

Endokrin Sistemi Bozan Kimyasallardan Cinsiyet Steroidlerinin Balıklardaki Etkileri

*Şehriban Çek¹, Fatmagün Sarıhan²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, 31200, İskenderun, Hatay, Türkiye
²Çukurova Üniversitesi, Yumurtalık Meslek Yüksekokulu, Su Ürünleri Programı, 1680, Yumurtalık, Adana, Türkiye
*E mail: sehriban101@hotmail.com

Abstract: The Effects of Sex Steroids of Endocrine Disrupting Chemicals on Fishes. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are anthropogenic compounds that have similar properties as endogenous hormones in vertebrates and they are capable of interfering with the endocrine system. EDCs have been detected in sewage receiving effluents from industries and livestock feedlots. Fish living in the recipients contaminated with these EDCs are reported to have reproductive disabilities. The deleterious effects of EDCs have also been reported in amphibians, reptiles, aves, mammals and humans. The natural estrogen, 17 β -estradiol (E₂), stimulates the fish liver to synthesize vitellogenin (Vtg). Vtg is the protein that nourishes the maturation of eggs. 17 α -ethinylestradiol (EE₂) is a potent, synthetic estrogen used in oral contraceptive preparations. It mimics E₂ leading to enhanced circulatory Vtg concentrations and male to female sex reversal in fish. 17 β -trenbolone (Tb), an androgenic steroid, is used as growth promoter in beef cattle. It has been reported to cause declined Vtg concentrations and masculinization in fish. In the near future, many serious problems can be seen in human and wildlife reproduction systems because of EDCs.

Key Words: Endocrine system, steroids, fish, reproduction.

Özet: İnsanların kullanımları sonucunda oluşan ve endokrin sistemi bozan kimyasallar (EBk), omurgalılarda iç kaynaklı hormonların etkilerine benzer etkilerde bulunmakta ve endokrin sistemle karşılıklı etkileşime girebilmektedirler. EBk evsel atıkların karıştığı sularda, endüstriyel atıklarda ve çiftlik hayvanları yem artıklarında saptanmıştır. Bu atıklarla kirlenmiş olan sularda yaşayan balıkların üreme sistemlerinde bozukluklar olduğu görülmüştür. EBk'nin zararlı etkileri; ayrıca kurbağalarda, sürüngenlerde, kuşlarda, memelilerde ve insanlarda da kaydedilmiştir. Doğal östrojen 17 β -östradiol (E₂), balıkların karaciğerini, vitellogenin (Vtg) sentezlemesi için uyarır. Vitellogenin yumurtanın olgunlaşmasını sağlayan proteindir. 17 α -ethinylestradiol (EE₂), çok güçlü sentetik bir östrojendir ve tüm dünyada doğum kontrol tableti olarak kullanılmaktadır. Balıklarda 17 α -ethinylestradiol, E₂'yi taklit ederek kandaki Vtg'nin konsantrasyonunu artırır ve erkeklerin dişileşmesine neden olur. 17 β -trenbolone (Tb) androjenik bir steroidtir ve büyük başlarda et verimini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Balıklarda Vtg konsantrasyonunu azalmasına neden olduğu ve dişileri erkekleştirdiği görülmüştür. Yakın bir gelecekte, dünyanın her yerinde EBk nedeniyle insanların ve doğal yaşamın üreme sistemlerinde ciddi problemler görülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin sistem, steroid, balık, üreme.

Giriş

Endokrin sistemi bozan kimyasallar, son on yılda bilim insanlarını ciddi ölçüde kaygılandırmaya başlamıştır. Çünkü bu maddelerin, hormonları taklit ettikleri, hormonsal etkileri engelledikleri veya arttırdıkları, hayvanların ve insanların üreme sistemlerinde ölümcül etkilere neden oldukları kaydedilmiştir (Fox, 2004; Zhaobin ve Jianying, 2008). Birçok sentetik endüstriyel kimyasal, örneğin polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organo-klorin pestisitler ve ilaçlar, androjen ve östrojen gibi hormonların etkilerine benzer etkiler göstermektedirler (Fox, 2004; Zhaobin ve Jianying, 2008; Jobling ve diğ., 2009). İnsanların kullanımları sonucunda doğaya karışan bu maddelerin bazıları, omurgalıların endokrin sistemleri ile etkileşime girdikleri için endokrin sistemi bozan kimyasallar (EBk) veya endokrin bozucular olarak bilinmektedirler. (Colborn ve diğ., 1993; Yamani, 2004; Kukul ve diğ., 2007; Şahan, 2007). Goldman ve diğ. (2000) endokrin bozucuları, sağlıklı bir organizmada veya onun gelecekteki

neslinde endokrin sistemin çalışmasını değiştirerek, sağlık sorunlarına neden olan, dışarıdan alınan madde veya madde karışımları olarak tanımlamışlardır. EBk tanımına uygun maddeler doğada her yerde bulunabilmektedir. Endüstriyel atıklar (kâğıt fabrikaları atıkları, tekstil endüstrüsü vb), evsel atıklar ve özellikle lağım suları, EBk'ların başlıca kaynaklarıdır (Larsson ve diğ., 1999; Matthiessen, 2003). Günümüzde pek çok kimyasalın endokrin bozucu etkiler gösterdiği bilinmektedir. Miyamoto ve Burger, 2003 yılında yaptıkları derlemede 200'den fazla kimyasalın endokrin bozucu nitelik taşıdığını bildirmişlerdir. Bu sayı bugün daha da artmış olmalıdır.

Son yıllarda balıklarda gonad anomalilerinin arttığı interseks olgusuna çok daha sık rastlandığı rapor edilmektedir (Kidd ve diğ., 2007; Vajda ve diğ., 2008; Jobling ve diğ., 2009). Bu gonadal bozuklukların kaynağının östrojenik kirlenmeler, örneğin nonylphenol, 17 α -ethinylestradiol ve anti-androjenik pestisitler olduğu iddia edilmektedir. Östrojen ve androjenlerin, balıklarda cinsiyet belirlenmesi, farklılaşması ve

büyüme süreçlerinde çok önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Çek ve diğ., 2007a, b; Turan ve diğ., 2006; Turan ve Çek, 2007). Hem bu maddelerin, hem de bunların antagonistlerinin birçok canlıda anormal gonad gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Jobling ve diğ., 2006). Desbrow ve diğ. (1998) İngiltere' de yaptıkları bir çalışmada östrojenlerin (estrone, 17β- estradiol, 17α-ethinyl estradiol) lağım sularının karıştığı nehirlerde bol miktarlarda bulunduğunu kaydetmişlerdir. Benzer bulgular Hollanda'da Belfroid ve diğ. (1999), Almanya ve Kanada da Ternes ve diğ. (1999), İsveç' de Svenson ve diğ. (2002). Türkiye' de ise Çetinkaya (2009) tarafından bildirilmiştir.

Birçok balık türünün dokularında çok bilinen bir böcek öldürücüsü (pestisid) olan DDT'nin [dicklore diphenyl trichloroethane = 1,1,1,-trichloro-2,2bis(4-chlorophenyl) ethane] parçalanmasından ortaya çıkan 1,1-Dichloro-2,2bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) saptanmıştır. Örneğin, Wan ve diğ. (2007) yeni yapmış oldukları bir çalışmada Çin mersin balığının kaslarında %54 ile %100 arasında p,p'-DDE bulunduğunu ve aynı zamanda örneklerde gonad deformasyonları izlediklerini rapor etmişlerdir. Benzer olarak dere pisi balığında (*Platichthys flesus*), yüksek konsantrasyonlarda p,p'-DDE olduğu Scott ve diğ. (2006) tarafından kaydedilmiştir. Jobling ve diğ. (2006) ise İngiltere'deki 51 nehirden alınan örneklerin incelenmesi sonunda, anti-androjen ve östrojenik sentetik hormonların gonatlarda bozukluklara neden olduğunu ve erkekleri dışileştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Bu derlemede EBk ve onların balıklar üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Endokrin Sistemi Bozan Kimyasalların Genel Sınıflandırılması

Balıklarda endokrin sistemi bozan kimyasallar başlıca iki ana grup altında toplanmıştır (McLachlan, 2001; Geyer ve diğ., 2000; Wuttke, 2010). 1) Doğal endokrin bozucular, bunlar fitoandrojen (örneğin, *Tribulus terrestris*, deve dikenini) ve fitoöstrojenler (soya fasulyesi ve yonca filizi) dir. Doğal olduklarından dolayı, basitçe yıkılırlar ve vücutta depolanmazlar. 2) Sentetik endokrin bozucu maddeler. Bu grup maddeler iki başlık altında toplanmıştır. Birincisi, sentetik hormonlardır. Bu grup içerisinde doğum kontrol hapları (Schlenk, 2008), tek cinsiyetli balıkların elde edilmesinde kullanılan hormonlar, balık yemlerinde kullanılan katkı maddeleridir (Henley ve Korach, 2006). İkincisi ise insan tarafından yapılan kimyasallardır. Endüstriyel temizlik maddeleri, tarım ilaçları (pestisidler, herbisitler, fungusitler), su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan ilaçlar (Sapkota ve diğ., 2008), plastik katkı maddeler (fitalatlar, bifenola), Poli klorlu bifeniller, evsel ürünler (Seyran ve Erişir, 2008) (Alkil fenoller, deterjanlarda, boyalarda, pestisidlerde ve plastik eşyalarda kullanılan katkı maddeleridir. Poli klorlu bifenillerin kimyasal yapı bakımından östradiol-17β'ya benzeyen bileşiklerin östrojen reseptör'üne bağlanma potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir.), ağır metaller (arsenik, kadmiyum ve selenit'in

cinsiyet hormonlarını taklit ettikleri kanıtlanmıştır) bu grupta yer alırlar.

Endokrin Sistemi Bozan Kimyasalların Başlıca Etkileri

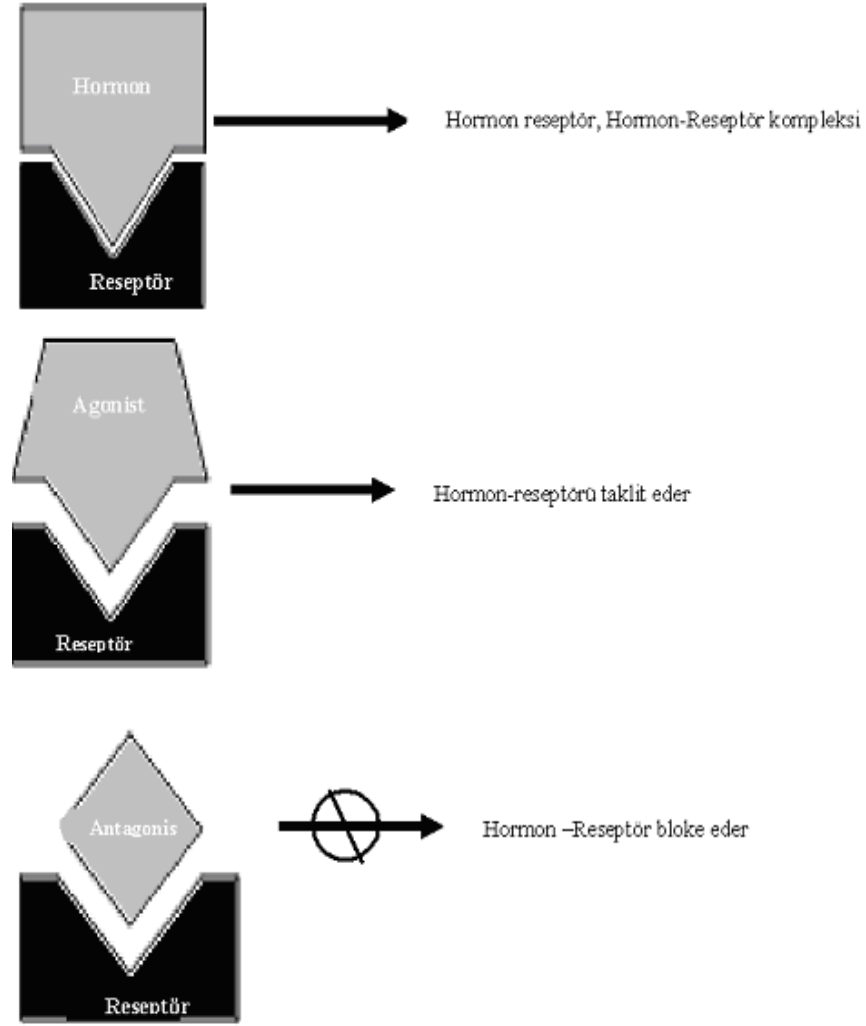
Endokrin sistemi bozan kimyasallar, balıkların biyokimyasal sistemlerini agonistik veya antagonistik olarak etkilerler (Colborn ve diğ., 1993). Endokrin bozucuların bazıları östrojen reseptörlerini uyararak etkilemektedirler (xenoestrogens). Diğer bir ifade ile östrojenin etkilerini taklit ederler. Diğer bir grup ise anti-östrojenik (xenoantiestrogens) mekanizma ile çalışmaktadır. Bu kimyasallar doğal hormonların etkilerini, inhibe, modifiye, edebilir veya antagonistik etkide bulunabilmektedirler. Androjenik (Xenoandrogens) ve anti-androjenik (xenoantiandrogens) etkiye sahip olan kimyasallar ise (Shimasaki ve diğ., 2003, 2006), östrojenik ve anti-östrojenik etkilerle kıyasladığı zaman, balıklarda çok iyi araştırılmamıştır. Yine de tributyltin (TBT) balıklarda androjenik etkileri ispatlanmıştır (Shimasaki ve diğ., 2003, 2006). Anti-androjenik etkiler ise, Erik (2001) tarafından lepistes balıklarında gösterilmiştir. Son olarak farklı hormonların alıcıları veya hormon bağlayıcı proteinlerle etkileşime giren kimyasal maddelerin oluşturdukları etkilerdir. Çok iyi bilinmektedir ki doğal veya sentetik, steroid yapıda olan hormonlar birden fazla steroid alıcı ile etkileşime girebilmektedir. Böylece organizmada farklı fizyolojik fonksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Özetle ifade edilecek olunursa bu kimyasallar hormon sentezi ve metabolizması üzerine etkileri olan kimyasallardır (Arukwe, 2001, Ankley ve diğ., 2003; Ankley, 2009).

EBk'ların başlıca etkileri şekilde verildiği gibi özetlenmiştir (Şekil 1) ve çok iyi bilinen bazı sentetik kimyasalların balıklarda endokrin sistemi bozan başlıca etkileri Tablo 1'de verildiği gibidir.

Endokrin Sistemi Bozan Kimyasalların Etki Mekanizması

Endokrin sistemi bozan kimyasalların balıklar üzerine etkileri incelendiğinde, özellikle üreme sisteminde değişik mekanizmalarla birçok patolojiye yol açtığı gösterilmiştir (Geyer ve diğ., 2000). Balıklarda bu mekanizmaları sınıflandırmak oldukça zor olmakla birlikte en az beş farklı mekanizma mevcuttur (Arukwe, 2001).

- (1) Bazı endokrin bozucular kimyasal yapı bakımından, hormonlarla benzerlik gösterdikleri için, hormonların reseptörleri ile bağlanabilmektedirler. Diğer bir ifade ile yalancı hormonlar olarak aktivitelere bulunmaktadırlar. Bu durum ise beklenmedik, anormal hücre aktivitelere neden olmaktadır.
- (2) Endokrin bozucu kimyasallardan bazıları hormonların hedef hücrelerdeki alıcılarını bloke ederek, doğal hormonların bağlanmasını engellemekte ve böylece hücrelerin normal aktiviteleri bozulmaktadır.
- (3) Diğer bazıları, hücrede ekstra reseptör alanları oluşumunu indükleyerek, hormonların hücredeki aktivitelerini artırırlar.



Şekil 1. Endokrin sistemin agonistik ve antagonistik maddelerle hormon-reseptör mekanizması üzerinden bozulmasının şematik gösterimi.

Tablo 1. Bazı sentetik kimyasalların balık endokrin sistemi üzerindeki başlıca etkileri

Estrojenik	Etkiler			
	Androjenik	Anti-östrojenik	Anti-Androjenik	Anti-Östrojenik/ Anti-androjenik
17 α - ethinylstradiol (EE ₂), Flavonoids, Alkyl phenols (Nonylphenol, octylphenol, Bisphenol A).	17 β -trenbolone, Tributyl tin (TBT).	Dioxins, Furans, PCBs, Butylated hydroxyanisole (BHA), Pesticides (Aldrin, Allethrin, Dicofol), Dieldrin, Endosulfan, Fenarimol, Fenvalerate, Kepone (Chlordecone), Permethrin, Toxaphene, Triadimefon, Triadimenol, Benzophenone.	Flutamide, Pesticides (DDT, Metabolite, Fenitrothion, Iprodione, Linuron, Mirex, Procymidone, Sumithrin, Vinclozolin).	Lindane, Phthalates [diethylhexylphthalate (DEHP), monoethylhexylphthalate (MEHP), dimethylphthalate (DMP), butylbenzylphthalate (BBP), dibutylphthalate (DBP) ve dioctylphthalate (DOP)].

- (4) Endokrin bozucular, doğal hormonlarla direk veya dolaylı etkileşime girerek, hormonsal mesajları değiştirir ve böylece hücre aktivitelerini etkilerler.
- (5) Bazı diğer endokrin bozucular, doğal hormon sentezini ve metabolizmasını değiştirerek, hormonların sirkülasyon miktarlarında hatalara neden olmaktadır.

Endokrin bozucu kimyasalların vücudun farklı bölümleri üzerindeki potansiyel etkilerin ve mekanizmaları komplikedir. Ayrıca, gelişim aşamaları, mevsimler, yaş, genetik türsel farklılıklar, beslenme vb gibi faktörler de bu mekanizmalar da etkilidir.

Steroidler

Yağda çözünebilir ve dörtlü döngüsel yapıda olan hormonlardır. Hücre içerisine girerek steroid-reseptör kompleksini oluşturmak üzere reseptörlere bağlanırlar. Dimerize olan kompleks, DNA ile birleşmek için hücre çekirdeğinin merkezine hareket eder. Burada DNA'daki bilgiler basit olarak RNA'ya kopyalanır ve RNA, bilgileri protein üreten hücrelere aktarır ve protein sentezi başlar, bunun sonucunda da hücre fizyolojisinde değişiklikler oluşur (Şekil 2).

Steroidlerin Sınıflandırılması

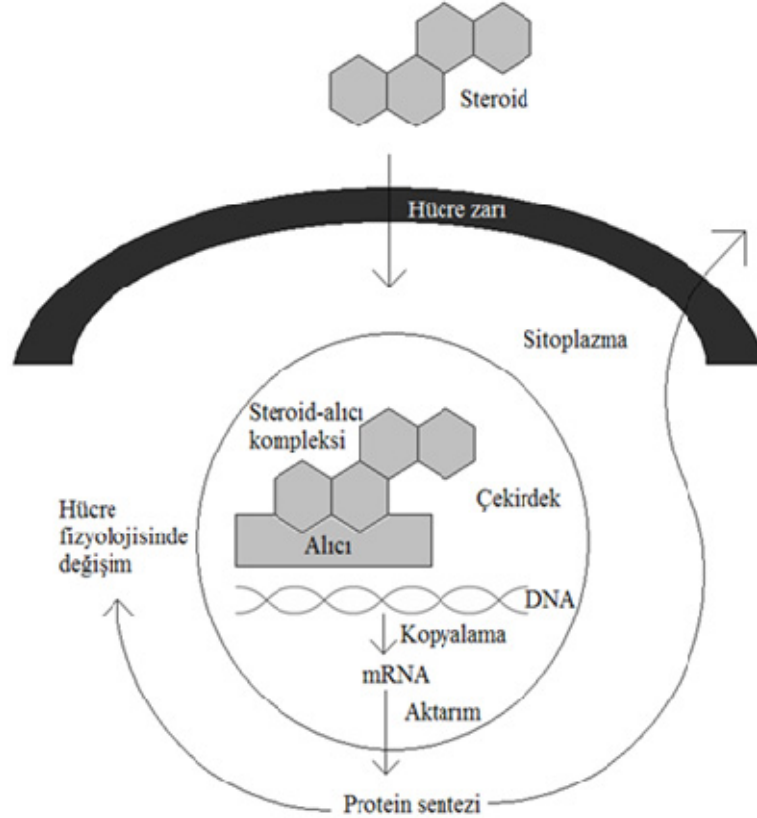
Steroidler fonksiyonlarına göre başlıca yedi gruptur (Bhawani ve diğ., 2010). 1) Genellikle çift bağlı olan steroller ve

steroid alkoller, 2) testis (androjenler) ve/veya ovaryumlardan (östrojenler) salgılanan seks steroidleri, progestinler 3) adrenal korteks steroidleri, adrenal bezin dış kısmı tarafından üretilen hormonlardır, örneğin glikokortikoidler, mineralokortikoidler, adrenal androjenler 4) safra asitleri-steroidleri, 5) sapogeninler, steroid yapıda olan saponinler, 6) kardiyak glikozitler, 7) vitamin D. Derlemede endokrin sistemi bozan cinsiyet steroidlerine değinilmiştir.

Östrojenler

Balıkların ovaryumlarından salgılanan doğal östrojenler; estrone (E₁), 17β-estradiol (E₂), estriol'dur (E₃). Bunlardan en güçlü etkiye sahip olanı E₂'dir. Bitkiler tarafından üretilen bazı fitoöstrojenlerin de endokrin sistemi etkiledikleri gösterilmiştir (Çek ve diğ., 2007a ve b, Tero-Vescan ve diğ., 2009). Bu bitkisel östrojenler ise izoflavonlar (genistein, naringenin, kaempferol), komestan (coumestans), lignanlar (enterodiol, enterolactone) ve mikotoksin'lerdir. Fitoöstrojenlerin endokrin sistem üzerine etkileri Briones-Reyes ve diğ. (2007) tarafından gösterilmiştir.

İçme sularına karışan östrojen kirliliğinin insanlarda da, sperm yoğunluğu, sayısını, hareketliliğini azaltarak negatif etkilerde bulunduğu gösterilmiştir (Sharpe ve Skakebaek, 1993).



Şekil 2. Steroidlerin hücredeki genel aksiyon mekanizmalarının şematik olarak gösterimi. Yamani (2004)'ten modifiye edilmiştir.

EE₂ oldukça güçlü etkisi olan, sentetik ve kadınlarda doğum kontrol tableti olarak kullanılan bir steroiddir (Schlenk, 2008). Aktif olmayan bağlı formda, idrarla dışarı atılır ve lağım sularında bakterilerin etkisi ile çok çabuk aktif hale dönüşür. Sucul ortamlara karışan EE₂ çok sayıda tatlı su ve deniz balıklarında endokrin sistemi bozarak bu balıkların dişileşmelerine neden olmaktadır (Tyler ve diğ., 1998; Schlenk, 2008).

Eşey ayırımında, davranışlarda ve döllenmede izlenen olumsuz etkiler erken gelişim evrelerinde daha fazla görülmektedir. Buna göre başlıca östrojen benzeri maddelerle oluşan olumsuz etkiler aşağıdaki gibi kaydedilmiştir (Gross-Sorokin ve diğ., 2006).

- (1) Gonadlarda interseks oluşumu
- (2) Üreme kanallarının dişileşmesi
- (3) Testis boyutlarında bariz küçülme
- (4) Gamet kalitesinde azalma
- (5) Vitellogenin miktarında artış.

Androjenler

Balıklarda ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasından sorumlu olan androjenler testislerden salgılanmaktadır. Başlıcaları, testosteron (T), androstenedione, 11-ketotestosterone (11-KT) ve 11 β -hydroxy testosterone'dur. Dişi balıklar da bir miktar testosteron üretirler, ancak bu sitokrom P450 (CYP19) tarafından ovaryumun granuloza hücrelerinde aromatize edilerek E₂'ye dönüştürülür (Petersen ve diğ., 2000).

17 β -trenbolone (17 β -hydroxyestra-4,9 11-trien-3-one), kimyasal yapısı doğal testosterona benzeyen bir anabolik androjenik steroiddir. Balıklarda 11- ketotestosterone ve testosteronu taklit ederek endokrin sistemi bozucu etkilerde bulunduğu gösterilmiştir (Orn ve diğ., 2006). Trenbolone asetat, trenbolone'nin asetat (TbA) formudur ve glukokortikoidlerin katabolik aktivitelerini azaltarak proteinlerin parçalanmasına neden olur (Schmidely, 1993). Kanada (Wilson ve diğ., 2002) ve Amerika'da (Lange ve diğ., 2001) et danalarının büyümesini uyarmak amacıyla kullanılmaktadır. İdrardaki anabolik steroidler en fazla sülfat ve glukuronid'lere metabolize olurlar. TbA, en fazla 17 α -trenbolone, 17 β -trenbolone ve triendione formunda olmak üzere idrarla dışarı atılır ve büyükbaş hayvan çiftliklerinin atıklarıyla sulara karışır (Wilson ve diğ., 2002). TbA'nın metabolitleri, çiftlik hayvanlarının atıklarında 270 günden fazla aktif olarak kalabilmektedir. TbA'nın kedi balıklarını (Galvez ve diğ., 1995), mavi tilapiaları (Galvez ve diğ., 1996), erkekletirdiği kaydedilmiştir. 17 β -trenbolone çok güçlü bir androjen reseptör

agonistidir ve balıklarda erkekleşmeye, yumurta verimliliğinde azalmaya neden olduğu görülmüştür (Ankley ve diğ., 2003).

Sonuç ve Öneriler

Endokrin bozucular çok çeşitli formlarda doğaya karışan sessiz öldürücülerdir ve çevremizde yaygın bulunmaktadır. Durum böyle olduğu halde ülkemizde bu konuda çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu konuda bundan sonra yapılacak çeşitli çalışmalar, sadece balık değil diğer sucul canlılar ve özellikle insanlar için zararlı olabilecek en düşük düzeyin belirlenmesi konusunda ileriye yönelik bilgilerimizi geliştirecektir. EBK'lar konusunda farkındalık ve çok disiplinli, çok yönlü bir ekip yaklaşımı gerekli önlemlerin alınabilmesi bakımından çok önemlidir.

Gelecek çalışmalarda;

- (1) Sucul ortamlardaki EBK'lar belirlenmelidir.
- (2) Risk altında olan sucul alanlarda, sentetik ve doğal östrojen miktarları acilen azaltılmalıdır.
- (3) Endokrin sistemle etkileşime giren diğer kimyasalların, sucul ortamlara verilmesi önlenmelidir.
- (4) İnsanlar ve doğal yaşamla ilgili olarak, dokularda ve çevre fazlarında EBK'ları ölçebilen yeni yöntemler geliştirilmelidir.
- (5) Bu konuda yapılacak araştırmaların desteklenmesine öncelik tanınmalıdır.
- (6) Sucul ortamda biriken ve yok olmayan kimyasalların kullanımları yasaklanmalıdır.
- (7) Araştırmalar popülasyon seviyesinde yapılmalı ve popülasyonun azalıp azalmadığı, genetik çeşitliliğin durumu belirlenmelidir.
- (8) EBK'ların sadece sucul ortamdaki canlıların üremeleri üzerine negatif etkileri değil, hormonların kontrolünde olan diğer vücut fonksiyonları, örneğin büyüme, metabolizma, immün yanıt ve metamorfoz üzerindeki etkileri de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak endokrin sistemi bozan kimyasalların, ekosistemde geriye döndürülemez hasarlara yol açabileceği rahatça söylenebilir. Başta gelişmiş ülkeler olmak üzere pek çok ülke bu olumsuz ve ciddi etkilerin farkında olup tedbir almaktadır. Ülkemizde şimdi önlem alınmazsa gelecekte çok geç olabilir.

Kaynakça

- Ankley, T.G., K.M. Jensen, E.A. Makyenen, M.D. Kahl, J.J. Korte, M.W. Hornung, T.R. Henry, J.S. Denny, L.R. Leino, V.S. Wilson, M.C. Cordon, P.C. Hartic, and L.E. Grey. 2003. Effects of the androgenic growth promoter 17beta- tronbolone of fecundity end reproductive endocrinology of the fathead minnow. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(6): 1350-1360.
- Ankley, T.G., 2009. Endocrine disrupting chemicals in fish: Developing exposure indicators and predictive models of effects based on mechanism of action. *Aquatic Toxicology*, 92(3): 168-178.
- Arukwe, A. 2001. Cellular and molecular responses to endocrine-modulators and the impact on fish reproduction. *Marine Pollution Bulletin*, 42(8): 643-655.
- Belfroid, A.C., A. Van der Horst, A.D. Vethaak, A.J. Schafer, G.B. Rijs, J. Wegener, and W.P. Cofino. 1999. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. *Sci. Total Environ.*, 225: 101-108.
- Bhawani, S.A., O. Sulaiman, R. Hashim, and M.N.M. Ibrahim. 2010. Thin-Layer chromatographic analysis of steroids: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 9(3): 301-313.
- Briones-Reyes, D., L. Gomez-Martinez, and R. Cueva-Rolon. 2005. Zearalenone contamination in corn for human consumption in the state of Tlaxcala, Mexico. *Food Chemistry*, 100(2): 693-698.
- Colborn, T., F.S. Vom Saal, and A.M. Soto. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Persp.*, 101: 378-384.
- Çek, Ş., F. Turan, and E. Atik. 2007a. The effects of Gokshura, *Tribulus terrestris* on sex reversal of Guppy, *Poecilia reticulata*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(5): 718-725.
- Çek, Ş., F. Turan, and E. Atik. 2007b. Masculinization of convict cichlid (*Cichlasoma nigrofasciatum*) by immersion in *Tribulus terrestris* extract. *Aquaculture International*. DOI: 10.1007/s10499-006-9071-0. 15: 109-119.

- Çetinkaya, S. 2009. Endocrine disruptors and their effects on puberty (in Turkish). *Dicle Tıp Dergisi*, 36(1): 59-66.
- Desbrow, C., E.J. Routledge, G.C. Brighty, J.P. Sumpter, and M. Waldock. 1998. Identification of estrogenic chemicals in stew influent. I. Chemical fractionation and in vitro biological screening. *Environmental Science and Technology*, 32: 1549-1558.
- Erik, B. 2001. Antiandrogenic Pesticides Disrupt Sexual Characteristics in the Adult Male Guppy (*Poecilia reticulata*). *Environmental Health Perspectives*, 109(10): 1063-1070.
- Fox, J.E. 2004. Chemical communication threatened by endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspective*, 112(6): 648-654.
- Galvez, J.I., M.P. Mazik, P.H. Phelps, and D.R. Mulvaney. 1995. Masculinization of Channel catfish (*Ictalurus punctatus*) by oral administration of trenbolone acetate. *Journal of World Aquaculture Soc.*, 26: 378-383.
- Galvez, J.I., and J.R. Morrison. 1996. Efficacy of trenbolone acetate in sex inversion of the blue tilapia (*Oreochromis aureus*). *Journal of World Aquaculture Soc.*, 27: 483-486.
- Geyer, J.H., G.G. Rimkus, I. Scheunert, A. Kaune, K.W. Schramm, A. Ketrup, M. Zeeman, D.C.D. Muir, L.G. Hansen, and D. Mackay. 2000. Bioaccumulation and occurrence of endocrine disrupting chemicals (EDCs), persistent organic pollutants (POPs), and other organic compounds in fish and other organisms including humans. *The Handbook of Environmental Chemistry*, 2: 1-166.
- Goldman, J.M., S.C. Laws, S.K. Balchak, R.L. Cooper, and R.J. Kavlock. 2000. Endocrine disrupting chemicals: pre-pubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit. Rev. Toxicol.*, 30: 135-196.
- Gross- Sorokin, M.Y., S.D. Roast, and G.C. Bright. 2006. Assessment of feminization of male fish in English rivers by the environment agency of England and Wales. *Environmental Health Perspectives*, 114: 147-151.
- Jobling, S., R. Williams, A. Johnson, A. Taylor, M.Y. Gross- Sorokin, M. Nolan, C.R. Tyler, R. Van Aerle, E. Santos, and G. C. Bright. 2006. Predicted exposures to steroid estrogens in UK Rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environ. Health Perspectives*, 114: 32-39.
- Jobling, S., R.W. Burn, K. Thorpe, R. Williams, and C. Tyler. 2009. Statistical Modeling suggests that Anti-androgens from Wastewater Treatment Works Contribute to Widespread Sexual Disruption in Fish Living in English Rivers. *Environ. Health Perspectives*. 117: 797-802.
- Kidd, K.A., P.S. Blanchfield, K.H. Milis, V.P. Palace, R.E. Evans, and J.M. Lazorchak. 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen, PNAS, 104(21): 8897-8901.
- Kukul, Y.S., A.D.Ü. Çalıřkan, ve S. Anaç. 2007. Wastewater reuse in agriculture and health risks (in Turkish). *Ege. Üniv.Ziraat Fak. Derg.*, 44(3): 102-116.
- Henley, D.V. and K.S. Korach. 2006. Endocrine disrupting chemicals use distinct mechanism of action to modulate endocrine system function. *Endocrinology*, 147(6): 24-32.
- Lange, I.G., A. Daxenberger, and H.H. Mayer. 2001. Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: effect of the implant preparations. *Apmix.*, 109: 53-65.
- Larsson, D.G.J., E.M. Adolfsson, J. Parkkonen, M. Pettersson, A.H. Berg, P.E. Olsson, and L. Förlin. 1999. Ethinylestradiol- an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicology*, 45: 91-97.
- Matthiessen, P. 2003. Endocrine disruption in marine fish. *Pure.Appl.Chem.*, 75(11-12): 2249-2261.
- McLachlan, J.A. 2001. Environmental signaling: What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals? *Endocrine Reviews*, 22(3): 319-341.
- Miyamoto, J., and J. Burger. 2003. Executive summary. In: Special topic issue on the implications of endocrine active substances for humans and wildlife. *Pure. Appl. Chem.*, 75: 11-12.
- Om, S., S. Yamani, and L. Norrgren. 2006. Comparison of vitellogenin induction, sex ratio and gonad morphology between Zebra fish and Japanese Medaka after exposure to 17 α -ethinyl estradiol and 17 β -trenbolone. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 51(2): 237-243.
- Petersen, G.I., L., Andersen, H. Holbech, and K.L. Petersen. 2000. Baseline test studies and development of ELISA. , pp, 35-46. In: Andersen L., Bengtsson BE., Björk M., (Eds). *Zebra fish for Testing Endocrine Disrupting Chemicals*. ThemaNorth 555.Copenhagen.
- Şahan, A. 2007. Investigation of the abiotic removal of pharmaceutical matters in activated sludge wastewater treatment process (in Turkish). MSc thesis Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana. 90s.
- Sapkota, A., A.R. Sapkota, M. Kucharski, J. Burke, S. McKenzie, P. Walker, and R. Lawrence. 2008. Aquaculture practices and potential human health risks: current knowledge and future priorities. *Environmental International*, 34: 1215-1226.
- Schlenk, D. 2008. Are steroids really the cause for feminization? A mini-review of in vitro and in vivo guided TIEs. *Marine Pollution Bulletin*, 57: 250-254.
- Schmidely, P. 1993. Quantitative bibliographic review on the use of anabolic hormones with steroidogenic action in ruminants for meat production. II. Principal mode of action. *Reprod Nutr Dev.*, 33: 297-323.
- Scott, A.P., I. Katsiadasi, P.H. Witthames, K. Hylland, I.M. Davies, A.D. McIntosh, and J. Thain. 2006. Vitellogenin in the blood plasma of male cod (*Gadus morhua*): A sign of estrogenic endocrine disruption in the open sea? *Mar. Environ. Res.*, 61: 149-170.
- Seyran, A. and M. Erişir. 2008. Polychlorinated biphenyls and effects of PCB on health (in Turkish). *Firat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*, 22(1): 33-40.
- Sharp, R.M. and N.E. Skakebeak. 1993. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet B* 41: 1392-1395.
- Shimasaki, Y., Kitano, T., Oshima, Y., Inoue, S., Imada, N. and T. Honjo. 2003. Tributyltin causes masculinization in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22: 141-144. doi: 10.1002/etc.5620220118
- Shimasaki, Y., Y. Oshima, S. Inoue, Y. Inoue, I.J. Kang, K. Nakayama, H. Imato, and T. Honjo. 2006. Effect of tributyltin on reproduction in Japanese whiting, *Sillago japonica*. *Marine Environmental Research*, 62(1): 245-248.
- Svenson, A., A.S. Allard, T.Viktor, S.Örn, J. Parkkonen, P.E. Olsson, L. Förlin, and L. Norrgren. 2002. Estrogenicity of domestic and industrial effluents in Sweden. *Aquat Ecosyst Manag Health.* 5: 423-434.
- Tero-Vescan, A., S. Imre, C.E. Vari, A. Oşan, M.T. Dogaru, and C. Csdö. 2009. Determination of some isoflavonoids and flavonoids from *Genista tinctoria* L by HPLC-UV. *Farmacia*, 1:20-28.
- Ternes, T.A., M. Stumpf, J. Mueller, K. Haberer, R.D. Wilken, M. Servos. 1999. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants. I. investigations in Germany, Canada and Brazil. *Sci Total Environ.*, 225: 81-90.
- Turan, F., Ş. Çek, and E. Atik. 2006. Production of monosex male guppy, (*Poecilia reticulata* peters, 1860) by 17 α -methyltestosterone. *Aquaculture Research*, 37, 200-2003.
- Turan, F and Ş. Çek. 2007. Masculinization of African Catfish (*Clarias gariepinus*) treated with Gokshura (*Tribulus terrestris*). *The Israeli Journal of Aquaculture- Bamidgheh*, 59(4): 224-229.
- Tyler, C.R., S. Jobling, and J.P. Sumpter. 1998. Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence. *Crit. Rev.Toxicol.*, 28: 319-361.
- Yamani, S. 2004. Zebra fish (*Danio rerio*) and Japanese medaka (*Oryzias latipes*) as model species for evaluations of endocrine disrupting chemicals. Master thesis. 1-62pp, Swedish University of Agricultural Science. Uppsala.
- Vajda, A.M, L.M. Barber, J.L. Gray, E.M. Lopez, J.D. Woodling, and D.O. Dorris. 2008. Reproductive disruption in fish downstream from an estrogenic wastewater effluent. *Environ Sci.Technol.*, 42(9): 3407-3414.
- Wan, Y., Q.W. Wei, J.Y. Hu, X.H. Jin, Z.B. Zhang, H.J. Zhen, and J.Y. Liu. 2007. Levels, tissue distribution, and age-related accumulation of synthetic musk fragrances in Chinese sturgeon (*Acipenser sinensis*): comparison to organochlorines. *Environ Sci Technol.*, 41: 424-430.
- Wilson, V.S., C. Lampbright, J. Ostby, and L.E. Grey. 2002. In vitro and in vivo effects of 17 β - trenbolone: a feedlot effluent contaminant. *Toxicol. Sci.*, 70: 202-211.
- Wuttke, W., J. Hubertus, and S. W. Dana. 2010. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*, 9(1): 9-15.
- Zhaobin, Z., and H.U. Jianying. 2008. Effects of p,p' -DDE exposure on gonadal development and gene expression in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J.Environ Sci.*, 20: 347-352.