liquid chromatography veya high pressure liquid chromatography olarak adlandırılabilir. Her iki şekilde de HPLC olarak kısaltılmaktadır. Günümüzde ileri seviye ayırım teknikleri için çoğu zaman sıvı kromatografi cihazları kullanılmaktadır. Çoğunlukla termal açıdan kararsız veya kolay buharlaşmayan bileşikler için kullanılan sıvı kromatografisine bakıldığında erken dönemlerdeki uygulamalarda sıvı hareketli fazın kolondan geçmesinin yerçekimi kuvveti aracılığıyla gerçekleşmekte, modern sıvı kromatografisinde ise ayırım sağlanmak istenen karışım sıvı halde yüksek basınç altında bir kolondan geçmektedir. Bu teknikte hareketli faz solvan veya solvan karışımından oluşurken sabit fazı ise bir katı oluşturmaktadır (Fardell ve Guillaume , 2010, 385-423; Gaffney ve Marley, 2018, 493-532).

Cihazlar polarlık düzeyi geniş aralıkta değişen maddelerde kullanılabilir. Ayrıca sıvı kromatografisinin bir avantajı da bir numune içerisinde sıvıda bulunan birden çok maddenin doğrudan analizinin sağlanabilmesidir. Ancak bu yöntemin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar pahalı cihazlar, bu cihazlar için pahalı ve yoğun bakımlar ve donanımlı kullanıcılar gerekmesidir (Fardell ve Guillaume , 2010, 385-423).

Sıvı kromatografisi sistemlerinin kısımlarına genel olarak bakıldığında pompa, oto örnekleyici, kolon ve dedeksiyon sistemi bulunduğu görülmektedir. Pompa; kolondan akışı sağlamak için kullanılırken, oto örnekleyici (Autosampler) analitin HPLC sistemine iletilmesini sağlar ve bu iletim enjeksiyon sistemi aracılığıyla gerçekleşir, kolon ise kromatografik ayırımın gerçekleştiği kısımdır, son olarak dedeksiyon sisteminde ise analit

dedektöre ulaştığında oluşan sinyallerin kromatogram üzerinde pikler halinde gösterimi sağlanmaktadır (Koç Morgil, 2023).

2.11. Kütle Spektroskopisi

İlk olarak 1880’lerde konuşulmaya başlanan kütle spektroskopisi alanında ilk cihaz örneğini Cambridge Üniversitesinden Sir Joseph John Thomson icat etmiştir. Organik maddeleri tespit edebilecek kapasitede ticari olarak üretilen kütle spektroskopisi cihazlarının ortaya çıkması ise 1940’larda gerçekleşmiştir (El-Aneed, Cohen, ve Banoub, 2009).

Uzun yıllardır çok çeşitli analizlere olanak sağlayan Kütle Spektroskopisi özellikle sağlık bilimleri alanında öne çıkmaktadır. Kütle spektroskopisinin çalışma prensibine bakıldığında işlem temel olarak gaz fazında iyonların oluşumuna ve bu iyonların kütle/yük oranlarına göre ayrıştırılmasına dayanmaktadır (El-Aneed ve diğerleri., 2009). Söz konusu iyonlar moleküllerin kütle spektroskopisinin iyon kaynağına gelerek yük kazanması sonucu pozitif veya negatif yüklü olabileceği gibi, ayırma işlemi de elektriksel veya manyetik olarak gerçekleştirilebilmektedir (El-Aneed ve diğerleri., 2009; C. S. Ho ve diğerleri., 2003). İyonlar kütle analizörüne doğru hareket ederek, kütle/yük (m/z) oranına göre dedektörün farklı noktalarına varırlar. Dedektörle temas eden iyonların oluşturduğu sinyaller kaydedilerek bilgisayarda grafik şeklinde ifade edilir ve bu kütle spektrumu değerlendirilir (C. S. Ho ve diğerleri., 2003). Bu yöntemle bir spektrum oluşturulduğunda x ekseninde kütle/yük değerleri, y ekseninde ise toplam iyon sayısı yer alacaktır (El-Aneed ve diğerleri., 2009).

Kütle spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalar analizi yapılan maddelerin yapısı, saflığı, kompozisyonu gibi konularda bilgi sağlamakta ve bu açıdan araştırmalarda önem arz etmektedir (El-Aneed ve diğerleri., 2009). Kütle spektroskopisi analiz edilecek moleküllerin iyonlaşmasını takiben araştırmacıya söz konusu bileşenler ile ilgili hem nitel hem nicel bilgi sağlamaktadır.

Kütle Spektroskopisinin kullanımı araştırmacılara bazı avantajlar sağlamaktadır. Öncelikle kompleks biyolojik materyallerin analizi sırasında yüksek verim ve yüksek duyarlılık göstermektedir. Bunun yanı sıra bilinmeyen veya beklenmeyen bileşiklerin belirlenmesine de olanak sağlamaktadır. Kütle spektroskopisi ile sıvı kromatografisi ile birlikte kullanımı

sonucunda polar, az polar veya nötral metabolitlerin ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu durum kompleks matirkslerde çok düşük seviyelerde bulunmaları halinde bile geçerlidir. Ancak yukarıda bahsedilen avantajlarının yanı sıra, Kütle Spektroskopisi ile sıvı kromatografi cihazlarının birarada kullanımı çeşitli zorluklar ortaya çıkarabilmektedir. Bunlara uçucu olmayan mobil fazdan kaynaklanan, uçucu olmayan ve termal olarak kararsız analitlerin iyonizasyonu veya kütle spektroskopisinin yüksek vakumuna giden sıvının akış hızına bağlı ortaya çıkabilecek sorunlar örnek verilebilir. Sorunların çözümüne yönelik olarak yıllar içinde iyonizasyon teknikleri ortaya çıkmıştır. Bu iyonizasyon tekniklerinde ESI ve APCI çok sayıda metabolit için uygun olduğu belirtilmiştir (Villas-Bôas, Mas, Åkesson, Smedsgaard, ve Nielsen, 2005).

2.11.1. Kütle spektrometre cihazlarının genel yapısı

İyon kaynağı

Kısaca tanımlanacak olursa iyon kaynağı yüklü partikülerin oluşturulduğu ve cihazın diğer kısımlarına aktarıldığı alandır. Kütle spektroskopisi cihazlarında çeşitli iyonizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Özellikle iki iyonizasyon yöntemi biyolojik bileşiklerin analizini kolaylaştırarak kütle spektroskopisi ölçümlerinde öne çıkmıştır. Bu yöntemler: Matrix-assisted laser desorption ionization(MALDI) ve Electrospray ionization(ESI)'dir (El-Aneed ve diğerleri., 2009).

Kütle analizörü

Bu kısımda ise iyonların kütle/yük oranlarına göre ayırımları sağlanır. İyonların ayırımı çoğunlukla elektriksel olarak veya bazı sistemlerde manyetik alanla sağlanabilmektedir. İyonların ayırımında görev alabilecek çok sayıda sistem bulunmakla beraber dört analizörün ön plana çıktığı görülmektedir. Bunlar: kuadrupol, kuadrupol iyon tuzağı, uçuş zamanlı kütle spektroskopisi, fourier transform iyon siklotron rezonans (El-Aneed ve diğerleri., 2009).

Dedektör

Dedektör, kütle analizöründen bu kısma iletilen iyonların neden olduğu elektrik akımı veya iyonun uçuş zamanı ölçümünü sağlamaktadır. Kütle analizörünün ölçtüğü m/z değeri değiştikçe, dedektörde buna bağımlı bir fonksiyonla ölçüm yapmış olur (Kaplan, 2017).

2.11.2. Elektrosprey iyonlaştırıcı (ESI)

ESI yönteminin hem nicel hem nitel araştırmalarda yer almakta ve polar, iyonik bileşikler için yaygın kullanılan bir metod olduğu belirtilmektedir. Bu teknik için çoğunlukla örnekler bir tampon veya çözücü içinde çözülerek sprej halinde spektroskopi cihazına iletilir (El-Aneed ve diğerleri., 2009). ESI-MS için örnek sürekli olarak sprejlenirken iğneye yüksek elektrik potansiyel uygulanır ve bu durum yüksek derecede yüklü damlacıkların oluşmasıyla sonuçlanır. Elektriksel olarak hareket eden bu damlacıklar sıcak nötral bir gaz yardımıyla (çoğunlukla azot) buharlaşırlar. Küçülen damlacıkların yüzeyindeki iyonlar arasında çok yüksek hale gelen itme kuvvetleri çözücünün yüzey gerilimini aşarak iyonların gaz fazına geçmesini sağlamaktadır. Her ne kadar APCI ve ESI genellikle sadece moleküler iyonlar üretse de ESI ölçümde daha geniş bir kütle aralığınının çalışılmasına olanak sağlamaktadır, böylece makromoleküllerin belirlenmesinde kullanılabilmekte, bu gelişmelerle farmasötik araştırmalarda ve metabolom analizlerinde ön plana çıkmaktadır. ESI-MS araştırmacılara duyarlı, güvenilir, hızlı bir araç oluşturmaktadır. Bu yöntem ile çok küçük hacimli örneklerde çok düşük miktarlarda uçucu olmayan termal olarak kararsız biyomoleküllerle dahi çalışmayı mümkün kılmaktadır (El-Aneed ve diğerleri., 2009; C. S. Ho ve diğerleri., 2003; Villas-Bôas ve diğerleri., 2005).

2.11.3. Uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (ToF)

Bu iyon ayırma tekniği en basit yöntemlerden biri olmakla birlikte özellikle 1990'lardan sonra dikkat çekmiş ve öne çıkmıştır. ToF iyonize moleküllerin detektöre ulaşmadan önce 1-2 m uzunluğundaki tüp içinde serbest uçuşuna dayanmaktadır. ToF ile ölçüm yapılmasının sağladığı en önemli avantaj ise ortaya çıkan bütün iyonların süreç içerisinde detektöre ulaşmasıdır (El-Aneed ve diğerleri., 2009).

2.11.4. Pozitif ve negatif Mod MS

Kromatografik ölçümlerde pozitif veya negatif modun kullanılması mümkündür. Pozitif mod söz konusu olduğunda ölçümü yapılacak olan molekülün sabit faza olan affinitesinin daha yüksek olduğu ve bu faza bağlanmaya çalıştığı bildirilmektedir. İstenmeyen bileşikler ise hareketli fazla birlikte daha hızlı elimine edilmektedir (Tiong J, 2023). Kısaca ifade edilecek olursa, kapilerin negatif yüklü olup, sisteme pozitif yüklü iyonların alınması 'pozitif

mod', kapilerin pozitif yüklü olup sisteme negatif yüklü iyonların alınması 'negatif mod' olarak adlandırılır (Kaplan, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama

İdrar örnekleri; invazif olmaması, birçok analite ulaşılmasına olanak sağlaması açısından klinik çalışmalarda sıklıkla ve yaygın olarak kullanılan bir biyolojik materyaldir. Böbrek, üroloji, metabolik hastalıklar ve endokrin sistem bozukluklarına yönelik araştırmalar için idrar analizleri uygun görülmektedir (Requena, Gonzalez-Riano, ve Barbas, 2024).

Çalışmamızın amacı 5-12 yaş arası çocuklarda organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyetin spot idrar örneklerinin analizi yöntemiyle saptanması ve bu maruziyet göstergeleri ile çocuklarda görülen tiroid disfonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesidir. Çalışma grubu 5-12 yaş arası sağlıklı kız ve erkek çocukların yer aldığı kontrol grubundan ve 5-12 yaş arası tiroid disfonksiyon hastası kız ve erkek çocuklardan oluşmaktadır (Çizelge 3.1.). Kontrol grubun için 100, tiroid disfonksiyon hastaları grubu için 86 çocuktan spot (anlık) idrar örnekleri alınmıştır. Spot idrar örnekleri steril idrar kapları ile toplanmış ve çalışma analizleri için soğuk zincir altında laboratuvarda -20°C’de muhafaza edilmiştir. Çalışma için etik kurul izni 01.11.2021/49 tarih ve sayı ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır (EK-1).

Çizelge 3.1. Çalışma için spot idrar numunesi alınan katılımcıların özellikleri

Katılımcılar		N	Yaş (Ortalama $\pm$ SS)
Kontrol grubu	Kız	50	8,74 $\pm$ 2,44
	Erkek	50	8,84 $\pm$ 2,21
Tiroid disfonksiyon hastaları	Kız	51	8,12 $\pm$ 2,09
	Erkek	35	7,46 $\pm$ 1,84

Katılımcılarımız çocuklardan oluşması sebebiyle hem ebeveynler hem çocuklar için ayrı ayrı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) hazırlanmış ve ebeveynlerden onam alınmıştır. İdrar örnekleri alınırken çocuklara demografik bilgilerin ve maruziyete sebep olabilecek bazı faktörlerin sorgulandığı bir anket uygulanmıştır (EK-2,3,4). Ankette evde alev geciktirici içerebilecek yapı malzemesi veya eşyaların varlığı, çocuğun iç mekan tozuna

maruziyetini arttırabilecek faktörler (hareket paterni, evcil hayvan varlığı vb.) gibi sorular yöneltilerek olası maruziyetin boyutu ile detaylı bilgiye ulaşmaya çalışmak hedeflenmiştir.

3.1.2. Çalışma için laboratuvarında kullanılan araç ve gereçler

Ultra-performanslı Sıvı Kromatografisi Kuadrupol Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q-TOF-MS): Agilent Technologies, 6530, Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

LC/MS Q-TOF kontrol yazılımı: Mass Hunter (Agilent)

LC/MS-QTOF kolonu: C18 kromatografi kolonu, 2,1 x 100mm, 2,5 µm, Xbridge Waters, ABD

Derin Dondurucu (-20°C): Vestel, Türkiye

Soğutmalı Santrifüj: Hettich Universal 320 R, Almanya

Vakum Santrifüj: Labconco CentiVap, 7310030, Amerika Birleşik Devletleri

pH metre: Hanna HI 2211, Amerika Birleşik Devletleri

Vorteks: IKA, VG3, Almanya

Elektronik Hassas Terazî: Mettler Toledo AG285

SPE Vakum Pompası: KNF Neuberger GmbH, D-79112, Freiburg, Almanya

SPE Kartuş: Strata-X-AW 33 µm, Polymeric Weak Anion 60 mg/3 mL, Phenomenex, ABD

Vial (1,5 mL): Isolab, Almanya

Otomatik pipetler: Isolab, Almanya

Pipet ucu: Isolab, Almanya

15 mL Falkon Tüp: Eppendorf, Almanya

1,5 mL Eppendorf: Isolab, Almanya

2 mL Eppendorf: Isolab, Almanya

3.1.3. Çalışma için laboratuvarında kullanılan kimyasallar ve standart maddeler

Bis (2-kloroetil) fosfat (BCEP): Toronto Research Chemicals (TRC), Kanada CAS No: 3040-56-0

Bis (2-butoksietil) fosfat (BBOEP): Toronto Research Chemicals (TRC), Kanada CAS No: 14260-97-0

Bis (1,3-dikloro-2-propil) fosfat (BDCPP): Toronto Research Chemicals (TRC), Kanada CAS No: 72236-72-7

Difenil fosfat (DPHP): Toronto Research Chemicals (TRC), Kanada CAS No: 838-85-7

Difenil fosfat d-10 (DPHP-d10): Toronto Research Chemicals (TRC), Kanada CAS No: 1477494-97-5

Asetonitril (LC/MS Grade): Isolab, Almanya

Metanol (HPLC Grade): Isolab, Almanya

Formik Asit (LC/MS Grade) : Sigma-Aldrich, ABD

Amonyak: Sigma-Aldrich, ABD

Potasyum Klorür : Isolab, Almanya

Ultra Saf Su: Merck, Almanya

Potasyum Klorür: Isolab, Almanya

Sodyum Klorür: Loba Chemie, Hindistan

Üre: Isolab, Almanya

Sitrik Asit: Merck, Almanya

Askorbik Asit: Sigma Aldrich, ABD

Potasyum Fosfat: Isolab, Almanya

Kreatinin: Sigma-Aldrich, ABD

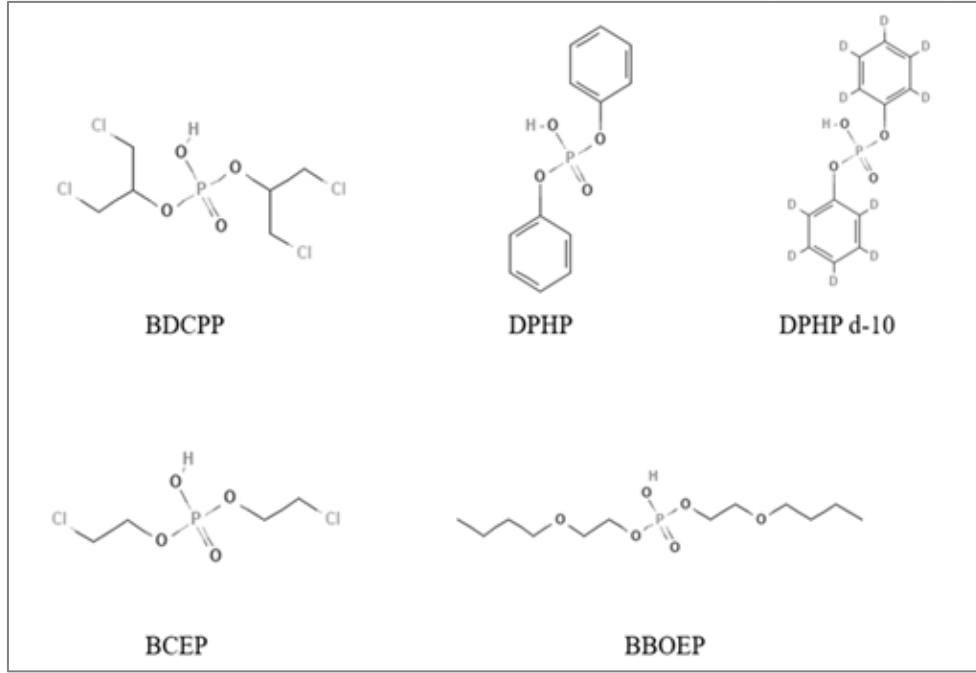
Sodyum Hidroksit: Isolab, Almanya

Sodyum Bikarbonat : Isolab, Almanya

Sülfirik asit: Merck, Almanya

3.2. Yöntem

Çocuklardan alınan spot idrar örneklerinde organofosfatlı alev geciktirici maruziyetinin biyogöstergesi olarak BCEP, BBOEP, BDCPP, DPHP bileşiklerinin (Çizelge 3.2.) (Şekil 3.1.) analiz edilmesi amacıyla LC-MS yöntemi geliştirilmiş ve valide edilmiş, bu yöntemle 186 tane idrar örneği analiz edilmiştir. Döteryumlu iç standart olarak DPHP d-10 kullanılmıştır. Analizler LC-Q-TOF-MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Analizi yapılan metabolitlerin ve iç standartın kimyasal yapısı

Çizelge 3.2. Analizi yapılan alev geciktirici metabolitleri ve kullanılan döteryumlu iç standart

Analizi Hedeflenen Maruziyet Biyogöstergeleri	Kısaltma	İç Standart
Bis (2-butoksietil) fosfat	BBOEP	
Difenil fosfat	DPHP	Difenil fosfat d-10
Bis (2-kloroetil) fosfat	BCEP	(DPHP d-10)
Bis (1,3-dikloro-2-propil) fosfat	BDCPP	

3.2.1. Sentetik idrar çözeltisinin hazırlanması

Çalışmada idrar içerisinde matristen dolayı ortaya çıkabilecek kirliliğin önlenmesi adına sentetik idrar çözeltisi hazırlanmıştır. Bu basamakta Hu, Chao ve Sie (2010), çalışması göz önünde bulundurulmuştur (C. W. Hu, Chao, ve Sie, 2010). Sentetik idrar çözeltisi (pH:5.4) için kullanılan maddeler ve miktarları aşağıda listelenmiştir.

Sentetik idrar çözeltisi:

500 mL Ultra Saf Su
 3,8 g Potasyum Klorür
 8,5 g Sodyum Klorür
 24,5 g Üre
 1,03 g Sitrik Asit

0,34 g Askorbik Asit
 1,18 g Potasyum Fosfat
 1,4 g Kreatinin
 0,64 g Sodyum Hidroksit
 0,47 g Sodyum Bikarbonat
 0,28 mL Sülfirik asit karışımının, ultra saf su ile 1 L'ye tamamlanması hazırlanmıştır.

3.2.2. Kalibrasyon eğrilerinin hazırlanması

Çalışmamızda analizi gerçekleştirilen organofosfatlı alev geciktirici bileşiklerinin metabolitleri olan BCEP, BBOEP, BDCPP ve DPHP maddelerinin ölçümleri için iç standart olarak DPHP-d10 kullanılmıştır. Analizi yapılacak olan dört kimyasalın kalibrasyon eğrileri için hedeflenen konsantrasyonlar, bu kimyasalların standartlarının sentetik idrar içerisinde hazırlanması ile elde edilmiştir. Kalibrasyon eğrisi için standart konsantrasyonları sırasıyla;

- BDCPP için: 0,025 – 0,05 – 0,25 – 1 – 5 – 10 ng/mL
- DPHP için: 0,25 – 1 – 2 – 5 – 10 – 20 ng/mL
- BBOEP için: 1 – 2 – 5 – 10 – 20 – 40 – 50 ng/mL
- BCEP için: 0,2 – 0,5 – 1 – 2 – 4 – 8 µg/mL

Söz konusu analitlerin kalibrasyon eğrileri için hazırlanan ve sentetik idrar içerisinde ilgili konsantrasyonlarda standart ve iç standart içeren örnekler, katı faz ekstrasyonu işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen değerler ile kalibrasyon eğrileri çizilmiştir.

3.2.3. Katı faz ekstraksiyonunun gerçekleştirilmesi

Örneklerden incelenmesi istenen organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerini ekstrakte edebilmek için Strata-X-AW (33 µm, Polymeric Weak Anion 60 mg/3 mL) için seçilmiştir. Cooper ve diğerleri (2011) tarafından gerçekleştirilen çalışmada organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerinin ekstraksiyonunda çeşitli kartuşlar kıyaslanmış ve en efektif ekstraksiyonun Strata-X-AW kartuşlarıyla gerçekleştiği belirtilmiştir (Cooper, Covaci, van Nuijs, Webster, ve Stapleton, 2011). Strata-X-AW ile yapılan ekstraksiyon sürecini optimize edebilmek için yapılan denemelerde farklı solvanlar, farklı numune miktarları, pH ayarlamaları gibi çeşitli modifikasyonlar değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda katı faz ekstraksiyonu için kullanılan yöntem son halini almıştır (Şekil 3.2.)

ve çalışmamızda Chen ve diğerleri (2018) tarafından geliştirilen yöntemden yararlanılmıştır (Y. Chen ve diğerleri., 2018).



Şekil 3.2. Örneklerin katı faz ekstraksiyonu için gerçekleştirilen basamaklar

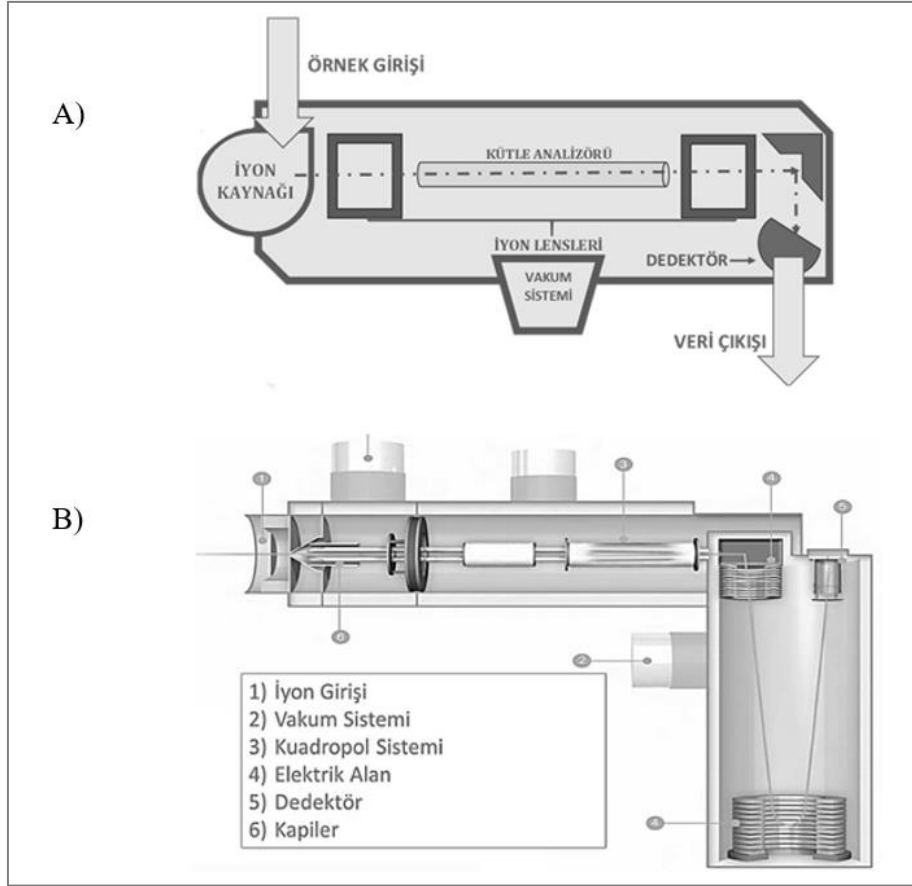
Ekstraksiyona basamağı için örnek kartuşa yüklenmeden önce 2 mL idrar örneğine 12 µl formik asit ve 20 µl 2000 ng/mL (2 ppm) iç standart eklenerek 20 saniye vortekslenmiştir. Çalışma için kullanılan Strata-X-AW kartuşlarının şartlandırılması için sırasıyla % 5 amonyak: metanol (h/h) ve % 0,6 formik asit: su (h/h) kullanılmıştır. Bu basamağın ardından hazırlanan idrar örneği kartuşa yüklenmiştir. Sonrasında yıkama basamağı için %30 metanol:su (h/h) kartuştan geçirilmiş ve 2 dakika boyunca aralıksız vakum yapılmıştır. Hedeflenen metabolitlerin kartuştan elüsyonu için ise 2 mL %5 amonyak:metanol (h/h) kullanılmıştır. Mikrosantrifüj tüplerine alınan elüentlerden vakum santifrüj cihazında +4 C’de çözücüler uzaklaştırılmıştır. Uçurma işlemini takiben 200 µl metanol: su (1:1) (h/h) içerisinde çözülüp, 1 dakika vortekslenmiştir. 12 000 rpm ve +4°C’de 25 dakika santrifüj işleminden sonra 100 µl vialle alınarak enjeksiyon yapılmıştır. Kullanılan bütün çözücüler minimum LC/MS grade ve üstü saflıktadır.

3.2.4. LC-Q-TOF-MS çalışma koşulları

İdrar örneklerinde organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerinin ölçümü için kromatografik analizler LC-Q-TOF-MS (Agilent Technologies, 6530, Santa Carla, ABD) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Numuneler C18 kromatografi kolonu (2,1x 100mm, 2,5 µm, Xbridge Waters, ABD) kullanılarak gradient elüsyon ile enjekte edilmiştir. Hareketli faz olarak her ikisi de % 0,1 formik asit içeren su (A) ve asetonytril (B) (A%: 90 (1 dk) → %65 (4 dk) → %10 (11 dk) → %90 (14 dk) → %90 (20 dk)) kullanılmıştır. Çalışma koşulları akış hızı 0,400 mL dk-1, enjeksiyon hacmi 10 µL, kolon sıcaklığı 35 °C olarak ayarlanmıştır. Kütle spektrometresi (MS) negatif tarama modunda 75-1200 m/z aralığında kullanılmıştır. LC-Q-TOF-MS çalışma koşulları Çizelge 3.3.'te gösterilmektedir. Kütle spektrometrelerinin genel şeması ve Q-TOF/MS cihazların genel şematik gösterimi Şekil 3.3.'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.3. LC-Q-TOF-MS çalışma koşulları

Kolon	C18 (2,1x 100mm, 2,5 µm)
Mobil Faz A	%0,1 Formik Asit: Su
Mobil Faz B	%0,1 Formik Asit: Asetonytril
Akış Hızı	0,400 mL dk-1
Enjeksiyon hacmi	10 µL
Source Sıcaklığı	379 °C
İyon Spreyleme Voltajı	3500 V
Kolon Sıcaklığı	35 °C
Numune Yeri Sıcaklığı	Oda koşulları
İç Standart	DPHP-d10 İnternal Standart



Şekil 3.3. A) Kütle spektrometrelerinin genel şeması B) Q-TOF/MS cihazların genel şematik gösterimi (Kaplan, 2017)

3.2.5. Kreatinin analizleri

Çalışma kapsamında toplanan spot idrar örneklerinde kreatinin faktörü ile düzeltmeler yapılmıştır. İdrar örneklerinden elde edilen ölçümlerin kreatinine göre normalize edilmesi için Karakukcu ve diğerleri (2024), çalışması örnek alınmış ve 112.0528 m/z, (M-H)⁻ kreatinin piklerinden yararlanılmıştır (Karakukcu, Kocer, Uzen, ve Saracoglu, 2024).

$$\text{Kreatinine göre normalize edilmiş madde konsantrasyonu} = \frac{\text{Madde konsantrasyonu}}{\text{Referans Kreatinin Değeri}} \times \text{Örnek Kreatinin Değeri} \quad (3.1)$$

Örnek hazırlama ve analiz çalışmaları Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Biyoanalitik ve Omiks Laboratuvarlarında (HÜEF Biyoanalitik ve Omiks Laboratuvarı) gerçekleştirilmiştir.

3.2.6. Yöntem validasyonu

Yöntem validasyonu “ICH M10 on Bioanalytical Method Validation” kılavuzu temel alınarak gerçekleştirilmiştir (ICH, 2022).

Kalibrasyon ve doğruluk

Doğrusallık çalışması için Bölüm 3.2.2’de belirtilen konsantrasyonlarda standartlar sentetik idrar içerisine hazırlanmış ve kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. Bu amaçla, 3 farklı günde kalibrasyon setleri hazırlanmış ve her kalibrasyon seti 3’er tekrarlı olacak şekilde analiz edilmiştir.

Gözlenebilme sınırı (LOD), alt tayin sınırı (LOQ)

DPHP, BBOEP, BCEP ve BDCPP maddeleri için ayrı ayrı kalibrasyon denklemleri çıkartılmış ve bu denklemlerden yararlanılarak gözlenebilme sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Söz konusu analitlerin tespit limiti (LOD) ve tayin limit (LOQ) değerlerinin hesaplanması için aşağıda belirtilen formüller kullanılmıştır.

$$\text{Gözlenebilme Sınırı (LOD)} = 3 (\sigma/S) \quad (3.2)$$

$$\text{Alt Tayin Sınırı (LOQ)} = 10 (\sigma/S) \quad (3.3)$$

σ : oluşturulan kalibrasyon eğrilerinin y-kestirimlerinin standart sapması

S: oluşturulan kalibrasyon eğrilerinin eğimi

Keskinlik (tekrarlanabilirlik)

Tekrarlanabilirliğin değerlendirilebilmesi için sentetik idrar üzerine standart eklenerek (spike) elde edilen örnekler analiz edilmiş; analitlerin düşük, orta ve yüksek konsantrasyonlarda gün içi ve günler arası analiz sonuçları belirtilmiş; bu sonuçlara bağlı olarak % bağıl standart sapma ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. % Bağıl standart sapma değerlerinin hesaplanırken ilgili konsantrasyon için yapılan ölçüm sonuçlarının standart sapması gün içi veya günler arası ölçülen konsantrasyonların ortalamalarına bölünmüştür.

Geri kazanım

Geri kazanım, sentetik idrar üzerine standart eklenerek elde edilen örneklerin analizi sonucu belirlenen deneysel konsantrasyonun teorik konsantrasyona oranının 100 ile çarpılmasıyla elde edilmektedir.

3.2.7. İstatistiksel analizler

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelenmiştir. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirilmiştir.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanılmıştır. Öte yandan 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanılmıştır. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarındaki kategorik verilerin analizlerinde gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda Fisher Freeman Halton testiyle inceleme yapılmıştır.

Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırılmıştır.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılmıştır. Aksi belirtilmedikçe iki-yönlü tüm hipotez testleri için $p < 0,05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

3.2.8. Tahmini günlük alım (EDI) hesaplanması

Tahmini günlük alım (EDI) hesaplanması için aşağıda bulunan formülden yararlanılmıştır. Bu formülde idrarda organofosfatlı alev geciktirici metaboliti konsantrasyonu için her örnekte belirlenen DPHP ve BBOEP konsantrasyonunu (ng/mL) ifade etmektedir. UV_{excre} günlük idrar atılımı hacmini göstermektedir ve çalışmamızda 5 yaş için 0,45 L, 6-10 yaş için 0,7 L, 11-12 yaş için 1,2 L olarak kullanılmıştır (F. S. Chen ve diğerleri., 2023). F_{ue} karşılık gelen organofosfatlı alev geciktirici ana bileşikleriyle ilişkili olarak organofosfatlı alev geciktiricilerin metabolitlerinin idrarla atılımındaki molar fraksiyonu olarak tanımlanmaktadır. F_{ue} değeri BBOEP için 0,16; DPHP için 0,04'tür. Çocuk ağırlığı için her çocuğun kilosu (kg) formülde kullanılmıştır. TBOEP moleküler ağırlığı 398,5 /mol; BBOEP 298,3 g/mol; TPHP 326,3 g/mol; DPHP 250,2 g/mol'dür (Tsai ve diğerleri., 2024). Her bileşik için kontrol grubunda ve tiroid grubunda elde edilen EDI değerlerinin geometrik ortalaması hesaplanmıştır.

$$EDI_{OPFR} (ng/kg bw/gün) = \frac{\text{idrarda } C_{OPFR \text{ metaboliti}} \times UV_{excr}}{F_{ue} \times \text{çocuk ağırlığı}} \times \frac{\text{OPFR lerin moleküler ağırlığı}}{\text{İlgili OPFR metabolitinin moleküler ağırlığı}} \quad (3.4)$$

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmada “Kontrol grubu” olarak adlandırdığımız sağlıklı çocuklardan oluşturduğumuz çalışma gruplarından biri 5-12 yaş aralığında 100 erkek ve kız çocuktan toplanan örneklerle oluşturulmuştur. Diğer yandan “hasta grubu” olarak tanımladığımız tiroid disfonksiyonuna sahip çocuklardan oluşan çalışma grubu ise yine 5-12 yaş aralığında 86 erkek ve kız çocuktan toplanan örnekleri kapsamaktadır. Dolayısıyla çalışma kapsamında spot idrar örneği toplanan katılımcı çocuk sayısı 186’dır. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri Çizelge 4.1.’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri

	Kontrol grubu (n=100)	Tiroid hastaları (n=86)	p-değeri
Yaş (yıl) *	8,8±2,3	7,8±2,0	0,004^a
Cinsiyet			0,204 ^b
Kız	50 (%50,0)	51 (%59,3)	
Erkek	50 (%50,0)	35 (%40,7)	
Vücut ağırlığı (kg) *	30,6±11,3	28,9±9,9	0,265 ^a
Boy uzunluğu (cm) *	131,8±14,4	128,3±14,6	0,010^a
Herhangi bir genetik hastalık	0 (%0,0)	1 (%1,2)	n/a
Herhangi bir okula gidiyor mu?			0,044^c
Hayır	3 (%3,0)	10 (%11,6)	
Evet	97 (%97,0)	76 (%88,4)	
Devam etmekte olduğu okul			n/a
Kreş/Anaokulu	20 (%20,6)	15 (%19,7)	
İlkokul	41 (%42,3)	48 (%63,2)	
Ortaokul	36 (%37,1)	13 (%17,1)	

* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ^a Student’s t testi, ^b Pearson’un χ^2 testi, ^c Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi. n/a: Değerlendirme yapılmamıştır.

Tiroid hastalarının yaş ortalaması yaşlar birbirine çok yakın olmasına karşın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p=0,004). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,204). Vücut ağırlığı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,265). Ancak, boy uzunluğu kontrol grubunda tiroid hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,010). Eğitim durumu açısından, herhangi bir okula devam edenlerin oranı tiroid hastaları grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,044).

Tiroid disfonksiyon teşhisi bulunan çocukların hastaneye başvurularında elde ettiğimiz hastalık teşhisi, hTg, AntiTg, serbest T4 ve TSH verileri Çizelge 4.2.'de sunulmaktadır. Bu çizelgeden de anlaşılaçağı üzere tiroid disfonksiyonu olan çocuklar 3 ana sağlık nedeniyle bu grupta yer almaktadır. Bunlar hipotiroidi hastası olan çocuklar (n=71), trioidit hastası olan çocuklar (n=10) ve hipertiroidi hastası olan çocuklardır (n=5).

Çizelge 4.2. Tiroid hasta grubunda yer alan çocuklara ait hastalık belirteçleri*

Numune No	Hastalık teşhisi	hTg	AntiTg	serbest T4	TSH
T-1	Hipotiroidi	-	451	15,4	14,4
T-2	Hipotiroidi	18,4	14,5	15,4	5,02
T-3	Hipotiroidi	87,78	37,3	11,5	16,8
T-4	Hipotiroidi	-	454	16,2	10,2
T-5	Hipotiroidi	-	12,4	21,5	7,1
T-6	Hipotiroidi	-	14	15	8,9
T-7	Hipotiroidi	28,87	0,9	16,4	5,78
T-8	Hipotiroidi	0,81	67,4	16,9	12,8
T-9	Hipotiroidi	-	223	16,2	5,2
T-10	Hipotiroidi	-	12,5	13,5	8,5
T-11	Hipertiroidi	-	14,1	16,27	0,47
T-12	Hipotiroidi	-	11,4	15,5	12
T-13	Hipotiroidi	17,07	0,9	18,2	9,34
T-14	Hipotiroidi	-	15,1	15,4	6,35
T-15	Hipotiroidi	-	73,1	24,9	0,64
T-16	Hipotiroidi	22,7	16,1	18,4	5,9
T-17	Hipotiroidi	11,27	12,4	15,9	4,67
T-18	Hipotiroidi	-	11,1	17,7	6,9
T-19	Hipotiroidi	12,65	10	13,1	4,01
T-20	Hipotiroidi	-	0,9	16,7	9,8
T-21	Hipotiroidi	2,47	39,7	16,4	5,41
T-22	Hipotiroidi	65,4	12,16	18,3	8,41
T-23	Hipotiroidi	15,8	13,2	19	11
T-24	Hipotiroidi	25,51	13,3	17,3	6,04
T-25	Hipotiroidi	-	32,4	20,9	4,98
T-26	Tiroidit	44,1	307	11	4,6
T-27	Tiroidit	0,9	361,1	17,9	1,37
T-28	Tiroidit	0,39	600	12,7	17,5
T-29	Hipotiroidi	23	16,7	16,8	7,15
T-30	Tiroidit	0,9	53,8	18,9	0,75
T-31	Hipotiroidi	8,9	12,9	15	7,1
T-32	Hipertiroidi	2,83	33,2	18,6	0,1
T-33	Hipotiroidi	25,15	14,5	20	8,64
T-34	Tiroidit	-	370	18,1	13,5
T-35	Hipotiroidi	-	15,1	15,1	5,14
T-36	Tiroidit	0,06	284	16,7	8,21
T-37	Hipotiroidi	-	10	19,7	5,42
T-38	Hipotiroidi	8,69	12,6	21,3	8,9
T-39	Hipotiroidi	23,3	12,6	13,7	5,9
T-40	Hipotiroidi	20,4	12,7	20,4	6,2
T-41	Hipotiroidi	22,01	12,7	17,7	8,15
T-42	Hipotiroidi	7,96	14,9	15,5	8,38
T-43	Tiroidit	-	242	10,3	6,45
T-44	Tiroidit	-	0,5	17	3,6

Çizelge 4.2. (devam) Tiroid hasta grubunda yer alan çocuklara ait hastalık belirteçleri*

Numune No	Hastalık teşhisi	hTg	AntiTg	serbest T4	TSH
T-45	Hipotiroidi	9,9	22,9	16,3	6,8
T-46	Hipotiroidi	66	433	16,3	6,2
T-47	Hipotiroidi	19,49	0,9	13,5	6,9
T-48	Hipotiroidi	7,25	15,9	20,3	7,09
T-49	Hipotiroidi	9,68	23	20,9	10,1
T-50	Tiroidit	-	4000	16,2	6,69
T-51	Hipotiroidi	21,14	0,9	17,1	7,44
T-52	Hipotiroidi	4,86	13,4	17,8	2,2
T-53	Hipotiroidi	-	13,2	16,8	10,3
T-54	Hipotiroidi	-	15	9,12	4,48
T-55	Hipotiroidi	22,18	57,6	19,4	3,65
T-56	Hipotiroidi	-	11,9	17,01	7,02
T-57	Hipotiroidi	-	687	17,9	14
T-58	Hipotiroidi	17,72	12,1	19,1	5,63
T-59	Hipotiroidi	-	16,4	14,9	7,61
T-60	Hipotiroidi	-	14,3	16,9	4,72
T-61	Hipotiroidi	32,7	10	20,1	7,59
T-62	Hipotiroidi	38,31	13,9	17,7	4,28
T-63	Hipotiroidi	-	11,9	16	6,85
T-64	Hipertiroidi	0,73	116	17,3	11,4
T-65	Hipertiroidi	5	14,9	19,8	0,76
T-66	Hipotiroidi	31,5	15,9	19,6	4,35
T-67	Hipotiroidi	0,1	13,4	18	39,8
T-68	Hipotiroidi	14	16,1	17,7	20,2
T-69	Hipotiroidi	2,26	10,9	21	3,99
T-70	Hipotiroidi	-	-	17,1	5,51
T-71	Hipotiroidi	-	11,4	18,8	8,6
T-72	Hipotiroidi	9,21	0,9	17,5	4,83
T-73	Hipotiroidi	28,95	0,9	15,5	3,11
T-74	Hipotiroidi	36,04	13,6	20,8	9,19
T-75	Hipotiroidi	1,63	20,1	24,3	18,9
T-76	Hipotiroidi	-	10	14,1	19,9
T-77	Hipertiroidi	21,6	13,6	15,1	5,58
T-78	Hipotiroidi	12,3	12,5	14,9	6,79
T-79	Hipotiroidi	19,78	14,7	17,1	1,74
T-80	Hipotiroidi	20,36	10,4	15,3	3,69
T-81	Hipotiroidi	12,9	0,9	16,5	10,3
T-82	Hipotiroidi	298	-	17,2	1,61
T-83	Tiroidit	-	0,9	11,48	5,71
T-84	Hipotiroidi	20,96	14,5	18,3	6,87
T-85	Hipotiroidi	-	14,1	19	3,99
T-86	Hipotiroidi	18	0,9	16,8	5,42

* hTg: Tioglobulin, AntiTg: Tioglobulin antikoru, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Çizelge 4.3.'te tiroid hastalarının hastalık teşhisleri ve tiroid disfonksiyon belirteçlerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmaktadır.

Çizelge 4.3. Tiroid hastaları içerisinde hastalık teşhisleri ve tiroid disfonksiyon belirteçleri sonuçları

	n=86
Hastalık teşhisi	
Hipotiroidi	71 (%82,6)
Tiroidit	10 (%11,6)
Hipertiroidi	5 (%5,8)
hTg *	17,7 (7,2-23,3)
Anti Tg *	14,0 (11,9-23,0)
Serbest T₄ **	17,0±2,8
TSH *	6,7 (4,7-8,9)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi.

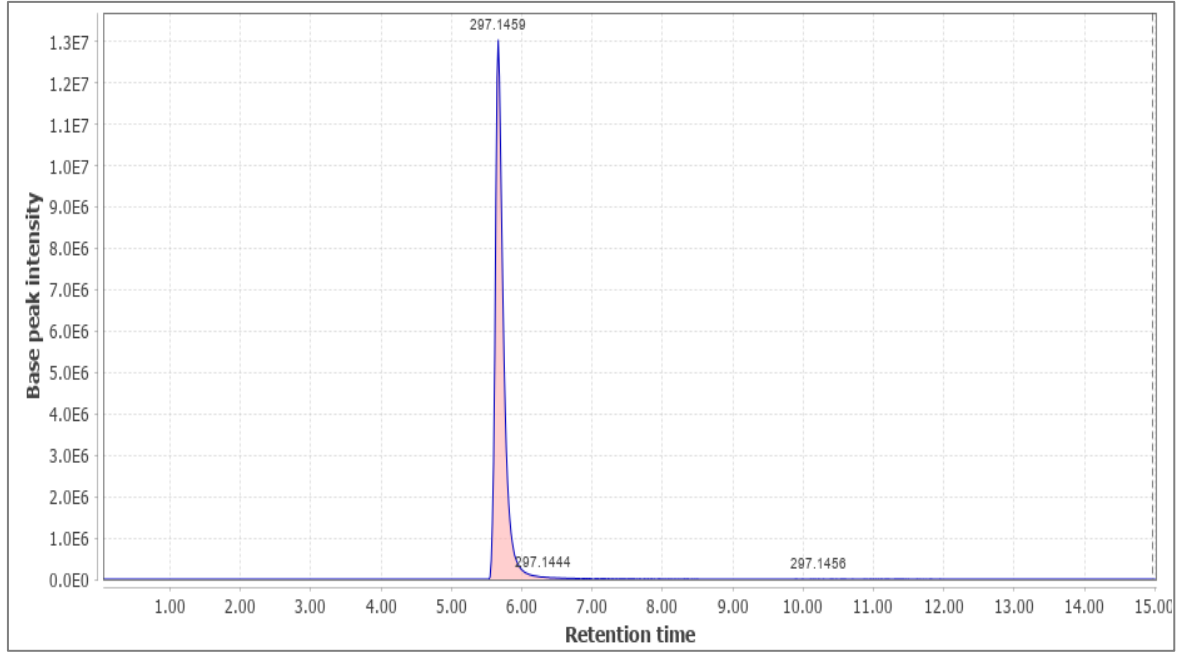
4.2. Yöntem Kalibrasyonu

Çalışmamız organofosfatlı alev geciktirici metabolitleri olan dört bileşiğin (BBOEP, DPHP, BDCPP, BCEP) idrarda aynı anda belirlenmesine yönelik olarak tasarlanmış ve bu yönde ekstraksiyon ve analiz koşulları düzenlenmeye çalışılmıştır. Bu dört bileşiğin analitik saflıkta standartları ve döteryumlu iç standart ile hazırlanan çözeltiler cihazda optimizasyonları yapıldıktan sonra Bölüm 3'te belirtilen LC-Q-TOF-MS çalışma koşullarında analiz edilmiştir. Analizi gerçekleştirilen bileşiklerin standartlarına, kreatinine ve kör numuneye ait kromatogram örnekleri Şekil 4.1.- 4.13.'te sunulmaktadır. Kör numunede standartlara ait bir pik olmadığı kromatogram örneklerinde gösterilmektedir. Bileşiklerin m/z ve alıkonma zamanları Çizelge 4.4.' de gösterilmektedir.

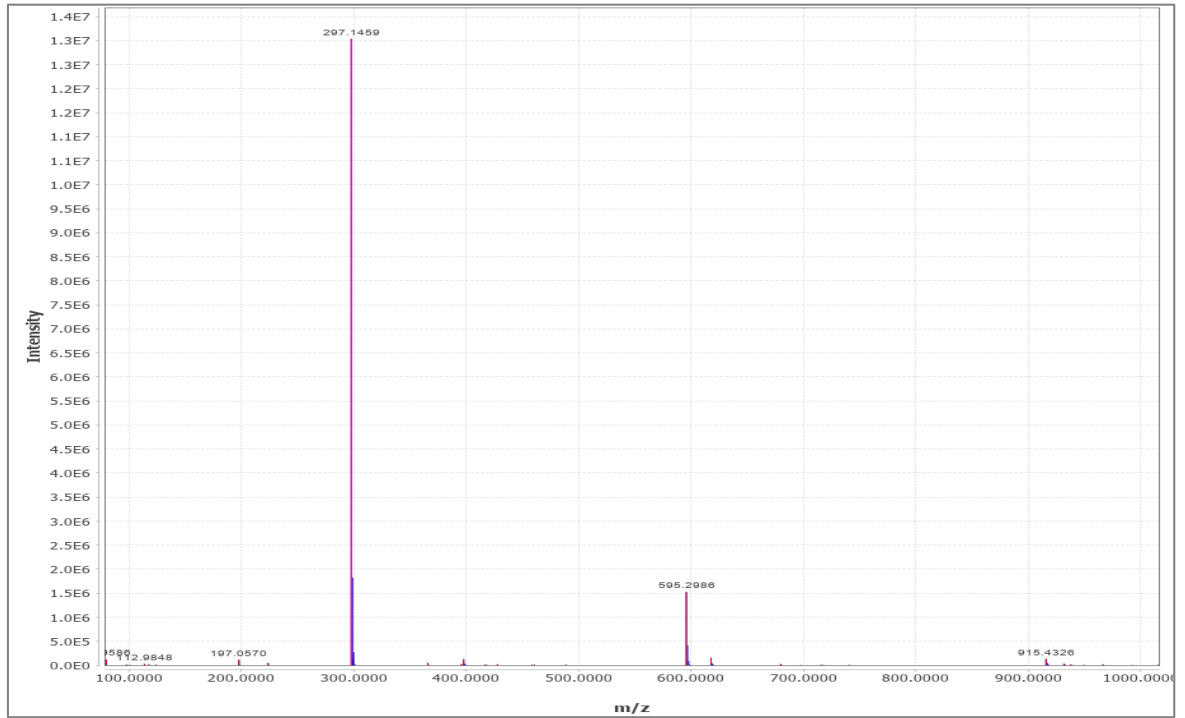
Çizelge 4.4. Analizi yapılan maddelerin LC-Q-TOF-MS cihazında m/z ve alıkonma zamanları

Madde	m/z	RT (dk)
BBOEP	297.1452	5,67
DPHP	249.0302	5,18
BCEP	220.9530	2,58
BDCPP	318,9026	5,51
DPHP d-10	259.2194	5,16

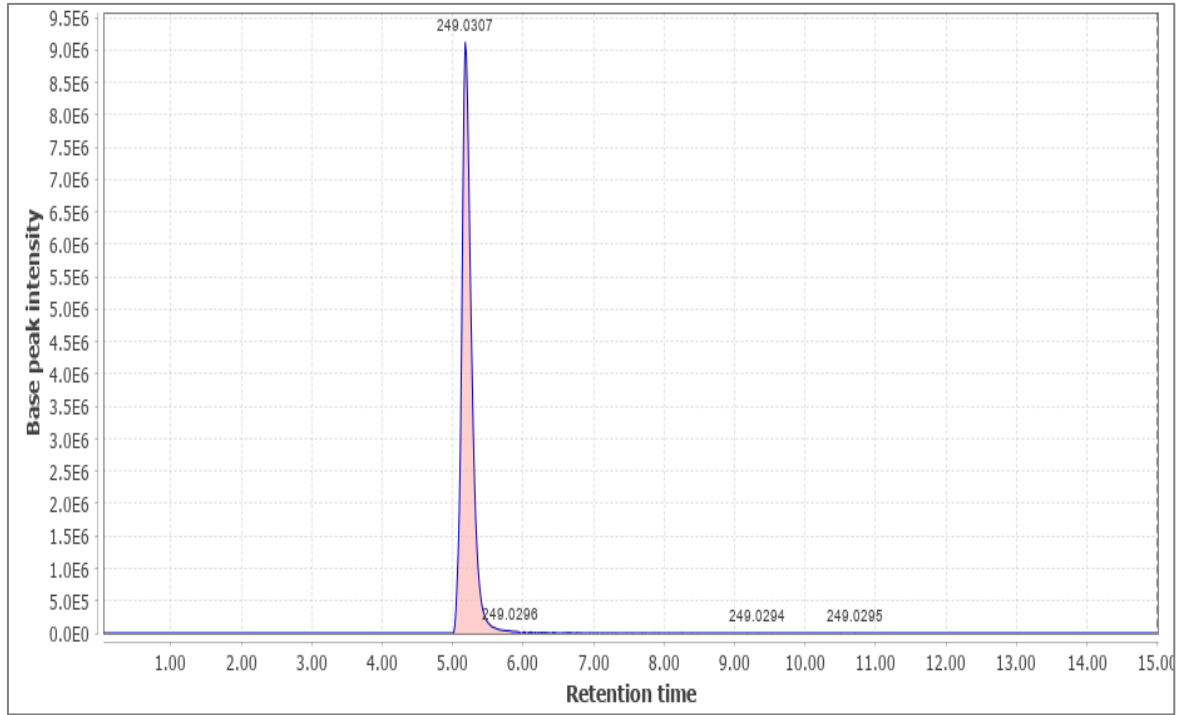
Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde hazırlanan ve analiz edilen BBOEP, DPHP, BCEP ve BDCPP bileşiklerine ait standartların kalibrasyon eğrileri sırasıyla Şekil 4.14- Şekil 4.17 'de yer almaktadır.



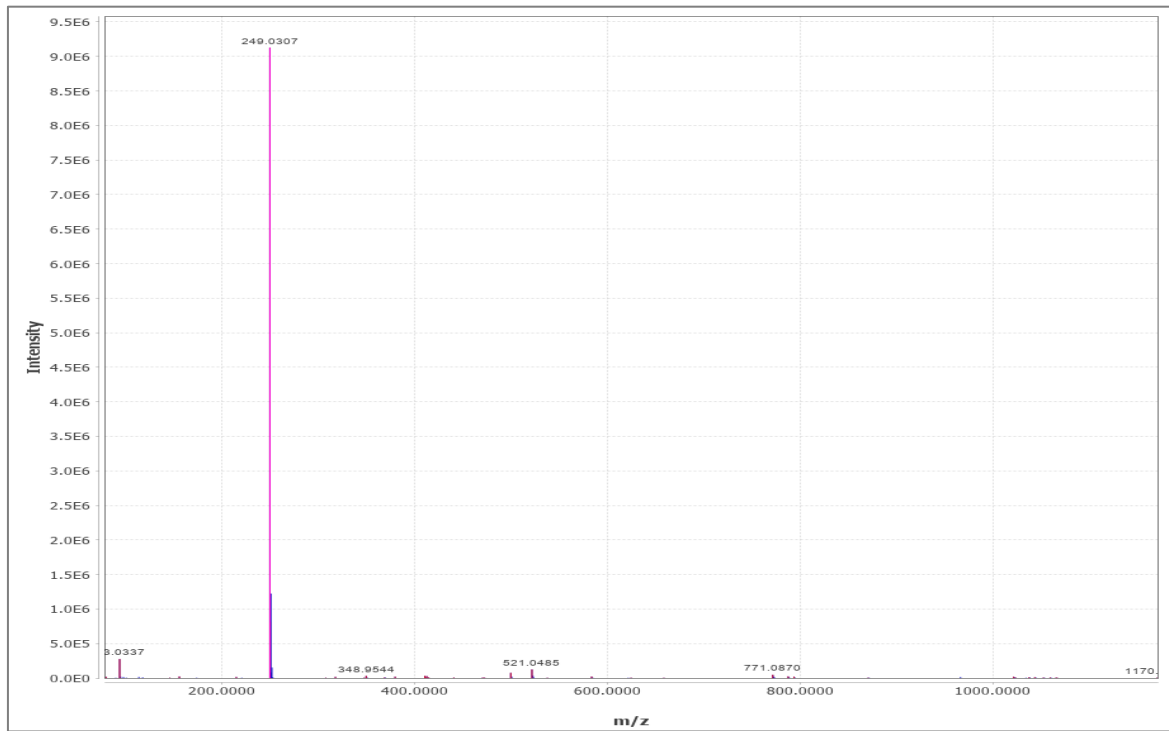
Şekil 4.1. BBOEP standartına ait için kromatogram örnekleri (1)



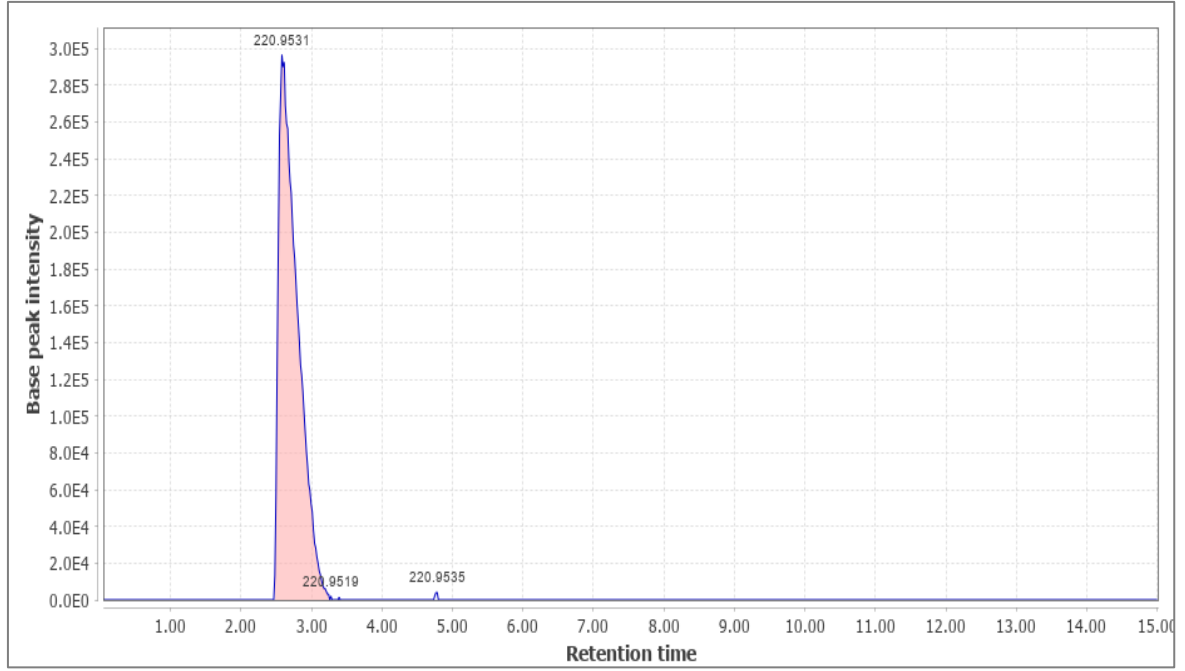
Şekil 4.2. BBOEP standartına ait için kromatogram örnekleri (2)



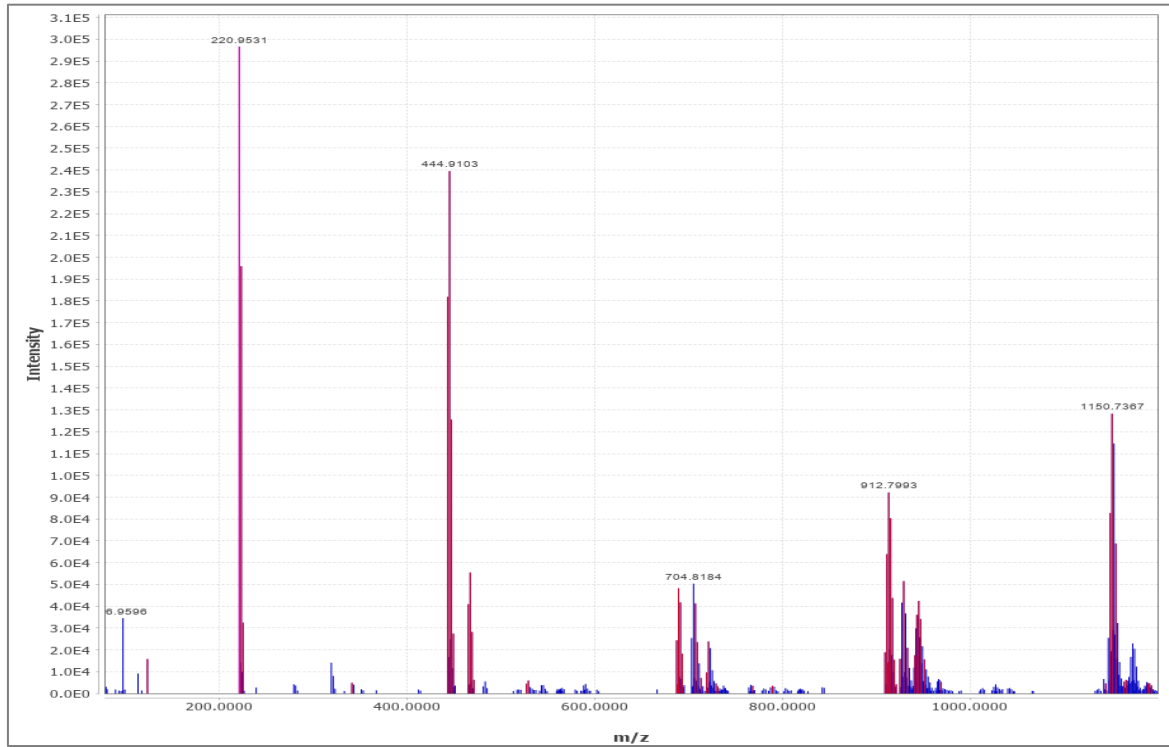
Şekil 4.3. DPHP standartına ait kromatogram örnekleri (1)



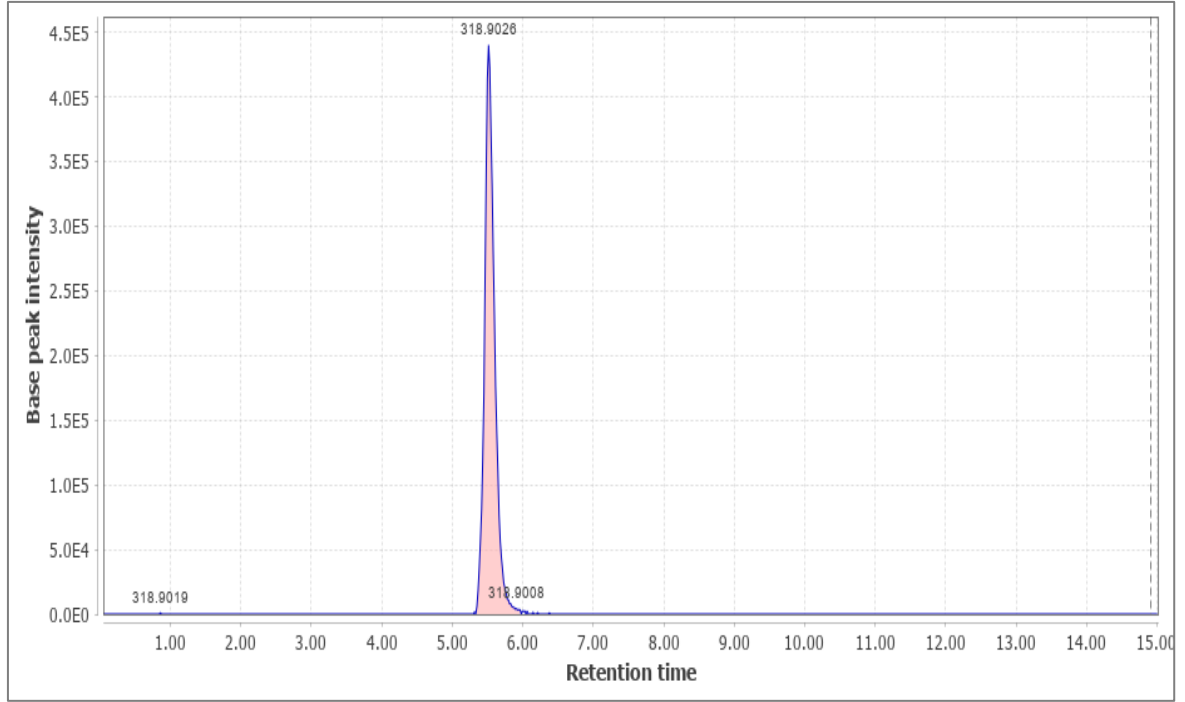
Şekil 4.4. DPHP standartına ait kromatogram örnekleri (2)



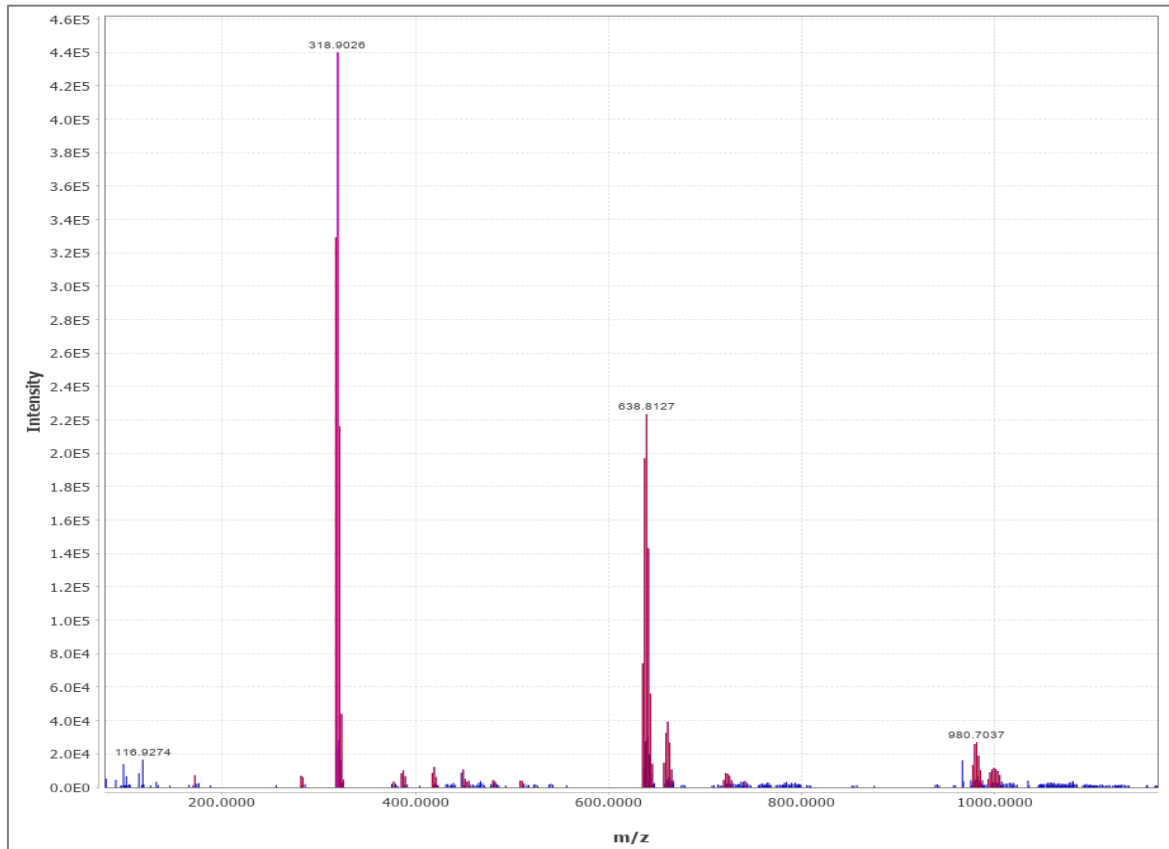
Şekil 4.5. BCEP standartına ait kromatogram örnekleri (1)



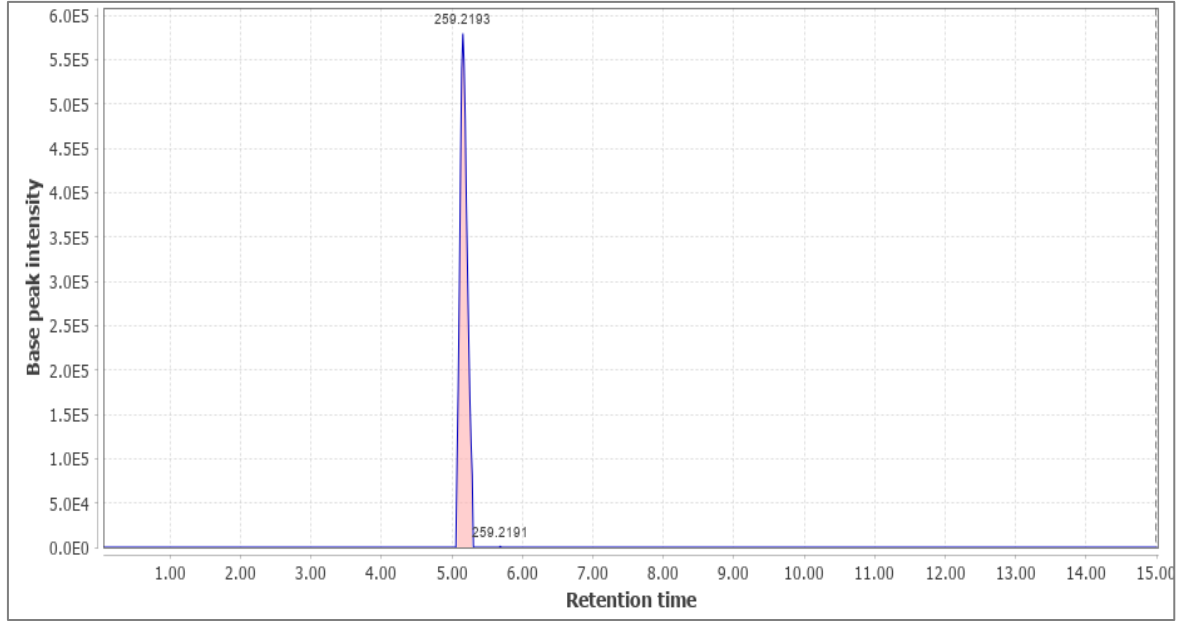
Şekil 4.6. BCEP standartına ait kromatogram örnekleri (2)



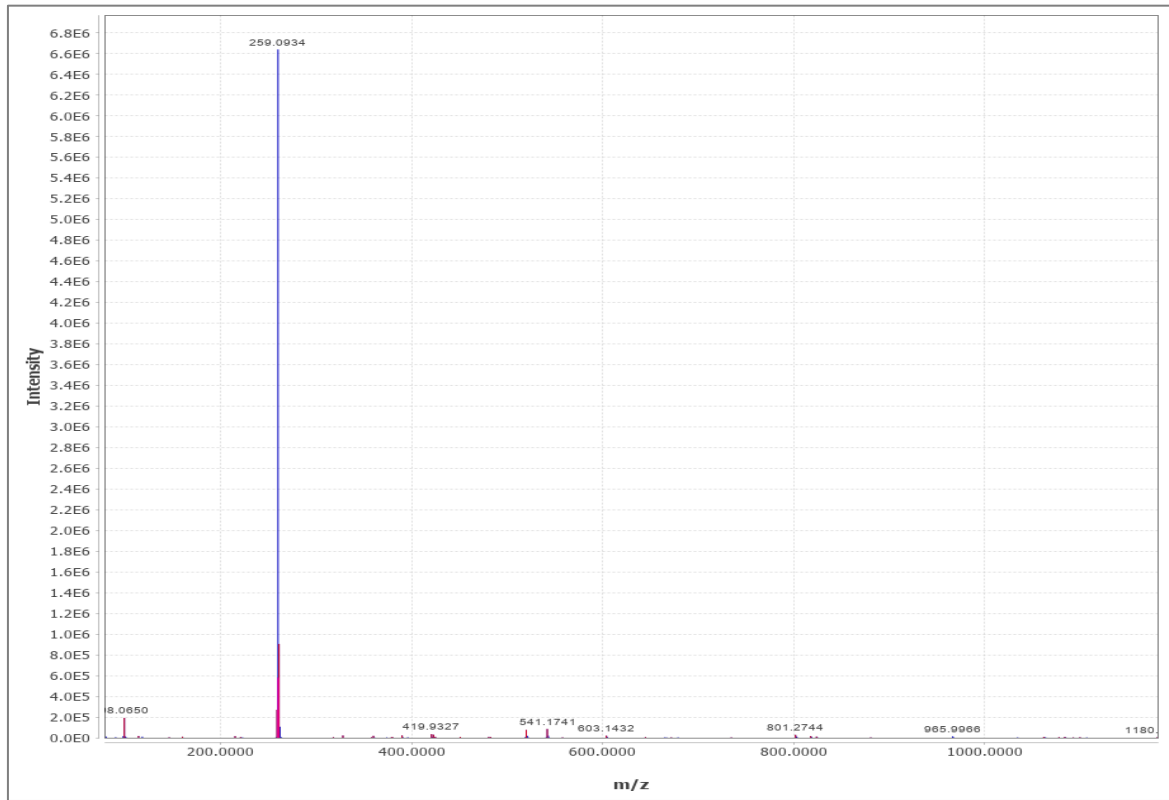
Şekil 4.7. BDCPP standartına ait kromatogram örnekleri (1)



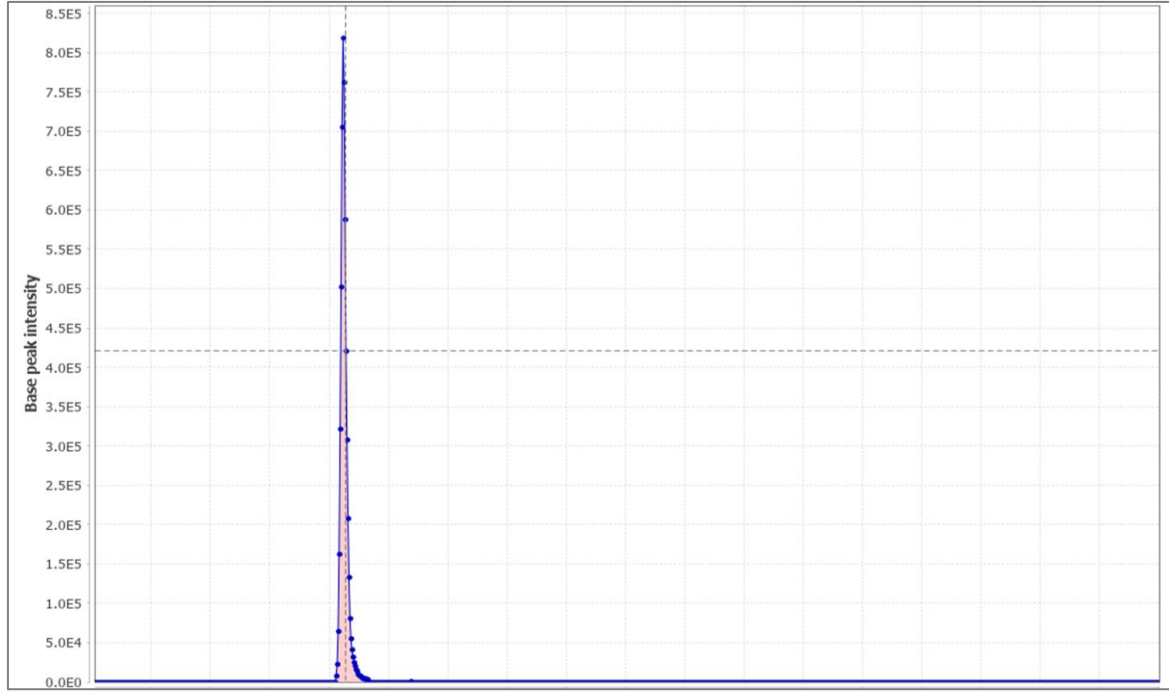
Şekil 4.8. BDCPP standartına ait kromatogram örnekleri (2)



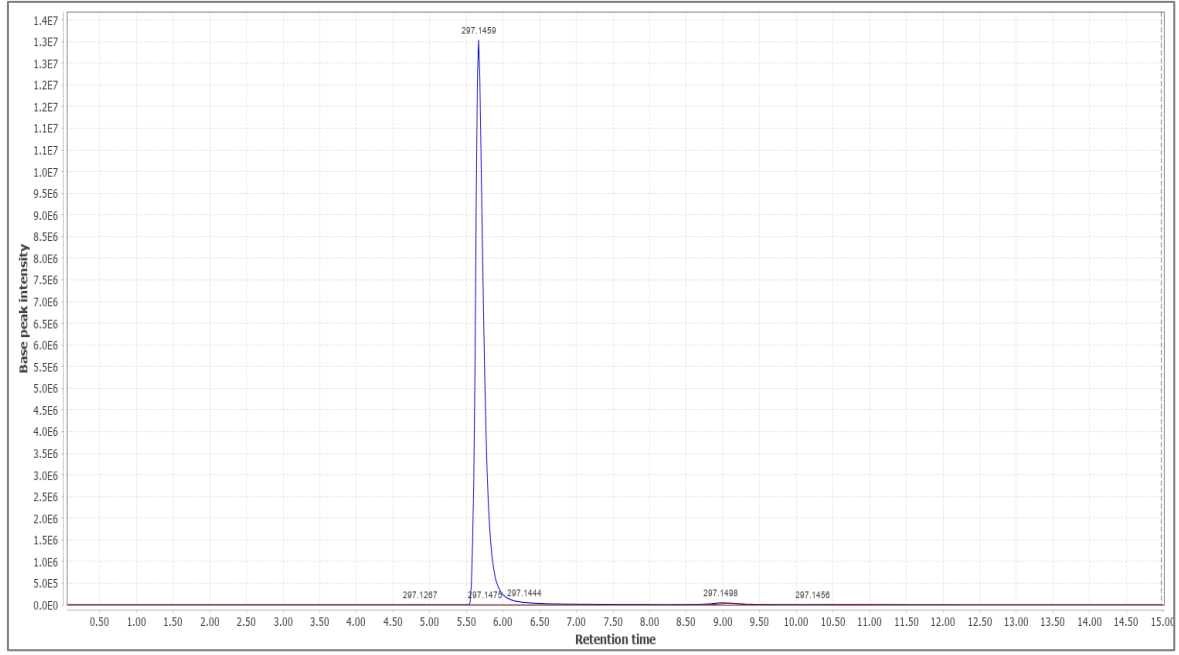
Şekil 4.9. DPHP d-10 iç standartına ait kromatogram örnekleri (1)



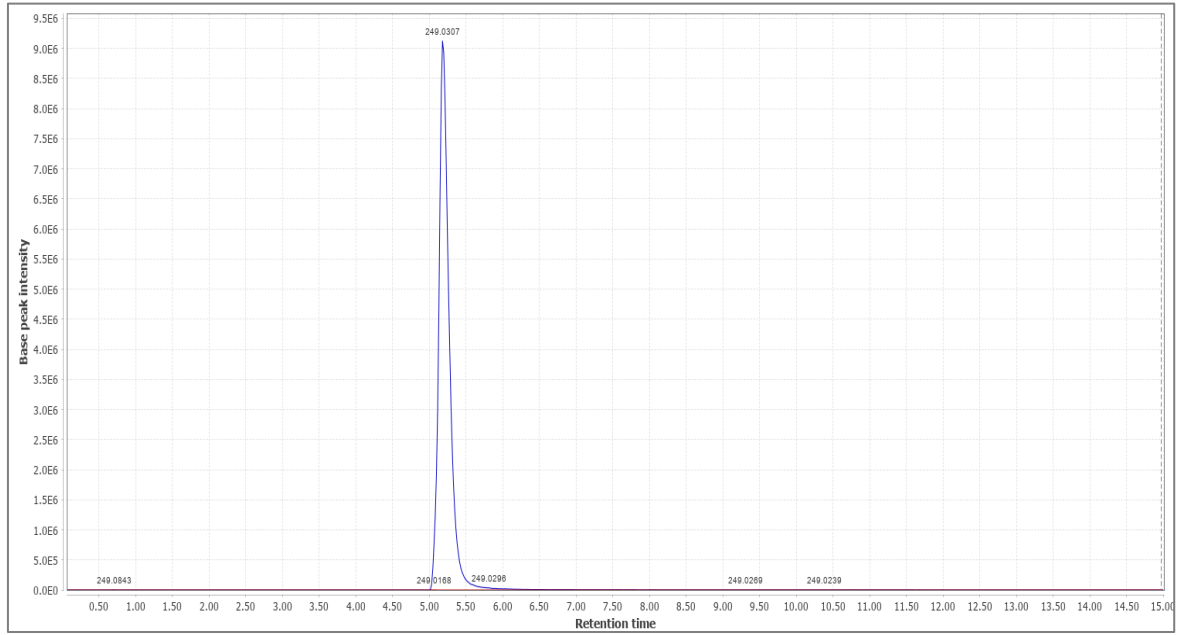
Şekil 4.10. DPHP d-10 iç standartına ait kromatogram örnekleri (2)



Şekil 4.11. Kreatinine ait kromatogram örneği

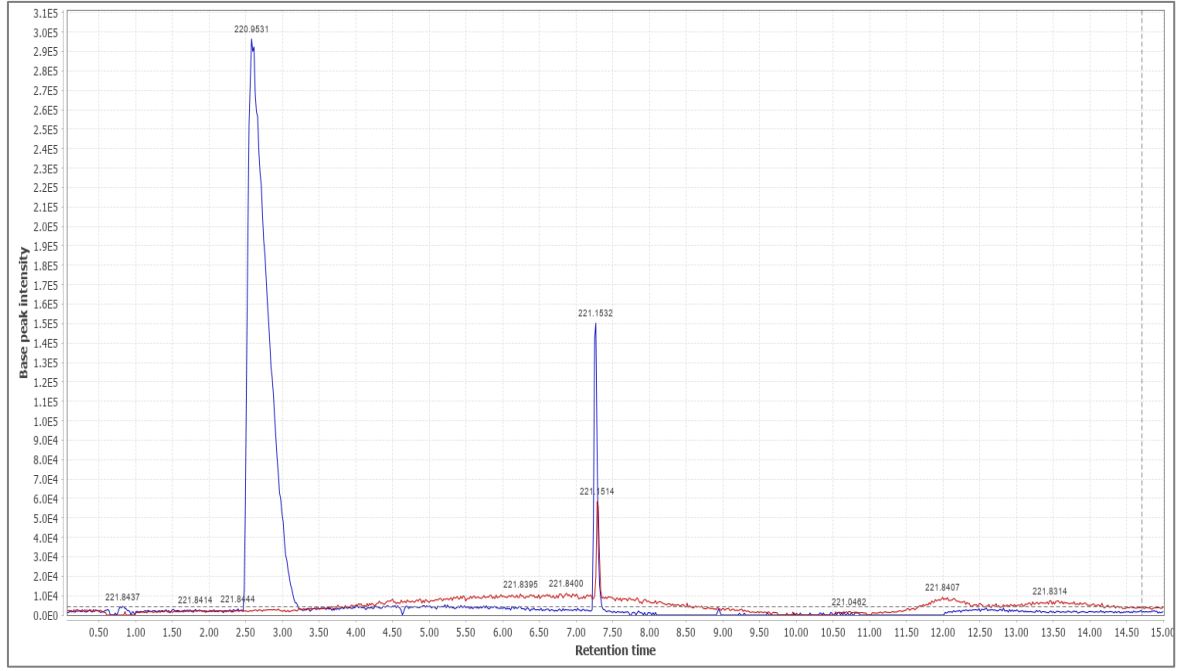


A)

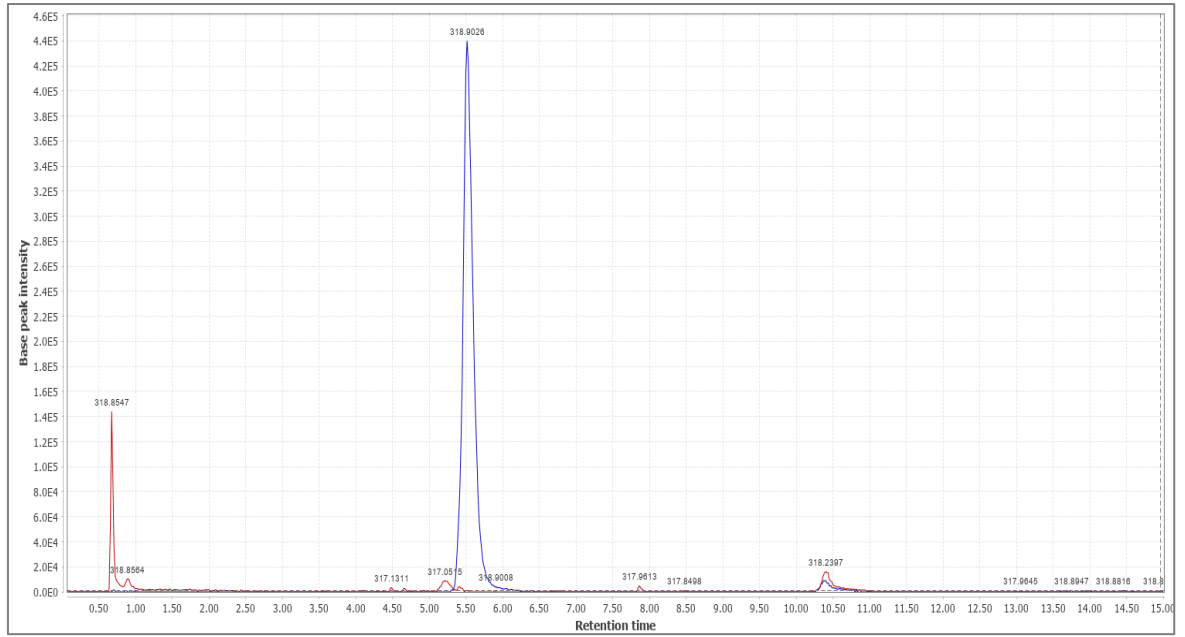


B)

Şekil 4.12. Kör numuneye ait kromatogram örnekleri A) kör numuneye ait pikler kırmızı ile BBOEP standardına ait pikler mavi ile gösterilmiştir B) kör numuneye ait pikler kırmızı ile DPHP standardına ait pikler mavi ile gösterilmiştir

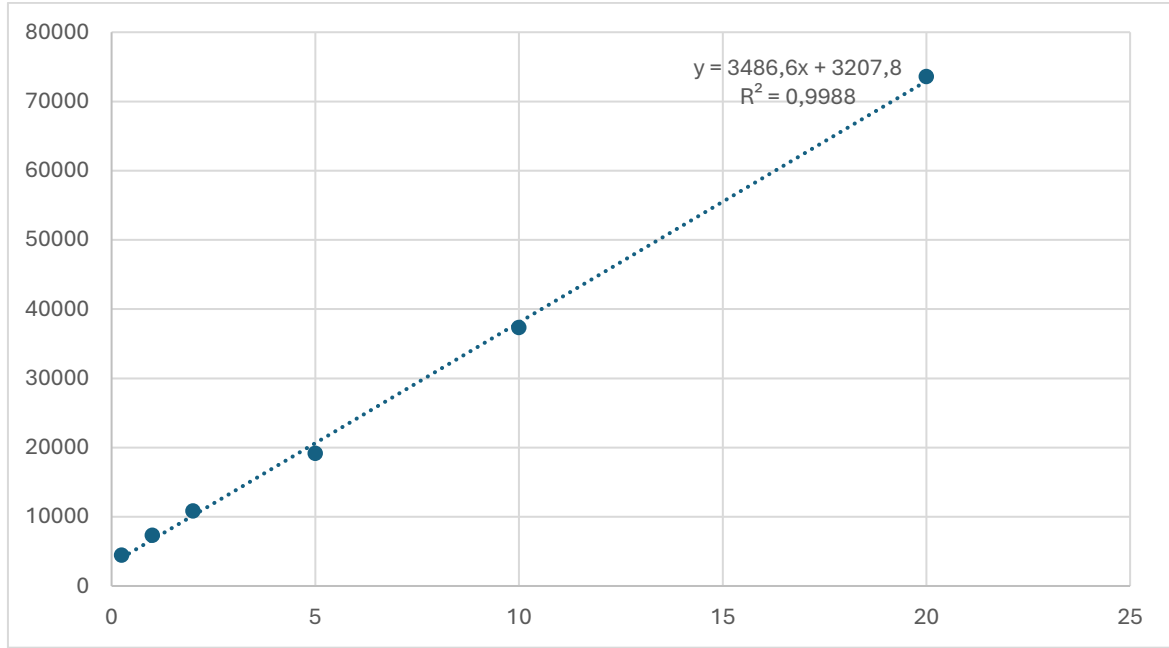


A)

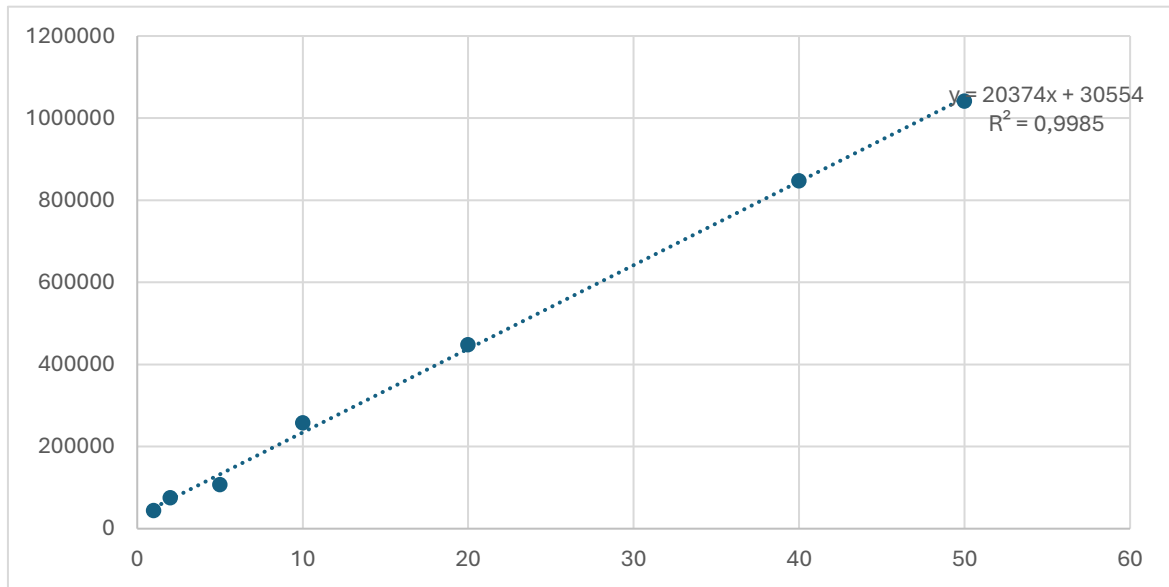


B)

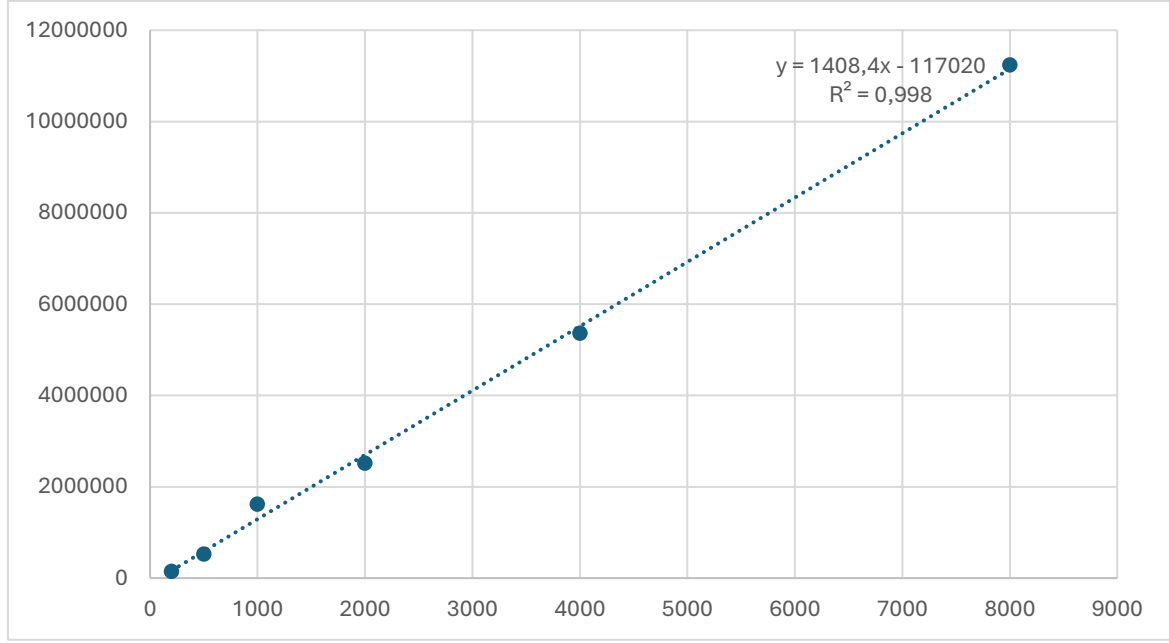
Şekil 4.13. Kör numuneye ait kromatogram örnekleri A) kör numuneye ait pikler kırmızı ile BCEP standardına ait pikler mavi ile gösterilmiştir B) kör numuneye ait pikler kırmızı ile BDCPP standardına ait pikler mavi ile gösterilmiştir.



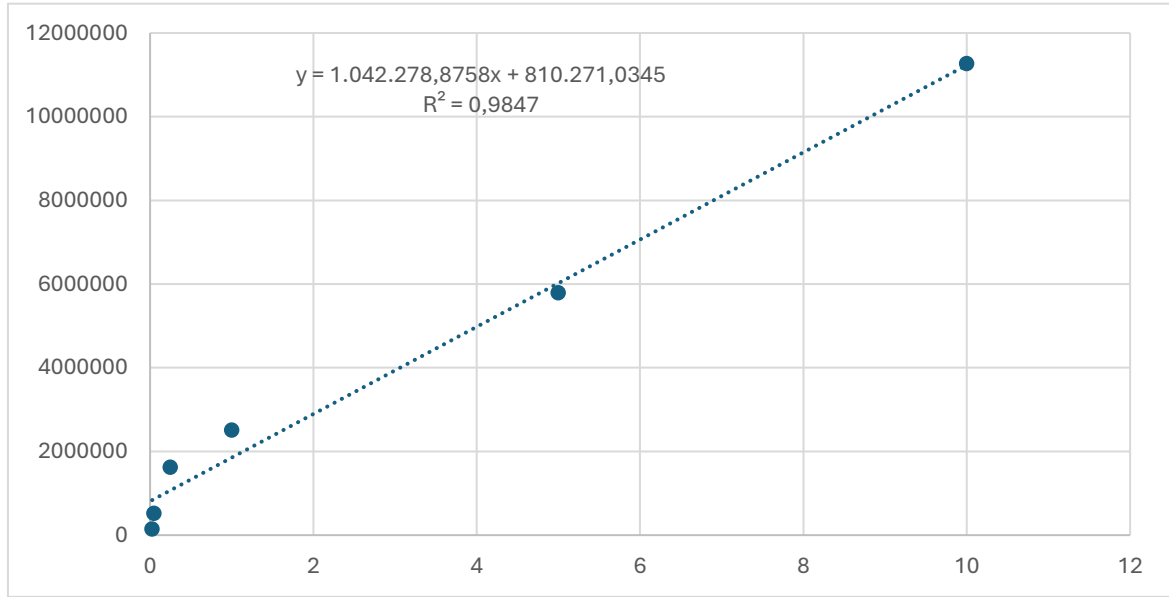
Şekil 4.14. DPHP bileşiği kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.15. BBOEP bileşiği kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.16. BSEP bileşiği kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.17. BDCPP bileşiği kalibrasyon eğrisi

4.2.1. Doğrusallık ve çalışma aralığı

Doğrusallık çalışması için Bölüm 3.2.2’de belirtilen derişimlerde standartlar sentetik idrar içerisine hazırlanmıştır. Her bir analit için yapılan tekrarlı analizlerden elde edilen denklemlerin eğimlerinin ortalamaları, y-kestirim noktalarının ortalamaları, elde edilen R^2 değerleri ve ilgili değerlerin standart sapmaları Çizelge 4.5.’de sunulmaktadır.

Çizelge 4.5. Kalibrasyon ölçümlerinde DPHP, BBOEP, BCEP ve BDCPP bileşiklerinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem doğrusallığı

	Çalışma Aralığı	Eğim	Y-kestirim Noktası	R ²
DPHP	0,25-20 ng/mL	3486,6 ± 72,2	3207,3 ± 91,4	0,9984 ± 0,0009
BBOEP	1-50 ng/mL	20373,6 ± 478,4	30553,6 ± 1263,0	0,9956 ± 0,0029
BCEP	0,2-8 µg/mL	1408,4 ± 50,9	-117019,8 ± 53938,1	0,9966 ± 0,0022
BDCPP	0,025-10ng/mL	1042278,9 ± 92766,9	810271,0 ± 130266,7	0,9820 ± 0,0053

4.2.2. Gözlenebilme sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ)

Analizi yapılan organofosfatlı alev geciktirici metabolitleri için Bölüm 3.2.2.'de belirtildiği üzere hazırlanan derişimlere ait 9 ölçüm sonucunda her bileşik için elde edilen denklemin eğimlerinin ortalaması ve y-kestirimine ait standart sapma değerleri hesaplama (Bölüm 3.2.6) için kullanılmıştır. Her metabolit için bulunan alt tayin sınırı (LOQ) ve gözlenebilme sınırı (LOD) Çizelge 4.6.'te sunulmaktadır.

Çizelge 4.6. DPHP, BBOEP, BCEP ve BDCPP bileşiklerinin LC-Q-TOF-MS analizinde tespit sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı (LOQ) değerleri

	LOQ (ng/mL)	LOD (ng/mL)
DPHP	0,262	0,079
BBOEP	0,620	0,186
BCEP	382,986	114,896
BDCPP	1,250	0,375

4.2.3. Günler arası kesinlik ve doğrusallık

Tekrarlanabilirliğin değerlendirilebilmesi için sentetik idrar üzerine standart eklenerek (spike) elde edilen örnekler analiz edilmiş olup, Bölüm 3.2.6'da belirtildiği üzere analitlerin düşük, orta ve yüksek konsantrasyonlarda gün içi ve günler arası analiz sonuçları ortalamaları ve standart sapmaları Çizelge 4.7.- 4.10.'da belirtilmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak % bağıl standart sapma ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Çizelge 4.7. DPHP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği (Ortalama $\pm$ SS)

Tekrarlanabilirlik		Teorik Değer (ng/mL)	Bulunan Değer (ng/mL)	Geri Kazanım (%)	Bağıl Standart Sapma (%)
DPHP	Gün içi	1	1,090 $\pm$ 0,074	109,042	6,791
		2	2,151 $\pm$ 0,085	107,546	3,966
		10	10,074 $\pm$ 0,307	100,738	3,048
	Günler arası	1	1,127 $\pm$ 0,061	112,706	5,440
		2	2,145 $\pm$ 0,112	107,230	5,235
		10	9,948 $\pm$ 0,194	99,482	1,948

Çizelge 4.8. BBOEP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği (Ortalama $\pm$ SS)

Tekrarlanabilirlik		Teorik Değer (ng/mL)	Bulunan Değer (ng/mL)	Geri Kazanım (%)	Bağıl Standart Sapma (%)
BBOEP	Gün içi	2	2,174 $\pm$ 0,035	108,710	1,630
		10	10,390 $\pm$ 0,404	103,900	3,893
		40	39,420 $\pm$ 0,632	98,550	1,604
	Günler arası	2	2,226 $\pm$ 0,122	111,283	5,476
		10	11,155 $\pm$ 0,492	111,554	4,411
		40	39,961 $\pm$ 1,164	99,903	2,913

Çizelge 4.9. BCEP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği (Ortalama $\pm$ SS)

Tekrarlanabilirlik		Teorik Değer (µg/mL)	Bulunan Değer (µg/mL)	Geri Kazanım (%)	Bağıl Standart Sapma (%)
BCEP	Gün içi	0,5	0,452 $\pm$ 0,006	90,409	1,328
		2	2,010 $\pm$ 0,034	100,515	1,687
		4	4,128 $\pm$ 0,096	103,191	2,328
	Günler arası	0,5	0,470 $\pm$ 0,015	93,981	3,107
		2	1,913 $\pm$ 0,141	95,663	7,373
		4	3,934 $\pm$ 0,153	98,354	3,889

Çizelge 4.10. BDCPP bileşiğinin LC-Q-TOF-MS analizinde yöntem tekrarlanabilirliği (Ortalama $\pm$ SS)

Tekrarlanabilirlik		Teorik Değer (ng/mL)	Bulunan Değer (ng/mL)	Geri Kazanım (%)	Bağıl Standart Sapma (%)
BDCPP	Gün içi	0,25	0,539 $\pm$ 0,034	215,473	6,322
		1	1,686 $\pm$ 0,085	168,565	5,045
		5	5,008 $\pm$ 0,145	100,154	2,901
	Günler arası	0,25	0,768 $\pm$ 0,169	307,209	22,003
		1	1,570 $\pm$ 0,172	156,993	10,969
		5	4,781 $\pm$ 0,510	95,610	10,677

4.3. İdrar Örneklerinde Elde Edilen Bulgular

İdrar örneklerinde miktar tayini yapılan DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları Çizelge 4.11. ve Çizelge 4.12.'ta gösterilmektedir.

Çizelge 4.11. Kontrol grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları

Örnek Numarası	Cinsiyet	Yaş	DPHP (ng/mL)	DPHP (ng/mL kreatinin)	BBOEP (ng/mL)	BBOEP (ng/mL kreatinin)
K-1	E	7	-	-	3,392	6,529
K-2	E	12	-	-	5,159	33,185
K-3	K	11	0,479	1,629	15,850	53,949
K-4	K	5	-	-	-	-
K-6	K	6	-	-	3,100	2,566
K-7	E	11	-	-	-	-
K-8	E	8	-	-	4,378	6,552
K-9	K	10	-	-	10,283	20,633
K-10	E	10	-	-	6,406	7,104
K-11	E	6	-	-	-	-
K-12	K	6	-	-	3,476	2,024
K-13	E	7	-	-	-	-
K-14	E	9	-	-	3,269	3,177
K-15	E	6	-	-	-	-
K-16	K	11	-	-	1,981	1,095
K-17	K	5	-	-	-	-
K-18	E	12	-	-	2,547	9,349
K-19	K	10	0,364	1,249	-	-
K-20	K	11	-	-	-	-
K-21	K	7	-	-	6,942	5,898
K-22	E	11	0,272	0,419	-	-
K-23	E	9	-	-	-	-
K-24	K	9	-	-	1,621	0,730
K-25	K	11	-	-	8,356	7,548
K-26	K	7	-	-	-	-
K-27	K	5	0,980	1,431	25,910	37,838
K-28	E	9	-	-	-	-
K-29	E	8	-	-	-	-
K-30	K	11	-	-	-	-
K-31	K	6	1,141	1,415	5,477	6,789
K-32	E	7	-	-	-	-
K-33	E	12	-	-	-	-
K-34	E	10	-	-	-	-
K-35	K	9	-	-	-	-
K-36	E	9	-	-	-	-
K-37	E	10	4,883	8,996	1,690	3,113
K-38	E	6	-	-	-	-
K-39	E	8	-	-	1,435	1,717
K-40	E	11	-	-	1,353	0,737
K-41	K	12	-	-	23,749	20,705
K-42	K	6	-	-	-	-
K-43	K	8	-	-	-	-
K-44	E	12	-	-	0,690	0,648
K-45	E	10	-	-	-	-
K-46	K	9	-	-	-	-
K-47	K	12	-	-	-	-

Çizelge 4.11. (devam) Kontrol grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları

Örnek Numarası	Cinsiyet	Yaş	DPHP (ng/mL)	DPHP (ng/mL kreatinin)	BBOEP (ng/mL)	BBOEP (ng/mL kreatinin)
K-48	K	8	-	-	-	-
K-49	K	12	4,536	3,604	-	-
K-50	K	6	-	-	-	-
K-51	E	6	-	-	-	-
K-52	K	11	-	-	-	-
K-53	K	11	-	-	-	-
K-54	K	11	-	-	-	-
K-55	K	10	-	-	-	-
K-56	E	7	-	-	-	-
K-57	K	7	-	-	2,572	4,504
K-58	K	10	-	-	5,122	6,827
K-59	E	6	-	-	9,454	11,141
K-60	E	8	-	-	5,338	12,213
K-61	K	12	-	-	-	-
K-62	E	9	-	-	2,550	6,140
K-63	K	7	-	-	-	-
K-64	E	9	-	-	-	-
K-65	K	7	-	-	9,193	12,084
K-66	E	10	-	-	11,108	25,179
K-67	E	11	-	-	2,437	1,566
K-68	K	12	-	-	6,120	37,033
K-69	K	11	-	-	-	-
K-70	E	10	-	-	-	-
K-71	E	8	2,052	1,690	1,808	1,489
K-72	E	12	-	-	1,377	2,654
K-73	E	5	-	-	7,475	33,795
K-74	E	8	-	-	-	-
K-75	K	12	-	-	-	-
K-76	K	6	-	-	-	-
K-77	K	5	-	-	-	-
K-78	E	9	-	-	2,716	7,376
K-79	E	8	-	-	-	-
K-80	E	6	-	-	17,177	42,873
K-81	K	7	-	-	-	-
K-82	E	11	-	-	-	-
K-83	E	12	-	-	4,917	12,922
K-84	K	6	1,819	4,781	8,741	22,972
K-85	K	10	-	-	8,182	11,738
K-86	K	12	-	-	5,496	5,927
K-87	E	10	-	-	2,761	6,706
K-88	K	12	-	-	-	-
K-89	K	6	-	-	11,372	125,014
K-90	E	6	-	-	10,519	51,521
K-91	E	6	-	-	3,063	3,271
K-92	K	8	-	-	2,671	3,014
K-93	K	7	-	-	-	-
K-94	E	11	-	-	5,157	21,322
K-95	E	12	-	-	-	-
K-96	K	11	-	-	-	-
K-97	E	12	-	-	5,332	6,849
K-98	K	8	-	-	2,753	4,005
K-99	E	5	-	-	-	-
K-100	E	5	0,745	6,219	1,406	11,733
K-101	K	5	-	-	-	-

Çizelge 4.12. Tiroid disfonksiyon grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları

Örnek Numarası	Cinsiyet	Yaş	DPHP (ng/mL)	DPHP (ng/mL kreatinin)	BBOEP (ng/mL)	BBOEP (ng/mL kreatinin)
T-1	K	10	2,917	2,401	9,490	7,811
T-2	K	9	-	-	-	-
T-3	K	7	0,338	0,212	6,387	3,997
T-4	K	10	0,715	1,094	3,411	5,222
T-5	K	6	-	-	-	-
T-6	E	9	-	-	8,986	22,680
T-7	E	8	-	-	-	-
T-8	E	9	-	-	-	-
T-9	K	9	22,484	280,987	11,330	141,596
T-10	K	10	-	-	7,985	9,187
T-11	E	6	1,279	0,969	0,768	0,582
T-12	E	5	-	-	4,855	14,949
T-13	K	8	-	-	-	-
T-14	K	10	-	-	4,155	5,390
T-15	K	9	0,476	1,856	2,719	10,605
T-16	E	5	7,995	17,770	1,978	4,396
T-17	E	5	0,659	2,377	7,788	28,086
T-18	E	9	2,342	3,112	2,491	3,311
T-19	E	6	-	-	-	-
T-20	K	10	-	-	-	-
T-21	K	5	-	-	3,328	14,640
T-22	K	12	0,964	2,043	9,433	19,984
T-23	E	9	0,962	4,217	1,395	6,115
T-24	E	8	-	-	-	-
T-25	K	10	-	-	1,000	0,777
T-26	K	12	-	-	-	-
T-27	K	8	0,936	3,914	-	-
T-28	K	9	1,706	5,829	3,469	11,856
T-29	E	8	-	-	-	-
T-30	K	6	-	-	-	-
T-31	K	9	-	-	1,945	0,778
T-32	K	8	-	-	-	-
T-33	K	5	-	-	-	-
T-34	E	5	1,077	2,383	10,945	24,215
T-35	K	9	2,586	5,337	13,183	27,212
T-36	K	10	-	-	-	-
T-37	K	5	-	-	4,722	15,656
T-38	E	7	-	-	-	-
T-39	E	9	-	-	-	-
T-40	K	10	-	-	-	-
T-41	E	11	-	-	8,217	25,042
T-42	K	7	0,929	0,801	4,653	4,010
T-43	K	12	-	-	-	-
T-44	E	6	1,187	2,151	1,785	3,236
T-45	K	6	6,474	34,285	-	-
T-46	K	6	-	-	-	-
T-47	K	11	0,667	0,636	9,415	8,979
T-48	E	10	-	-	5,365	12,654
T-49	K	9	-	-	-	-
T-50	K	10	-	-	-	-
T-51	K	8	-	-	3,987	7,697
T-52	E	6	7,599	16,797	5,212	11,521

Çizelge 4.12. (devam) Tiroid disfonksiyon grubu örneklerinde düzeltilmemiş ve kreatinine göre düzeltilmiş DPHP ve BBOEP metabolitlerinin konsantrasyonları

Örnek Numarası	Cinsiyet	Yaş	DPHP (ng/mL)	DPHP (ng/mL kreatinin)	BBOEP (ng/mL)	BBOEP (ng/mL kreatinin)
T-53	K	8	-	-	-	-
T-54	E	9	-	-	-	-
T-55	K	9	5,112	1,794	6,962	2,443
T-56	E	8	-	-	4,728	7,212
T-57	E	11	-	-	-	-
T-58	K	7	-	-	1,737	1,402
T-59	E	6	0,803	2,919	-	-
T-60	K	5	-	-	1,415	11,080
T-61	E	5	39,806	29,053	-	-
T-62	K	7	3,572	2,457	3,666	2,522
T-63	E	5	-	-	9,807	21,420
T-64	E	9	-	-	-	-
T-65	E	7	-	-	3,488	5,423
T-66	K	9	-	-	5,315	6,023
T-67	E	7	8,170	9,252	2,233	2,529
T-68	K	5	-	-	1,918	2,872
T-69	K	9	-	-	5,353	4,103
T-70	K	11	-	-	-	-
T-71	E	6	-	-	-	-
T-72	E	9	-	-	1,899	3,795
T-73	K	5	-	-	-	-
T-74	E	6	-	-	-	-
T-75	K	7	10,059	7,876	-	-
T-76	K	9	1,349	0,926	6,256	4,296
T-77	K	6	3,033	17,782	4,957	29,058
T-78	E	9	-	-	-	-
T-79	K	10	-	-	-	-
T-80	K	5	10,939	30,671	16,882	47,335
T-81	E	10	-	-	-	-
T-82	K	5	-	-	-	-
T-83	E	8	-	-	-	-
T-84	E	5	17,110	29,940	2,906	5,085
T-85	K	5	-	-	0,942	0,393
T-86	K	7	10,764	44,274	5,715	23,506

4.4. İstatistiksel Analiz Sonuçları

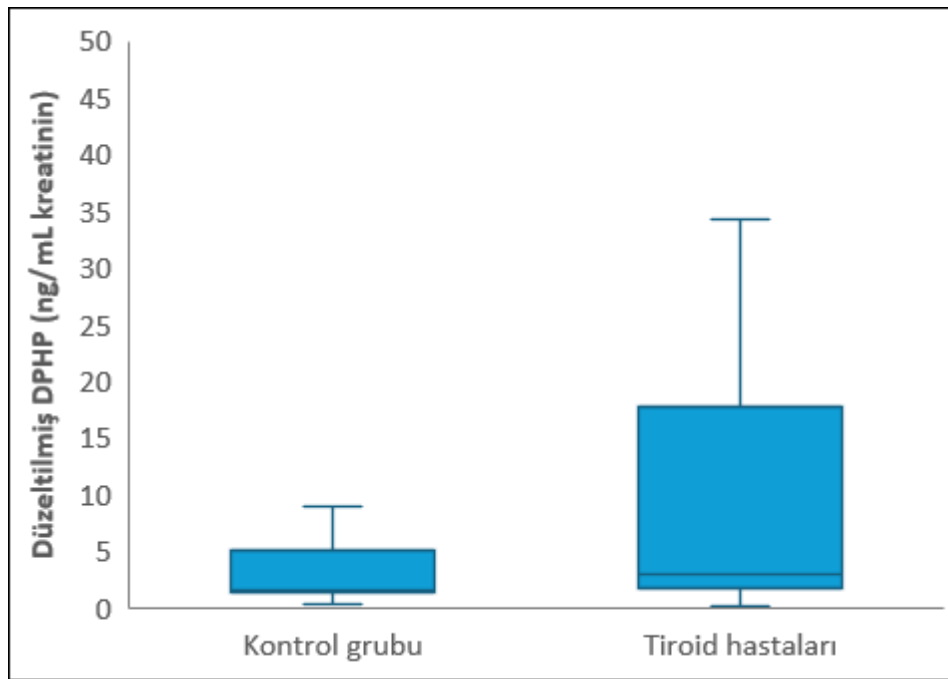
Çalışmamız kapsamında uygulanan anketler, tiroid disfonksiyon belirteçleri ve DPHP, BBOEP bileşiklerinin idrar örneklerinde miktar tayinin yapılmasına ilişkin gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonuçları aşağıda sunulmaktadır. Çizelge 4.13'te DPHP ve BBOEP ölçümleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

Çizelge 4.13. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin)

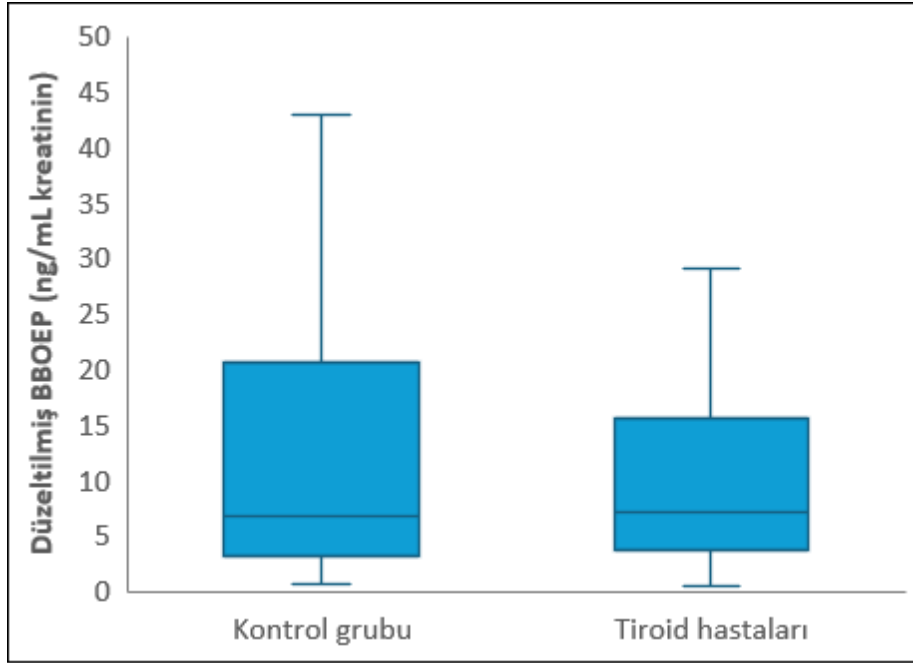
	Kontrol grubu (n=100)	Tiroid hastaları (n=86)	p-değeri
DPHP ölçülebilen	10 (%10,0)	31 (%36,0)	<0,001^a
DPHP *	1,66 (1,37-5,14)	3,11 (1,86-17,77)	0,143 ^b
BBOEP ölçülebilen	48 (%48,0)	47 (%54,7)	0,366 ^c
BBOEP *	6,84 (3,13-20,69)	7,21 (3,79-15,65)	0,818 ^b

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^b Mann Whitney U testi, ^c Pearson'un χ^2 testi.

DPHP ölçülebilen birey oranı tiroid hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$), ancak medyan değerler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,143$) (Şekil 4.18.). BBOEP açısından hem ölçülebilen oranlar ($p=0,366$) hem de medyan değerler ($p=0,818$) gruplar arasında benzer bulunmuştur (Şekil 4.19.).

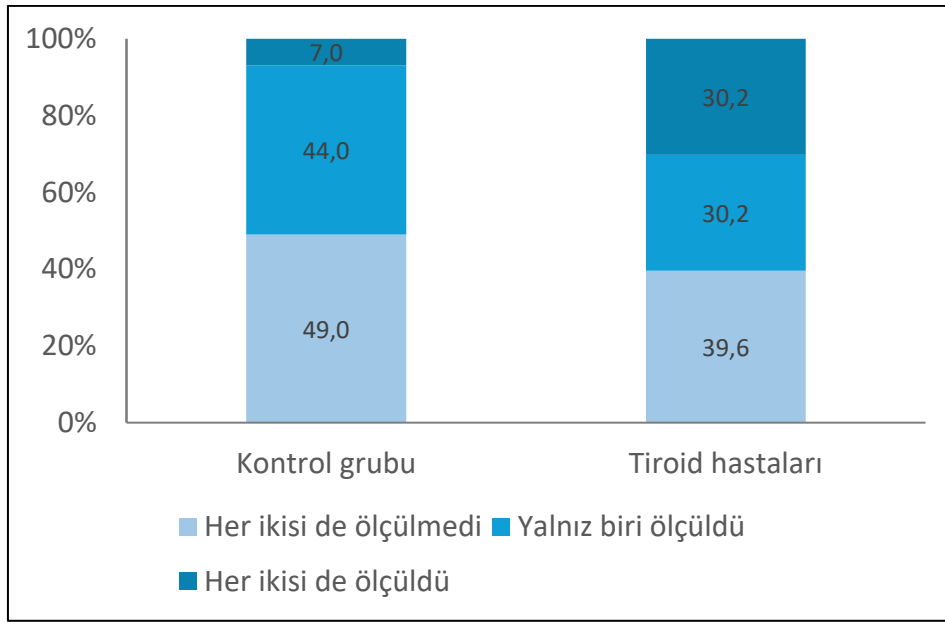


Şekil 4.18. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan DPHP düzeylerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; folikül sayılarına ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir



Şekil 4.19. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların BBOEP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan BBOEP düzeylerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; folikül sayılarına ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir.

Şekil 4.20’da DPHP ve BBOEP ölçümleri açısından “her ikisi ölçülemeyen”, “yalnız biri ölçülebilen” ve “her ikisi ölçülebilen” olguların dağılımları % yığılımlı sütun grafiği ile sunulmuştur.



Şekil 4.20. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların DPHP ve/veya BBOEP ölçümlerinin elde edilip edilememe durumlarına ilişkin % (yüzde) yığılımlı sütun grafik. Olgular düzeltilmiş DPHP ve BBOEP ölçümlerinin yapılamadığı, yalnız birinin ölçülebildiği ve her ikisinin birden ölçülebildiği şeklinde üç ayrı kategoriye ayrılmıştır. Her bir kategorideki prevalans değerlerinin toplamı 100% olacak şekilde yığılımlı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.14’de DPHP ve BBOEP ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Kontrol grubunda ($p=0,482$) ve tüm olgular içinde ($p=0,062$) iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak tiroid hastaları grubunda DPHP ve BBOEP ölçümleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,483$; $p=0,012$).

Çizelge 4.14. Kontrol, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde DPHP ve BBOEP ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a
Kontrol grubu	-0,321	0,482
Tiroid hastaları	0,483	0,012
Tüm olgular	0,329	0,062

^a Spearman’ın korelasyon analizi, tüm olgular içerisinde yapılan değerlendirmeler hariç Bonferroni düzeltilmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 4.15’te gruplara ve cinsiyete göre DPHP ve BBOEP ölçümleri açısından yapılan çoklu karşılaştırmalar sunulmaktadır. Kontrol grubu içerisinde kız ve erkekler arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

($p=0,476$ ve $p=0,685$). Tiroid hastaları içerisinde de kız ve erkekler arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,509$ ve $p=0,710$). Tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,361$ ve $p=0,970$). Kızlar içerisinde kontrol ve tiroid hastaları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,333$ ve $p=0,602$). Erkekler içerisinde de kontrol ve tiroid hastaları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,316$ ve $p=0,835$).

Çizelge 4.15. Gruplara ve cinsiyete göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin)

	Kontrol grubu (kız çocuk n=50, erkek çocuk n=50)	Tiroid hastaları (kız çocuk n=51, erkek çocuk n=35)	p-değeri ^{a,c}	Tüm olgular
DPHP				
Kız	1,53 (1,37-3,90)	2,46 (1,09-17,78)	0,333	2,40 (1,33-6,85)
Erkek	3,95 (0,74-8,30)	3,66 (2,38-17,52)	0,316	3,66 (2,21-14,91)
p-değeri ^{b,c}	0,476	0,509		0,361
BBOEP				
Kız	6,83 (3,51-21,84)	7,70 (3,43-15,15)	0,602	7,19 (3,75-20,15)
Erkek	6,85 (3,11-12,92)	6,66 (3,67-21,73)	0,835	6,85 (3,25-18,13)
p-değeri ^{b,c}	0,685	0,710		0,970

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. ^a Kızlar ve erkekler içerisinde kontrol ve tiroid hastaları grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ^b Kontrol grubu, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmalar, tüm olgular içerisinde yapılan karşılaştırmalar hariç Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ^c Mann Whitney U testi.

Çizelge 4.16.'da gruplara ve yaşa göre DPHP ve BBOEP ölçümleri açısından yapılan çoklu karşılaştırmalar sunulmaktadır. Kontrol grubu içerisinde 5-8 yaş ve 9-12 yaş grupları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,690$ ve $p=0,694$). Tiroid hastaları içerisinde de 5-8 yaş ve 9-12 yaş grupları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,120$ ve $p=0,898$). Tüm olgular içerisinde 5-8 yaş ve 9-12 yaş grupları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,095$ ve $p=0,841$). 5-8 yaş grubu içerisinde kontrol ve tiroid hastaları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,160$ ve $p=0,624$). 9-12 yaş grubu içerisinde de kontrol ve tiroid hastaları arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,646$ ve $p=0,934$).

Çizelge 4.16. Gruplara ve yaşa göre olguların DPHP ve BBOEP ölçümleri (ng/mL kreatinin)

	Kontrol grubu (5-8 yaş n=46, 9-12 yaş n=54)	Tiroid hastaları (5-8 yaş n=47, 9-12 yaş n=39)	p-değeri ^{a,c}	Tüm olgular
DPHP				
5-8 yaş	1,69 (1,42-5,50)	7,88 (2,38-29,05)	0,160	4,35 (1,81-17,78)
9-12 yaş	1,63 (0,83-6,30)	2,22 (1,27-5,06)	0,646	2,04 (1,17-4,78)
p-değeri ^{b,c}	0,690	0,120		0,095
BBOEP				
5-8 yaş	6,67 (3,21-25,68)	7,21 (3,05-18,54)	0,624	6,79 (3,24-21,42)
9-12 yaş	6,98 (3,00-20,65)	6,96 (4,03-14,49)	0,934	6,98 (3,43-18,22)
p-değeri ^{b,c}	0,694	0,898		0,841

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. ^a Yaş grupları içerisinde kontrol ve tiroid hastaları grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ^b Kontrol grubu, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde 5-8 yaş ve 9-12 yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, tüm olgular içerisinde yapılan karşılaştırmalar hariç Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ^c Mann Whitney U testi.

Çizelge 4.17’de yaş ve vücut ağırlığı ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Gerek kontrol gerekse tiroid hastaları içerisinde yaş ve vücut ağırlığı ile sırasıyla; DPHP ve BBOEP ölçümleri arasında Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,025$). Tüm olgular değerlendirildiğinde, yaş azaldıkça DPHP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir ($r=-0,368$; $p=0,018$), ancak yaş ile BBOEP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,494$). Vücut ağırlığı ile sırasıyla; DPHP ve BBOEP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çizelge 4.17. Kontrol, tiroid hastaları ve tüm olgular içerisinde yaş ve vücut ağırlığı ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	DPHP		BBOEP	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri ^a</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri ^a</i>
Kontrol grubu				
Yaş	-0,190	0,599	-0,115	0,435
Vücut ağırlığı	-0,292	0,413	-0,160	0,276
Tiroid hastaları				
Yaş	-0,398	0,027	-0,043	0,772
Vücut ağırlığı	-0,245	0,185	-0,015	0,919
Tüm olgular				
Yaş	-0,368	0,018	-0,071	0,494
Vücut ağırlığı	-0,278	0,079	-0,085	0,414

^a Spearman’ın korelasyon analizi, tüm olgular içerisinde yapılan değerlendirmeler hariç Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 4.18’de tiroid hastalık alt tiplerine (hipotiroidi, tiroidit, hipertiroidi) ve kontrol grubuna göre DPHP ve BBOEP ölçümleri karşılaştırılmıştır. Gruplar (kontrol, hipotiroidi, tiroidit ve hipertiroidi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (DHP için $p=0,508$; BBOEP için $p=0,925$).

Çizelge 4.18. Kontrol ve tiroid hastalık teşhisleri arasında DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (ng/mL kreatinin)

	DPHP	BBOEP
Kontrol grubu	1,66 (1,37-5,14)	6,84 (3,13-20,69)
Hipotiroidi	3,11 (1,82-23,41)	7,21 (3,89-15,30)
Tiroidit	3,15 (2,21-5,35)	11,86 (3,23-24,22)
Hipertiroidi	9,37 (0,97-17,78)	5,42 (0,58-29,06)
p-değeri ^a	0,508	0,925

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. ^a Kruskal Wallis testi.

Çizelge 4.19.’te tiroid hastalarında tiroid disfonksiyon belirteçleri (TSH, sT4, anti-TG, hTg) ile DPHP ve BBOEP düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Tiroid disfonksiyon belirteçleri ile sırasıyla; DPHP ve BBOEP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.19. Tiroid hastaları içerisinde tiroid disfonksiyon belirteçleri değerleri ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	DPHP		BBOEP	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri ^a</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri ^a</i>
hTg	-0,141	0,552	0,035	0,863
Anti Tg	-0,055	0,767	-0,029	0,845
Serbest T₄	0,222	0,231	-0,269	0,068
TSH	-0,112	0,548	0,072	0,633

^a Spearman’ın korelasyon analizi.

Çizelge 4.20.’de tiroid hastalarında biyobelirteçlerin ölçülme durumuna göre tiroid disfonksiyon belirteçlerinin (TSH, sT4, anti-TG, hTg) düzeyleri karşılaştırılmıştır. DPHP ve BBOEP ölçülemeyen, yalnız biri ölçülebilen ve her ikisi birden ölçülebilen gruplar arasında tiroid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çizelge 4.20. Tiroid hastaları içerisinde DPHP ve/veya BBOEP maruziyeti açısından olguların tiroid disfonksiyon belirteçleri sonuçları

	Her ikisi de ölçülme-yen	En az biri ölçülebilen	Her ikisi de ölçülebilen	p-değeri
hTg *	19,1 (8,9-28,0)	9,2 (2,5-21,1)	19,9 (8,8-22,6)	0,296 ^a
Anti Tg *	13,6 (11,4-67,4)	14,0 (11,8-16,2)	14,0 (11,9-61,5)	0,785 ^a
Serbest T₄ **	16,7±3,0	17,8±2,4	16,7±2,6	0,213 ^b
TSH *	6,6 (4,9-9,2)	6,8 (4,8-7,7)	6,4 (4,1-11,6)	0,959 ^a

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ^a Kruskal Wallis testi, ^b Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA).

Çalışmamız kapsamında spot idrar örneği alınan katılımcılara anket formu uygulanmıştır (Ek-4). 6., 7., 9., 10. ve 12. sorulara verilen yanıtların dağılımları (Çizelge 4.21) benzer bulunmuştur ($p>0,05$). 8. soruya ("Mutfakta çok sayıda elektrikli eşya var mı?") tiroid hastaları grubundan "evet" yanıtı verenlerin oranı anlamlı şekilde daha düşüktür ($p<0,001$). 11. soruda ("Çocuğunuzun odasında zemin halıyla mı kaplı?"), tiroid hastaları grubunda "evet" yanıtı verenlerin oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Çizelge 4.21. Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların anket sorularına verilen yanıtları

	Kontrol grubu (n=100)	Tiroid hastaları (n=86)	p-değeri
Soru 6			0,084 ^a
0-5 yıl	7 (%7,0)	14 (%16,3)	
6-10 yıl	55 (%55,0)	48 (%55,8)	
>10 yıl	38 (%38,0)	24 (%27,9)	
Soru 7			0,073 ^b
Hayır	23 (%23,0)	31 (%36,0)	
Evet	77 (%77,0)	55 (%64,0)	
Bu evde oturma süresi (yıl) *	5 (1-12)	5 (1-20)	0,588 ^c
Soru 8			<0,001 ^b
Hayır	1 (%1,0)	21 (%24,4)	
Evet	99 (%99,0)	65 (%75,6)	
Soru 9			0,147 ^d
Hayır	2 (%2,0)	6 (%7,0)	
Evet	98 (%98,0)	80 (%93,0)	
Soru 10			0,075 ^b
Hayır	81 (%81,0)	59 (%68,6)	
Evet	19 (%19,0)	27 (%31,4)	
Soru 11			<0,001 ^b
Hayır	97 (%97,0)	46 (%53,5)	
Evet	3 (%3,0)	40 (%46,5)	
Soru 12			0,106 ^a
0-2 saat	76 (%76,0)	60 (%69,8)	
2-4 saat	19 (%19,0)	14 (%16,3)	
>4 saat	5 (%5,0)	12 (%14,0)	
Soru 13			0,078 ^a
Hayır	93 (%93,0)	72 (%83,7)	
Evet	7 (%7,0)	14 (%16,3)	
Soru 14			0,684 ^b
Haftada en az 2 kez	54 (%54,0)	52 (%60,5)	
Haftada 1 kez	43 (%43,0)	32 (%37,2)	
2 haftada 1 kez	3 (%3,0)	2 (%2,3)	
Soru 15			<0,001 ^c
Hayır	83 (%83,0)	28 (%32,6)	
Evet	17 (%17,0)	58 (%67,4)	
Soru 16			>0,999 ^d
Hayır	96 (%96,0)	82 (%95,3)	
Evet	4 (%4,0)	4 (%4,7)	
Soru 17			0,402 ^c
Hayır	55 (%55,0)	42 (%48,8)	
Evet	45 (%45,0)	44 (%51,2)	
Soru 18			n/a
Hayır	100 (%100,0)	85 (%98,8)	
Evet	0 (%0,0)	1 (%1,2)	

Çizelge 4.21. (devam) Kontrol ve tiroid hastaları gruplarına göre olguların anket sorularına verilen yanıtları

	Kontrol grubu (n=100)	Tiroid hastaları (n=86)	p-değeri
Soru 19			0,020^a
Yerli	100 (%100,0)	81 (%94,2)	
İthal	0 (%0,0)	5 (%5,8)	
Soru 20			<0,001^b
Yerli	99 (%99,0)	54 (%62,8)	
İthal	0 (%0,0)	2 (%2,3)	
Bilmiyorum	1 (%1,0)	30 (%34,9)	
Soru 21			<0,001^b
Hayır	70 (%70,0)	27 (%31,4)	
Evet	0 (%0,0)	2 (%2,3)	
Bilmiyorum	30 (%30,0)	57 (%66,3)	
Soru 22			<0,001^b
Hayır	68 (%68,0)	25 (%29,1)	
Evet	0 (%0,0)	3 (%3,5)	
Bilmiyorum	32 (%32,0)	58 (%67,4)	
Soru 24 *			0,712 ^a
Hayır	15 (%75,0)	10 (%66,7)	
Evet	5 (%25,0)	5 (%33,3)	

^a Pearson'un χ^2 testi, ^b Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^c Mann Whitney U testi, ^d Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. * 7 nolu soruya "Evet" yanıtı verenler içerisinde değerlendirilmiştir. Veriler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterilmiştir.

^a Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^b Fisher Freeman Halton testi, ^c Pearson'un χ^2 testi, ^d Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. n/a: Değerlendirme yapılmamıştır.

^a Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^b Fisher Freeman Halton testi. * Çocuğu kreş veya anaokuluna giden ebeveynler tarafından yanıtlanmıştır.

Çizelgelerde (Çizelge 4.21. (devam)) katılımcıların anket sorularına verdikleri yanıtlar gruplar arasında karşılaştırılmaya devam edilmektedir. 13., 14., 16., 17. ve 18. sorulara verilen yanıtların gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Ancak, 15. soruya ("Evinizdeki koltuk ve eşyalar leke tutmayan özellikte mi?") tiroid hastalarında "evet" yanıtı verenlerin oranı anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmektedir. ($p<0,001$).

19. soruda ("Günlük yaşam alanınızdaki kanepelerin üretim yeri") tiroid hastalarında "ithal" yanıtı daha yaygın olup fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,020$). 20. soruda ("Çocuğunuzun yatağının üretimi") kontrol grubunda çoğunlukla "yerli üretim", tiroid grubunda ise "bilmiyorum" yanıtı verilmiş olup söz konusu yanıtların dağılımı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). 21. ve 22. sorularda ("Çocuğunuzun yatağı üzerinde alev geciktirici içerdiğine dair etiket yer almakta mı?" ve "Çocuğunuzun odasında yer alan eşyaların herhangi birinde alev geciktirici madde içerdiğine dair bilgi bulunmakta mı?") kontrol grubunda sıklıkla "hayır", tiroid grubunda ise "bilmiyorum" yanıtı verilmiş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). 24.

soruda (“Çocuğunuzun gittiği kreş veya anaokulunda yerler halı ile kaplı mı?”) iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,712$).

Çizelge 4.22. Soru 9’a “Evet” yanıtını veren olgular içerisinde gruplara göre olguların günlük yaşantılarını geçirmiş oldukları odada kullandıkları elektronik eşyaların frekans dağılımları

	Kontrol grubu (n=98)	Tiroid hastaları (n=80)
TV	97 (%99,0)	79 (%98,8)
Tablet	1 (%1,0)	10 (%12,5)
Laptop	26 (%26,5)	15 (%18,8)
PC	1 (%1,0)	6 (%7,5)
Telefon	1 (%1,0)	11 (%13,8)
Klima	2 (%2,0)	1 (%1,3)
Diğer	0 (%0,0)	7 (%8,8)

Çizelge 4.22’de ise 9. soruya “evet” yanıtı veren bireylerin yaşadıkları odada kullandıkları elektrikli eşya türlerine ait frekans dağılımları tanımlayıcı olarak sunulmaktadır.

Çizelge 4.23. Tiroid hastaları içerisinde anket sorularına verilen yanıtlara göre DPHP ve BBOEP ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar

	DPHP	BBOEP
Soru 7		
Hayır	3,91 (1,86-17,77)	9,19 (4,01-21,42)
Evet	3,02 (1,86-15,65)	5,72 (4,01-21,42)
p-değeri ^a	0,861	0,423
Soru 8		
Hayır	3,30 (1,33-32,98)	15,65 (5,67-25,38)
Evet	3,11 (1,86-16,80)	5,72 (3,14-13,15)
p-değeri ^a	0,842	0,049
Soru 10		
Hayır	3,51 (2,13-17,53)	8,98 (4,00-21,42)
Evet	2,40 (1,09-29,05)	5,62 (2,96-11,19)
p-değeri ^a	0,699	0,234
Soru 11		
Hayır	3,51 (1,93-14,91)	7,03 (2,71-11,77)
Evet	2,40 (1,09-17,78)	7,21 (4,30-22,68)
p-değeri ^a	0,800	0,312
Soru 14		
Haftada en az 2 kez	2,39 (0,94-5,06)	7,81 (3,23-14,64)
Haftada veya 2 haftada 1 kez	16,80 (2,38-29,94)	5,72 (4,18-22,36)
p-değeri ^a	0,019	0,667
Soru 15		
Hayır	2,92 (2,15-29,05)	6,02 (2,52-15,66)
Evet	3,66 (1,00-17,53)	7,45 (4,00-18,72)
p-değeri ^a	0,640	0,665

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. ^a Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 4.23'te tiroid hastalarında, belirli anket sorularına verilen yanıtlara göre DPHP ve BBOEP düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Soru 14 ("Oturulan evin temizlenme sıklığı") dışındaki tüm sorular (7, 8, 10, 11 ve 15) açısından DPHP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Soru 14'e göre evini haftada bir veya iki haftada bir temizleyenlerin DPHP düzeyleri, daha sık temizlik yapanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. ($p=0,019$; Şekil 4.21.). Aynı sorulara verilen yanıtlara göre BBOEP düzeylerinde Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (tüm $p>0,025$). Ayrıca, ev dış cephesinin yalıtımlı olduğunu belirten ve bu evde kaç yıldır oturduğu sorulan olgular arasında DPHP ($r=0,113$; $p=0,713$) ve BBOEP ($r=0,204$; $p=0,317$) düzeyleriyle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Temizlik sıklığı arttıkça incelenen maddelere olan maruziyet azalmasına rağmen söz konusu korelasyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (DPHP için $r=-0,347$; $p=0,055$; BBOEP için $r=0,104$; $p=0,487$).

4.5. Tahmini Günlük Alım (EDI) Hesaplanması

Tahmini günlük alım (EDI) değeri DPHP ve BBOEP açısından her bir çocuk için ayrı ayrı hesaplanmıştır ve geometrik ortalamaları Çizelge 4.24'te belirtilmiştir. Bu değerlerin hesaplanması Bölüm 3.2.8.'de açıklanmıştır. Çizelge 4.24'te görüldüğü gibi DPHP için EDI değeri kontrol grubunda 2,02 ng/kg bw/gün ve tiroid disfonksiyon grubunda 4,05 ng/kg bw/gün, BBOEP için EDI değeri kontrol grubunda 1,79 ng/kg bw/gün ve tiroid disfonksiyon grubunda 1,38 ng/kg bw/gün olarak bulunmuştur. DPHP için EDI değerleri kontrol grubunda 0,51- 7,90 ng/kg bw/gün aralığında, tiroid hasta grubunda 0,28-145,73 ng/kg bw/gün aralığında bulunmuştur. BBOEP için EDI değerleri kontrol grubunda 0,12-40,59 ng/kg bw/gün aralığında, tiroid hasta grubunda 0,07-18,81 ng/kg bw/gün aralığında bulunmuştur.

Çizelge 4.24. DPHP ve BBOEP için EDI değerleri (ng/kg bw/gün)

Ana bileşik	Metabolit	EDI (ng/kg bw/gün)		p*
		Kontrol grubu	Tiroid disfonksiyon grubu	
TPHP	DPHP	2,02	4,05	< 0,05
TBOEP	BBOEP	1,79	1,38	> 0,05

*Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Sunulan tez çalışması, Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere sağlık otoritelerince endokrin bozucuların önemli bir grubu olan organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyete bağlı oluşabilecek sağlık etkileri konusunda bilimsel verilere katkı sağlamaya yönelik olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Stokholm Sözleşmesi gereğince alev geciktirici olarak kullanılan PBDE formülasyonlarının kullanımının dünyanın pek çok ülkesinde yasaklanması ve kısıtlanması bağlı olarak, alternatif alev geciktirici olarak fosforlu alev geciktiricilerin son yirmi yılda kullanımları artmıştır (Castorina ve diğerleri., 2017; U. J. Kim ve J. E. Oh, 2014). Organofosfatlı alev geciktiriciler Genel bilgi bölümünde de konu edildiği gibi günlük yaşantımız içinde yer alan pek çok tüketici ürününün içinde hatta bizim yaşam alanlarımız içinde olan ve farkına varmadan maruz kaldığımız kimyasallardan bazılarıdır. Başta yaşam alanlarımızdaki tozlardan ve diyet kaynaklı olarak maruz kaldığımız bu kimyasallar için maruziyet durumuna en uygun kişiler çocuklardır. Yetişkinlere kıyasla daha fazla inhalasyon yapmaları, farklı solunum zonları ve artan el-ağız aktiviteleri nedeniyle çocukların alev geciktiricilere maruz kalmaları da dahil olmak üzere daha fazla kapalı alan kimyasalına maruz kalma olasılığı yüksektir. Çocukların gelişmekte olan organ sistemleri toksik etkilere duyarlı olduğu için erken çocukluk ve ergenlik gibi kritik gelişme pencereleri sırasında kimyasal maruziyetler özellikle endişe yaratmaktadır. İntrauterin ve çocukluk çağında maruz kalınan kimyasal maddeler ileri yaşam evrelerinde hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayabilmektedirler. Ayrıca çocukluk çağında gelişen diyabet, obezite, erken ergenlik, çocukluk çağı kanserleri ve tiroid disfonksiyonu gibi hastalıkların epidemiyolojisinde ve çocukluk döneminde kimyasallara maruziyetin belirlenmesi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması sağlıklı yaşam sürdürmede önemli rol oynayabilmektedir. Günümüzde organofosfatlı alev geciktiricilere maruz kalınmasının insan sağlığı açısından risk oluşturabileceği düşünülmektedir. Söz konusu bileşikler endokrin bozucu etkilerle ilişkilendirilmektedir (S. Chen ve diğerleri., 2024). Endokrin bozucu ismi altında değerlendirilen kimyasalların birçok hastalık ve bozuklukların sıklığındaki dalgalanmalarda önemli bir faktör olabileceği yoğun olarak tartışılmakta olup, Alev geciktiriciler de bu grup içinde yer alan üyelerden oluşmaktadırlar.

Çeşitli alev geciktiricilerin olası tiroid bozucu etkileriyle ilgili literatür verileri değerlendirildiğinde in vitro, in silico ve in vivo bulgular OH-PBDE metabolitlerinin tiroid hormon aktivitelerini artmasına neden olabildiğini ve tiroid reseptörleriyle (TR β)

bağlanabildiğini; bromlu alev geciktirici karışımının yüksek dozda serum T4 seviyelerini düşürdüğü ve tiroid bezi epitelyumunda hipertrofiye neden olduğu, PBDE-209 bileşiğinin ise in utero maruziyetlerde yavrunun serum T3 seviyelerini azalttığını göstermektedir (Ernest ve diğerleri., 2012; Tseng ve diğerleri., 2008; F. Li ve diğerleri., 2010). Epidemiyolojik çalışmalarda ise serumda BDE-47, BDE-99, BDE-100 bileşiklerinin yüksek düzeyde saptandığı kadın katılımcılarda tiroid hastalığı görülme olasılığının daha yüksek olduğu ve menopoza sonrası kadınlarda bu iki olgu arasındaki bağlantının daha güçlü olduğu, söz konusu konjenetlerin serbest ve total T3, total T4 ile anlamlı ve pozitif ilişkili olduğu, yine aynı konjenetlerin hamilelerde serbest ve total T4 seviyeleriyle pozitif ilişkili olduğu ve total T3 seviyelerini arttırabileceği, ofis çalışanlarının serum örneklerindeki PBDE konjenetleri ile total T4 arasında ters ilişki olduğu, çocuklarda total PBDE'nin T3 ile pozitif ilişkili olduğu yenidoğanlarda ve annelerinde TBBPA'nın serbest T4 ile pozitif, T3 ile negatif ilişkili olduğu ve bu korelasyonların zayıf olduğuna ilişkin çeşitli bulgular sunulmaktadır (Allen ve diğerleri., 2016; L.-C. Guo ve diğerleri., 2018; U.-J. Kim ve J.-E. Oh, 2014; Makey ve diğerleri., 2016; Stapleton, Eagle, Anthopolos, Wolkin, ve Miranda, 2011).

Çeşitliliği artmaya başlayan organofosfatlı alev geciktiricilere yönelik olarak başta deney hayvanı ve yaban hayatta görülen çeşitli sağlık etkileri, bu bileşiklerin insanlar için oluşturduğu sağlık riskleri konusunda bilgi edinmemize yardımcı olmasına karşın, bu bileşiklere yönelik halen sağlık risklerinin aydınlatılması gelişme dönemini yaşamaktadır ve insanlarda gerçekleştirilen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu dönemde deney hayvanı ve son yıllarda yapılan insan çalışmaları ile bu grup bileşiklerin neden olabileceği tiroid sistemi üzerindeki bilgilerin daha iyi anlaşılabilmesine yardımcı olmak üzere bu çalışma çocuklarda ve özellikle çocukluk çağında tiroid disfonksiyonu teşhisi almış olan çocuklarda yürütülmeye çalışılmıştır.

Çalışmamıza ait numunelerde analizi yapılacak maddelerin değerlendirilmesine yönelik çalışma ve ölçümlere Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi merkez laboratuvarı bünyesinde bulunan LC-MS/MS ile başlanılmıştır. Çalışmamızın ilerleme sürecinde kromatografi ve ölçüm işlemlerinin gerçekleştirildiği LC-MS/MS de oluşan teknik problemler nedeniyle, burada yapılan işlemler sonlandırılmak zorunda kalınmıştır. Bu durum malzeme ve zaman probleminin oluşmasına neden olmuştur. Çalışma için analizlerimiz yeniden baştan başlatılmak kaydıyla Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Biyoanalitik ve Omiks Laboratuvarlarında bulunan Ultra-

performanslı Sıvı Kromatografisi Kuadrupol Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q-TOF-MS) ile gerçekleştirilmiştir. Son on yılda, analitik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, biyolojik örneklerdeki küçük miktarlardaki kimyasalların saptanması ve düzeylerinin belirlenmesine yönelik çeşitli analitik metotlar geliştirilmiş ve özellikle Q-TOF-MS sistemi, ultra eser bileşikler de dahil olmak üzere geniş bir konsantrasyon aralığında numunelerin nicel ve nitel analizi için üstün hassasiyet sağlamasıyla ön plana çıkmıştır. Bu tez çalışması, bilim dünyasında en fazla kabul gören kromatografi yöntemlerinden olan LC-Q-TOF-MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir(Chu ve diğerleri., 2017; Dasí-Navarro ve Lozano, 2022; Gallardo-Ramos ve diğerleri., 2024; Ge ve diğerleri., 2019; Schackmuth ve Kerrigan, 2024; van der Schyff ve diğerleri., 2023).

Çizelge 5.1. Çalışmamızda değerlendirilen metabolitler ve ana bileşikleri

Ana Bileşik	CAS numarası	Metabolit
Tris (2-kloroetil) fosfat (TCEP)	115-96-8	Bis (2-kloroetil) fosfat (BCEP)
Tri (2-bütoksietil) fosfat (TBOEP)	78-51-3	Bis (2-butoksietil) fosfat (BBOEP)
Tris (1,3-dikloro-2-propil) fosfat (TDCPP)	13674-87-8	Bis (1,3-dikloro-2-propil) fosfat (BDCPP)
Trifenil fosfat (TPHP)	115-86-6	Difenil fosfat (DPHP)

Çalışmamızda seçtiğimiz 4 metabolit ve bu metabolitlerin ana bileşikleri Çizelge 5.1’de sunulmaktadır. Bu metabolitlerin çalışmada seçilmesinde rol oynayan etkenlerden bir tanesini Shoeib ve diğerleri (2019), tarafından gerçekleştirilen Vancouver, Kanada; İstanbul, Türkiye; ve Kahire, Mısır’daki kentsel ev tozunda çeşitli organofosfatlı alev geciktiricilerin oluşumunu ve dağılımını araştırdıkları çalışma oluşturmaktadır. İstanbul’dan 39 evden gelen toz numunelerinde konsantrasyonlar oldukça düşük bulunup toplam organofosfat ester medyan değeri 2400 ng/g olarak bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmada İstanbul’dan sağlanan iç mekan örneklerinin sadece %14 ünde 900-8300 ng/g aralığında TBOEP saptanmış olup, bu aralık diğer şehirlerden çok daha düşük düzeylerdedir. TBOEP, evlerde birçok uygulamada kullanılır; örneğin, hem plastikleştirici hem de tesviye maddesi olarak etki ettiği zemin cilalarında, vinil plastiklerde, kauçuklarda ve su bazlı akrilik kaplamalarda plastikleştirici olarak, geçici köpük önleyici madde olarak ve alev geciktirici olarak kullanılır. Yazarlar bu bileşiği düşük çıkmasını İstanbul’da en yaygın kullanılan zemin kaplamalarının seramik olması ve, zeminlerin sık sık yıkanmasıyla açıklamaktadırlar. Çünkü organofosfat esterler oldukça çözünür ve kolayca yıkanıp uzaklaşabilme özelliğine sahiptirler. Bu çalışmada TPHP İstanbul örneklerinin %93 ününde tespit edilmiştir. Bu örneklerdeki TPHP medyan konsantrasyonu (300 ng/g) Vancouver (3100 ng/g) ve

Kahire'den (390 ng/g) düşük bulunmuştur. TPHP, birçok polimerde en etkili katkı alev geciktiricilerden biridir ve genellikle PVC'deki plastikleştiriciler, hidrolik sıvılar, yağlayıcılar, LCD ekranlar ve yapı malzemeleri gibi ana kullanım alanlarından bazıları olan Firemaster550 gibi halojenli ve halojensiz alev geciktirici karışımlarıyla birlikte kullanılır. Diğer taraftan TDCPP, İstanbul'daki ev tozlarında ortalama 890 ng/g ile en yüksek değere sahip olan forforlu alev geciktirici olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca klorlu organofosfatlı alev geciktiricilerden TCEP'a ait düzey 190 ng/g olarak belirlenmiştir. Klorlu organofosfat esterler genellikle esnek ve sert poliüretan köpükte (PUF) kullanılır, bu nedenle iç mekan tozunda bulunmaları, PUF içeren çeşitli tüketici ürünlerinden salınmalarından kaynaklanıyor olabilir. Sprey köpük yalıtımının ayrıca iç mekan ortamına büyük bir TCPP kaynağı olduğu bildirilmektedir (Shoeib ve diğerleri., 2019).

Metabolit seçimimizde rol oynayan ikinci çalışma ise, 2014 yılında kentsel, banliyö, endüstriyel, kırsal ve arka plan ortamlarını kapsayan beş örnekleme döneminde Bursa ilinde, sekiz noktadan pasif hava ve toprak örnekleri toplandığı ve örneklerde altı organofosfat ester tespit edildiği çalışmadır. Bu organofosfatlı alev geciktiriciler TCEP, TCPP, TPHP, TBOEP, TEHP ve tris(2-izopropilfenil) fosfat (T2iPPP) olarak tespit edilmiştir. Hava örneklerinde tespit sıklığı TCPP ve TPHP (%100), TBOEP (%88), TCEP (%85), TEHP (%78) ve T2iPPP (%20) olarak havadaki toplam organofosfat estelerin 529 ila 19.139 pg/m³ arasında; topraktaki, toplam OPE'ler 38 ila 468 ng/g kuru ağırlık arasında değiştiği belirlenmiştir (Kurt-Karakus, Alegria, Birgul, Gungormus, ve Jantunen, 2018). Her iki çalışmada bizlere Türkiye de farklı illerden gelen benzer maruziyet sonuçlarını ortaya koyarak bu maruziyetin insanlarda ve özellikle çocuklarda belirlenmesi yönünde bir çalışmanın eksikliğinin giderilmesi konusunda ışık tutmuştur. Bu iki çalışmada da tespit edilen ve öncelikle hava numunelerinde en fazla tespit edilen TCPP, TPHP, TBOEP ve TCEP bu çalışma için tayin edilmesi gereken alev geciktiriciler olarak ön plana çıkmıştır. Böylelikle yurdumuzda bu bileşiklere maruziyetin belirlendiği ilk verilere de ulaşılma durumu ortaya konulmuştur. Bu maruziyet durumlarının çocuklarda ortaya konulması bu bireylerin gelişim dönemlerinde olmaları, farklı maruziyet yollarının olması gibi nedenlerle ortaya çıkabilecek sağlık etkileri için de zemin oluşturma şansını yaratmaktadır. Nitekim organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyete bağlı olarak en fazla dikkati çeken sağlık riskleri arasında tiroid sistemi üzerindeki etkileri gelmektedir. Özellikle son on yıldaki deney hayvanı çalışmaları bu bileşiklerin endokrin bozucu etkileri yönünde oldukça fazla bilgi sağlamıştır. Tiroid sistemi ve hormonlarına etkilerine yönelik olarak maruziyetle ilişkili gelişen tiroid

hastalıkları ve özellikle tiroid yetmezliği konusunda insan çalışmaları oldukça yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmada yukarıda değinildiği gibi maruziyetin belirlenmesinin yanısıra bir de maruziyet-hastalık ilişkisinin değerlendirilmesi amaç edinilerek bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızı oluştururken çocuklarda tayinini planladığımız 4 metabolitin aynı anda idrardan izolasyonu ve miktarının belirlenmesi de amaçlarımız arasında yer almıştır. Diğer bir değişle tek bir ekstraksiyon yöntemi ve tek bir kromatografik injeksiyon ile 4 bileşiğin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle literatür çalışmalarının değerlendirilmesi sonucu bu bileşikler için özel ekstraksiyon kartuşları temin edilerek (Strata-X-AW 33 µm, Polymeric Weak Anion 60 mg/3 mL) ekstraksiyon işlemleri bu kartuşlarda gerçekleştirilmiştir. Analizler için uygun kromatografik koşulların oluşturulmasından sonra miktar tayini işlemleri yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda BCEP, BBOEP, BDCPP, DPHP metabolitlerinin validasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Çok sayıda denemeler sonucunda BDCPP bileşiğine yönelik olarak elde edilen kalibrasyon eğrisi ($R^2 = 0,9847$) ve tekrarlanabilirliği verileri göz önünde bulundurularak, bu bileşiğin diğer 3 metabolit için uyguladığımız yöntemler çerçevesinde analitik olarak başarılı bir şekilde değerlendirilemeyeceği anlaşıldığından bu bileşiğin çalışma kapsamı dışında bırakılması kararlaştırılmıştır. Bu nedenle ölçüm ve değerlendirmelerde bu bileşiğe yönelik bilgiler sunulmamıştır. Benzer zorlukların literatürde diğer bazı araştırmacılar tarafından da çeşitli örneklerin analizinde yaşandığı belirlenmiştir (Cequier, Marcé, Becher, ve Thomsen, 2014; Su, Greaves, Gauthier, ve Letcher, 2014; L. Zhang, Meng, Wang, Lu, ve Luo, 2022). Bu metabolitin geliştirilecek ve valide edilecek yeni metotların yardımıyla analiz edilmesine ihtiyaç vardır. Diğer bir değişle, Van den Eede ve diğerleri (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da belirtildiği üzere her dört metabolitin tek bir uygulama ile değerlendirilme şansının bu çalışmada yaratılamayacağı anlaşılmıştır (Nele Van den Eede, Neels, Jorens, ve Covaci, 2013). Çalışma süresi ve çalışmada yaşanan yukarıda konu edilen aksaklıklarda kaybolan zaman baskısı ile bu bileşiğe yönelik olarak yeni bir metot geliştirme çalışmasına bu kapsamda girilememiştir. Bu çalışmanın daha sonra bu biyolojik örneklerde yeni bir metot geliştirilerek gerçekleştirilmesinde yarar görülmektedir. Diğer yandan araştırmamızda çalışma kapsamına alınan ve oldukça uygun validasyon ve kalibrasyon ($R^2 = 0,998$) değerleri elde ettiğimiz BCEP (LOQ= 382,986 ng/mL) için çalışmamızda BBOEP (LOQ= 0,620 ng/mL), DPHP (LOQ= 0,262 ng/mL) kadar düşük tayin limitleri seviyesine inmek mümkün olmamıştır. Analizlerimizde BCEP bileşiğine yönelik çok sayıdaki numunenin

kromatogramlarda bu bileşiğin piki tespit edilmiş olmasına karşın bu piklere ait veriler LOQ değerinin altında kalması nedeniyle bu bileşik de çalışmamızda değerlendirilememiş, numunelerde LOQ altı değerler elde edilmiştir. İleride bu bileşiğe yönelik ekstraksiyon koşullarının ve tespit limitlerinin yeniden belirlendiği yeni metot geliştirilmesinde yarar vardır. Çünkü BCEP hem hasta hem de kontrol grubunda çok sayıda numunemizde görülen bir bileşiktir. İleride bu konuda yapılacak olan çalışmalarda BCEP in değerlendirilme kapsamında tutulması gereken bir bileşik olarak belirlenmesi bu çalışmanın çıktılarından biri olarak görülmektedir.

Organofosfat alev geciktirici bileşiklere maruziyetin belirlenmesine yönelik olarak çeşitli toplumlarda gerek yetişkinlerde gerekse çocuklarda gerçekleştirilmiş biyoizleme çalışmaları mevcuttur. Daha önceden de belirtildiği gibi bizim çalışmamız Türkiye’de alev geciktiricilere yönelik insan maruziyetinin çocuklarda belirlenmiş olduğu ilk çalışmadır. Ayrıca Türkiye’de yetişkinlerdeki bu kimyasallara maruziyetin belirlenmiş olduğu bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu yönüyle bakıldığında sunulan çalışma bu grup alev geciktiricilere maruziyetin varlığının ilk kez ortaya konulduğu bir çalışma olması amacıyla hem önemli bir boşluğu doldurmakta hem de maruziyetin boyutları hakkında bilgi sunmaktadır. Çalışmamızı Yurdumuzda daha önce böyle bir biyolojik tarama çalışması olmadığı için önceki verilerle karşılaştırma olanağı bulunmamaktadır. Fakat diğer ülkelerde gerçekleştirilen biyolojik tarama sonuçları ile karşılaştırma olanağı söz konusudur. Nitekim çalışma konumuz itibarıyla çocuklarda maruziyetin belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilen biyolojik tarama çalışmaları ortalama 10 yıl öncesinde başlamıştır. Maruziyetin boyutları hakkında fikir vermesi amacıyla Avrupa’daki bazı ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalar bizim çalışmamızda da değerlendirdiğimiz DPHP ortak parantezine alınarak Çizelge 5.2.’de sunulmaktadır (van der Schyff ve diğerleri., 2023).

Çizelge 5.2. Son 10 yılda çeşitli ülkelerde çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalarda elde edilen DPHP ortanca değerleri (ng/g kreatinin)

Ülke	N	Yaş	Çalışma Yılı	Çalışılan Organofosfatlı Alev Geciktiriciler	Bulunan DPHP
Belçika	133	7-8	2019-2020	BDCIPP, DPHP, BCIPP	2.41
Çek Cumhuriyeti	195	11-12	2019	BCEP, BCIPP, BDCIPP, DPHP	2.06
Almanya	300	6-12	2015-2016	BCEP, BCIPP, BDCIPP, DPHP	1.66
Danimarka	291	7	2020-2021	BDCIPP, DPHP, BCIPP	1.43
Fransa	413		2014-2016	DP, HBCDD, DBDPE, BEH-TEBP, TBBPA, BCIPP, BDCIPP, DPHP	1.92
Norveç	300	8-12	2016-2017	DP, BDCIPP, DPHP	1.78
Slovenya	149	7-10	2018	DP, HBCDD, DBDPE, BDCIPP, DPHP, BCIPP, BCEP	2.43
Slovakya	300	10-13	2014-2017	BDCIPP, DPHP, BCEP, BCIPP	2.21
Avusturalya	51	3-29 ay	2015-2016	TCEP, BCEP, TCIPP, BCIPP, TBP, BCIPHIPP, TDCIPP, TBOEP, BBOEP, DBP, 3OH-TBOEP, BBOEHEP, DPHP, EHDPP, TPHP, TEHP, BEHP, TMPP, BMPP	2.3
ABD	253	6-11	2013-2014	DPHP, BDCPP, BCPP, BCEP, DpCP, DoCP, TOCP, DBUP, DBzP, TBBA,	1,76 (kız) -1,79 (erkek)
Bu çalışma	100	5-12	2021-2024	DPHP, BBOEP	1.7

Sadece çalışma grubumuzdan kontrol grubu dikkate alınarak oluşturulan Çizelge 5.2.'den de anlaşılacağı üzere bu çalışmada elde edilen DPHP maruziyet düzeyleri ortanca değeri Avrupa ülkelerinin pek çoğunda elde edilen değerlerin altında iken, sadece Almanya ve Danimarka da elde edilen değerlerin üzerinde hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda yer alan örneklerin %10'unda DPHP, %48'inde BBOEP belirlenmiş olup, bu çalışmaya katılan çocukların ortalama maruziyet düzeylerinin Avrupa'da yaşayan çocuklarla benzerlik gösterdiği rahatlıkla söz edilebilir.

Çalışmamızda 5-12 yaş çocuklarda maruziyetin belirlenmesi çalışmamızın amaçlarından biridir. Çalışma grubumuza benzer gruplardaki maruziyet değerlendirmeleri yukarıda sunulmuş olmasına karşın farklı yaş gruplarında idrarda organofosfatlı alev geciktiricilere ait metabolitlerin analiz edildiği biyoizleme çalışmalarının çıktıları da aşağıda çalışmamızla karşılaştırılarak incelenmiştir. Avusturalya'da gerçekleştirilen bir çalışmada 3-29 aylık 51 çocuğa ait idrar örneklerinde hem organofosfatlı alev geciktiriciler hem de metabolitleri ölçülmüştür. He ve diğerleri (2018) çalışmasında BBOEP bileşiğinin konsantrasyonları <0,087-0,94 ng/g kreatinin aralığında ve DPHP bileşiğinin konsantrasyonları <1,0-11 ng/g kreatinin aralığında tespit edilmiştir. Söz konusu örneklerin %94'ünde DPHP, %75'inde ise

BBOEP belirlendiği gösterilmiştir (C. He ve diğerleri., 2018). Çalışmamızda tüm idrar numunelerinin %51'inde BBOEP, %22'sinde DPHP varlığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerin belirlendiği örnek sayısının çalışmamızda daha düşük olmasında, çalışmamızda yer alan çocukların yaş aralığının (5-12 yaş) bu çalışmada yer alan çocuklardan daha büyük olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Büyük çocukların zeminde geçirdiği süre ve el-ağız aktivitelerinin 0-3 yaş arasındaki çocuklara göre daha az olabileceği ve bu durumun maruziyet miktarını etkileyebileceği öngörülmektedir. Aynı çalışmada çocukların idrar örneklerinde BBOEP konsantrasyonlardaki varyasyonların yaşla ve obje-ağız davranışının az olmasıyla açıklanabileceği belirtilmiştir (C. He ve diğerleri., 2018). Shoeib ve diğerleri (2019), çalışmasında belirtildiği üzere Türkiye'de toz örneklerinde BBOEP metabolitinin ana bileşiği olan TBOEP bileşiğinin daha az tespit edilmiş olmasının da etkili olan bir diğer faktör olabileceği düşünülmektedir (Shoeib ve diğerleri., 2019). He ve diğerleri (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada konsantrasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, BBOEP konsantrasyonlarının çalışmamızda elde edilen BBOEP konsantrasyonlarından daha düşük seyrettiği, DPHP konsantrasyonları karşılaştırıldığında ise yine bu bileşiği tayin ettiğimiz örneklerde DPHP konsantrasyonlarının %78'inin bu çalışmada elde edilen konsantrasyon aralığıyla benzerlik gösterdiği görülmektedir (C. He ve diğerleri., 2018). 21 anne-çocuk (1-5 yaş) çiftinden toplanan idrar örneklerinde BDCIPP, BCIPP, DPHP, 2 alkili DPHP bileşiği ve tetrabromobenzoik asit (TBBA) analiz edilmiştir. DPHP metabolitinin örneklerin %98'inde tespit edilmiş olup, çocukların örneklerinde analizi yapılan bazı bileşiklerin (BDCIPP, DPHP, ip-DPHP, TBBA) daha yüksek seviyelerde bulunduğu belirtilmiştir. Ek olarak BDCIPP ve DPHP bileşiklerinin annelerdeki ve çocuklardaki seviyelerinin korelasyon gösterdiği ve bunun evdeki olası benzer maruziyet kaynakları nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca el-ağız alışkanlıklarının BDCIPP ve DPHP konsantrasyonlarında artışla ilişkilendirildiği görülmektedir. Çalışma sonucunda artan toz maruziyeti ve el-ağız alışkanlıklarının daha yüksek alev geciktirici maruziyetine işaret ettiği belirtilmiştir. Bu bileşikler arasında DPHP örneklerin %100'ünde tespit edilmiş ve geometrik ortalama 3.0 ng/mL olarak saptanmıştır. Çalışmamızda DPHP için kontrol grubu çocuklarda ortalama 3.14 ng/mL kreatinin olarak belirlenmiştir. Butt ve diğerleri (2014), çalışmalarında, DPHP için minimum konsantrasyon 0,68 ng/mL maksimum konsantrasyon 140 ng/mL olarak belirlenmiş olup, çalışmamızda DPHP konsantrasyonları için bütün numunelerde tespit edilen konsantrasyonların %98'inin Butt ve diğerleri (2014) tarafından analiz edilen DPHP seviyeleriyle uyumlu olduğu görülmektedir (Butt, Congleton, Hoffman, Fang, ve Stapleton, 2014). ABD'de yapılan bir araştırmada çocuklarda, gençlerde

(6-19 yaş) ve yetişkinlerde (≥ 20 yaş) organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerinin (BCEP, BCPP, DPHP, DBuP) idrardaki seviyelerinin 2011-2020 yılları arasında değişimi incelenmiştir. Çocuklarda ve gençlerde BCEP seviyelerinin yıllar içerisinde azaldığı belirtilmiş, diğer bileşiklerde yıllar arasındaki konsantrasyon farkının anlamlı olmadığı görülmüştür. DPHP bileşiğinin çocuk ve genç popülasyonunda geometrik ortalamasının 2011-2012 yıllarında 1,56 $\mu\text{g/L}$; 2013-2014 yıllarında 1,54 $\mu\text{g/L}$; 2015-2016 yıllarında 1,96 $\mu\text{g/L}$; 2017-2020 yıllarında 1,51 $\mu\text{g/L}$ olduğu bildirilmiştir ve bu değerlerin çalışmamızda kontrol grubumuzda DPHP bileşiğine ait elde edilen ortalamadan (3.14 ng/mL kreatinin) daha düşük olduğu görülmektedir. Huang ve diğerleri (2024) tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada yer alan katılımcıların ortalama yaşının 12 olduğu ve bizim çalışmamızda yer alan çocuklar için bu yaşın en büyük yaşı temsil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak bu çalışmada çocuk ve genç popülasyonunda DPHP cinsiyetin kız katılımcılarda azaldığı, erkek katılımcılarda ise anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (Huang ve diğerleri., 2024). Çalışmamızda cinsiyetin maruziyet ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiş ancak söz konusu çalışmadan farklı olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bir diğer önemli nokta Huang ve diğerleri (2024) çalışmasında yer alan çocuk ve genç katılımcı sayısının 3154 olmasıdır. Doğal olarak örneklemin büyüklüğünün artmasının istatistiksel değerlendirmeler açısından önem taşıdığı açıktır. Tayvan’da yapılan bir çalışmada kontrol grubu ($n=54$) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ($n=132$) olan çocuklardan toplanan idrar örneklerinde organofosfatlı alev geciktirici ana bileşikleri ve metabolitleri analiz edilmiştir. DEHB grubunda DPHP ortalaması $1.02 \pm 1.82 \mu\text{g/L}$; kontrol grubunda ise $0.33 \pm 0.32 \mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur, bu değerlerin çalışmamızdaki aritmetik ortalama değerlerden düşük olduğu görülmektedir (L.J. Wang ve diğerleri.,2024). Tayvan’da gerçekleştirilen bir diğer çalışmada çeşitli yaş gruplarında organofosfatlı alev geciktirici metabolitleri belirlenmiştir. DPHP için grupların ortalama değerleri; yenidoğanlarda ($n=66$) $0.395 \pm 0.592 \mu\text{g/L}$; 1-5 yaş için ($n=19$) $0.628 \pm 0.871 \mu\text{g/L}$; 6-10 yaş için $0.461 \pm 0.444 \mu\text{g/L}$; 11-18 yaş için ($n=20$) $0.585 \pm 1.20 \mu\text{g/L}$. Bu değerlerde bizim çalışmamıza kıyasla düşüktür. Chen (2023), çalışmasında 18 yaş altında organofosfatlı alev geciktiricilerin belirlenmesi ile ilgili çok çeşitli ülkelerdeki çalışmalar sunulmuştur (F. S. Chen ve diğerleri., 2023). Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda çocuklarda idrarda BBOEP metaboliti konsantrasyonunun belirlendiği çalışma sayısının diğer organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerine göre daha az sayıda olduğu görülmektedir. Yukarıda açıklanan He ve diğerleri (2018) çalışmasının yanı sıra BBOEP metabolitinin idrarda analiz edildiği çalışma örnekleri değerlendirildiğinde; Çin’de yapılan bir çalışmada 6-14 yaş çocuklarda 411 idrar

örneğinde belirlenen organofosfatlı alev geciktirici metabolitleri arasında BBOEP örneklerin %84'ünde belirlenmiştir ve medyan konsantrasyon 0,05 µg/L olarak hesaplanmıştır. DPHP ise örneklerin %99'unda tespit edilmiştir ve medyan konsantrasyon 0,28 µg/L olarak hesaplanmıştır (Y. Chen ve diğerleri., 2018). Japonya'da yapılan bir çalışmada 7 yaş çocuklarında (n=400) çeşitli fosforlu alev geciktirici metabolitleri incelenmiş olup, DPHP örneklerin %96,8'inde; BBOEP ise örneklerin %62'sinde belirlenmiştir. DPHP bileşiğinin ortalama konsantrasyonu $0,67 \pm 0,89$ ng/mL; BBOEP'nin ise $0,25 \pm 0,4$ ng/mL'dir. Ek olarak BBOEP ve DPHP bileşiklerinin oksidatif stres biyobelirteçlerinin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ait Bamai ve diğerleri., 2019). Japonya'da okul çağı çocuklarının yer aldığı bir diğer çalışmada BBOEP konsantrasyonu ortalaması $0,34 \pm 0,37$ ng/mL; DPHP konsantrasyonu ortalaması $0,51 \pm 0,37$ ng/mL olarak bulunmuştur (Bastiaensen ve diğerleri., 2019). Bu değerlerin BBOEP için çalışmamızda belirlenen ortalama konsantrasyon değerlerinden düşük olduğu görülmektedir.

Organofosfat esterli bileşiklerin hem içmekan hem dışmekan çevreler için yaygın olarak rastlanılan bir kimyasal olduğu bildirilmektedir. Maruziyetin gerçekleşebileceği çeşitli yollar olmakla beraber, içmekan tozunun öne çıkan bir maruziyet kaynağı olduğu öne sürülmekte ve başta gelişmiş toplumlar olmak üzere pek çok toplumda genel bilgi bölümünde geniş olarak söz edildiği gibi ev içi toz içindeki alev geciktiricilerin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Brits ve diğerleri., 2019). Günümüzde oturma odalarında, okullarda, arabalarda, kreş sınıflarında ve ofislerde organofosfatlı alev geciktiricilerin varlığı ve düzeyleri araştırılarak maruziyet net olarak ortaya konulmaya başlanmıştır (Brommer ve Harrad, 2015). Almanya'da yapılan bir çalışmada arabalarda toz örneklerinde TDCPP, TCP, ofislerde ise TBOEP ve TCPP ve TPHP varlığı belirlenmiştir (Brommer ve diğerleri., 2012). İsveç'te yapılan bir çalışmada evlerden, kreşlerden, işyerlerinden ortam havası ve toz örnekleri incelenmiş, bütün çevrelerde organofosfat ester bileşiklerinin varlığına rastlanılmıştır. Ek olarak çalışmamızda yer alan TBOEP'nin özellikle kreşlerde yaygın olduğu belirtilmiştir (Bergh, Torgrip, Emenius, ve Ostman, 2011). Romanya'da toz örneklerinde birçok maddenin varlığı araştırılmış ve organofosfatlı alev geciktiricilerin toz örneklerinde öne çıktığı belirlenmiştir (Dirtu, Ali, Van den Eede, Neels, ve Covaci, 2012). Japonya'da ise evlerden alınan toz örneklerinin hepsinde TBOEP'ye rastlanmış bunun yanı sıra TPHP'nin de aralarında bulunduğu birçok organofosfatlı alev geciktirici belirlenmiştir (Araki ve diğerleri., 2014). Danimarka'da evlerden ve kreşlerden toplanan tozlarda içlerinde TBOEP ve TPHP'ninde bulunduğu çeşitli

organofosfatlı alev geciktiricilere rastlanılmıştır (Langer ve diğerleri., 2016). İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ev ve anaokulu tozlarında organofosfat esterlerin tespit edildiği belirtilmiştir (F. Tao, Sjöström, de Wit, Hagström, ve Hagberg, 2023). Araştırmalarda organofosfatlı alev geciktiricilerin varlığı hem dışmekan hem de içmekan çevrelerde belirlenmiştir ancak içmekan çevresinde organofosfatlı alev geciktiricilerin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. İnsanlar, özellikle de küçük çocuklar zamanlarının büyük kısmını iç mekanlarda geçirdiklerinden dolayı tozda ve havada artan konsantrasyonlara maruziyet önem taşımaktadır (N. Van den Eede ve diğerleri., 2011). Farklı ülkelerde tozlardan kaynaklı olarak gelişen maruziyet çalışmalarında tahmini günlük alımlara (EDI) odaklandığı görülmektedir. Çocuk popülasyonunun maruziyetine odaklanan çalışmalarda daha çok TCIPP bileşiği için tahmini günlük alım hesaplanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada değerler erkek çocuklar için 2,15 ng/kg bw/day; kız çocuklar için 2,45 ng/kg bw/day olarak hesaplanmıştır. İngiltere'de araba, ev ,sınıf çevrelerinde çalışılmış ve yine TCIPP bileşiği için EDI 70 ng/kg bw/day olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yer alan TBOEP için toz yoluyla çocuklar için hesaplanan bir EDI değerine rastlanılmamıştır ancak ABD'de yapılan yine içmekan tozlarına yönelik çalışmalarda yetişkinlerde EDI 25,7 ng/kg bw/day; 0-3 yaş grubunda 731 ng/kg bw/day olduğu belirlenmiştir. Ayrıca TBOEP için Mısır'da 0-3 yaş için hesaplanan EDI 38 ng/kg bw/day olduğu bulunmuştur. Türkiye de iç mekanda yapılan bir çalışmada ise 0-3 yaş için TCIPP EDI hesaplanmış ve 9 ng/kg bw/day olarak bulunmuştur. İngiltere'de yapılan çalışma hariç bahsedilen bütün çalışmalar iç mekan tozlarına yönelik olarak gerçekleştirilmiştir(Brommer ve Harrad, 2015; Shoeib ve diğerleri., 2019; Y. Sun ve diğerleri., 2019; Tan ve diğerleri., 2019) .

Sunulan çalışmada analizi yapılan organofosfatlı alev geciktiriciler olan TPHP metaboliti DPHP ve TBOEP metaboliti olan BBOEP'nin hem sağlıklı çocukların hem de tiroid disfonksiyon teşhisi almış olan çocukların idrarlarındaki düzeyleri değerlendirilmiştir. Günümüzde organofosfatlı alev geciktiriciler endokrin bozucu etkilerle ilişkilendirilmektedir (S. Chen ve diğerleri., 2024). Yapılan in vivo ve epidemiyolojik çalışmalarda bu alev geciktirici sınıfının tiroid bozucu etkiler gösterdiğine ilişkin veriler sunulmaktadır. Buna bağlı olarak son yıllarda organofosfatlı alev geciktiricilerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi öne çıkan bir konu haline gelmiştir (S. Chen ve diğerleri., 2025). Organofosfatlı alev geciktiricilerin ilişkilendirildikleri olası tiroid bozuklukları arasında hipotiroidi, TSH yüksekliği, düşük tiroid hormon seviyeleri, tiroid hormonlarının sentezinden metabolizmasına kadar varolan basamaklarda yer alan proteinlerle etkileşim yer

almaktadır(Gravel ve diğerleri., 2020; Hill ve diğerleri., 2018; L. Hu ve diğerleri., 2023; F. W. Yang ve diğerleri., 2020; Y. Yao ve diğerleri., 2021). Örneğin bu kimyasallardan dietil fosfatın (DEP) bazı proteinlerin mRNA ekspresyonları ve deiyodinazlarla etkileşerek serbest tiroid hormon seviyelerinde düşüşe yol açabileceği belirtilmektedir (F. W. Yang ve diğerleri., 2020).

Çalışmamızda Çizelge 4.13’de de özetlendiği gibi analizi yapılan iki alev geciktiriciden biri olan DPHP için kontrol grubundaki medyan düzeyleri 1.66 ng/mL kreatinin hasta grubu için 3.11 ng/mL kreatinin olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda elde edilen düzey kontrol grubundan elde edilenden yaklaşık 2 kat daha fazladır. Fakat bu değerler arasında istatistiksel bir anlamlılık ($p=0.143$) saptanamamıştır. Ortalamalar göz önüne alındığında fark daha açıktır (Kontrol için 3.14 ng/mL kreatinin, tiroid hasta grubu için 18.26 ng/mL kreatinin). Bu istatistiksel değer göz önüne alındığında özellikle çalışma grubumuzdaki bireylerin sayısının artırılmasına bağlı olarak anlamlılığın artacağı açıktır. Bu durum diğer bir şekilde ortaya konulmuştur. Bu da Çizelge 4.13 de görüleceği gibi ölçülebilen değerler üzerinden değerlendirmenin ayrıca yapılarak ortaya konulmasıdır. Nitekim her bir grupta DPHP metaboliti saptanmış olan kişiler karşılaştırıldığında; tiroid hastası grubundaki birey sayısı (n:86) kontrol grubuna göre (n:100) az olmasına karşın tiroid hastası grubunda daha fazla (n:31) kişide bu metabolit saptanmış olup iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bu değerler anlamlı bir şekilde bu bileşiğin tiroid hastası olan kişilerde daha fazla maruz kalındığını göstermektedir. Özetle elde edilen değerler tiroid disfonksiyonunda DPHP maruziyetinin rolünün olabileceği konusunda bilgi vermektedir. Nitekim bu durum Şekil 4.20 de de açıkça görülmektedir. Burada tiroid hastalarındaki ölçülen metabolitlerin saptanma sıklıklarının kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Şekil 4.20 de tiroid hastalarında her iki metabolitin birden görüldüğü kişi oranı %30.2 iken bu oran kontrol grubunda % 7 dir. Diğer yandan her iki metabolitin de ölçülemediği denek oranı kontrol grubunda %49 iken bu oran tiroid hasta grubunda %39.6 olarak belirlenmiştir. Öte yandan sadece bir tane metabolitin ölçüldüğü oran kontrol grubunda %44 iken tiroid hastası grubunda bu oran %30.2 dir. Yani bu değer tiroid hastası grubunda tek bir maruziyetin değil çoklu maruziyetin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Genel olarak belirtilen değerler de ayrıca tiroid grubunda bu bileşiklere olan maruziyet oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Öte yandan Çizelge 4.13 de belirtildiği gibi analizi yapılan iki alev geciktiriciden biri olan BBOEP için kontrol grubundaki medyan değerleri 6.84 ng/mL kreatinin hasta grubu için 7.21 ng/mL kreatinin olarak belirlenmiştir.

Hasta grubunda elde edilen düzey daha yüksek olmasına karşın, bu iki grup için BBOEP metabolit düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık ($p=0.818$) saptanamamıştır. Ayrıca her bir grupta BBOEP metaboliti saptanmış olan kişiler karşılaştırıldığında; tiroid hastası grubundaki birey sayısı ($n:47$) kontrol grubuna göre ($n:48$) az olmasına karşın tiroid hastası grubundaki bireylerin % 54,7 sinde kontrol grubundaki bireylerin % 48 inde bu metabolit saptanmış olup ölçülebilen değer üzerinden iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmamıştır ($p=0.366$). Yapılan detaylı istatistiksel çalışma sonucunda elde edilen ve yukarıda tartışılan değerlere bağlı olarak çalışmamızdaki denek sayısının hem kontrol ve hem tiroid hastası grubunda arttırılması bu bileşiklere maruziyet ile tiroid hastalığı arasındaki ilişkinin çok daha net ve anlamlı olarak görülmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda değerlendirilen 4 tiroid disfonksiyon belirteci, araştırılan organofosfatlı alev geciktiricilerin maruziyetinin bu hastalık belirteçlerinde bir değişikliğe neden olup olmayacağı konusunun aydınlatılması için tiroid hasta grubundaki her çocuğun kayıtlarından belirlenmiştir. Çizelge 4.19’da belirtildiği üzere tiroid hastaları içerisinde tiroid disfonksiyon belirteçleri değerleri ile DPHP ve BBOEP ölçümleri arasında korelasyon olup olmadığı istatistiksel olarak araştırılmıştır. Sadece serbest T4 değerinde anlamlı korelasyon değerine çok yaklaşılmıştır ($p=0.068$). Diğer hTg, AntiTg ve TSH değerlerinde ise korelasyon saptanamamıştır. Serbest T4 değeri ile denek sayısının arttırılmasına bağlı bir korelasyona sahip olma olasılığı yüksek görülmektedir. İlerleyen bölümlerde organofosfatlı alev geciktiricilerle yapılan çalışmalara verilen örneklerde de görüleceği gibi sözü edilen belirteçlerin de değerlendirildiği çalışmalarda bu belirteçler ile analizi yapılan alev geciktiriciler arasında bir ilişkiden söz etmek oldukça zordur. Çünkü yapılan çalışmaların bazılarında değerlendirilen belirteçlerin bazılarıyla maruziyet arasında korelasyon bulunurken, aynı belirteçlerin değerlendirildiği başka çalışmalarda bir korelasyon saptanamamıştır. Özellikle bizim çalışmamızda korelasyona çok yakın sonuç veren serbest T4 değerine ait veriler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle beraber, çalışma öncesi bizim beklentimiz tiroid grubu hastalarında serbest T4 değerlerinin düşüş göstermesi yönündeydi.

Literatürde varolan idrarda organofosfatlı alev geciktirici metabolitlerin konsantrasyonlarını belirleyerek maruziyeti değerlendiren ve bu durumun tiroid bozucu etkilerle ilişkisini araştıran çalışmaların sayısının oldukça az olduğu görülmektedir (G. Choi, Keil, Villanger, ve diğerleri., 2021; Gravel ve diğerleri., 2020; L. Hu ve diğerleri., 2023; Lian ve diğerleri.,

2025; Y. Lin ve diğeri., 2024; Siddique ve diğeri., 2022; Y. Tao ve diğeri., 2021). Bu çalışmalarda yer alan popülasyonların hamileler, yetişkin erkekler, anne-yenidoğan çiftleri, elektronik atık geri dönüşüm alanında çalışanlar, 20 yaşından büyük yetişkinler gibi çalışma gruplarından oluştuğu görülmektedir. Çalışmamız, 5-12 yaş çocuklara odaklanılarak bu kapsamda hem sağlıklı hem tiroid disfonksiyon teşhisi almış çocukların maruziyetlerinin ve tiroid disfonksiyonlarıyla olası ilişkisinin değerlendirilmesi ile aşağıda kısaca bahsedilen çalışmalardan ayrılmaktadır.

Organofosfatlı alev geciktiriciler ve tiroid disfonksiyonlarına etkisine yönelik olarak insanlarda gerçekleştirilen ilk bilimsel yaklaşım 2010 yılında yetişkin erkeklerde TCDPP ile T4 değerleri düşüklüğü yönünde bir ilişkinin söz konusu olduğu bildirilmiş olsa da, ilerleyen dönemler içinde gerçekleşen çalışmalarda bu bileşiklere maruziyet ile tiroid kanseri arasındaki risklerin değerlendirildiği çalışmalara yoğunlaşmıştır (John D Meeker ve Stapleton, 2010). Daha sonra 2017 yılındaki bir çalışma ile total T4 düzeyi ile TPHP maruziyetinin değerlendirildiği ve değerlendirilen bu iki parametre arasında özellikle kadınlarda olumlu ilişkinin bulunduğu çalışma gerçekleştirilmiş olup (Emma V Preston ve diğeri., 2017), 2020 yılında elektronik atık geri dönüşümü çalışanlarını ve 2021 yılında organofosfat esterlere prenatal maruziyeti ve neonatal TSH seviyelerini inceleyen çalışmalar yayımlanmıştır (Gravel ve diğeri., 2020; Yiming Yao ve diğeri., 2021) ve bizim 2021 yılında bu çalışma için etik kurul başvuru yaptığımız döneme kadar insanlarda organofosfatlı alev geciktiriciler ve tiroid sistemi üzerine etkilerinin belirlendiği yeterli sayıda çalışma bulunmamaktaydı (N. C. Deziel ve diğeri., 2018; K. Hoffman ve diğeri., 2017; John D Meeker ve Stapleton, 2010; E. V. Preston ve diğeri., 2017). Aşağıda da bazılarının detaylı olarak incelendiği çalışmalar göz önüne alındığında, zaman içinde bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmaların sayısındaki artış dikkat çekicidir.

Meeker ve Stapleton (2010) ile Preston ve diğeri (2017) çalışmalarında TDCPP ve TPHP bileşiklerinin hormon seviyeleri ve üreme sistemi üzerine etkileri incelenmiş olup, artan TDCPP konsantrasyonunun serbest T4 seviyelerinde düşüş ile ilişkili olduğu ve özellikle kadınlarda idrardaki TPHP düzeylerinin artan total T4 seviyeleriyle ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (John D Meeker ve Stapleton, 2010; Emma V Preston ve diğeri., 2017). Yukarıda belirtildiği üzere organofosfatlı alev geciktiricilerin tiroid hastalıklarıyla olası ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışmalardan bazıları papiller tiroid kanserine odaklanmıştır. Deziel ve diğeri (2018) çalışmalarında papiller tiroid kanseri hastası kadın

katılımcıların idrar örneklerinde TDCPP ve TPHP bileşiklerinin çeşitli metabolitlerini analiz etmiş olup, maruziyet ile papiller tiroid kanser riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (N. C. Deziel ve diğerleri., 2018). Hoffman ve diğerleri (2017) ise çalışmalarında ev tozunda alev geciktiricilere artan maruziyetin papiller tiroid kanseri riskinin artışı ile ilişkili olduğu, TCEP'in daha büyük ve agresif tümörlerle, BDE-209'un ise daha küçük ve daha az agresif seyreden tümörlerle ilişkili olduğunu belirlemiştir (Kate Hoffman ve diğerleri., 2017).

Yukarıda sözü edilen çalışmalar detaylı olarak incelendiğinde belirlenen maruziyet seviyeleri genel olarak daha düşük seyretmekte olup, tiroid bozucu etkilerle ilgili bulgular değişkenlik göstermektedir. Norveç'te ötiroid hamile katılımcılardan toplanan idrar örneklerinde organofosfat ester ve ftalat metabolitleri analiz edilmiş ve kan örnekleri ile tiroid disfonksiyon belirteçleri incelenmiş olup, bu bileşiklere maruziyetle ve hamilelikte maternal tiroid fonksiyonu arasındaki olası bir ilişkinin varlığı değerlendirilmiştir. Çalışmada DPHP bileşiği için geometrik ortalama ($\pm$ SS) 0.52 ± 2.8 $\mu\text{g/L}$ olup medyan değer 0.55 $\mu\text{g/L}$, BBOEP için geometrik ortalama ($\pm$ SS) 0.09 ± 2.4 $\mu\text{g/L}$ olup medyan değer 0.08 $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir (G. Choi, Keil, Villanger, ve diğerleri., 2021). Çalışmamızda DPHP bileşiğine ait elde edilen kontrol ve tiroid hasta grubu ortalamaları sırasıyla 3.14 ng/mL kreatinin ve 18.26 ng/mL kreatinindir, BBOEP bileşiğine ait elde edilen kontrol ve tiroid hasta grubu ortalamaları sırasıyla 15.08 ng/mL kreatinin ve 13.46 ng/mL kreatinindir. Analiz sonucu kontrol ve tiroid hasta grubu çocuklarda elde ettiğimiz medyan değerler ise sırasıyla DPHP için $1,7$ ng/mL kreatinin ve $3,1$ ng/mL kreatinin; BBOEP bileşiği için ise $6,8$ ng/mL kreatinin ve $7,2$ ng/mL kreatinindir. Çalışmamızda tespit edilen değerler, Choi (2021), çalışmasında bulunan değerlerden daha yüksek seyretmektedir. Bu durum ile ilgili olarak çocukların davranış paternleri ve fizyolojik özellikleri nedeniyle yetişkinlere göre maruziyet ihtimalinin daha yüksek olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada DPHP seviyesi 75. persentilde olan hamilelerde total T3: total T4 oranının $0,34$ ng/ μg , total T3'ün $1,32$ ng/ μg ve TSH'nin $0,05$ ng/ μg yükseldiği; total T4'ün ise $0,14$ ng/ μg azaldığı ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (G. Choi, Keil, Villanger, ve diğerleri., 2021). Çalışmamızda da tiroid disfonksiyon parametreleri ve maruziyet arasında benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çin'de yapılan bir çalışmada anne-yenidoğan çiftlerinde ikinci trimestrde DoCP ve DpCP bileşiklerinin iki kat artması neonatal TSH düzeylerinin %7,82 artması ile, üçüncü trimestrde

DHPH'nin iki kat artması neonatal TSH seviyelerinin %4,71 azalması ile üçüncü trimestrde BBOEP 'nin iki kat artması ise neonatal TSH düzeylerinin %6,38 artması ile ilişkilendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak kız yeni doğanlarda her trimestrde maternal DoCP ve DpCP seviyeleri neonatal TSH seviyelerinin artması ile üçüncü trimestrde DPHP seviyeleri ise neonatal TSH'nin düşmesiyle ilişkili bulunmuş olup, erkek yeni doğanlarda ilk trimestrde BBOEP seviyelerinin neonatal TSH seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir. İlk trimestr, ikinci trimestr ve üçüncü trimestr de idrarda DPHP konsantrasyonları geometrik ortalamaları sırasıyla 0,21ng/mL, 0,12 ng/mL, 0.15 ng/mL olarak; BBOEP konsantrasyonları geometrik ortalamaları ise sırasıyla 0.08 ng/mL, 0.09 ng/mL, 0.05 ng/mL olarak tespit edilmiştir (Y. Tao ve diğerleri., 2021). Choi ve diğerleri (2021) çalışmasında hamilelerin idrarlarında belirlenen seviyelere benzer şekilde, söz konusu metabolitler için çalışmamıza kıyasla düşük olan geometrik ortalamalar belirlendiği görülmektedir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda tiroid disfonksiyon belirteçleriyle ilgili bir anlamlılık görülmemiştir. Tao ve diğerleri (2021) ise birden çok korelasyon gözlediğini ancak kız ve erkek yenidoğanlarda analiz yapıldığında metabolitler ve neonatal TSH düzeyleri arasındaki ilişkilerin anlamlı olduğunu belirtmiştir. Gestasyon sürecinde farklı dönemlerde çevresel toksikanolara maruziyetin endokrin sistem üzerinde farklı etkiler oluşturabileceği ve fetusların kritik gelişim pencerelerinde gerçekleşen prenatal maruziyetin önem taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır (Y. Tao ve diğerleri., 2021). Bir başka organofosfat esterlere prenatal maruziyetin ve neonatal TSH seviyelerinin incelendiği çalışmada (n=360 anne ve n=309 yenidoğan) DPHP maruziyeti için medyan değer 0,66 µg/g olarak belirlenmiş olup, DPHP ve DBP maruziyeti ile hem maternal hem neonatal TSH seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$) (Yiming Yao ve diğerleri., 2021).

Anne ve yenidoğan çiftlerinin yer aldığı bir diğer çalışmada, maternal idrar örneklerinde organofosfat ester metabolitlerinin ölçülmesinin yanı sıra kordon kanında tiroid hormon seviyeleri incelenmiştir. Gestasyonel BBOEP maruziyetinin kordon plazmasında total ve serbest T3 ile total ve serbest T4 seviyelerinde artışla ilişkilendirilmiştir. BDCPP ise TSH seviyelerinde artışa neden olurken, total T3 seviyelerinde düşüşe yol açmıştır. BCEP'in kız yenidoğanlarda total T3, erkek yenidoğanlarda ise total ve serbest T4 değerlerini azalttığı, DPHP'nin ise kız yenidoğanlarda serbest T4 değerlerini arttırdığı belirtilmiştir (Lian ve diğerleri., 2025). Bu çalışmadaki değerlerin, tespit ettiğimiz ortalamalara kıyasla düşük olduğu görülmektedir. Lian ve diğerleri (2025) çalışmasında BMDL10 değerinin hamileler

için hesaplandığı göz önünde bulundurulmalıdır; ancak çocuklarda böyle bir değer bulunmamaktadır.

Organofosfat esterlerin endokrin bozucu etkilerine odaklanılan bir çalışmada erkek katılımcılardan toplanan idrar örneklerinde BEHP, bis(2,4-di-tert-bütilfenil) hidrojen fosfat (B2,4DtBPP), TCIPP, DPHP, BBOEP ve di-krezil fosfat (DCPs) bileşikleri analiz edilmiş olup, DPHP için geometrik ortalama 18.54 ng/mL olduğu ve bu değer analiz edilen organofosfat ester metabolitleri arasında en yüksek geometrik ortalama olduğu, BBOEP için ise geometrik ortalamanın 0,28 ng/mL olduğu belirtilmiştir (Siddique ve diğerleri., 2022). Bu değer çalışmamızla kıyaslandığına, çalışmamızda hem kontrol grubu hem tiroid hasta grubu için tespit edilen BBOEP (Kontrol grubu: 15.08 ng/mL kreatinin; Tiroid hasta grubu: 13.46 ng/mL kreatinin) ortalamalarından düşük olduğu görülmektedir. Siddique (2022), analiz edilen metabolitlerle serbest T4 veya TSH arasında çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenemediğini bildirmiştir.

Elektronik atık geri dönüşümde çalışan bireylerde olası endokrin maruziyetinin incelendiği bir çalışmada kan ve idrar örnekleri değerlendirilmiş ve elektronik atık geri dönüşümünde çalışanlarda BDE209, organofosfat ester metabolitleri ve kurşun seviyelerinin ticari atık geri dönüşümü çalışanlarından fazla olduğu belirtilmiş olup, DPHP bileşiği seviyeleri için geometrik ortalama sırasıyla 1.7 ng/mL ve 0.95 ng/mL olarak bulunmuştur. DPHP bileşiğinin ticari atık çalışanlarının idrar örneklerinin tamamında elektronik atık geri dönüşüm çalışanlarının ise %97'sinde; BBOEP bileşiğinin ise bu gruplarda sırasıyla örneklerin %13'ünde ve %31'inde saptandığı görülmüştür. Çalışmada, sonuçlarımıza benzer olarak alev geciktiriciler ve TSH ile total T3 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, idrarda tb-DPhP bileşiğinin artan seviyeleri kadınlarda serbest T3 ve erkeklerde serbest T4 değerlerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aynı bileşiğin serbest T3/total T3 ve serbest T4/serbest T3 oranlarını da azalttığı belirlenmiştir (Gravel ve diğerleri., 2020). Mesleksel maruziyete odaklanan bu çalışmada BBOEP'nin daha az rastlanmış olmasında He ve diğerleri (2018) çalışmalarında belirtildiği gibi yaş ve davranış biçimlerinin; çalışmamızda çocuklarda BBOEP tespit edilen idrar örneği oranının (%51) bu çalışmada yer alan çalışanların örneklerinde belirlendiği orandan fazla olması (%13 ve %31) üzerinde etkili olabileceği öngörülmektedir (C. He ve diğerleri., 2018). DPHP ise çalışmamızda örneklerin %22'sinde saptanmışken bu çalışmada neredeyse bütün örneklerde belirlenmiştir. TBOEP'nin ise zemin cilalarında yer aldığı dolayısıyla zeminde oynayarak zaman geçiren

çocuklarda rastlanma olasılığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (Shoeib ve diğerleri., 2019). Bir diğer çalışmada ise elektronik atıklarla çalışanların maruziyeti değerlendirilmiş, idrar örneklerinde DPHP medyan değerleri elektronik atıkları ısı ile ayıranlarda 13.3 ng/mL, elektronik atıkların sökülmesinde çalışanlarda 1.55 ng/mL, bölgede yaşayanlarda 0.37 ng/mL olarak bulunmuştur. İdrarda metabolit miktarları ve tiroid hormonları arasında çalışanlarda bir korelasyon gözlenmemiştir (Tang ve diğerleri., 2023).

ABD’de yapılan bir araştırmada organofosfat ester metabolitleri ile tiroid hastalıkları riski arasında olası bir ilişki incelenmiştir ve aralarında tiroid hastalığı geçmişi olan kişilerinde bulunduğu 2449 katılımcıdan toplanan örneklerde en çok tespit edilen metabolitlerin sırasıyla BDCPP, DPHP ve BCEP olduğu görülmüştür. BCEP’in tiroid hastalığı riski ile pozitif ve anlamlı bir ilişkisi olduğu belirtmiştir. Karışım halinde maruz kalmanın da tiroid hastalık riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. İdrarda tespit edilen DPHP konsantrasyonlarının ortalaması 1,653 µg/L olarak saptanmıştır (Y. Lin ve diğerleri., 2024). Çalışmamızda DPHP metabolitine ait analizimizde elde edilen aritmetik ortalamalar kontrol ve tiroid hasta grubunda sırasıyla 3,14 ng/mL kreatinin ve 18,26 ng/mL kreatinin olarak belirlenmiştir ve yukarıda anlatılan çalışmadaki değerden yüksek olduğu görülmektedir. Lin ve diğerleri (2024) tarafından gerçekleştirilen çalışmada sadece tiroid hastalığı olan kişilerde DPHP konsantrasyonunu ayrıca gösteren bir veriye rastlanılmamıştır. Ancak bütün çalışma grubu için belirttikleri değer, çalışmamızda tespit ettiğimiz aritmetik ortalamalardan daha düşüktür. Yetişkinler ve çocuklar arasında maruziyet farkı olabileceği tekrar öne sürülmektedir.

Yaptığımız çalışmayla benzer şekilde tasarlanmış tek bir çalışmaya rastlanılmıştır. Çin’ de 6-18 yaş grubunu çocuklardan ve adolesanlardan oluşan bir popülasyonda (n=1156) idrar örneklerinde organofosfat ester metabolitleri analiz edilmiş ve tiroid hormonlarıyla olası ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kontrol ve hasta grubu olmak üzere bir ayırım bulunmamaktadır. İdrar örneklerinde DPHP, BDCPP, BBOEP, DoCP ve DpCP, BCIPHIPP ve TCEP bileşikleri analiz edilmiş ve çalışmamızda da yer alan DPHP ve BBOEP bileşikleri konsantrasyonları için medyan değerler sırasıyla 0,23 ng/mL ve 0,17 ng/mL olarak belirlenmiştir, bu değerler çalışmamızda elde ettiğimiz medyan değerlerden (kontrol ve tiroid disfonksiyon grubu için sırasıyla DPHP konsantrasyonları medyan değerleri 1,7 ng/mL kreatinin ve 3,1 ng/mL kreatinin ; BBOEP konsantrasyonları medyan değerleri 6,8 ng/mL kreatinin ve 7,2 ng/mL kreatinin) düşük seyretmektedir. Yapılan araştırmada analizi

yapılan bileşiklere tek tek veya karışım halinde maruziyetin T3 ve serbest T3 seviyelerinde artış ve serbest T4 seviyelerinde düşüş ile ilişkili olduğu ve cinsiyetin bu bağlantıyı etkileyebileceği öne sürülmektedir. Maruziyet ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin erkeklerde pozitif (T3), kızlarda ise negatif (serbest T4) olduğu belirlenmiştir (L. Hu ve diğerleri., 2023). Bölüm 4 de Çizelge 4.18, 4.19 ve 4.20 de sunulduğu gibi bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda tiroid disfonksiyon parametreleri ile maruziyet arasında anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir.

Hu ve diğerleri (2023) çalışmalarında değerlendirilen tiroid disfonksiyon ile ilgili parametrelere bakıldığında çalışmalarda yer verilen parametrelerin total T3, total T4, TSH, serbest T3, serbest T4 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak TSH ve serbest T4 değerlerinin yanı sıra, belirtilen çalışmalardan farklı olarak tiroglobulin ve anti-tiroglobulin antikoru değerleri yer almaktadır.

Literatürde çalışmamızda kullanılan idrar örneği dışında maruziyetin izlenmesi ve tiroid belirteçleriyle ilişkilerinin araştırıldığı farklı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Çin’de yeni yapılan 2025 yılında yayımlanan bir çalışmada hamileliğin farklı dönemlerinde toplanan serum örneklerinde (n=133) organofosfatlı alev geciktiriciler analiz edilmiş olup, bütün çalışma grubu için TNBP ve TCIPP bileşiklerinin TSH ile pozitif ilişkili ve TCEP bileşiğinin serbest T4/serbest T3 oranı ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Y. Li ve diğerleri., 2025).

Yukarıda bulunan araştırmalar ve bu çalışmanın analizleri arasında ortak olarak bulunan metabolitler DPHP ve BBOEP’dir. Bu çalışmalarda maruziyet biyogöstergesi olarak DPHP ve BBOEP metabolitlerinin idrarda belirlenen konsantrasyonlarının ortalamalarının bizim analizlerimizde belirlenen konsantrasyonlardan daha düşük seyrettiği görülmektedir. Bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülen faktörlerden birisi çalışma gruplarının farklılık göstermesidir. Yukarıda çalışmalarda yer alan popülasyonların daha önce de belirtildiği üzere hamileler, yetişkin erkekler, anne-yenidoğan çiftleri, elektronik atık geri dönüşüm alanında çalışanlar, 20 yaşından büyük yetişkinler olduğu görülmektedir (G. Choi, Keil, Villanger, ve diğerleri., 2021; Gravel ve diğerleri., 2020; L. Hu ve diğerleri., 2023; Lian ve diğerleri., 2025; Y. Lin ve diğerleri., 2024; Y. Tao ve diğerleri., 2021). Bizim çalışmamızda ise çalışma grubu 5-12 yaş çocuklardan oluşmaktadır. Çocuklarda maruziyet değerlendirmesi yapılırken, hem çocukların yetişkinlerden farklı olan fizyolojik özellikleri hem de farklı davranışları göz önünde bulundurulmalıdır. Söz konusu fizyolojik özellikler

arasında vücut yüzey alanının vücut kütlelerine oranının daha yüksek olması, daha fazla solunum yapmaları ve daha fazla havayı vücutlarına almaları, vücut kütleleri nedeniyle görece olarak daha fazla su ve kalori tüketmeleri bulunmaktadır. Bir diğer önemli nokta yetişkinlere göre toksikokinetik ve toksikodinamik farklılıklara sahip olmalarıdır. Dermal permeabilitenin fazla olması, gastrik asit pH'ının fazla olması; sindirim enzimleri, bakteriyel flora, biyotransformasyonda yer alan enzimlerde bulunan farklılıklar yüzünden absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) süreci üzerinde etkili olabilmekte ve bir kimyasala internal maruziyet ve buna bağlı gerçekleşen etkiler üzerinde rol oynayabilmektedir. Toksikodinamik özellikler değerlendirildiğinde ise immün sistemlerinde ve organ gelişimlerinde değişiklikler ön plana çıkmaktadır. Çocukların maruziyetinde önem taşıyan bir diğer etken ise yetişkinlerden farklı olarak her yaş grubunda farklı davranışsal karakteristiklerin gözlenmesidir. Bunlar el-ağız hareketleri ve obje-ağız hareketleri genel bir ifadeyle “mouthing” davranışdır. Bu davranış nedeniyle bir yetişkinin sadece dermal yolla maruz kalacağı bir maddeye, çocuklar oral yolla da maruz kalabilmektedir. Ek olarak çocukların maruziyetlerini üzerinde rol oynayan faktörler arasında iç mekanlarda daha fazla vakit geçirmeleri, zemine daha yakın bulunmaları, zeminde oyun oynamaları ve nefes almaları bulunmaktadır. Oluşan dermal ve solunum yolu maruziyetlerinde ev tozu da yer almaktadır (OECD 2019). Bu bilgilere dayanarak, yukarıda anlatılan ve çocuklarla çalışmayan araştırmaların sonuçlarına kıyasla; analimizde çocuk idrarlarında daha yüksek konsantrasyonların belirlenmiş olmasında, çocuk ve yetişkin maruziyetlerinin farklı seyretmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu da çocukların maruziyetinde ev içi tozun rolüne ilişkin öngörü sağlamaktadır. Bizim çalışma grubumuzun yaşını çalışma kapsamında değerlendiren bir çalışmada çocuk ve adolesanların (6-18 yaş) maruziyeti belirlenmiştir ve çocukların yaş ortalamasının (12 yaş) bizim çalışmamızın üst limiti olduğu görülmektedir (L. Hu ve diğerleri., 2023). Bu noktada çalışmada adolesanların yer alması maruziyet değerlendirmesinde etkili olabileceği öngörülmektedir. Çünkü adolesanlarda çeşitli alışkanlıklar ve farklı çevreler maruziyeti etkileyebilmektedir (OECD 2019). Çocuk maruziyeti üzerinde etkili bir diğer nokta olan ev içi toz değerlendirildiğinde, çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde daha uzun süre aralıklarla temizlenen evlerde DPHP maruziyetinin arttığını gösteren bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda 5-8 yaş tiroid disfonksiyon grubunda DPHP maruziyetinin daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir ve tiroid disfonksiyon parametreleri ile maruziyetler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yukarıda anlatılan çalışmalarda da Choi ve diğerleri (2021) çalışmasında tiroid hormon seviyelerinde değişim olduğu ancak

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gözlenmiştir, Tao ve diğerleri (2021) farklı trimestirlerde farklı bileşiklerin tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler oluşturduğunu ama bunlar arasında 3. Trimestr BBOEP maruziyetinin neonatal TSH değişikliklerini istatistiksel olarak anlamlı değiştirdiğini, Gravel ve diğerleri (2020) ile Siddique ve diğerleri (2022), tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda tiroid sistem üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmediği, prenatal maruziyetin değerlendirildiği diğer iki çalışmada ise maruziyet ve tiroid hormon değerlerinin değişimi arasında anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur (Lian ve diğerleri., 2025; Y. Yao ve diğerleri., 2021). Hu ve diğerlerinin (2023) çalışmasında ise maruziyetin cinsiyete bağlı olarak tiroid hormon değerlerini anlamlı olarak değiştirdiği belirtilmiştir. Prenatal maruziyeti değerlendiren çalışmaların çocuk, adolesan veya yetişkinlerde incelenen tiroid bozucu etkilerle karşılaştırılması uygun bir yaklaşım olmayacaktır, çünkü fetus için gestasyon sürecinde kritik gelişim pencerelerinde yaşanan maruziyet neonatal advers sağlık etkileri açısından büyük öneme sahiptir (Doherty, Hoffman, ve diğerleri., 2019a). Bazı çalışmalarda görülen bir diğer özellik örneklem sayılarının yüksek olmasıdır. Choi ve diğerleri (2021) çalışmasında 473 hamile katılımcı; Lian ve diğerleri (2025) araştırmasında 309 anne-yenidoğan çifti; Lin ve diğerleri (2024) çalışmasında 2249 yetişkin katılımcı, Hu ve diğerleri (2023) çalışmasında 1156 çocuk ve adolesan yer almıştır. Çalışmamızda power analiz sonucuna bağlı olarak (EK-1: Etik Kurul) her gruptan en az 86 örnek olması belirlenmiş ve çalışmamızda 100 kontrol grubu 86 tiroid disfonksiyon grubuna ait örnek toplanmıştır. Örneklem büyüklüğü istatistiksel analiz üzerinde etkili olan bir faktördür ve özellikle bizim çalışma grubumuzun yaş aralığını da çalışmasına dahil eden Hu ve diğerlerinin (2023), örneklem büyüklüğünün bizim çalışmamıza kıyasla yaklaşık 6 kat fazla olmasının tiroid disfonksiyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkiler bulunmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan tüm olgular değerlendirildiğinde, yaş azaldıkça DPHP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir ($r=-0,368$; $p=0,018$). Bu durum da DPHP için küçük yaş grubunun daha riskli grubu oluşturduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Araştırmamızda yer alan çocuklar hem kontrol hem hasta grubunda 5-8 yaş (Kontrol: 46; hasta 47) ve 9-12 yaş (kontrol:54; hasta 39) olmak üzere iki ayrı gruba bölünerek maruz kalınan bileşiklere yaş grupları açısından farklılıkların olup olmadığı hakkında fikir edinilmek istenmiştir. 5-8 yaş arası kontrol ve hasta grubu çocuklar arasında analiz edilen DPHP açısından ($p=0.160$) ve BBOEP açısından ($p=0.624$) istatistiksel olarak fark saptanamamıştır. DPHP açısından oldukça düşük bir değer elde edilmesi gruptaki kişi sayılarının artmasına bağlı olarak bu

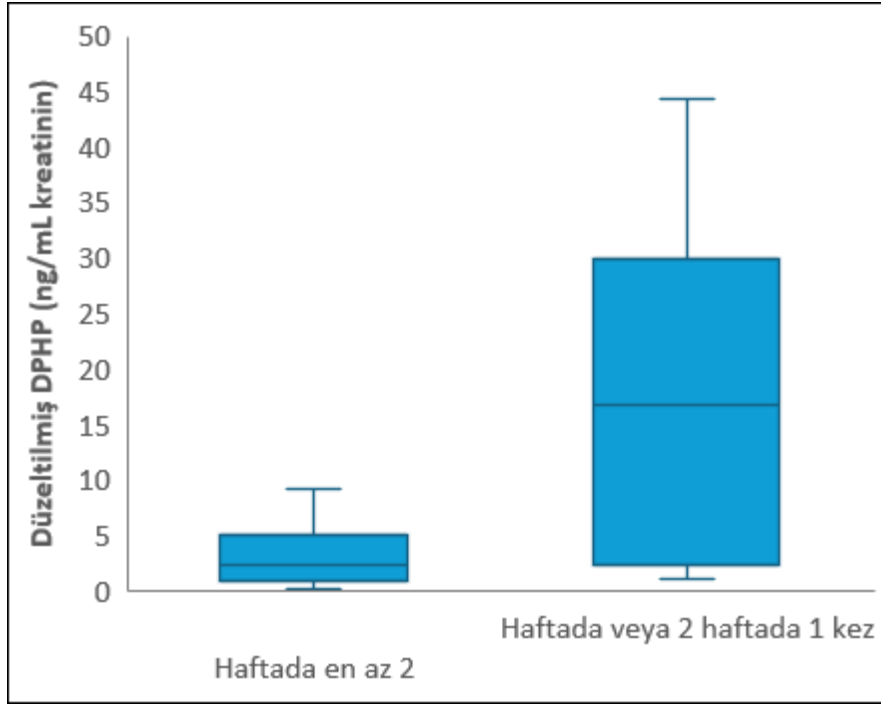
değerin anlamlılık kazanacağı yönünde değerlendirilmesine neden olmaktadır. Diğer yandan benzer sonuçlar 9-12 yaş arası grubu çocuklarda da gözlenmesine karşın bu grupta elde edilen karşılaştırmaya yönelik istatistiki değerler anlamlılıktan 5-8 yaş grubuna göre uzaktır. 9-12 yaş açısından DPHP için ($p=0.646$) ve BBOEP için ($p=0.934$) düzeyinde karşılaştırma değerleri elde edilmiştir. Her iki gruptan elde edilen bu değerler çerçevesinde 5-8 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan ama daha düşük değerler elde edilmesinin bu gruptaki çocukların yere daha yakın olarak daha fazla zaman geçirmelerinden kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmek mümkündür.

Çalışmamızda risk analizi değerlenmelerinden Tahmini günlük alım (EDI) değeri DPHP ve BBOEP için bu bileşiklerin düzeylerinin ölçüldüğü her bir birey için ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilmiştir. Doğal olarak çalıştığımız bileşiklerin metabolit olması nedeniyle elde edilen değerler ana bileşiklere olan günlük alım miktarlarının hesaplanmasına yönelik gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda DPHP'ye yönelik hesaplanan EDI değerleri arasında kontrol (2.02 ng/kg bw/gün) ve tiroid grubu (4.05 ng/kg bw/gün) karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0.005$). Bu durum da DPHP'nin ana bileşiği olan TPHP'ye tiroid grubunu oluşturan çocuklarda maruziyetin çok daha yüksek olduğunun bir diğer kanıtı olarak ortaya çıkmaktadır. Elde edilen EDI değerleri literatürde bulunan iki ülkede elde edilmiş olan değerlerle karşılaştırılmıştır. Bunlardan ilki Chen ve diğerlerinin (2023) Tayvan'da 6-10 yaş çocuklarda yapılmış çalışmalarında elde edilen TPHP için 66.8 ng/kg bw/gün ve TBOEP için 2.44 ng/kg bw/gün değerleri olup bizim çalışmamızda elde edilen değerlerden TPHP değeri oldukça fazla olarak saptanmıştır (F. S. Chen ve diğerleri., 2023). Çin'de Chen ve diğerleri (2018), 6-14 yaş grubundaki çocuklarda yaptıkları bir başka çalışmada ise TPHP için 33.1 ng/kg bw/gün ve TBOEP için 12.94 ng/kg bw/gün değerleri elde edilmiştir. Bu değerlerin fazlalığında denek grubunun bizim çalışmamızda yer alan denek sayısından çok yüksek olmasının ($n=411$) ve her iki maddenin bu bölgelerde yoğun kullanılmasının etkisi büyüktür (Y. Chen ve diğerleri., 2018).

Çalışmamızda alev geciktiricilere olan maruziyet kaynakları hakkında daha spesifik bilgilerin alınması ve genel olarak endokrin bozucu kimyasallara maruziyet kaynaklarının belirlenmesi amacıyla katılımcılara çeşitli soruları içeren anket uygulanmıştır. Gönüllülerin çocuk olmaları nedeniyle uygulanan anketlere yanıtları ebeveynleri vermişlerdir. Uygulanan sorularda hem genel bilgi sağlanması hem de analizi yapılan maddelere yönelik çeşitli korelasyon hesaplamaları yapılmaya çalışılmıştır. Uygulanan anket sorularından olan alev

geciktiricileri daha önce duyup duymadıkları sorusuna deneklerin çok büyük kısmı daha önce duymadıkları (Kontrol:%96; Hasta % 95,3) cevabını vermişlerdir. Bu cevaplardan alev geciktiricilere ait halkın yeterli derecede bilgisinin olmadığı sonucu çıkartılarak, başta toksikologlar olmak üzere halk sağlığı uzmanları ve endokrin bozucu çalışan uzmanların bu konuda eğitici programlar düzenlemesinin yararları olacağı öngörülmüştür.

Diğer yandan organofosfatlı alev geciktiricilerin önemli maruziyet kaynağını oluşturan ev içi tozlardan kaynaklı maruziyetin belirlenmesine yönelik sorulan Soru 14 (“Oturulan evin temizlenme sıklığı”) sorusu bu çalışma için anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur. Çünkü soru 14’e göre tiroid yetmezliği olan hasta grubunda evini haftada bir veya iki haftada bir temizleyenlerin DPHP düzeyleri, daha sık temizlik yapanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$; Şekil 5.1.). Bu durum literatür ile uyuşmakta olup, ev içi toz kaynaklı maruziyet bu hastalığın gelişmesine “etki eden faktörlerden biri” olarak bir değerlendirmenin ortaya çıkmasında etkin olabilir. Nitekim bu bulgu “Çocuğunuzun odasında zemin halıyla mı kaplı” sorusu ile de destek bulunmaktadır. Çünkü, tiroid hastaları grubunda bu soruya “evet” yanıtı verenlerin oranı kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çocuk odasının tümüyle halı ile kaplı olması tutacağı toz ve maruziyetin büyüklüğü açısından daha riskli bir durum oluşturmaktadır. Bu sorudan elde edilen BBOEP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,025$). Çalışmamızda bu soru dışındaki tüm sorular (7, 8, 10, 11 ve 15) açısından DPHP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 5.1. Tiroid hastaları içerisinde olguların oturmuş oldukları evin temizlenme sıklığına göre olguların DPHP ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan düzeltilmiş DPHP düzeylerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; folikül sayılarına ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir

Çalışmamızda anket sorularımızdan elde ettiğimiz bir diğer önemli sonuç ise 15. soruya tiroid hasta grubundan alınan yanıtların oluşturduğu durumdur. Bu soruda "Evinizdeki koltuk ve eşyalar leke tutmayan özellikte mi?" tiroid hastalarında "evet" yanıtı verenlerin oranı anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$). Endokrin bozuculara maruziyetin kaynaklarının saptanmasına yönelik olarak yöneltilen bu soruda, kumaşlarda kullanılan su, leke tutmayan teflon, PFAS gibi maddelerin varlığının araştırılması hedeflenmiş olup konuya yönelik ileriki araştırmalar için fikir oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organofosfatlı alev geciktiriciler; gün geçtikçe maruziyete bağlı toksik etkilerinin belirlendiği günlük hayatımızın pek çok alanında bulunmasına karşı, bizlerin bu kimyasalların varlığını bilmediğimiz, diğer bir deyişle istemsiz ve habersiz olarak maruz kaldığımız kimyasal gruplardan birini oluşturmaktadır. Bu nedenle organofosfatlı alev geciktiricilerin insan sağlığı üzerine etkileri belirlenmek isteniyorsa günlük hayattaki düşük doz maruziyeti önem kazanmaktadır. Özellikle son yıllarda organofosfatlı alev geciktiriciler maruziyete bağlı başta üreme sağlığı problemleri olmak üzere, çok sayıda sağlık riskinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Bu etkinin ortaya çıkmasında en önemli hedef tiroid sistemidir. Çünkü nedeni anlaşılmaz bir şekilde Yurdumuz da dahil olmak üzere, son 30-40 yıldır tiroid hastalıklarında bir artış söz konusudur. In vivo, in vitro canlı modellerinde laboratuvar ortamında organofosfatlı alev geciktiricilerin sağlık üzerine advers etkilerinin çalışıldığı şu ana kadar yayınlanmış birçok makale mevcut olmasına karşın (X. Ren ve diğerleri., 2016; Q. Wang ve diğerleri., 2015) insanda gerçekleştirilen çalışmalar son derece kısıtlıdır.

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde organofosfatlı alev geciktiricilerin maruziyetine yönelik birçok çalışma olmasına karşın, ülkemizde organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyetinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır (Kurt-Karakus ve diğerleri., 2018; Shoeib ve diğerleri., 2019). Bu grup ve diğer grup alev geciktiricilerin özellikle tüketici ürünlerindeki varlığının toplum tarafından bilinmemesi konunun daha iyi anlaşılması açısından önemli olup, organofosfatlı alev geciktiricilere sıklıkla ve kolay bir şekilde maruz kalan insan/insan grupları ve bu bileşiklere maruziyete bağlı olarak geliştiğinden şüphe edilen hastalık grupları üzerinde yapılacak araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çocukluk dönemi gibi kritik bir periyotta bu bileşiklere maruz kalınması ileri yaşlarda bu bileşiklere maruziyetten kaynaklanacak sağlık riskleri için zemin hazırlayacağından, bu bileşiklere çocukluk çağındaki maruziyetin boyutlarının belirlenmesi gerek birey sağlığı gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Sunulan bu çalışma, ülkemizde genel popülasyonun ve özellikle okul öncesi çağda çocukların organofosfatlı alev geciktiricilere maruziyeti ile ilgili yapılacak çalışmalara da kaynak teşkil edebilecektir. Bir yandan da

Çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin  nlenmesine yönelik düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunabilecektir.

KAYNAKLAR

- Abdallah Mohamed, A. E., Harrad, S., Ibarra, C., Diamond, M., Melymuk, L., Robson, M., and Covaci, A. (2008). Hexabromocyclododecanes in indoor dust from Canada, the United Kingdom, and the United States. *Environmental Science & Technology*, 42(2), 459-464.
- Abdallah, M. A., Harrad, S., and Covaci, A. (2008). Hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol-A in indoor air and dust in Birmingham, U.K: implications for human exposure. *Environmental Science & Technology*, 42(18), 6855-6861.
- Ahn, C., and Jeung, E. B. (2023). Endocrine-Disrupting Chemicals and Disease Endpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5342.
- Ait Bamai, Y., Bastiaensen, M., Araki, A., Goudarzi, H., Konno, S., Ito, S., Miyashita, C., Yao, Y., Covaci, A., and Kishi, R. (2019). Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study. *Environment international*, 131, 105003.
- Allen, J. G., Gale, S., Zoeller, R. T., Spengler, J. D., Birnbaum, L., and McNeely, E. (2016). PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U.S. women. *Environmental Health*, 15(1), 60.
- Alsen, M., Sinclair, C., and Cooke, P. (2021). Endocrine Disrupting Chemicals and Thyroid Cancer: An Overview. *Toxics*, 9(1), 14.
- Andrade, N. A., McConnell, L. L., Torrents, A., and Ramirez, M. (2010). Persistence of polybrominated diphenyl ethers in agricultural soils after biosolids applications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5), 3077-3084.
- Antonopoulou, M., Vlastos, D., Dormousoglou, M., Bouras, S., Varela-Athanasatou, M., and Bekakou, I. E. (2022). Genotoxic and Toxic Effects of The Flame Retardant Tris(Chloropropyl) Phosphate (TCPP) in Human Lymphocytes, Microalgae and Bacteria. *Toxics*, 10(12), 736.
- Anzalone, G., Moscato, M., Montalbano, A. M., Albano, G. D., Gagliardo, R., Marchese, R., Fucarino, A., Nigro, C. L., Drago, G., and Profita, M (2021). PBDEs affect inflammatory and oncosuppressive mechanisms via the EZH2 methyltransferase in airway epithelial cells. *Life Sciences*, 282, 119827.
- Araki, A., Saito, I., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Shibata, E., Tanaka, M., Takigawa, T., Yoshimura, T., Chikara, H., Saijo, Y., and Kishi, R. (2014). Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*, 24(1), 3-15.
- Aslantürk Ö, S. (2024). Cytotoxic and genotoxic effects of triphenyl phosphate on root tip cells of *Allium cepa* L. *Toxicology In Vitro*, 94, 105734.
- Baker, B. H., Day, D. B., Hazlehurst, M. F., Herkert, N. J., Stapleton, H. M., and Sathyanarayana, S. (2024). Associations of environmental chemical exposures measured in personal silicone wristbands with sociodemographic factors, COVID-

- 19 restrictions, and child respiratory health. *Environmental Research*, 262(Pt 1), 119776.
- Baker, C. H., and Morris, J. C. (2004). The sodium-iodide symporter. *Current Drug Targets Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 4(3), 167-174.
- Balaguer, P., Delfosse, V., Grimaldi, M., and Bourguet, W. (2017). Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. *Comptes Rendus Biologies*, 340(9-10), 414-420.
- Bao, J., Ren, H., Han, J., Yang, X., Li, Y., and Jin, J. (2023). Levels, tissue distribution and isomer stereoselectivity of Dechlorane Plus in humans: A critical review. *Science of Total Environment*, 903, 166156.
- Barghi, M., Shin, E. S., Choi, S. D., Dahmardeh Behrooz, R., and Chang, Y. S. (2018). HBCD and TBBPA in human scalp hair: Evidence of internal exposure. *Chemosphere*, 207, 70-77.
- Bastiaensen, M., Ait Bamai, Y., Araki, A., Van den Eede, N., Kawai, T., Tsuboi, T., Kishi, R., and Covaci, A. (2019). Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: Associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environmental research*, 172, 543-551.
- Bergh, C., Torgrip, R., Emenius, G., and Ostman, C. (2011). Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust - a multi-location indoor study. *Indoor Air*, 21(1), 67-76.
- Beyer, G. (2024) Introduction to flame retardant systems. In H. Vahabi, S. Thomas, L. Somasekharan (Eds.), *Flame Retardant Nanocomposites: Emergent Nanoparticles and their Applications*. (1th Edition). UK: Woodhead Publishing, pp. 1-21.
- Blum, A., Behl, M., Birnbaum, L., Diamond, M. L., Phillips, A., Singla, V., Sipes, N. S., Stapleton, H. M., and Venier, M. (2019). Organophosphate Ester Flame Retardants: Are They a Regrettable Substitution for Polybrominated Diphenyl Ethers? *Environmental science & technology letters*, 6(11), 638-649.
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., and Main, K. M. (2012). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and cellular endocrinology*, 355(2), 240-248.
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Trujillo, C., Johnson, C., Bradman, A., Barr, D. B., and Eskenazi, B. (2011). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental health perspectives*, 119(8), 1189-1195.
- Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, É., and Jacobson, S. W. (2014). Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environmental health perspectives*, 122(3), 310-316.

- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K. N., and Lanphear, B. P. (2011). Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 128(5), 873-882.
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., Séguin, J. R., Oulhote, Y., Webster, G. M., and Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environmental health perspectives*, 125(6), 067008.
- Braun, J. M., Yolton, K., Stacy, S. L., Erar, B., Papandonatos, G. D., Bellinger, D. C., Lanphear, B. P., and Chen, A. (2017). Prenatal environmental chemical exposures and longitudinal patterns of child neurobehavior. *Neurotoxicology*, 62, 192-199.
- Brits, M., Brandsma, S. H., Rohwer, E. R., De Vos, J., Weiss, J. M., and de Boer, J. (2019). Brominated and organophosphorus flame retardants in South African indoor dust and cat hair. *Environmental pollution*, 253, 120-129.
- Broeckhoven, K., and Desmet, G. (2022). Theory of separation performance and peak width in gradient elution liquid chromatography: A tutorial. *Analytica chimica acta*, 1218, 339962.
- Brommer, S., and Harrad, S. (2015). Sources and human exposure implications of concentrations of organophosphate flame retardants in dust from UK cars, classrooms, living rooms, and offices. *Environment international*, 83, 202-207.
- Brommer, S., Harrad, S., Van den Eede, N., and Covaci, A. (2012). Concentrations of organophosphate esters and brominated flame retardants in German indoor dust samples. *Journal of environmental monitoring*, 14(9), 2482-2487.
- Brostow, W., Lohse, S., Lu, X., and Osmanson, A. T. (2019). Nano-Al (OH) 3 and Mg (OH) 2 as flame retardants for polypropylene used on wires and cables. *Emergent Materials*, 2, 23-34.
- Butt, C. M., Congleton, J., Hoffman, K., Fang, M., and Stapleton, H. M. (2014). Metabolites of organophosphate flame retardants and 2-ethylhexyl tetrabromobenzoate in urine from paired mothers and toddlers. *Environmental science & technology*, 48(17), 10432-10438.
- Butt, C. M., Hoffman, K., Chen, A., Lorenzo, A., Congleton, J., and Stapleton, H. M. (2016). Regional comparison of organophosphate flame retardant (PFR) urinary metabolites and tetrabromobenzoic acid (TBBA) in mother-toddler pairs from California and New Jersey. *Environment international*, 94, 627-634.
- Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., and Ridgway, E. C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, 160(4), 526-534.
- Canbaz, D., Logiantara, A., van Ree, R., and van Rijt, L. S. (2017). Immunotoxicity of organophosphate flame retardants TPHP and TDCIPP on murine dendritic cells in vitro. *Chemosphere*, 177, 56-64.
- Cardona, B., Rodgers, K. M., Trowbridge, J., Buren, H., and Rudel, R. A. (2024). Breast Cancer-Related Chemical Exposures in Firefighters. *Toxics*, 12(10), 707.

- Carignan, C. C., Abdallah, M. A., Wu, N., Heiger-Bernays, W., McClean, M. D., Harrad, S., and Webster, T. F. (2012). Predictors of tetrabromobisphenol-A (TBBP-A) and hexabromocyclododecanes (HBCD) in milk from Boston mothers. *Environmental science & technology*, 46(21), 12146-12153.
- Carignan, C. C., Mínguez-Alarcón, L., Butt, C. M., Williams, P. L., Meeker, J. D., Stapleton, H. M., Toth, T. L., Ford, J. B., Hauser, R., and EARTH Study Team (2017). Urinary Concentrations of Organophosphate Flame Retardant Metabolites and Pregnancy Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization. *Environmental health perspectives*, 125(8), 087018.
- Carpenter, D. O. (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Reviews on environmental health*, 21(1), 1-23.
- Carvalho, D. P., and Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and cellular endocrinology*, 458, 6-15.
- Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., Bergamasco, B., Stecca, L., Mantovani, A., Guerranti, C., Fanello, E. L., Perra, G., Borghini, F., Focardi, S. E., and Moscarini, M. (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological endocrinology*, 29(5), 444-447.
- Castorina, R., Bradman, A., Stapleton, H. M., Butt, C., Avery, D., Harley, K. G., Gunier, R. B., Holland, N., and Eskenazi, B. (2017). Current-use flame retardants: Maternal exposure and neurodevelopment in children of the CHAMACOS cohort. *Chemosphere*, 189, 574-580.
- Cequier, E., Marcé, R. M., Becher, G., and Thomsen, C. (2014). A high-throughput method for determination of metabolites of organophosphate flame retardants in urine by ultra performance liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. *Analytica chimica acta*, 845, 98-104.
- Chaker, L., Cooper, D. S., Walsh, J. P., and Peeters, R. P. (2024). The Hyperthyroidism. *Lancet*, 403(10428), 768-780.
- Chan, W. K., and Chan, K. M. (2012). Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA. *Aquatic toxicology*, 108, 106-111.
- Chattopadhyay, S., Ghosh, A. (2021). Endocrine disruptors driven female reproductive ailments. *Proceedings of the Zoological Society*, 74, 443–455.
- Chen, A., Yolton, K., Rauch, S. A., Webster, G. M., Hornung, R., Sjödin, A., Dietrich, K. N., and Lanphear, B. P. (2014). Prenatal polybrominated diphenyl ether exposures and neurodevelopment in U.S. children through 5 years of age: the HOME study. *Environmental health perspectives*, 122(8), 856-862.
- Chen, F. S., Chen, C. C., Tsai, C. C., Lu, J. H., You, H. L., Chen, C. M., Huang, W. T., Tsai, K. F., Cheng, F. J., Kung, C. T., Li, S. H., Wang, C. C., Ou, Y. C., Lee, W. C., Chang, Y. T., Hashim, F., Chao, H. R., and Wang, L. J. (2023). Urinary levels of organophosphate flame retardants metabolites in a young population from Southern Taiwan and potential health effects. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1173449.

- Chen, M. H., and Ma, W. L. (2021). A review on the occurrence of organophosphate flame retardants in the aquatic environment in China and implications for risk assessment. *Science of Total Environment*, 783, 147064.
- Chen, P. J., Lai, P. C., Lu, Y. C., Pan, B. L., Huang, W. T., Kung, C. T., Chiang, J. C., Cheng, F. J., Wang, L. J., Li, S. H., Lee, W. C., Ou, Y. C., and Wang, C. C. (2024). Association between exposure to organophosphate flame retardants and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, 15(24), 1805-1814.
- Chen, Q., Yu, L., Yang, L., and Zhou, B. (2012). Bioconcentration and metabolism of decabromodiphenyl ether (BDE-209) result in thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Aquatic toxicology*, 110-111, 141-148.
- Chen, S., Pan, L., He, A., Wang, Y., Xiao, N., Luo, H., Yao, Y., and Sun, H. (2025). Detection of novel organophosphorus flame retardants and plasticizers in children urines: Associations with oxidative stress damage and thyroid nodule risk. *Environment international*, 199, 109445.
- Chen, S., Yu, M., and Yao, Y. (2024). Thyroid Hormone Biomonitoring: A Review on Their Metabolism and Machine-Learning Based Analysis on Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Environment & health*, 2(6), 350-372.
- Chen, Y. X., Zheng, J., and Zhang, X. F. (2024). Association analysis between organophosphorus flame retardants exposure and the risk of depression: Data from NHANES 2017-2018. *Journal of Affective Disorders*, 355, 385-391.
- Chen, Y., Fang, J., Ren, L., Fan, R., Zhang, J., Liu, G., Zhou, L., Chen, D., Yu, Y., and Lu, S. (2018). Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: Concentrations, profiles and estimated daily intake. *Environmental pollution*, 235, 358-364.
- Chen, Y., Liu, Q., Ma, J., Yang, S., Wu, Y., and An, Y. (2020). A review on organophosphate flame retardants in indoor dust from China: Implications for human exposure. *Chemosphere*, 260, 127633.
- Chen, Y., Wang, Z., Fang, G., Miao, M., Liang, H., Chen, Y., Luan, M., Liu, X., Wen, S., Chen, A., and Yuan, W. (2022). Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers at low levels with adiposity measures in children up to 6 years. *Chemosphere*, 303, 134867.
- Cheng, Y., Su, J., Wang, X., Huang, R., Zhao, Z., Tian, K., Gu, T., Wang, X., Chen, L., and Zhao, X. (2025). Associations between brominated flame retardants exposure and non-alcoholic fatty liver disease: Mediation analysis in the NHANES. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 290, 117762.
- Chevrier, J., Harley, K. G., Bradman, A., Gharbi, M., Sjödin, A., and Eskenazi, B. (2010). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental health perspectives*, 118(10), 1444-1449.
- Choi, G., Keil, A. P., Richardson, D. B., Daniels, J. L., Hoffman, K., Villanger, G. D., Sakhi, A. K., Thomsen, C., Reichborn-Kjennerud, T., Aase, H., and Engel, S. M. (2021).

- Pregnancy exposure to organophosphate esters and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the Norwegian mother, father and child cohort study. *Environment international*, 154, 106549.
- Choi, G., Keil, A. P., Villanger, G. D., Richardson, D. B., Daniels, J. L., Hoffman, K., Sakhi, A. K., Thomsen, C., Herring, A. H., Drover, S. S. M., Nethery, R., Aase, H., and Engel, S. M. (2021). Pregnancy exposure to common-detect organophosphate esters and phthalates and maternal thyroid function. *Science of Total Environment*, 782, 146709.
- Choi, W., Lee, S., Lee, H. K., and Moon, H. B. (2020). Organophosphate flame retardants and plasticizers in sediment and bivalves along the Korean coast: Occurrence, geographical distribution, and a potential for bioaccumulation. *Marine pollution bulletin*, 156, 111275.
- Chu, S., Baker, M. R., Leong, G., Letcher, R. J., Gee, S. J., Hammock, B. D., and Li, Q. X. (2017). Exploring adduct formation between human serum albumin and eleven organophosphate ester flame retardants and plasticizers using MALDI-TOF/TOF and LC-Q/TOF. *Chemosphere*, 180, 169-177.
- Chupeau, Z., Bonvallot, N., and Mercier, F. (2020). Organophosphorus Flame Retardants: A Global Review of Indoor Contamination and Human Exposure in Europe and Epidemiological Evidence. *International journal of environmental research and public health*, 17(18), 6713.
- Citterio, C. E., Targovnik, H. M., and Arvan, P. (2019). The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Endocrinology*, 15(6), 323-338.
- Çok, İ. (2019). Breaking Disciplinary Boundaries? An Example From Toxicology: Endocrine Disrupting Chemicals and Adolescents. In *Reframing Adolescent Research: Tackling Challenges, Planning Directions*. (1st Edition), London: Routledge, pp.116-137.
- Çok, İ. (2021). Endokrin Bozucuların Kimyası. In *Endocrine Disrupters*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, s.11-18.
- Çok, İ. (2023). Endokrin Bozuculara Genel Bakış. In *Kimyasal Pandemi : Endokrin Bozucular*, Ankara: Sonçağ Akademi, s.1-36.
- Cooper, E. M., Covaci, A., van Nuijs, A. L., Webster, T. F., and Stapleton, H. M. (2011). Analysis of the flame retardant metabolites bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP) and diphenyl phosphate (DPP) in urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 401(7), 2123-2132.
- Covaci, A., Harrad, S., Abdallah, M. A., Ali, N., Law, R. J., Herzke, D., and de Wit, C. A. (2011). Novel brominated flame retardants: a review of their analysis, environmental fate and behaviour. *Environment international*, 37(2), 532-556.
- Crawford, K. A., Hawley, N., Calafat, A. M., Jayatilaka, N. K., Froehlich, R. J., Has, P., Gallagher, L. G., Savitz, D. A., Braun, J. M., Werner, E. F., & Romano, M. E. (2020). Maternal urinary concentrations of organophosphate ester metabolites: associations

- with gestational weight gain, early life anthropometry, and infant eating behaviors among mothers-infant pairs in Rhode Island. *Environmental health*, 19(1), 97.
- Cristale, J., Hurtado, A., Gómez-Canela, C., and Lacorte, S. (2016). Occurrence and sources of brominated and organophosphorus flame retardants in dust from different indoor environments in Barcelona, Spain. *Environmental research*, 149, 66-76.
- Crump, D., Chiu, S., and Kennedy, S. W. (2012). Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and tris(1-chloropropyl) phosphate on cytotoxicity and mRNA expression in primary cultures of avian hepatocytes and neuronal cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 126(1), 140-148.
- Cui, H., Chang, Y., Jiang, X., and Li, M. (2020). Triphenyl phosphate exposure induces kidney structural damage and gut microbiota disorders in mice under different diets. *Environment international*, 144, 106054.
- Dasí-Navarro, N., Lozano, M., Llop, S., Esplugues, A., Cimbalo, A., Font, G., Manyes, L., Mañes, J., and Vila-Donat, P. (2022). Development and Validation of LC-Q-TOF-MS Methodology to Determine Mycotoxin Biomarkers in Human Urine. *Toxins*, 14(10), 651.
- de Cock, M., de Boer, M. R., Govarts, E., Iszatt, N., Palkovicova, L., Lamoree, M. H., Schoeters, G., Eggesbø, M., Trnovec, T., Legler, J., and van de Bor, M. (2017). Thyroid-stimulating hormone levels in newborns and early life exposure to endocrine-disrupting chemicals: analysis of three European mother-child cohorts. *Pediatric research*, 82(3), 429-437.
- De Coster, S., and van Larebeke, N. (2012). Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *Journal of environmental and public health*, 2012, 713696.
- De Leo, S., Lee, S. Y., and Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *Lancet*, 388(10047), 906-918.
- de Wit, C. A., Herzke, D., and Vorkamp, K. (2010). Brominated flame retardants in the Arctic environment--trends and new candidates. *Science of Total Environment*, 408(15), 2885-2918.
- Deng, J., and Liu, W. (2023). A Review of Distribution and Profiles of HBCD in Different Environmental Media of China. *Molecules*, 29(1), 36.
- Deulkar, P., Singam, A., and Jain, A. (2024). A Comprehensive Review of the Role of Biomarkers in the Early Detection of Endocrine Disorders in Critical Illnesses. *Cureus*, 16(5), e61409.
- Deziel, N. C., Yi, H., Stapleton, H. M., Huang, H., Zhao, N., and Zhang, Y. (2018). A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. *BMC Cancer*, 18(1), 637.
- Deziel, N. C., Yi, H., Stapleton, H. M., Huang, H., Zhao, N., and Zhang, Y. (2018). A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. *BMC cancer*, 18(1), 1-10.

- Di Ciaula, A., Bonfrate, L., Noviello, M., and Portincasa, P. (2023). Thyroid function: a target for endocrine disruptors, air pollution and radiofrequencies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 23(8), 1032-1040.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., and Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342.
- Diamanti-Kandarakis, E., Palioura, E., Kandarakis, S. A., and Koutsilieris, M. (2010). The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Hormone and metabolic research*, 42(8), 543-552.
- Ding, G., Yu, J., Cui, C., Chen, L., Gao, Y., Wang, C., Zhou, Y., and Tian, Y. (2015). Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and young children's neurodevelopment in China. *Environmental research*, 142, 104-111.
- Ding, J., Deng, T., Ye, X., Covaci, A., Liu, J., and Yang, F. (2019). Urinary metabolites of organophosphate esters and implications for exposure pathways in adolescents from Eastern China. *Science of Total Environment*, 695, 133894.
- Dingemans, M. M., van den Berg, M., and Westerink, R. H. (2011). Neurotoxicity of brominated flame retardants:(in) direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives*, 119(7), 900-907.
- Dirtu, A. C., Ali, N., Van den Eede, N., Neels, H., and Covaci, A. (2012). Country specific comparison for profile of chlorinated, brominated and phosphate organic contaminants in indoor dust. Case study for Eastern Romania, 2010. *Environment international*, 49, 1-8.
- Dishaw, L. V., Hunter, D. L., Padnos, B., Padilla, S., and Stapleton, H. M. (2014). Developmental exposure to organophosphate flame retardants elicits overt toxicity and alters behavior in early life stage zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 142(2), 445-454.
- Dishaw, L. V., Macaulay, L. J., Roberts, S. C., and Stapleton, H. M. (2014). Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Current opinion in pharmacology*, 19, 125-133.
- Dishaw, L. V., Powers, C. M., Ryde, I. T., Roberts, S. C., Seidler, F. J., Slotkin, T. A., and Stapleton, H. M. (2011). Is the PentaBDE replacement, tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), a developmental neurotoxicant? Studies in PC12 cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 256(3), 281-289.
- Dohán, O., De la Vieja, A., Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., Ginter, C. S., and Carrasco, N. (2003). The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine reviews*, 24(1), 48-77.
- Doherty, B. T., Hammel, S. C., Daniels, J. L., Stapleton, H. M., and Hoffman, K. (2019). Organophosphate Esters: Are These Flame Retardants and Plasticizers Affecting Children's Health? *Current environmental health reports*, 6(4), 201-213.

- Doherty, B. T., Hoffman, K., Keil, A. P., Engel, S. M., Stapleton, H. M., Goldman, B. D., Olshan, A. F., and Daniels, J. L. (2019a). Prenatal exposure to organophosphate esters and behavioral development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study. *Neurotoxicology*, 73, 150-160.
- Doherty, B. T., Hoffman, K., Keil, A. P., Engel, S. M., Stapleton, H. M., Goldman, B. D., Olshan, A. F., and Daniels, J. L. (2019b). Prenatal exposure to organophosphate esters and cognitive development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study. *Environmental research*, 169, 33-40.
- Dong, A. Q., Lei, W. Q., Zhou, W. Q., Li, W. W., and Wang, J. H. (2025). Maternal exposure to tris (2-butoxyethyl) phosphate induces F0 female reproductive toxicity and offspring developmental toxicity in zebrafish. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 290, 117781.
- Dong, L., Wang, S., Qu, J., You, H., and Liu, D. (2021). New understanding of novel brominated flame retardants (NBFRs): Neuro(endocrine) toxicity. *Ecotoxicology and environmental safety*, 208, 111570.
- Doran, P. M. (2013). Chapter 11-Unit Operations. In *Bioprocess Engineering Principles*. (2nd Edition). USA: Academic Press, pp. 445-595.
- Driffield, M., Harmer, N., Bradley, E., Fernandes, A. R., Rose, M., Mortimer, D., and Dicks, P. (2008). Determination of brominated flame retardants in food by LC-MS/MS: diastereoisomer-specific hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 25(7), 895-903.
- Du, J., Li, H., Xu, S., Zhou, Q., Jin, M., and Tang, J. (2019). A review of organophosphorus flame retardants (OPFRs): occurrence, bioaccumulation, toxicity, and organism exposure. *Environmental science and pollution research international*, 26(22), 22126-22136.
- Dunnick, J. K., and Nyska, A. (2009). Characterization of liver toxicity in F344/N rats and B6C3F1 mice after exposure to a flame retardant containing lower molecular weight polybrominated diphenyl ethers. *Experimental and toxicologic pathology*, 61(1), 1-12.
- Edwards, C. M., Small, D., Bell, T., David-Drori, J., Hansen, C., Morris-Schaffer, K., Canale, C., Ng, J., and Markowski, V. P. (2020). Early postnatal decabromodiphenyl ether exposure reduces thyroid hormone and astrocyte density in the juvenile mouse dentate gyrus. *Physiology & behavior*, 216, 112798.
- EFSA Scientific Committee (2013). Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal*, 11(3), 3132.
- Egloff, C., Crump, D., Porter, E., Williams, K. L., Letcher, R. J., Gauthier, L. T., and Kennedy, S. W. (2014). Tris (2-butoxyethyl) phosphate and triethyl phosphate alter embryonic development, hepatic mRNA expression, thyroid hormone levels, and

- circulating bile acid concentrations in chicken embryos. *Toxicology and applied pharmacology*, 279(3), 303-310.
- El-Aneed, A., Cohen, A., and Banoub, J. (2009). Mass Spectrometry, Review of the Basics: Electrospray, MALDI, and Commonly Used Mass Analyzers. *Applied Spectroscopy Reviews*, 44(3), 210-230.
- Engel, S. M., Miodovnik, A., Canfield, R. L., Zhu, C., Silva, M. J., Calafat, A. M., and Wolff, M. S. (2010). Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environmental health perspectives*, 118(4), 565-571.
- Ernest, S. R., Wade, M. G., Lalancette, C., Ma, Y.-Q., Berger, R. G., Robaire, B., and Hales, B. F. (2012). Effects of chronic exposure to an environmentally relevant mixture of brominated flame retardants on the reproductive and thyroid system in adult male rats. *Toxicological sciences*, 127(2), 496-507.
- Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S. A., Kogut, K., Harley, K. G., Johnson, C., Trujillo, C., Sjödin, A., and Bradman, A. (2013). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 121(2), 257-262.
- Fardell P and Guillame E. (2010). 11 - Sampling and measurement of toxic fire effluent. In A. Stec and R. Hull (Eds.), *Fire Toxicity*, (1st Edition). UK: Woodhead Publishing, 385-423.
- Farhat, A., Buick, J. K., Williams, A., Yauk, C. L., O'Brien, J. M., Crump, D., Williams, K. L., Chiu, S., and Kennedy, S. W. (2014). Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate perturbs the expression of genes involved in immune response and lipid and steroid metabolism in chicken embryos. *Toxicology and applied pharmacology*, 275(2), 104-112.
- Farhat, A., Crump, D., Chiu, S., Williams, K. L., Letcher, R. J., Gauthier, L. T., and Kennedy, S. W. (2013). In Ovo effects of two organophosphate flame retardants--TCPP and TDCPP--on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos. *Toxicological sciences*, 134(1), 92-102.
- Fernie, K. J., Palace, V., Peters, L. E., Basu, N., Letcher, R. J., Karouna-Renier, N. K., Schultz, S. L., Lazarus, R. S., and Rattner, B. A. (2015). Investigating endocrine and physiological parameters of captive American kestrels exposed by diet to selected organophosphate flame retardants. *Environmental science & technology*, 49(12), 7448-7455.
- Foster, S. A., Kile, M. L., Hystad, P., Diamond, M. L., Jantunen, L. M., Mandhane, P. J., Moraes, T. J., Navaranjan, G., Scott, J. A., Simons, E., Subbarao, P., Takaro, T. K., Turvey, S. E., and Brook, J. R. (2024). Organophosphate ester flame retardants and plasticizers in house dust and mental health outcomes among Canadian mothers: A nested prospective cohort study in CHILD. *Environmental research*, 240, 117451.
- Fowler, C. H., Reuben, A., Stapleton, H. M., Hoffman, K., Herkert, N., Barakat, L., and Gaffrey, M. S. (2024). Children's exposure to chemical contaminants: Demographic disparities and associations with the developing basal ganglia. *Environmental research*, 263(Pt 1), 119990.

- Fu, J. J., Guo, Y. Y., Wang, M., Yang, L. H., Han, J., Lee, J. S., and Zhou, B. S. (2020). Bioconcentration of 2,4,6-tribromophenol (TBP) and thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 206, 111207.
- Gaffney, J. S. and Marley, N. A. (2018). Chapter Chemical Measurements and Instrumentation. *General Chemistry for Engineers*, (1st Edition), Hollanda: Elsevier, pp. 493-532.
- Gallardo-Ramos, J. A., Marín-Sáez, J., Sanchis, V., Gámiz-Gracia, L., García-Campaña, A. M., Hernández-Mesa, M., and Cano-Sancho, G. (2024). Simultaneous detection of mycotoxins and pesticides in human urine samples: A 24-h diet intervention study comparing conventional and organic diets in Spain. *Food and chemical toxicology*, 188, 114650.
- Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., and Galofré, J. C. (2014). The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(3), 923-931.
- Ge, J., Huang, D., Han, Z., Wang, X., Wang, X., and Wang, Z. (2019). Photochemical behavior of benzophenone sunscreens induced by nitrate in aquatic environments. *Water research*, 153, 178-186.
- Geng, X., Wei, Y., Geng, W., Zhang, T., Ding, T., Xu, J., He, H., Gao, X., and Zhai, J. (2023). BDE-209 disrupted the blood-testis barrier integrity by inhibiting estrogen receptor α signaling pathway in Sprague-Dawley rats. *Environmental science and pollution research international*, 30(16), 47349-47365.
- Germain, L., and Winn, L. M. (2024). The flame retardant triphenyl phosphate alters the epigenome of embryonic cells in an aquatic in vitro model. *Journal of Applied Toxicology*, 44(7), 965-977.
- Gilbert, M. E., O'Shaughnessy, K. L., and Axelstad, M. (2020). Regulation of Thyroid-disrupting Chemicals to Protect the Developing Brain. *Endocrinology*, 161(10).
- Giulivo, M., Lopez de Alda, M., Capri, E., and Barceló, D. (2016). Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental research*, 151, 251-264.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., and Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*, 36(6), E1-e150.
- Gravel, S., Lavoué, J., Bakhiyi, B., Lavoie, J., Roberge, B., Patry, L., Bouchard, M. F., Verner, M. A., Zayed, J., and Labrèche, F. (2020). Multi-exposures to suspected endocrine disruptors in electronic waste recycling workers: Associations with thyroid and reproductive hormones. *International journal of hygiene and environmental health*, 225, 113445.
- Guerra, P., Eljarrat, E., and Barceló, D. (2010). Simultaneous determination of hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A, and related compounds in sewage sludge and sediment samples from Ebro River basin (Spain). *Analytical and bioanalytical chemistry*, 397(7), 2817-2824.

- Guigueno, M. F., Head, J. A., Letcher, R. J., Karouna-Renier, N., Peters, L., Hanas, A. M., and Fernie, K. J. (2019). Early life exposure to triphenyl phosphate: Effects on thyroid function, growth, and resting metabolic rate of Japanese quail (*Coturnix japonica*) chicks. *Environmental pollution*, 253, 899-908.
- Guiochon, G. (2002). Preparative liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 965(1-2), 129-161.
- Gump, B. B., Yun, S., and Kannan, K. (2014). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure in children: possible associations with cardiovascular and psychological functions. *Environmental research*, 132, 244-250.
- Guo, J., Miao, W., Wu, C., Zhang, J., Qi, X., Yu, H., Chang, X., Zhang, Y., and Zhou, Z. (2020). Umbilical cord serum PBDE concentrations and child adiposity measures at 7 years. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 203, 111009.
- Guo, L. C., Xiao, J., Zhang, Y., Yu, S., Lin, H., Su, G., Liu, T., Li, X., Lv, S., Rutherford, S., and Ma, W. (2018). Association between serum polybrominated diphenyl ethers, new flame retardants and thyroid hormone levels for school students near a petrochemical complex, South China. *Chemosphere*, 202, 476-482.
- Gupta, R., Singh, M. K., Rangappa, S. M., Siengchin, S., Dhakal, H. N., and Zafar, S. (2024). Recent progress in additive inorganic flame retardants polymer composites: Degradation mechanisms, modeling and applications. *Heliyon*, 10(21), e39662.
- Hamers, T., Kamstra, J. H., Sonneveld, E., Murk, A. J., Kester, M. H., Andersson, P. L., Legler, J., and Brouwer, A. (2006). In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological sciences*, 92(1), 157-173.
- Hampl, R., Kubátová, J., and Stárka, L. (2016). Steroids and endocrine disruptors--History, recent state of art and open questions. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 155(Pt B), 217-223.
- Han, Z., Li, Y., Zhang, S., Song, N., Xu, H., Dang, Y., Liu, C., Giesy, J. P., and Yu, H. (2017). Prenatal transfer of decabromodiphenyl ether (BDE-209) results in disruption of the thyroid system and developmental toxicity in zebrafish offspring. *Aquatic toxicology*, 190, 46-52.
- Hao, Y., Xiong, S., Wang, P., Yang, R., Pei, Z., Li, Y., Zhang, Q., and Jiang, G. (2022). Novel brominated and organophosphate flame retardants in the atmosphere of Fildes Peninsula, West Antarctica: Continuous observations from 2011 to 2020. *Journal of hazardous materials*, 440, 129776.
- He, C., English, K., Baduel, C., Thai, P., Jagals, P., Ware, R. S., Li, Y., Wang, X., Sly, P. D., and Mueller, J. F. (2018). Concentrations of organophosphate flame retardants and plasticizers in urine from young children in Queensland, Australia and associations with environmental and behavioural factors. *Environmental research*, 164, 262-270.
- He, J., Xu, J., Zheng, M., Pan, K., Yang, L., Ma, L., Wang, C., and Yu, J. (2024). Thyroid dysfunction caused by exposure to environmental endocrine disruptors and the underlying mechanism: A review. *Chemico-biological interactions*, 391, 110909.

- He, Y., Peng, L., Zhang, W., Liu, C., Yang, Q., Zheng, S., Bao, M., Huang, Y., and Wu, K. (2018). Adipose tissue levels of polybrominated diphenyl ethers and breast cancer risk in Chinese women: A case-control study. *Environmental research*, 167, 160-168.
- Hendriks, H. S., Meijer, M., Muilwijk, M., van den Berg, M., and Westerink, R. H. (2014). A comparison of the in vitro cyto- and neurotoxicity of brominated and halogen-free flame retardants: prioritization in search for safe(r) alternatives. *Archives of toxicology*, 88(4), 857-869.
- Herbstman, J. B., Sjödin, A., Kurzon, M., Lederman, S. A., Jones, R. S., Rauh, V., Needham, L. L., Tang, D., Niedzwiecki, M., Wang, R. Y., and Perera, F. (2010). Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental health perspectives*, 118(5), 712-719.
- Hill, K. L., Hamers, T., Kamstra, J. H., Willmore, W. G., and Letcher, R. J. (2018). Organophosphate triesters and selected metabolites enhance binding of thyroxine to human transthyretin in vitro. *Toxicology letters*, 285, 87-93.
- Ho, C. S., Lam, C. W., Chan, M. H., Cheung, R. C., Law, L. K., Lit, L. C., Ng, K. F., Suen, M. W., and Tai, H. L. (2003). Electrospray ionisation mass spectrometry: principles and clinical applications. *The Clinical biochemist. Reviews*, 24(1), 3-12.
- Ho, K. L., Yuen, K. K., Yau, M. S., Murphy, M. B., Wan, Y., Fong, B. M., Tam, S., Giesy, J. P., Leung, K. S., and Lam, M. H. (2017). Glucuronide and sulfate conjugates of tetrabromobisphenol A (TBBPA): Chemical synthesis and correlation between their urinary levels and plasma TBBPA content in voluntary human donors. *Environment international*, 98, 46-53.
- Hoang, M. T. T., Anh, H. Q., Kadokami, K., Duong, H. T., Hoang, H. M., Van Nguyen, T., Takahashi, S., Le, G. T., and Trinh, H. T. (2021). Contamination status, emission sources, and human health risk of brominated flame retardants in urban indoor dust from Hanoi, Vietnam: the replacement of legacy polybrominated diphenyl ether mixtures by alternative formulations. *Environmental science and pollution research international*, 28(32), 43885-43896.
- Hoffman, K., Lorenzo, A., Butt, C. M., Hammel, S. C., Henderson, B. B., Roman, S. A., Scheri, R. P., Stapleton, H. M., and Sosa, J. A. (2017). Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Environment international*, 107, 235-242.
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., and Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(2), 489-499.
- Holmes, A. K., Koller, K. R., Kieszak, S. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Sacco, F. D., Varner, D. W., Lanier, A. P., and Rubin, C. H. (2014). Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *International journal of circumpolar health*, 73(1), 25760.

- Hong, Z., Wang, Y., Chen, X., Wu, Y., Qiu, Y., Deng, X., Chen, M., Wang, C., Li, Y., and Qiu, C. (2024). Triphenyl phosphate (TPP) exposure promotes proliferation and migration capabilities of gastric cancer cells: Insights from gene expression and pathway analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 281, 116618.
- Hou, R., Lin, L., Li, H., Liu, S., Xu, X., Xu, Y., Jin, X., Yuan, Y., and Wang, Z. (2021). Occurrence, bioaccumulation, fate, and risk assessment of novel brominated flame retardants (NBFRs) in aquatic environments - A critical review. *Water research*, 198, 117168.
- Hou, R., Xu, Y., and Wang, Z. (2016). Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research. *Chemosphere*, 153, 78-90.
- Hu, C. W., Chao, M. R., and Sie, C. H. (2010). Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free radical biology and medicine*, 48(1), 89-97.
- Hu, L., Zhou, B., Li, Y., Song, L., Wang, J., Yu, M., Li, X., Liu, L., Kou, J., Wang, Y., Hu, X., and Mei, S. (2023). Independent and combined effects of exposure to organophosphate esters on thyroid hormones in children and adolescents. *Environmental geochemistry and health*, 45(6), 3833-3846.
- Huang, Y. S., Shi, H. Z., Huang, X., Pan, Y. M., Wang, Y. C., Gao, Z. J., Jiang, P. Y., and Yang, W. Y. (2024). Urinary Concentrations of Organophosphate Flame-Retardant Metabolites in the US Population. *JAMA network open*, 7(9), e2435484.
- İnternet: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (Nisan, 2025). tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Web: <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar-ve-kitaplar> adresinden 20.05.2025 tarihinde alınmıştır.
- İnternet: US EPA. (2002). Environmental engineering and endocrine disrupting chemicals, science inventory. Web: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_Report.cfm?Lab=NRML&dirEntryId=65320 adresinden 18.05.2025 tarihinde alınmıştır.
- İnternet: World Health Organisation. (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. Web: <https://www.who.int/publications/i/item/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals> adresinden 18.05.2025 tarihinde alınmıştır.
- Jeddy, Z., Hartman, T. J., Taylor, E. V., Poteete, C., and Kordas, K. (2017). Prenatal concentrations of Perfluoroalkyl substances and early communication development in British girls. *Early human development*, 109, 15-20.
- Ji, H., Liang, H., Wang, Z., Miao, M., Wang, X., Zhang, X., Wen, S., Chen, A., Sun, X., and Yuan, W. (2019). Associations of prenatal exposures to low levels of Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) with thyroid hormones in cord plasma and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years. *Environment international*, 131, 105010.
- Jiang, L., Yang, J., Yang, H., Kong, L., Ma, H., Zhu, Y., Zhao, X., Yang, T., and Liu, W. (2024). Advanced understanding of the polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): Insights from total environment to intoxication. *Toxicology*, 509, 153959.

- Jin, Y., Wang, J., Xu, H., Wang, C., Hu, Q., Hayat, K., Qian, M., Liu, W. (2024). Ecological and human health risk of aryl-phosphate flame retardants (APFRs): Sources, distribution, and toxicity. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 54(15), 1117-1137.
- Jing, L., Sun, Y., Wang, Y., Liang, B., Chen, T., Zheng, D., Zhao, X., Zhou, X., Sun, Z., and Shi, Z. (2019). Cardiovascular toxicity of decabrominated diphenyl ethers (BDE-209) and decabromodiphenyl ethane (DBDPE) in rats. *Chemosphere*, 223, 675-685.
- Johnson, P. I., Stapleton, H. M., Mukherjee, B., Hauser, R., and Meeker, J. D. (2013). Associations between brominated flame retardants in house dust and hormone levels in men. *The Science of the total environment*, 445-446, 177-184.
- Ju, J., Wu, X., Mao, W., Zhang, C., Ge, W., Wang, Y., Ma, S., and Zhu, Y. (2023). The growth toxicity and neurotoxicity mechanism of waterborne TBOEP to nematodes: Insights from transcriptomic and metabolomic profiles. *Aquatic toxicology*, 256, 106401.
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., and Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(1), 241-258.
- Kakimoto, K., Akutsu, K., Konishi, Y., and Tanaka, Y. (2008). Time trend of hexabromocyclododecane in the breast milk of Japanese women. *Chemosphere*, 71(6), 1110-1114.
- Kaplan, O. (2017). *Assit ayırıcı tanısında assit metabolom tayini için sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi yöntemi geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 11-19.
- Karakukcu, C., Kocer, D., Uzen, V., and Saracoglu, H. (2024). Creatinine normalization approach to diluted urine samples screened by LC-MS/MS method. *International Journal of Medical Biochemistry*, 7(2), 95-100.
- Kataria, A., Trasande, L., and Trachtman, H. (2015). The effects of environmental chemicals on renal function. *Nature reviews. Nephrology*, 11(10), 610-625.
- Khalil, A., Cevik, S. E., Hung, S., Kolla, S., Roy, M. A., and Suvorov, A. (2018). Developmental Exposure to 2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl Ether Permanently Alters Blood-Liver Balance of Lipids in Male Mice. *Frontiers in endocrinology*, 9, 548.
- Kiess, W., Häussler, G., and Vogel, M. (2021). Endocrine-disrupting chemicals and child health. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 35(5), 101516.
- Killilea, D. W., Chow, D., Xiao, S. Q., Li, C., and Stoller, M. L. (2017). Flame retardant tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate (TDCPP) toxicity is attenuated by N-acetylcysteine in human kidney cells. *Toxicology reports*, 4, 260-264.
- Kim, H., Kim, J. S., and Jeong, W. (2021). Study on the Flame Retardancy and Hazard Evaluation of Poly(acrylonitrile-co-vinylidene chloride) Fibers by the Addition of Antimony-Based Flame Retardants. *Polymers*, 14(1), 42.

- Kim, J. S., Klösener, J., Flor, S., Peters, T. M., Ludewig, G., Thorne, P. S., Robertson, L. W., and Luthe, G. (2014). Toxicity assessment of air-delivered particle-bound polybrominated diphenyl ethers. *Toxicology*, 317, 31-39.
- Kim, S., Eom, S., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Park, J., Kim, S., Choi, K., and Eun, S. H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *The Science of the total environment*, 624, 377-384.
- Kim, S., Jung, J., Lee, I., Jung, D., Youn, H., and Choi, K. (2015). Thyroid disruption by triphenyl phosphate, an organophosphate flame retardant, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae, and in GH3 and FRTL-5 cell lines. *Aquatic toxicology*, 160, 188-196.
- Kim, U.-J., and Oh, J.-E. (2014). Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane flame retardants in infant-mother paired serum samples, and their relationships with thyroid hormones and environmental factors. *Environmental Pollution*, 184, 193-200.
- Kitamura, S., Jinno, N., Ohta, S., Kuroki, H., and Fujimoto, N. (2002). Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochemical and biophysical research communications*, 293(1), 554-559.
- Klubo-Gwiedzinska, J., and Wartofsky, L. (2022). Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish archives of internal medicine*, 132(3), 16222.
- Koç Morgil, G. (2023). *Elektronik Sigara Kullanan Bireylerde DNA Hasarının DNA katım (Adduct) Ürünleri Yardımıyla Belirlenmesi*. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 46-48.
- Koch, C., Schmidt-Kötters, T., Rupp, R., and Sures, B. (2015). Review of hexabromocyclododecane (HBCD) with a focus on legislation and recent publications concerning toxicokinetics and -dynamics. *Environmental pollution*, 199, 26-34.
- Koike, E., Yanagisawa, R., Takigami, H., and Takano, H. (2014). Penta- and octa-bromodiphenyl ethers promote proinflammatory protein expression in human bronchial epithelial cells in vitro. *Toxicology in vitro*, 28(2), 327-333.
- Kuiper, J. R., Vuong, A. M., Lanphear, B. P., Calafat, A. M., Ospina, M., Cecil, K. M., Xu, Y., Yolton, K., Kalkwarf, H. J., Braun, J. M., Chen, A., and Buckley, J. P. (2022). Early life organophosphate ester exposures and bone health at age 12 years: The Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) Study. *The Science of the total environment*, 851(Pt 2), 158246.
- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A., and Tiwari, R. (2020). Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in public health*, 8, 553850.

- Kurt-Karakus, P., Alegria, H., Birgul, A., Gungormus, E., and Jantunen, L. (2018). Organophosphate ester (OPEs) flame retardants and plasticizers in air and soil from a highly industrialized city in Turkey. *The Science of the total environment*, 625, 555-565.
- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Coglian, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., and Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(1), 45-57.
- Lam, J., Lanphear, B. P., Bellinger, D., Axelrad, D. A., McPartland, J., Sutton, P., Davidson, L., Daniels, N., Sen, S., and Woodruff, T. J. (2017). Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental health perspectives*, 125(8), 086001.
- Lan, Y., Gao, X., Xu, H., and Li, M. (2024). 20 years of polybrominated diphenyl ethers on toxicity assessments. *Water research*, 249, 121007.
- Langer, S., Fredricsson, M., Weschler, C. J., Bekö, G., Strandberg, B., Remberger, M., Toftum, J., and Clausen, G. (2016). Organophosphate esters in dust samples collected from Danish homes and daycare centers. *Chemosphere*, 154, 559-566.
- Latronico, S., Giordano, M. E., Urso, E., Lionetto, M. G., and Schettino, T. (2018). Effect of the flame retardant tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) on Na(+)-K(+)-ATPase and Cl(-) transport in HeLa cells. *Toxicology mechanisms and methods*, 28(8), 599-606.
- Laurberg, P., Cerqueira, C., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., Perrild, H., Andersen, S., Pedersen, I. B., and Carlé, A. (2010). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 24(1), 13-27.
- Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., and Appetecchia, M. (2019). Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Frontiers in endocrinology*, 10, 178.
- Law, K., Palace, V. P., Halldorson, T., Danell, R., Wautier, K., Evans, B., Alae, M., Marvin, C., and Tomy, G. T. (2006). Dietary accumulation of hexabromocyclododecane diastereoisomers in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) I: bioaccumulation parameters and evidence of bioisomerization. *Environmental toxicology and chemistry*, 25(7), 1757-1761.
- Lee, J. S., Kawai, Y. K., Morita, Y., Covaci, A., and Kubota, A. (2022). Estrogenic and growth inhibitory responses to organophosphorus flame retardant metabolites in zebrafish embryos. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*, 256, 109321.
- Lépine, M., and Verreault, J. (2022). Biotransformation of Dec-604 and potential effect on thyroid deiodinase activity in highly flame retardant-exposed gulls. *Environmental research*, 215(Pt 1), 114268.

- Li, F., Xie, Q., Li, X., Li, N., Chi, P., Chen, J., Wang, Z., and Hao, C. (2010). Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor- β : in vitro and in silico investigations. *Environmental health perspectives*, 118(5), 602-606.
- Li, J., Dai, L., Feng, Y., Cao, Z., Ding, Y., Xu, H., Xu, A., and Du, H. (2024). Multigenerational effects and mutagenicity of three flame retardants on germ cells in *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 269, 115815.
- Li, J., Zhao, L., Letcher, R. J., Zhang, Y., Jian, K., Zhang, J., and Su, G. (2019). A review on organophosphate Ester (OPE) flame retardants and plasticizers in foodstuffs: Levels, distribution, human dietary exposure, and future directions. *Environment international*, 127, 35-51.
- Li, M., Gong, X., Tan, Q., Xie, Y., Tong, Y., Ma, J., Wang, D., Ai, L., and Gong, Z. (2024). A review of occurrence, bioaccumulation, and fate of novel brominated flame retardants in aquatic environments: A comparison with legacy brominated flame retardants. *The Science of the total environment*, 939, 173224.
- Li, M., Zeng, Y., Ge, L., Gong, J., Weng, C., Yang, C., Yang, J., Fang, Y., Li, Q., Zou, T., and Xu, H. (2022). Evaluation of the influences of low dose polybrominated diphenyl ethers exposure on human early retinal development. *Environment international*, 163, 107187.
- Li, R., Zhou, P., Guo, Y., Lee, J. S., and Zhou, B. (2017). Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate-induced apoptotic signaling pathways in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neurotoxicology*, 58, 1-10.
- Li, X., Ma, J., Fang, D., Shi, T., and Gong, Y. (2020). Organophosphate Flame Retardants in Soils of Zhejiang Province, China: Levels, Distribution, Sources, and Exposure Risks. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 78(2), 206-215.
- Li, Y., Fu, Y., Hu, K., Zhang, Y., Chen, J., Zhang, S., Zhang, B., and Liu, Y. (2020). Positive correlation between human exposure to organophosphate esters and gastrointestinal cancer in patients from Wuhan, China. *Ecotoxicology and environmental safety*, 196, 110548.
- Li, Y., Fu, Y., Liao, X., Yi, P., Liu, P., Chen, J., Shen, C., and Liu, Y. (2025). Effects of organophosphate esters on thyroid function during pregnancy: Risk of endocrine disruptors during early- and mid-pregnancy. *Journal of environmental management*, 377, 124570.
- Li, Y., Zhou, Q., Wang, Y., and Xie, X. (2011). Fate of tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane brominated flame retardants in soil and uptake by plants. *Chemosphere*, 82(2), 204-209.
- Lian, H., Li, J., Miao, M., Chen, Y., Liang, H., Chen, J., Luan, M., Yuan, W., Liu, Y., and Wang, Z. (2025). Associations of gestational exposure to organophosphate esters with thyroid hormones in cord plasma and the safety threshold of exposure in pregnant women. *Environmental research*, 267, 120639.

- Liao, Y., Wang, Y., Lin, Y., Xiao, Y., Mohan, M., Jaman, R., Dong, H., Zhu, J., Li, X., Zhang, C., Chen, G., and Zhou, J. (2024). Molecular mechanisms of tetrabromobisphenol A (TBBPA) toxicity: Insights from various biological systems. *Ecotoxicology and environmental safety*, 288, 117418.
- Lim, Y. H., Bae, S., Kim, B. N., Shin, C. H., Lee, Y. A., Kim, J. I., and Hong, Y. C. (2017). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and social impairment in 4-year-old children. *Environmental health*, 16(1), 79.
- Lin, J., Yan, F., Liu, L., Liao, G., Xu, Y., Liu, Q., Wu, M., Guo, H., Zhi, B., Guo, L., and Liu, X. (2025). Exposure to triphenyl phosphate during pregnancy: The role of gut-bile acids-liver axis on lipid metabolism in male offspring. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 290, 117554.
- Lin, Y., Lin, R., Wang, W., Xie, M., Li, Y., and Zhang, Q. (2024). Association between urinary organophosphate ester metabolite exposure and thyroid disease risk among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1329247.
- Linares, V., Bellés, M., and Domingo, J. L. (2015). Human exposure to PBDE and critical evaluation of health hazards. *Archives of toxicology*, 89(3), 335-356.
- Lipscomb, S. T., McClelland, M. M., MacDonald, M., Cardenas, A., Anderson, K. A., and Kile, M. L. (2017). Cross-sectional study of social behaviors in preschool children and exposure to flame retardants. *Environmental health*, 16(1), 23.
- Liu, L. Y., Salamova, A., He, K., and Hites, R. A. (2015). Analysis of polybrominated diphenyl ethers and emerging halogenated and organophosphate flame retardants in human hair and nails. *Journal of chromatography. A*, 1406, 251-257.
- Liu, W., Luo, D., Xia, W., Tao, Y., Wang, L., Yu, M., Hu, L., Zhou, A., Covaci, A., Lin, C., Xu, S., Mei, S., and Li, Y. (2021). Prenatal exposure to halogenated, aryl, and alkyl organophosphate esters and child neurodevelopment at two years of age. *Journal of hazardous materials*, 408, 124856.
- Liu, X., Ji, K., and Choi, K. (2012). Endocrine disruption potentials of organophosphate flame retardants and related mechanisms in H295R and MVLN cell lines and in zebrafish. *Aquatic toxicology*, 114-115, 173-181.
- Liu, X., Ji, K., Jo, A., Moon, H. B., and Choi, K. (2013). Effects of TDCPP or TPP on gene transcriptions and hormones of HPG axis, and their consequences on reproduction in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic toxicology*, 134-135, 104-111.
- Liu, Y., Li, Y., Dong, S., Han, L., Guo, R., Fu, Y., Zhang, S., and Chen, J. (2021). The risk and impact of organophosphate esters on the development of female-specific cancers: Comparative analysis of patients with benign and malignant tumors. *Journal of hazardous materials*, 404, 124020.
- Lopez-Rodriguez, D., Franssen, D., Bakker, J., Lomniczi, A., and Parent, A. S. (2021). Cellular and molecular features of EDC exposure: consequences for the GnRH network. *Nature reviews. Endocrinology* 17(2), 83-96.

- Lubrano, C., Genovesi, G., Specchia, P., Costantini, D., Mariani, S., Petrangeli, E., Lenzi, A., and Gnessi, L. (2013). Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013(1), 640673.
- Lueth, A. J., Bommarito, P. A., Stevens, D. R., Welch, B. M., Cantonwine, D. E., Ospina, M., Calafat, A. M., Meeker, J. D., McElrath, T. F., and Ferguson, K. K. (2024). Exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers and associations with preeclampsia and blood pressure in pregnancy. *Environmental research*, 262, 119910.
- Luo, D., Liu, W., Wu, W., Tao, Y., Hu, L., Wang, L., Yu, M., Zhou, A., Covaci, A., Xia, W., Xu, S., Li, Y., and Mei, S. (2021). Trimester-specific effects of maternal exposure to organophosphate flame retardants on offspring size at birth: A prospective cohort study in China. *Journal of Hazardous Materials*, 406, 124754.
- Luo, K., Zhang, R., Aimuzi, R., Wang, Y., Nian, M., and Zhang, J. (2020). Exposure to Organophosphate esters and metabolic syndrome in adults. *Environment international*, 143, 105941.
- Ma, J., Qin, C., Yan, J., Wang, C., Liu, Y., Wang, Z., Li, Z., and Gao, Y. (2025). Analysis of potential human accumulation differences and mechanisms of environmental new flame retardants: Based on in vitro experiments and theoretical calculations. *The Science of the total environment*, 963, 178542.
- Macedo, S., Teixeira, E., Gaspar, T. B., Boaventura, P., Soares, M. A., Miranda-Alves, L., and Soares, P. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and endocrine neoplasia: A forty-year systematic review. *Environmental research*, 218, 114869.
- Makey, C. M., McClean, M. D., Braverman, L. E., Pearce, E. N., He, X. M., Sjödin, A., Weinberg, J. M., and Webster, T. F. (2016). Polybrominated diphenyl ether exposure and thyroid function tests in North American adults. *Environmental health perspectives*, 124(4), 420-425.
- Malkoske, T., Tang, Y., Xu, W., Yu, S., and Wang, H. (2016). A review of the environmental distribution, fate, and control of tetrabromobisphenol A released from sources. . *The Science of the total environment*, 569-570, 1608-1617.
- Martinez-Arguelles, D. B., and Papadopoulos, V. (2015). Mechanisms mediating environmental chemical-induced endocrine disruption in the adrenal gland. *Frontiers in endocrinology*, 6, 29.
- Martínez-Montoro, J. I., Doulatram-Gamgaram, V. K., Oliveira, G., Valdés, S., and Fernández-García, J. C. (2023). Management of thyroid dysfunction and thyroid nodules in the ageing patient. *European journal of internal medicine*, 116, 16-26.
- Martín-Pozo, L., Gómez-Regalado, M. D. C., Moscoso-Ruiz, I., and Zafra-Gómez, A. (2021). Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. *Talanta*, 234, 122642.
- McGrath, T. J., Ball, A. S., and Clarke, B. O. (2017). Critical review of soil contamination by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and novel brominated flame retardants

- (NBFRs); concentrations, sources and congener profiles. *Environmental pollution*, 230, 741-757.
- Meeker, J. D., and Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environmental health perspectives*, 119(10), 1396-1402.
- Meeker, J. D., and Stapleton, H. M. (2010). House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental health perspectives*, 118(3), 318-323.
- Mendy, A., Percy, Z., Braun, J. M., Lanphear, B., La Guardia, M. J., Hale, R. C., Yolton, K., and Chen, A. (2024). Prenatal exposure to replacement flame retardants and organophosphate esters and childhood adverse respiratory outcomes. *Environmental research*, 240(Pt 2), 117523.
- Mendy, A., Percy, Z., Braun, J. M., Lanphear, B., La Guardia, M. J., C Hale, R., Yolton, K., and Chen, A. (2025). Prenatal and postnatal exposure to organophosphate esters and replacement flame retardant mixtures and childhood respiratory outcomes. *Environmental research*, 266, 120514.
- Miao, B., Yakubu, S., Zhu, Q., Issaka, E., Zhang, Y., and Adams, M. (2023). A Review on Tetrabromobisphenol A: Human Biomonitoring, Toxicity, Detection and Treatment in the Environment. *Molecules*, 28(6), 2505.
- Mitchell, C. A., Dasgupta, S., Zhang, S., Stapleton, H. M., and Volz, D. C. (2018). Disruption of Nuclear Receptor Signaling Alters Triphenyl Phosphate-Induced Cardiotoxicity in Zebrafish Embryos. *Toxicological sciences*, 163(1), 307-318.
- Mnif, W., Hassine, A. I., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., and Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International journal of environmental research and public health*, 8(6), 2265-2303.
- Möller, A., Sturm, R., Xie, Z., Cai, M., He, J., and Ebinghaus, R. (2012). Organophosphorus flame retardants and plasticizers in airborne particles over the Northern Pacific and Indian Ocean toward the Polar Regions: evidence for global occurrence. *Environmental science & technology*, 46(6), 3127-3134.
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *Comptes rendus biologies*, 340(9-10), 403-405.
- Montalbano, A. M., Albano, G. D., Anzalone, G., Moscato, M., Gagliardo, R., Di Sano, C., Bonanno, A., Ruggieri, S., Cibella, F., and Profita, M. (2020). Cytotoxic and genotoxic effects of the flame retardants (PBDE-47, PBDE-99 and PBDE-209) in human bronchial epithelial cells. *Chemosphere*, 245, 125600.
- Moser, V. C., Phillips, P. M., Hedge, J. M., and McDaniel, K. L. (2015). Neurotoxicological and thyroid evaluations of rats developmentally exposed to tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate (TDCIPP) and tris(2-chloro-2-ethyl)phosphate (TCEP). *Neurotoxicology and teratology*, 52(Pt B), 236-247.

- Mughal, B. B., Fini, J. B., and Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine connections*, 7(4), R160-r186.
- Nadal, M., and Domingo, J. L. (2013). Sources of human exposure. *Effects of persistent and bioactive organic pollutants on human health*, 8-25.
- Ni, H. G., and Zeng, H. (2013). HBCD and TBBPA in particulate phase of indoor air in Shenzhen, China. *The Science of the total environment*, 458-460, 15-19.
- Noyes, P. D., Haggard, D. E., Gonnerman, G. D., and Tanguay, R. L. (2015). Advanced morphological - behavioral test platform reveals neurodevelopmental defects in embryonic zebrafish exposed to comprehensive suite of halogenated and organophosphate flame retardants. *Toxicological sciences*, 145(1), 177-195.
- Nyström, H. F., Jansson, S., and Berg, G. (2013). Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clinical endocrinology*, 78(5), 768-776.
- Olagoke, O. M., Oluseyi, T. O., Njoku, K. L., Harrad, S., and Abdallah, M. A.-E. (2024). Human biomonitoring of novel brominated flame retardants: A review on invasive and non-invasive biomarkers. *Emerging Contaminants*, 100378.
- Ozkemahli, G., Erkekoglu, P., Ercan, A., Zeybek, N. D., Yersal, N., and Kocer-Gumusel, B. (2023). Effects of single or combined exposure to bisphenol A and mono(2-ethylhexyl)phthalate on oxidant/antioxidant status, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis in HepG2 cell line. *Environmental science and pollution research international*, 30(5), 12189-12206.
- Pan, J., Liu, P., Yu, X., Zhang, Z., and Liu, J. (2023). The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1324993.
- Pan, M., Chen, W., Dai, J., Shu, Z., Xue, H., Xu, J., and Ou, H. (2022). Research on preparation and flame retardancy of melamine-modified flame retardant loofah composites. *Journal of Industrial Textiles*, 52, 15280837221113361.
- Park, H. R., Elkin, E. R., Castillo-Castrejon, M., and Loch-Caruso, R. (2020). Brominated diphenyl ether-47 differentially regulates cellular migration and invasion in a human first trimester trophoblast cell line. *Reproductive toxicology*, 93, 191-198.
- Patisaul, H. B. (2021). Reproductive toxicology: Endocrine disruption and reproductive disorders: impacts on sexually dimorphic neuroendocrine pathways. *Reproduction*, 162(5), F111-f130.
- Patrick, L. (2009). Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Alternative medicine review*, 14(4), 326-346.
- Petranović Ovčariček, P., Görges, R., and Giovanella, L. (2024). Autoimmune Thyroid Diseases. *Seminars in nuclear medicine*, 54(2), 219-236.

- Pilarska, A. A., Klapiszewski, Ł., and Jesionowski, T. (2017). Recent development in the synthesis, modification and application of Mg (OH) 2 and MgO: A review. *Powder Technology*, 319, 373-407.
- Piperopoulos, E., Mastronardo, E., Fazio, M., Lanza, M., Galvagno, S., and Milone, C. (2018). Synthetic strategies for the enhancement of Mg (OH) 2 thermochemical performances as heat storage material. *Energy Procedia*, 155, 269-279.
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C., and Mantzoros, C. S. (2012). The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Current molecular medicine*, 12(1), 68-82.
- Preston, E. V., McClean, M. D., Claus Henn, B., Stapleton, H. M., Braverman, L. E., Pearce, E. N., Makey, C. M., and Webster, T. F. (2017). Associations between urinary diphenyl phosphate and thyroid function. *Environment international*, 101, 158-164.
- Qi, C., Yu, G., Zhong, M., Peng, G., Huang, J., and Wang, B. (2019). Organophosphate flame retardants in leachates from six municipal landfills across China. *Chemosphere*, 218, 836-844.
- Qian, B., Zheng, Z. X., Yang, L., Wang, C. Q., Lin, Y. C., and Lin, Z. N. (2023). Prenatal exposure to phthalates and polybrominated diphenyl ethers on neonatal health: A birth cohort study in Guangxi, China. *Environmental research*, 216, 114571.
- Qiu, H., Gao, H., Yu, F., Xiao, B., Li, X., Cai, B., Ge, L., Lu, Y., Wan, Z., Wang, Y., Xia, T., Wang, A., and Zhang, S. (2022). Perinatal exposure to low-level PBDE-47 programs gut microbiota, host metabolism and neurobehavior in adult rats: An integrated analysis. *The Science of the total environment*, 825, 154150.
- Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., and Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity reviews*, 19(10), 102649.
- Ramesh, M., Angitha, S., Haritha, S., Poopal, R. K., Ren, Z., and Umamaheswari, S. (2020). Organophosphorus flame retardant induced hepatotoxicity and brain AChE inhibition on zebrafish (*Danio rerio*). *Neurotoxicology and teratology*, 82, 106919.
- Rawn, D. F., Gaertner, D. W., Weber, D., Curran, I. H., Cooke, G. M., and Goodyer, C. G. (2014). Hexabromocyclododecane concentrations in Canadian human fetal liver and placental tissues. *The Science of the total environment*, 468-469, 622-629.
- Ren, X., Cao, L., Yang, Y., Wan, B., Wang, S., and Guo, L. (2016). In vitro assessment of thyroid hormone receptor activity of four organophosphate esters. *Journal of environmental sciences (China)*, 45, 185-190.
- Ren, X., Wang, W., Zhao, X., Ren, B., and Chang, L. (2019). Parental exposure to tris (1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate results in thyroid endocrine disruption and inhibition of growth in zebrafish offspring. *Aquatic toxicology*, 209, 132-141.

- Renzelli, V., Gallo, M., Morviducci, L., Marino, G., Ragni, A., Tuveri, E., Faggiano, A., Mazzilli, R., Natalicchio, A., Zatelli, M. C., Montagnani, M., Fogli, S., Giuffrida, D., Argentiero, A., Danesi, R., D'Oronzo, S., Gori, S., Franchina, T., Russo, A., Monami, M., Sciacca, L., Cinieri, S., Colao, A., Avogaro, A., Di Cianni, G., Giorgino, F., Silvestris N., Zatelli, M. C. (2023). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and human health: effects on metabolism, diabetes and cancer. *Cancers*, 15(17), 4237.
- Requena, B. F., Gonzalez-Riano, C., and Barbas, C. (2024). Addressing the untargeted lipidomics challenge in urine samples: Comparative study of extraction methods by UHPLC-ESI-QTOF-MS. *Analytica Chimica Acta*, 1299, 342433.
- Richardson, S. D., and Kimura, S. Y. (2017). Emerging environmental contaminants: Challenges facing our next generation and potential engineering solutions. *Environmental Technology & Innovation*, 8, 40-56.
- Romano, M. E., Webster, G. M., Vuong, A. M., Thomas Zoeller, R., Chen, A., Hoofnagle, A. N., Calafat, A. M., Karagas, M. R., Yolton, K., Lanphear, B. P., and Braun, J. M. (2015). Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environmental research*, 138, 453-460.
- Roosens, L., Abdallah, M. A., Harrad, S., Neels, H., and Covaci, A. (2009). Exposure to hexabromocyclododecanes (HBCDs) via dust ingestion, but not diet, correlates with concentrations in human serum: preliminary results. *Environmental health perspectives*, 117(11), 1707-1712.
- Roosens, L., D'Hollander, W., Bervoets, L., Reynders, H., Van Campenhout, K., Cornelis, C., Van Den Heuvel, R., Koppen, G., and Covaci, A. (2010). Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environmental pollution*, 158(8), 2546-2552.
- Rosenmai, A. K., Winge, S. B., Möller, M., Lundqvist, J., Wedebye, E. B., Nikolov, N. G., Lilith Johansson, H. K., and Vinggaard, A. M. (2021). Organophosphate ester flame retardants have antiandrogenic potential and affect other endocrine related endpoints in vitro and in silico. *Chemosphere*, 263, 127703.
- Sabatino, L., Vassalle, C., Del Seppia, C., and Iervasi, G. (2021). Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinology and metabolism*, 36(5), 952-964.
- Saquib, Q., Al-Salem, A. M., Siddiqui, M. A., Ansari, S. M., Zhang, X., and Al-Khedhairi, A. A. (2022). Organophosphorus Flame Retardant TDCPP Displays Genotoxic and Carcinogenic Risks in Human Liver Cells. *Cells*, 11(2), 195.
- Saquib, Q., Siddiqui, M. A., Ahmed, J., Al-Salim, A., Ansari, S. M., Faisal, M., Al-Khedhairi, A. A., Musarrat, J., AlWathnani, H. A., Alatar, A. A., and Al-Arifi, S. A. (2016). Hazards of low dose flame-retardants (BDE-47 and BDE-32): Influence on transcriptome regulation and cell death in human liver cells. *Journal of hazardous materials*, 308, 37-49.
- Sargis, R. M. (2015). Metabolic disruption in context: Clinical avenues for synergistic perturbations in energy homeostasis by endocrine disrupting chemicals. *Endocrine disruptors*, 3(1), e1080788.

- Schackmuth, M., and Kerrigan, S. (2024). Identification of fentanyl analogs and potential biomarkers in urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and liquid chromatography-quadrupole/time of flight mass spectrometry (LC-Q/TOF-MS). *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1247, 124303.
- Schantz, S. L., and Widholm, J. J. (2001). Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. *Environmental health perspectives*, 109(12), 1197-1206.
- Schechter, A., Johnson-Welch, S., Tung, K. C., Harris, T. R., Päpke, O., and Rosen, R. (2007). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in livers of U.S. human fetuses and newborns. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 70(1), 1-6.
- Schechter, A., Szabo, D. T., Miller, J., Gent, T. L., Malik-Bass, N., Petersen, M., Paepke, O., Colacino, J. A., Hynan, L. S., Harris, T. R., Malla, S., and Birnbaum, L. S. (2012). Hexabromocyclododecane (HBCD) stereoisomers in U.S. food from Dallas, Texas. *Environmental health perspectives*, 120(9), 1260-1264.
- Schug, T. T., Janesick, A., Blumberg, B., and Heindel, J. J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 127(3-5), 204-215.
- Seib, C. D., and Sosa, J. A. (2019). Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(1), 23-35.
- Sethi, S., Chen, X., Kass, P. H., and Puschner, B. (2017). Polychlorinated biphenyl and polybrominated diphenyl ether profiles in serum from cattle, sheep, and goats across California. *Chemosphere*, 181, 63-73.
- Shao, J., White, C. C., Dabrowski, M. J., Kavanagh, T. J., Eckert, M. L., and Gallagher, E. P. (2008). The role of mitochondrial and oxidative injury in BDE 47 toxicity to human fetal liver hematopoietic stem cells. *Toxicological sciences*, 101(1), 81-90.
- Shaoyong, W., Zhang, W., Wang, C., Kou, Z., Yong, W., Jiao, J., Yan, W., Pang, W. (2021). BDE-209 caused gut toxicity through modulating the intestinal barrier, oxidative stress, autophagy, inflammation, and apoptosis in mice. *Science of the Total Environment*, 776, 146018.
- Shaw, S. D., Harris, J. H., Berger, M. L., Subedi, B., and Kannan, K. (2014). Brominated flame retardants and their replacements in food packaging and household products: uses, human exposure, and health effects. *Toxicants in food packaging and household plastics: exposure and health risks to consumers*, 61-93.
- Shi, Q., Wang, M., Shi, F., Yang, L., Guo, Y., Feng, C., Liu, J., and Zhou, B. (2018). Developmental neurotoxicity of triphenyl phosphate in zebrafish larvae. *Aquatic toxicology*, 203, 80-87.
- Shoeib, T., Webster, G. M., Hassan, Y., Tepe, S., Yalcin, M., Turgut, C., Kurt-Karakuş, P. B., and Jantunen, L. (2019). Organophosphate esters in house dust: A comparative study between Canada, Turkey and Egypt. *The Science of the total environment*, 650(Pt 1), 193-201.

- Siddique, S., Farhat, I., Kubwabo, C., Chan, P., Goodyer, C. G., Robaire, B., Chevrier, J., and Hales, B. F. (2022). Exposure of men living in the greater Montreal area to organophosphate esters: Association with hormonal balance and semen quality. *Environment international*, 166, 107402.
- Silveira, J. C., and Kopp, P. A. (2015). Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22(5), 374-380.
- Slama, R., Bourguignon, J. P., Demeneix, B., Ivell, R., Panzica, G., Kortenkamp, A., and Zoeller, R. T. (2016). Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine-Disrupting Substances in the European Union. *Environmental health perspectives*, 124(10), 1497-1503.
- Slotkin, T. A., Skavicus, S., Stapleton, H. M., and Seidler, F. J. (2017). Brominated and organophosphate flame retardants target different neurodevelopmental stages, characterized with embryonic neural stem cells and neuronotypic PC12 cells. *Toxicology*, 390, 32-42.
- Song, R. H., Yao, Q. M., Wang, B., Li, Q., Jia, X., and Zhang, J. A. (2019). Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 18(10), 102368.
- Song, X., Zhu, S., Hu, L., Chen, X., Zhang, J., Liu, Y., and Bu, Q. (2024). A review of the distribution and health effect of organophosphorus flame retardants in indoor environments. *Toxics*, 12(3), 195.
- Stapleton, H. M., Eagle, S., Anthopolos, R., Wolkin, A., and Miranda, M. L. (2011). Associations between polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants, phenolic metabolites, and thyroid hormones during pregnancy. *Environmental health perspectives*, 119(10), 1454-1459.
- Su, G., Greaves, A. K., Gauthier, L., and Letcher, R. J. (2014). Liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry method for determination of organophosphate diesters in biotic samples including Great Lakes herring gull plasma. *Journal of chromatography A*, 1374, 85-92.
- Sun, L., Xu, W., Peng, T., Chen, H., Ren, L., Tan, H., Xiao, D., Qian, H., and Fu, Z. (2016). Developmental exposure of zebrafish larvae to organophosphate flame retardants causes neurotoxicity. *Neurotoxicology and teratology*, 55, 16-22.
- Sun, M. H., Li, X. H., Xu, Y., Xu, Y., and Sun, S. C. (2020). Exposure to PBDE47 affects mouse oocyte quality via mitochondria dysfunction-induced oxidative stress and apoptosis. *Ecotoxicology and environmental safety*, 198, 110662.
- Sun, Y., Liu, L.-Y., Sverko, E., Li, Y.-F., Li, H.-L., Huo, C.-Y., Ma, W. L., Song, W. W., and Zhang, Z.-F. (2019). Organophosphate flame retardants in college dormitory dust of northern Chinese cities: Occurrence, human exposure and risk assessment. *The Science of the total environment*, 665, 731-738.
- Sunday, O. E., Bin, H., Guanghua, M., Yao, C., Zhengjia, Z., Xian, Q., Xiangyang, W., and Weiwei, F. (2022). Review of the environmental occurrence, analytical techniques,

- degradation and toxicity of TBBPA and its derivatives. *Environmental research*, 206, 112594.
- Sutha, J., Anila, P. A., Gayathri, M., and Ramesh, M. (2022). Long term exposure to tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) causes alterations in reproductive hormones, vitellogenin, antioxidant enzymes, and histology of gonads in zebrafish (*Danio rerio*): In vivo and computational analysis. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*, 254, 109263.
- Ta, N., Li, C., Fang, Y., Liu, H., Lin, B., Jin, H., Tian, L., Zhang, H., Zhang, W., and Xi, Z. (2014). Toxicity of TDCPP and TCEP on PC12 cell: changes in CAMKII, GAP43, tubulin and NF-H gene and protein levels. *Toxicology letters*, 227(3), 164-171.
- Tan, H., Yang, L., Yu, Y., Guan, Q., Liu, X., Li, L., and Chen, D. (2019). Co-existence of organophosphate di-and tri-esters in house dust from South China and Midwestern United States: implications for human exposure. *Environmental science & technology*, 53(9), 4784-4793.
- Tang, J., and Zhai, J. X. (2017). Distribution of polybrominated diphenyl ethers in breast milk, cord blood and placentas: a systematic review. *Environmental science and pollution research international*, 24(27), 21548-21573.
- Tang, J., Li, J., Zhou, Q., Kuerban, G., Qin, J., Zhang, H., Sun, R., Yin, L., Pu, Y., and Zhang, J. (2022). Neurotoxicity of Tris (1,3-dichloroisopropyl) phosphate in *Caenorhabditis elegans*. *Toxicology*, 474, 153211.
- Tang, J., Ma, S., Hu, X., Lin, M., Li, G., Yu, Y., and An, T. (2023). Handwipes as indicators to assess organophosphate flame retardants exposure and thyroid hormone effects in e-waste dismantlers. *Journal of hazardous materials*, 443(Pt B), 130248.
- Tao, F., Sjöström, Y., de Wit, C. A., Hagström, K., and Hagberg, J. (2023). Organohalogenated flame retardants and organophosphate esters from home and preschool dust in Sweden: Pollution characteristics, indoor sources and intake assessment. *The Science of the total environment*, 896, 165198.
- Tao, Y., Hu, L., Liu, L., Yu, M., Li, Y., Li, X., Liu, W., Luo, D., Covaci, A., Xia, W., Xu, S., Li, Y., and Mei, S. (2021). Prenatal exposure to organophosphate esters and neonatal thyroid-stimulating hormone levels: A birth cohort study in Wuhan, China. *Environment international*, 156, 106640.
- Tastet, V., Le Vée, M., Kerhoas, M., Zerdoug, A., Jouan, E., Bruyère, A., and Fardel, O. (2023). Interactions of organophosphate flame retardants with human drug transporters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 263, 115348.
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., and Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301-316.
- Terasaki, M., Kosaka, K., Kunikane, S., Makino, M., and Shiraishi, F. (2011). Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. *Chemosphere*, 84(10), 1527-1530.

- Tijani, J. O., Fatoba, O. O., Babajide, O. O., and Petrik, L. F. (2016). Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental chemistry letters*, 14, 27-49.
- Tiong J, M. S., Cheng K C, Lai S F, Chew K W, Khoo K S. (2023). Chapter 13 - Potential upscaling of multiphase systems *Principles of Multiple-Liquid Separation Systems Interaction, Application and Advancement*, 259-288.
- Tomer, Y. (2014). Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual review of pathology*, 9, 147-156.
- Törnkvist, A., Glynn, A., Aune, M., Darnerud, P. O., and Ankarberg, E. H. (2011). PCDD/F, PCB, PBDE, HBCD and chlorinated pesticides in a Swedish market basket from 2005--levels and dietary intake estimations. *Chemosphere*, 83(2), 193-199.
- Tsai, K. F., Cheng, F. J., Huang, W. T., Yang, C. C., Li, S. H., Cheng, B. C., Wang, C. C., Kung, C. T., Wang, L. J., Lee, W. C., and Ou, Y. C. (2024). Nephrotoxicity of organophosphate flame retardants in patients with chronic kidney disease: A 2-year longitudinal study. *Ecotoxicology and environmental safety*, 281, 116625.
- Tseng, L.-H., Li, M.-H., Tsai, S.-S., Lee, C.-W., Pan, M.-H., Yao, W.-J., and Hsu, P.-C. (2008). Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*, 70(4), 640-647.
- Ullmann, T. M., Liang, H., Mora, H., Greenberg, J., Gray, K. D., Limberg, J., Stefanova, D., Zhu, X., Finnerty, B., Beninato, T., Zarnegar, R., Min, I., and Fahey, T. J., 3rd (2022). Exposure to polybrominated diphenyl ether flame retardants causes deoxyribonucleic acid damage in human thyroid cells in vitro. *The Journal of surgical research*, 279, 77-83.
- Vahabi, H., Laoutid, F., Mehrpouya, M., Saeb, M. R., and Dubois, P. (2021). Flame retardant polymer materials: An update and the future for 3D printing developments. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 144, 100604.
- Valdés, S., Maldonado-Araque, C., Lago-Sampedro, A., Lillo, J. A., Garcia-Fuentes, E., Perez-Valero, V., Gutierrez-Repiso, C., Ocon-Sanchez, P., Goday, A., Urrutia, I., Peláez, L., Calle-Pascual, A., Bordiú, E., Castaño, L., Castell, C., Delgado, E., Menendez, E., Franch, J., Gaztambide, S., Gírbés, J.,... Rojo-Martínez, G. (2017). Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid*, 27(2), 156-166.
- Van den Berghe, G. (2003). Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 32(2), 385-410.
- Van den Eede, N., Dirtu, A. C., Neels, H., and Covaci, A. (2011). Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. *Environment international*, 37(2), 454-461.
- Van den Eede, N., Neels, H., Jorens, P. G., and Covaci, A. (2013). Analysis of organophosphate flame retardant diester metabolites in human urine by liquid

- chromatography electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1303, 48-53.
- van der Leij, S., Lebbink, C. A., Lentjes, E. G., Tissing, W. J., Stuart, A. V., van den Heuvel-Eibrink, M. M., van Santen, H. M., van Dalen, E. C. (2023). Thyroid dysfunction during treatment with systemic antineoplastic therapy for childhood cancer: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 184, 103958.
- van der Schyff, V., Kalina, J., Govarts, E., Gilles, L., Schoeters, G., Castaño, A., Esteban-López, M., Kohoutek, J., Kukučka, P., Covaci, A., Koppen, G., Andrýsková, L., Piler, P., Klánová, J., Jensen, T. K., Rambaud, L., Riou, M., Lamoree, M., Kolossa-Gehring, M., Vogel, N. Weber, T., Göen, T., Gabriel, C., Sarigiannis, D.A., Sakhi, A.K., Haug, L.S., Murinova, L.P., Fabelova, L., Tratnik, J.S., Mazej, D., Melymuk, L. (2023). Exposure to flame retardants in European children - Results from the HBM4EU aligned studies. *International journal of hygiene and environmental health*, 247, 114070.
- van der Veen, I., and de Boer, J. (2012). Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*, 88(10), 1119-1153.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Jr., Lee, D. H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., and Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*, 33(3), 378-455.
- Vasile, B. S., Dobra, G., Iliev, S., Cotet, L., Neacsu, I. A., Nicoara, A. I., Surdu, V. A., Boiangiu, A., and Filipescu, L. (2021). Thermally Activated Al (OH) 3: Part I—Morphology and Porosity Evaluation. *Ceramics*, 4(2), 265-277.
- Velencoso, M. M., Battig, A., Markwart, J. C., Schartel, B., and Wurm, F. R. (2018). Molecular firefighting-how modern phosphorus chemistry can help solve the challenge of flame retardancy. *Angewandte Chemie*, 57(33), 10450-10467.
- Villas-Bôas, S. G., Mas, S., Åkesson, M., Smedsgaard, J., and Nielsen, J. (2005). Mass spectrometry in metabolome analysis. *Mass spectrometry reviews*, 24(5), 613-646.
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Romano, M. E., Braun, J. M., Zoeller, R. T., Hoofnagle, A. N., Sjödin, A., Yoltan, K., Lanphear, B. P., and Chen, A. (2015). Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environmental health perspectives*, 123(10), 1079-1085.
- Vuong, A. M., Yoltan, K., Dietrich, K. N., Braun, J. M., Lanphear, B. P., and Chen, A. (2018). Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and child behavior: Current findings and future directions. *Hormones and behavior*, 101, 94-104.
- Wang, C., An, J., Bai, Y., Li, H., Chen, H., Ou, D., and Liu, Y. (2019). Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate accelerated the aging process induced by the 4-hydroxynon-2-enal response to reactive oxidative species in *Caenorhabditis elegans*. *Environmental pollution*, 246, 904-913.

- Wang, C., Chen, H., Li, H., Yu, J., Wang, X., and Liu, Y. (2020). Review of emerging contaminant tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate: Environmental occurrence, exposure, and risks to organisms and human health. *Environment international*, 143, 105946.
- Wang, D., Yan, J., Teng, M., Yan, S., Zhou, Z., and Zhu, W. (2018). In utero and lactational exposure to BDE-47 promotes obesity development in mouse offspring fed a high-fat diet: impaired lipid metabolism and intestinal dysbiosis. *Archives of toxicology*, 92(5), 1847-1860.
- Wang, H. K., Ding, J. Y., Luo, S. Y., Yan, M. J., and Hu, F. X. (2024). Unveiling the mechanisms of reproductive toxicity induced by full life-cycle exposure to environmentally relevant concentrations of tris(2-chloroethyl) phosphate in male zebrafish. *Aquatic toxicology*, 276, 107079.
- Wang, J., Liu, C., Wang, S.-P., Zhang, T.-X., Chen, J.-Y., Zhou, Q., Hou, Y., Yan, Z.-G. (2023). BDE-209-induced genotoxicity, intestinal damage and intestinal microbiota dysbiosis in zebrafish (*Danio Rerio*). *The science of the Total Environment*, 905, 167009.
- Wang, L. J., Chao, H. R., Chen, C. C., Chen, C. M., You, H. L., Tsai, C. C., Tsai, C. S., Chou, W. J., Li, C. J., Tsai, K. F., Cheng, F. J., Kung, C. T., Li, S. H., Wang, C. C., Ou, Y. C., Lee, W. C., and Huang, W. T. (2024). Effects of urinary organophosphate flame retardants in susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Ecotoxicology and environmental safety*, 287, 117281.
- Wang, Q., Lai, N. L.-S., Wang, X., Guo, Y., Lam, P. K.-S., Lam, J. C.-W., and Zhou, B. (2015). Bioconcentration and transfer of the organophorous flame retardant 1, 3-dichloro-2-propyl phosphate causes thyroid endocrine disruption and developmental neurotoxicity in zebrafish larvae. *Environmental science & technology*, 49(8), 5123-5132.
- Wang, Q., Lam, J. C., Man, Y. C., Lai, N. L., Kwok, K. Y., Guo, Y., Lam, P. K., Zhou, B. (2015). Bioconcentration, metabolism and neurotoxicity of the organophorous flame retardant 1,3-dichloro 2-propyl phosphate (TDCPP) to zebrafish. *Aquatic toxicology*, 158, 108-115.
- Wang, Q., Liang, K., Liu, J., Yang, L., Guo, Y., Liu, C., and Zhou, B. (2013). Exposure of zebrafish embryos/larvae to TDCPP alters concentrations of thyroid hormones and transcriptions of genes involved in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Aquatic toxicology*, 126, 207-213.
- Wang, X., Zhu, Q., Yan, X., Wang, Y., Liao, C., and Jiang, G. (2020). A review of organophosphate flame retardants and plasticizers in the environment: Analysis, occurrence and risk assessment. *The Science of the total environment*, 731, 139071.
- Wang, Y. F., Wang, Q. H., Zhou, L. A., Zeng, Z. J., Zhao, C. X., You, L., Lu, X., Liu, X., Ouyang, R., Wang, Y., Xu, X., Tian, X., Guo, Y., Huo, X., and Xu, G. (2022). Metabolomics insights into the prenatal exposure effects of polybrominated diphenyl ethers on neonatal birth outcomes. *The Science of the Total Environment*, 836, 155601.

- Wang, Y., Xu, Y., Yang, L., Yang, Y., Guo, A. L., Han, X. J., Jiang, D. N., Chao, L. (2024). N-acetylcysteine alleviated tris(2-chloroisopropyl) phosphate-induced sperm motility decline and functional dysfunction in mice through reversing oxidative stress and DNA damage. *Ecotoxicology and environmental safety*, 271, 116000.
- Wang, Y., Zhang, W., Li, A., and Song, M. (2021). Tetrachlorobisphenol A induced immunosuppression and uterine injury in mice. *Ecotoxicology and environmental safety*, 207, 111527.
- Wang, Z. F., Zhang, C. L., Williams, P. L., Bellavia, A., Wylie, B. J., Hacker, M. R., Kannan, K., Bloom, M. S., Hunt, K. J., Hauser, R., and James-Todd, T. (2022). Polybrominated diphenyl ethers in early pregnancy and preterm birth: Findings from the NICHD Fetal Growth Studies. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 243, 113978.
- Wei, G. L., Li, D. Q., Zhuo, M. N., Liao, Y. S., Xie, Z. Y., Guo, T. L., Li, J. J., Zhang, S. Y., and Liang, Z. Q. (2015). Organophosphorus flame retardants and plasticizers: Sources, occurrence, toxicity and human exposure. *Environmental Pollution*, 196, 29-46.
- Wiegand, J., Avila-Barnard, S., Nemarugommula, C., Lyons, D., Zhang, S., Stapleton, H. M., and Volz, D. C. (2023). Triphenyl phosphate-induced pericardial edema in zebrafish embryos is dependent on the ionic strength of exposure media. *Environment international*, 172, 107757.
- Wiegand, J., Cheng, V., Reddam, A., Avila-Barnard, S., and Volz, D. C. (2022). Triphenyl phosphate-induced pericardial edema is associated with elevated epidermal ionocytes within zebrafish embryos. *Environmental toxicology and pharmacology*, 89, 103776.
- Wu, J., Deng, F., Tang, X., Chen, W., Zhou, R., Zhao, T., Mao, X., and Shu, F. (2023). Long-term effect of PBDE-99 prenatal exposure on spermatogenic injuries via the dysregulation of autophagy. *Journal of hazardous materials*, 452, 131234.
- Wu, T., Wang, S., Huang, H., and Zhang, S. (2012). Diastereomer-specific uptake, translocation, and toxicity of hexabromocyclododecane diastereoisomers to maize. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(34), 8528-8534.
- Xiang, P., Liu, R. Y., Li, C., Gao, P., Cui, X. Y., and Ma, L. Q. (2017). Effects of organophosphorus flame retardant TDCPP on normal human corneal epithelial cells: Implications for human health. *Environmental pollution*, 230, 22-30.
- Xiong, P., Yan, X., Zhu, Q., Qu, G., Shi, J., Liao, C., and Jiang, G. (2019). A review of environmental occurrence, fate, and toxicity of novel brominated flame retardants. *Environmental science & technology*, 53(23), 13551-13569.
- Xu, T., Liu, Y., Pan, R., Zhang, B., Yin, D., Zhao, J., and Zhao, Q. (2017). Vision, color vision, and visually guided behavior: the novel toxicological targets of 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47). *Environmental Science & Technology Letters*, 4(4), 132-136.

- Xu, T., Wang, Q., Shi, Q., Fang, Q., Guo, Y., and Zhou, B. (2015). Bioconcentration, metabolism and alterations of thyroid hormones of Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) in Zebrafish. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(2), 581-586.
- Xue, J., Xiao, Q., Zhang, M., Li, D., and Wang, X. (2023). Toxic Effects and Mechanisms of Polybrominated Diphenyl Ethers. *International journal of molecular sciences*, 24(17), 13487.
- Yan, T., Wang, M., Yan, K., Ding, X., Niu, D., Yang, S., Zhou, X., Zhang, C., Zhu, X., Tang, S., and Li, J. (2022). Associations of organophosphate metabolites with thyroid hormone and antibody levels: findings from U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environmental science and pollution research international*, 29(52), 79594-79604.
- Yan, Z., Jin, X., Liu, D., Hong, Y., Liao, W., Feng, C., and Bai, Y. (2021). The potential connections of adverse outcome pathways with the hazard identifications of typical organophosphate esters based on toxicity mechanisms. *Chemosphere*, 266, 128989.
- Yang, F. W., Zhao, G. P., Ren, F. Z., Pang, G. F., and Li, Y. X. (2020). Assessment of the endocrine-disrupting effects of diethyl phosphate, a nonspecific metabolite of organophosphorus pesticides, by in vivo and in silico approaches. *Environment international*, 135, 105383.
- Yang, J., and Chan, K. M. (2015). Evaluation of the toxic effects of brominated compounds (BDE-47, 99, 209, TBBPA) and bisphenol A (BPA) using a zebrafish liver cell line, ZFL. *Aquatic toxicology*, 159, 138-147.
- Yang, J., Zhao, Y., Li, M., Du, M., Li, X., and Li, Y. (2019). A review of a class of emerging contaminants: the classification, distribution, intensity of consumption, synthesis routes, environmental effects and expectation of pollution abatement to organophosphate flame retardants (OPFRs). *International journal of molecular sciences*, 20(12), 2874.
- Yang, Y., Xiao, Y., Chang, Y., Cui, Y., Klobučar, G., and Li, M. (2018). Intestinal damage, neurotoxicity and biochemical responses caused by tris (2-chloroethyl) phosphate and tricresyl phosphate on earthworm. *Ecotoxicology and environmental safety*, 158, 78-86.
- Yao, C., Yang, H., and Li, Y. (2021). A review on organophosphate flame retardants in the environment: Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. *The Science of the total environment*, 795, 148837.
- Yao, Y., Li, M., Pan, L., Duan, Y., Duan, X., Li, Y., and Sun, H. (2021). Exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers during pregnancy: thyroid endocrine disruption and mediation role of oxidative stress. *Environment international*, 146, 106215.
- Yeshoua, B., Romero Castillo, H., Monaghan, M., and van Gerwen, M. (2024). A Review of the Association between Exposure to Flame Retardants and Thyroid Function. *Biomedicines*, 12(6), 1365.

- Yiğit, N. Ç. (2022). Alev geciktirici polimerlerin sentezine yönelik güncel yaklaşımlar. *Journal of innovative engineering and natural science*, 2(2), 95-113.
- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., and Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 21(1), 127-147.
- Yu, J. (2014). Endocrine disorders and the neurologic manifestations. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 19(4), 184-190.
- Yu, K., Du, Z., Xuan, H., and Chen, Q. (2022). Comprehensive analysis based in silico study of organophosphate flame retardants - environmental explanation of bladder cancer progression. *Environmental toxicology and pharmacology*, 92, 103851.
- Yu, Y. J., Hao, C. J., Xiang, M. D., Tian, J. L., Kuang, H. X., and Li, Z. C. (2022). Potential obesogenic effects of TBBPA and its alternatives TBBPS and TCBPA revealed by metabolic perturbations in human hepatoma cells. *The Science of the Total Environment*, 832, 154847.
- Yu, Y., Hou, Y., Dang, Y., Zhu, X., Li, Z., Chen, H., Xiang, M., Li, Z., and Hu, G. (2021). Exposure of adult zebrafish (*Danio rerio*) to Tetrabromobisphenol A causes neurotoxicity in larval offspring, an adverse transgenerational effect. *Journal of hazardous materials*, 414, 125408.
- Yuan, J., Che, S., Ruan, Z., Song, L., Tang, R., and Zhang, L. (2021). Regulatory effects of flavonoids luteolin on BDE-209-induced intestinal epithelial barrier damage in Caco-2 cell monolayer model. *Food and chemical toxicology*, 150, 112098.
- Yuan, J., Sun, X., Che, S., Zhang, L., Ruan, Z., Li, X., and Yang, J. (2021). AhR-mediated CYP1A1 and ROS overexpression are involved in hepatotoxicity of decabromodiphenyl ether (BDE-209). *Toxicology letters*, 352, 26-33.
- Yuan, L., Li, J., Zha, J., and Wang, Z. (2016). Targeting neurotrophic factors and their receptors, but not cholinesterase or neurotransmitter, in the neurotoxicity of TDCPP in Chinese rare minnow adults (*Gobiocypris rarus*). *Environmental pollution*, 208(Pt B), 670-677.
- Yue, C., and Li, L. Y. (2013). Filling the gap: estimating physicochemical properties of the full array of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Environmental pollution*, 180, 312-323.
- Zama, A. M., and Uzumcu, M. (2010). Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(4), 420-439.
- Zandona, A., Jagić, K., Dvorščak, M., Madunić, J., Klinčić, D., and Katalinić, M. (2022). PBDEs Found in house dust impact human lung epithelial cell homeostasis. *Toxics*, 10(2), 97.

- Zaripov, I. I., Vikhareva, I. N., Buylova, E. A., Berestova, T. V., and Mazitova, A. K. (2022). Additives to reduce the flammability of polymers. *Nanotechnologies in construction*, 14(2), 156-161.
- Zhang, L., Meng, L., Wang, H., Lu, D., and Luo, X. (2022). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for comprehensive detection of organophosphate esters and their degradation products in sediment. *Journal of Chromatography A*, 1665, 462826.
- Zhang, Q., Gu, S., Yu, C., Cao, R., Xu, Y., Fu, L., and Wang, C. (2022). Integrated assessment of endocrine disrupting potential of four novel brominated flame retardants. *Ecotoxicology and environmental safety*, 232, 113206.
- Zhang, Q., Hu, M., Wu, H., Niu, Q., Lu, X., He, J., and Huang, F. (2021). Plasma polybrominated diphenyl ethers, urinary heavy metals and the risk of thyroid cancer: A case-control study in China. *Environmental pollution*, 269, 116162.
- Zhang, Q., Ji, C., Yin, X., Yan, L., Lu, M., and Zhao, M. (2016). Thyroid hormone-disrupting activity and ecological risk assessment of phosphorus-containing flame retardants by in vitro, in vivo and in silico approaches. *Environmental pollution*, 210, 27-33.
- Zhang, X., and Ho, S. M. (2011). Epigenetics meets endocrinology. *Journal of molecular endocrinology*, 46(1), R11-32.
- Zhao, J. Y., Zhan, Z. X., Lu, M. J., Tao, F. B., Wu, D., and Gao, H. (2022). A systematic scoping review of epidemiological studies on the association between organophosphate flame retardants and neurotoxicity. *Ecotoxicology and environmental safety*, 243, 113973.
- Zhao, T., Tang, X., Li, D., Zhao, J., Zhou, R., Shu, F., Jia, W., Fu, W., Xia, H., and Liu, G. (2022). Prenatal exposure to environmentally relevant levels of PBDE-99 leads to testicular dysgenesis with steroidogenesis disorders. *Journal of hazardous materials*, 424(Pt B), 127547.
- Zheng, K., Zeng, Z., Lin, Y., Wang, Q., Tian, Q., and Huo, X. (2023). Current status of indoor dust PBDE pollution and its physical burden and health effects on children. *Environmental science and pollution research international*, 30(8), 19642-19661.
- Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., Woodruff, T. J., Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 153(9), 4097-4110.
- Zota, A. R., Park, J. S., Wang, Y., Petreas, M., Zoeller, R. T., and Woodruff, T. J. (2011). Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental science & technology*, 45(18), 7896-7905.
- Zuiderveen, E. A. R., Slootweg, J. C., and de Boer, J. (2020). Novel brominated flame retardants - A review of their occurrence in indoor air, dust, consumer goods and food. *Chemosphere*, 255, 126816.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Sayı: 19

Tarih: 09.11.2021

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Psmet Gök

Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.11.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. Ebru ARHAN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

EK 1. (devam) Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerindeki Rollerin Araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İsmet ÇOK					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Eczacılık Fakültesi/ GÜ					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof.Dr. Zeynep Şıklar, Uzm.Dr. Fatih Günay, Arş. Gör.Dr. İrem İyigünoğlu					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar -Doktora tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		20.10.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		20.10.2021	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		20.10.2021			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 49		Toplantı tarihi: 01.11.2021				
	Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerindeki Rollerin Araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
	Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza	

EK 1. (devam) Etik Kurul Onayı

Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD Nöroloji BD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali BERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Serai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. Kliniği AD	Sağ. Bil. Üniv. Ankara Eği. Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD- Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Halil Nabit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CANGÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Bir. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Kontrol Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK
“SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerindeki Rollerinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.İsmet ÇOK

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof.Dr. Zeynep Şıklar, Uz. Dr. Fatih Günay, Uzm.Ecz. İrem İyigündoğdu
Destekleyici (varsa):

Sevgili.....

Benim adım Prof.Dr. İsmet ÇOK. Senin yaşlarında olup da tiroid disfonksiyonu ile ilgili hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın gelişmesinin önlenmesini ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Dr.Zeynep Şıklar ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem sana verilen idrar kabının yarısına kadar idrarını yapmaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailine verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı :İsmet ÇOK, Prof.Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Tel: (

İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Sağlıklı çocuk	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/1

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Kontrol Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK
“SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE” YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimindeki Rollerinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.İsmet ÇOK

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof.Dr. Zeynep Şıklar, Uz. Dr. Fatih Günay, Uzm.Ecz. İrem İyigündoğdu

Destekleyici (varsa):

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Prof.Dr.İsmet Çok. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da tiroid disfonksiyonu ile ilgili hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın gelişmesinin önlenmesini ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Dr.Zeynep Şıklar ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan istenen tek şey çocuğunuza verilecek idrar kabının yarısına kadar idrarını yapmasıdır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin vererseniz tiroid disfonksiyonu isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı :İsmet ÇOK, Prof.Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Tel: (

İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Sağlıklı çocuk ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/1

EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Tiroid Hasta Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerdeki Rollerinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.İsmet Çok

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof.Dr. Zeynep Şıklar, Uzm. Dr. Fatih Günay, Ecz. İrem İyigündoğdu
Destekleyici (varsa):

Sevgili...

Benim adım Prof.Dr.İsmet Çok. Senin yaşlarında olup da tiroid disfonksiyonu ile ilgili hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın gelişmesinin önlenmesini ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr Zeynep Şıklar ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavi için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten senden alınan idrar numunesinde bu araştırma yürütülecektir. Senin idrarında hastalığına neden olabileceği düşünülen ve hormon sistemimizi bozan alev geciktirici adı verilen kimyasallara senin maruz kalıp kalmadığın araştırılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı :İsmet ÇOK, Prof.Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Tel:

İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	1/1

EK-3. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Tiroid Hasta Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı : Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerinde Rollerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.İsmet ÇOK
Diğer Araştırmacıların Adı : Prof.Dr. Zeynep Şıklar, Uzm. Dr. Fatih Günay, Ecz. İrem İyigünderoğlu
Destekleyici (varsa) : ---

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Endokrin Bozucu Organik Fosforlu Alev Geciktiricilere Maruziyetin Çocuklarda Tiroid Disfonksiyon Gelişimlerinde Rollerinin Araştırılması” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda Tiroid Disfonksiyonu hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmanın amacı, 5-12 yaş arasındaki çocukların bazı organik fosforlu alev geciktiricilere olan maruziyet düzeyinin belirlenmesidir. Alev geciktiriciler, hem yanmayı önlemek hem de ateşten sonra ateşin yayılmasını geciktirmek için plastik ürünlerde, boyalarda, tekstil ürünlerinde, her türlü elektronik üründe, mobilyalar dahil olmak üzere, araba koltukları, emzirme yastıkları ve bez değiştirme masa pedi gibi poliüretan köpük içeren bebek ürünleri gibi günlük yaşantımızda kullandığımız pek çok tüketici ürünlerinin içinde yer almaktadırlar. Solunan hava, gıda ve içeceklerle insan vücuduna giren insan ve hayvan hormon sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilen çeşitli yapıda kimyasallardan oluşmuştur. Hormon sistemi; kan şekerinin ayarlanması, üreme ve büyüme fonksiyonlarının düzenlenmesi, metabolizmanın düzenlenmesi gibi bir çok biyolojik fonksiyonu kontrol etmektedir. Son yıllardaki bilimsel veriler, bazı Fosforlu Alev Geciktiricilere maruziyetin, hormon yapımından sorumlu önemli bir organ olan tiroid ve fonksiyonlarını etkileyebilme özelliklere sahip olduğunu ileri sürmektedirler. Özellikle ev içi zemin tozlarında bu bileşiklerin yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Çocuklarımız günlük yaşantılarının büyük kısmını zemine yakın geçirmeleri nedeniyle bu bileşiklere olan maruziyetin en yüksek olduğu grubu oluşturmaktadırlar. Günümüzde başta çocuklar olmak üzere açıklanamayan nedenlere bağlı olarak gelişen tiroid hastalıklarının arkasında yatan nedenlerden olabileceği düşünülen bu bileşiklere çocukluk çağındaki maruziyetin varlığının ve boyutlarının belirlenmesi, gerek hastalık gelişimleri gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, kız ve erkek 5-12 yaş grubundan tiroid disfonksiyonu teşhisi almış 100 çocuğun katılmasına gereksinim vardır ve çalışma Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı olmak üzere iki merkezde yürütülecektir.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekilebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/3

EK-3. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Tiroid Hasta Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında ondan alınacak olan idrar numunesinde (50-100 ml) yürütülecektir. Çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında ondan alınan idrar numunesinde Organik Fosforlu Alev Geciktiricileri maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 3 yıl olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

1. Araştırmada çocuğunuzdan alınacak idrar örneği dışında herhangi bir biyolojik örnek alınmayacağından çalışmaya yönelik olası risk ve rahatsızlığın olabilecek en düşük düzeyde gerçekleşmesi beklenmektedir.
2. Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Modern yaşam, farkına varmadığımız veya varıp da göz ardı ettiğimiz kimyasal maddelere olan maruziyetin kaçınılmaz olarak artması sonucunu da beraberinde getirdiğini getirmektedir. Davranışsal, gelişimsel ve fizyolojik farklılıkları nedeniyle çocuklar küçük yetişkinler olmayıp, kimyasal maddelere Yetişkinlerden çok daha duyarlıdır. Son yıllarda endokrin bozucu ismi altında değerlendirilen kimyasalların birçok hastalık ve bozuklukların sıklığındaki dalgalanmalarda önemli bir faktör olabileceği yoğun olarak tartışılmaktadır. Alev geciktiriciler de bu grup içinde yer alan üyelerden oluşmaktadırlar. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması ile;

- a) Alev geciktiriciler içinde yer alan önemli bir grup olan Fosforlu alev geciktiricilere maruziyetinin Yurdumuzdaki çocuklardaki düzeyi ve boyutları hakkında ilk bilgilerin sağlanmasına katkı sağlanması,
- b) Toplumumuzda görülme sıklığı giderek artan, tiroid hastalıklarında fosforlu alev geciktiricilerin rolünün olup olmadığına dair bilimsel zeminlerin hazırlanmasına ve bu hastalıkların sıklığının azaltılmasına katkıda bulunulması,
- c) Alev geciktiricilere maruziyetinin önlenmesine yönelik alınacak önlemlerin sağlanmasına yardımcı olunması,
- d) Ülkemizde okul öncesi çağda çocukların alev geciktirici kimyasallara maruziyet ile ilgili yasal düzenlemelerin gerçekleştirilmesine yönelik yapılacak çalışmalara kaynak teşkil edebilmesi,
- e) Yurdumuzda eksikliği duyulan çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin azaltılmasına ve önlenmesine yönelik yasal düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunulması,
- f) Çalışma sonuçlarının özellikle sağlık alanındaki gerek kamu gerekse özel sektörün kullanımına yönelik veri tabanı oluşturulmasına katkıda bulunulması,

açılardan toplum yararları beklenmektedir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Prof.Dr. Zeynep Şıklar

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	2/3

EK-3. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Tiroid Hasta Grubu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

GÖREVİ : Öğretim Üyesi
TELEFON :

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F.Toksikoloji Anabilim dalında, Prof.Dr. İsmet ÇOK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Zeynep Şıklar, nolu telefondan ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: İsmet ÇOK, Prof.Dr.
Adres: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji ABD
Tel:
İmza:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3

EK-4. Anket Formu

ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ**(ÖRNEK ALINAN ÇOCUKLARIN VELİLERİ İÇİN)**

“ENDOKRİN BOZUCU ORGANİK FOSFORLU ALEV GECİKTİRİCİLERE MARUZİYETİN ÇOCUKLARDA TİROİD DİSFONKSİYON GELİŞİMLERİNDEKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI” KONU BAŞLIKLİ ÇALIŞMAYA İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu ile “Endokrin bozucu organik fosforlu alev geciktiricilere maruziyetin çocuklarda tiroid disfonksiyon gelişimlerindeki rollerinin araştırılması ” adlı araştırma kapsamında, ergenlik dönemi öncesindeki çocuklarda bazı fosforlu alev geciktirici kimyasalların varlığı, maruziyet düzeyi ve bunun çeşitli tiroid hastalıkları ile ilişkisine yönelik bilgi edinilmesi amaçlanmaktadır.

Anket formunda 26 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 15 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı

Prof.Dr. İsmet ÇOK

EK-4. (devam) Anket Formu

VAR İSE HASTALIK TEŞHİSİ:

PROTOKOL NO:

Tarih:../../.....

1.Çocuğunuzun Cinsiyeti:

☐ Erkek ☐ Kız

2. Çocuğunuzun Yaşı:

3. Çocuğunuzun Kilosu:

4. Çocuğunuzun Boyu:

5.Çocuğunuzda herhangi bir genetik hastalık mevcut mu? Cevabınız evet ise hastalığı belirtiniz.

☐ Evet,..... ☐ Hayır

6.Çocuğunuz kaç yıldır şu an bulunduğunuz şehirde yaşamakta?

☐ 0-5 yıl ☐ 5-10 yıl ☐ 10 yıldan fazla

7. Oturmakta olduğunuz evin dış cephesinde yalıtım malzemesi kullanılmış mı? Cevabınız evet ise kaç yıldır bu evde oturduğunuzu belirtiniz.

☐ Evet,..... ☐ Hayır

8. Mutfağınızda çok sayıda elektrikli eşya bulunmakta mı?

☐ Evet ☐ Hayır

9. Günlük yaşantınız geçirdiğiniz odada televizyon, laptop, klima gibi elektronik eşyalar bulunmakta mı? Cevabınız evet ise neler olduğunu belirtiniz.

☐ Evet,..... ☐ Hayır

10. Çocuğunuzun odasında bilgisayar bulunmakta mı?

☐ Evet ☐ Hayır

11.Çocuğunuzun odasında zemin halıyla mı kaplı?

☐ Evet ☐ Hayır

12.Çocuğunuz günde ortalama ne kadar zamanını zemine yakın oynayarak/sürünerek geçiriyor?

☐ 0-2 saat ☐ 2-4 saat ☐ 4 saatten fazla

EK-4. (devam) Anket Formu

13. Arabanızda çocuğunuz için araba koltuğu kullanıyor musunuz/kullandınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

14. Eviniz ne sıklıkla temizlenmekte?

☐ Haftada en az 2 ☐ Haftada 1 ☐ 2 Haftada 1 ☐ Ayda 1

15. Evinizde yer alan koltuk, kanepeler, perde gibi eşyalar kolay yıkanan ve leke tutmayan özellikte mi?

☐ Evet ☐ Hayır

16. Alev geciktirici ismini daha önce duydunuz mu?

☐ Evet ☐ Hayır

17. Günlük yaşantınızı geçirdiğiniz odada koltuk, kanepeler gibi eşyalar bilinen bir markanın ürünleri mi?

☐ Evet ☐ Hayır

18. Günlük yaşantınızı geçirdiğiniz odada koltuk, kanepeler gibi eşyalar üzerinde alev geciktirici içerdiğine dair bir etiket var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

19. Günlük yaşantınızı geçirdiğiniz odadaki kanepelerin üretimi:

☐ Yerli üretim ☐ İthal

20. Çocuğunuzun yatağının üretimi:

☐ Yerli üretim ☐ İthal ☐ Bilmiyorum

21. Çocuğunuzun yatağı üzerinde alev geciktirici içerdiğine dair bir etiket yer almakta mı?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilmiyorum

22. Çocuğunuzun odasında yer alan eşyaların herhangi birinde alev geciktirici bir madde içerdiğine dair bilgi bulunmakta mı?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilmiyorum

23. Çocuğunuz kreşe ya da okula gidiyor mu? Cevabınız evet ise hangisi olduğunu belirtiniz.

☐ Evet,.....☐ Hayır

EK-4. (devam) Anket Formu

24. Çocuğunuzun gittiği kreşte yerler halıyla mı kaplı?

☐Evet ☐Hayır

25. Çocuğunuzun kreşteki yatağının üretimi:

☐Yerli üretim ☐İthal ☐Bilmiyorum

26.Evcil hayvanınız var mı? Varsa kaç yıldır olduğunu belirtiniz.

☐Evet,.....☐Hayır

ANKET HAZIRLANMASINDA YARARLANILAN KAYNAKLAR:

Brits M., Brandsma S.H., Rohwer E.R., De Vos J., Weiss J.M., de Boer J. Brominated and organophosphorus flame retardants in South African indoor dust and cat hair. Environmental Pollution 2019 253:120-129

Van der Veen I., de Boer J. Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. Chemosphere 2012 88(10):1119-1153

Dishaw L.V., Macaulay L.J., Roberts S.C., Stapleton H.M. Exposures, mechanisms and impacts of endocrine-active flame retardants. Current Opinion in Pharmacology 2014 19:125-133

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : İYİGÜNDOĞDU, İrem
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Framasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi / Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	TED Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi	2011

İş Deneyimi, Yıl	Yer	Görev
2019-devam ediyor	Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- Çok, İ., & İyigünoğdu, İ., (2024). Impact of the COVID-19 pandemic on alcohol use and smoking habits. *Journal of Substance Use* , vol.29, no.3, 335-339.
- İyigünoğdu, İ., & Çok, İ., (2024). Endocrine Disrupting Effects of Flame Retardants on Thyroid System. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* , vol.49, no.1, 245-262.
- İpek, S., İyigünoğdu, İ., Üstündağ, A., & Duydu, Y., (2022). Evaluation of the Cytotoxic Effect of Bisphenol A and Its Analogs in MCF-7 and HSeC Cell Lines in vitro Bisfenol A ve Analoglarının MCF-7 ve HSeC Hücre Hatlarında in vitro Sitotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* , vol.47, no.1, 13-22.
- Çok, İ., İyigünoğdu, İ., & Yildirim, M., (2021). COVID-19 and the role of e-cigarette use: An evidence-based review. *Journal OF Research IN Pharmacy* , vol.25, no.6, 815-822.
- Iyigundogdu, İ., Üstündağ, A., & Duydu, Y., (2020). Toxicological Evaluation of Bisphenol A and Its Analogues. *Turkish Journal Of Pharmaceutical sciences* , vol.17, no.4, 457-462.
- Karahalil, B., Deniz, M. E., Iyigundogdu, İ., & Tumer, M., (2020). Effects of COVID-19 on Respiratory System. *Gazi Medical Journal* , vol.31, 528-531.

Kitap Bölümü

Çakmak, G., & İyigünoğdu, İ., (2023). Bölüm 17 Mikroplastiklerin sağlık etkileri. *Mikroplastiklerden Nanoplastiklere Plastik Kirleticiler* (pp.415-435), Ankara: Nobel Yayınevi.

Sözlü Bildiriler

İyigünoğdu, İ., Üstünoğağ, A., Duydu, Y., & Duydu, Y., (2019). *In Vitro Investigation of Cytotoxic Effects and DNA Damage of Bisphenol Analogs Compared to Bisphenol A* . 10th International Congress of The Turkish Society of Toxicology

Poster Bildirileri

- İ. İyigünoğdu *Ve diğerleri* . , "Microplastics And The Emerging Concerns About Food Safety: A bibliometric perspective," *14th International Symposium on Pharmaceutical Sciences* , Ankara, Turkey, pp.309, 2024
- İ. İyigünoğdu *Ve diğerleri* . , " Development and Validation of a Fast and Simple LC-MS/MS Method for Quantitative Analysis of Organophosphate Flame Retardants in Human Urine," *33rd International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis PBA 2023* , Ankara, Turkey, pp.229, 2023

Hobiler

Kitap okuma, Tenis



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..