

<http://foodbulletin.net>

FOOD BULLETIN

e-ISSN: 2979-9848

<https://prensip.gen.tr>

DERLEME MAKALE | REVIEW ARTICLE

Endokrin Bozucu Kimyasal (EBK)'lerin Balık Gonadlarında Endokrin Sistem Üzerine Etkileri
Effects of Endocrine Disrupting Chemicals (EDC) on the Endocrine System in Fish Gonads

İbrahim Cengizler*

Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik Bölümü, Adana/Türkiye

MAKALE BİLGİSİ**Makale Geçmişi**

Gönderilme: 18.12.2022

Kabul: 27.12.2022

İlk Yayınlanma: 30.12.2022

Anahtar Kelimeleri

Balık

Endokrin bozucu kimyasal

Endokrin sistem

Gonad

**ARTICLE INFO****Article History**

Received: 18.12.2022

Accepted: 27.12.2022

First Published: 30.12.2022

Keywords

Endocrine disrupting chemical

Endocrine system

Fish

Gonad

ÖZET

Günümüzde önemli çevresel kirleticilerin başında gelen, endokrin bozucu kimyasallar, evsel, sanayi ve tarımsal atıklar yoluyla, sucul ortamlara geçmekte ve sucul canlılarda olumsuzluklar yaratmaktadır. Endokrin bozucu kimyasalların yaklaşık 200'ün üzerinde olabileceği bildirilmiştir. Tüm hayatlarını su ortamında geçiren balıklar, suyla direkt temasları nedeniyle, suda bulunan endokrin bozucu maddelere maruz kalmaktadırlar. Bu maddelerin balıklarda gonad endokrinoloji üzerine etkisi olduğu genel olarak kabul görmektedir. Ancak, henüz gonadlarda endokrin bozucu kimyasal konsantrasyonu ile ilgili bir bildirim yapılmamıştır. Balıklardaki araştırmalar, daha çok insanın tükettiği kas dokuda yoğunlaşmıştır. Kas dokunun yanısıra solungaç, karaciğer ve gonadlarda ayrıntılı araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır.

ABSTRACT

Today, endocrine disrupting chemicals, one of the most important environmental pollutants, pass into aquatic environments through domestic, industrial and agricultural wastes, and create negative effects on aquatic life. It has been reported that there may be over 200 endocrine disrupting chemicals. Fish, that spend their entire lives in the aquatic environment, are exposed to endocrine disruptors in the water due to their direct contact with water. It is generally accepted that these substances have an effect on gonadal endocrinology in fish. However, there is no report regarding the endocrine disrupting chemical concentration in the gonads yet. Research in fish has mostly focused on muscle tissue, which is consumed by humans. In addition to muscle tissue, detailed studies are needed in gills, liver and gonads.

Bu makaleyi aşağıdaki gibi alıntılایınız | Please cite this paper as follows:

Cengizler, İ. (2022). Endokrin bozucu kimyasal (EBK)'lerin balık gonadlarında endokrin sistem üzerine etkileri. *Food Bulletin*, 1(1), 16-20.
<https://doi.org/10.29329/foodb.2022.495.04>

Giriş

İnsan ve hayvanlar başta olmak üzere, canlı hayatını ve sürdürülebilirliğini direkt etkileyen, önemli çevresel kirleticilerin arasında yer alan endokrin bozucu kimyasallar ile ilgili son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmış olup, güncelliğini korumaktadır (Baroiller vd., 1999; Baroiller & Guiguen, 2001; Segner vd., 2003; Ören, 2009; Knacker vd., 2010; Ağuş, 2014; Gül, 2014; Wu vd., 2016; Weber vd., 2019). Bir maddenin endokrin bozucu özelliklere sahip olmasının

kriterleri Avrupa Birliği Gıda Güvenilirliği Otoritesi (EFSA) tarafından şu şekilde verilmiştir;

- 1- Bir organizmanın sistemin ya da sonraki nesillerde olmak üzere, büyüme, gelişme, üreme, morfolojik ve fizyolojik değişimler ile birlikte yaşam süresinde olumsuz etki göstermelidir.
- 2- Fonksiyonel kapasitenin bozulmasına ve stresin artmasına neden olmalıdır.

* Sorumlu yazar | Corresponding author
E-mail address: icengiz@cu.edu.tr

3- Fiziksel biyolojik ve kimyasal etkilere karşı duyarlılığın artmasını sağlamalıdır.

4- Endokrin sistem üzerine etki yaparak sistemin işlevlerini değiştirebilmelidir.

5- Kendisi de endokrin etkinlik göstermeli ve olumsuzluklar yaratmalıdır (ECHA vd., 2018). Bu tanıma uyan kimyasalların etkisi ve etki mekanizmaları, insan ile omurgalı omurgasız tüm hayvanlar için değerlendirilmelidir.

ABD’de ve Avrupa Birliği’nde EBK ile ilgili araştırmalarda, en çok öne çıkan bileşikler şunlardır; alkil fenoller, ftalatlar, poliklorlu bileşikler (bifeniller, furanlar, dioksinler), polibromlu difenil eterler ve steroid eşey hormonları. Bu maddelere doğada birçok alanda rastlamak olasıdır. Endokrin sisteme etki eden sadece elbette bunlar değildir. 2003 yılında 200’ün üzerinde kimyasal maddenin endokrin bozucu olabileceği ileri sürülmüştür (Miyamoto & Burger, 2003). Özellikle artan dünya nüfusuna paralel olarak hızla gelişen kirlilik (evsel atıklar, sanayi atıkları ve tarımsal üretim sonucu yaratılan kirlilik) EBK’ların yayılmasında ve birikiminde ana kaynak rolü oynamaktadır. EBK’ların yaygınlaşması ile birlikte bu konuya olan ilgi de artmıştır. Konunun uluslararası bir öncelik kazanmasında, EBK’ların sadece bireyleri değil, gelecek kuşakları da etkilemesi önemli rol oynamaktadır. Endokrinoloji alanındaki son yıllarda ortaya çıkan gelişmelerle birlikte, eşey farklılaşmasının mekanizmaları daha ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur. Böylelikle daha önceleri EBK’ların üremede etkili endokrin mekanizmaları üzerine olan etkisi ile ilgili klasik görüşler, yerini daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayan moleküler düzeyde görüşlere bırakmıştır (Delbes vd., 2022). EBK’ların tüm dünyada kullanımının artmasına bağlı olarak, doğal yaşamda yer alan hayvanlarda ve insanlarda üreme bozukluklarının da arttığı görülmüştür. Yaşamlarının tamamını su içerisinde geçiren balıklar hem tür sayılarının çokluğu hem de yaşam alanlarının çeşitliliği ile dikkat çekmektedirler. Su ortamında çözünmüş oksijenden yararlanarak solunum yaparlar. Su ortamına ozmo-regülasyonla adapte olurlar. Bu nedenlerle suda bulunan EBK’lardan etkilenmeleri kaçınılmazdır. Ayrıca EBK’ların yumurtaya geçerek, sonraki nesilleri etkilemesi balıkları EBK’lar için model olmaya daha da yaklaştırmaktadır (Kraak vd., 2001). EBK’lar ilk kez 1962 yılında Rachel Carson tarafından ortaya konulmuştur (Damstra vd., 2002). Bazı araştırmacılar sadece *in vitro* araştırmaların, tek başlarına EBK’ların etkilerini tanımlamak için yeterli olamayacağını ileri sürmektedirler. Doğal yaşamda elbette ki bir hayvanın endokrin sistemini izlemek olanaklı değildir. Ancak EBK’larla ilgili endişeler;

1- Doğal yaşamda ekosistemlerde, özellikle balıklarda gözlenen olumsuzluklar,

2- İnsanlarda endokrin sistem hastalıklarının artışı,

3- Çevrede de atık olarak rastlanabilecek belirli kimyasallara maruz kalan deney hayvanlarındaki endokrin bozulmalar nedeniyle artmıştır (Damstra vd., 2002).

Günümüzde küresel bir sorun olan EBK’larla ilgili olarak hazırlanan bu derleme makalede, balıklarda gonadal endokrin sistemden bahsedilecek ve EBK’ların balıklarda üreme sistemine olan etkileri tartışılacaktır.

Balıklarda Gonad Endokrinolojisine Bir Bakış

Endokrinoloji sözcüğü, Yunanca kökenli bir sözcüktür (endom: içinde, krinein: ayırma). Omurgalı, omurgasız tüm hayvanlarda, bitkilerde bulunan bir sistem olarak karşımıza çıkan endokrin sistem, aslında organizmada bulunan endokrin bezlerin salgılarını ifade etmektedir. Bilindiği gibi endokrin bezler, kanalsız bezler olup, salgılarını hedef organlara bir kanalla değil de kan gibi dolaşım sistemi aracılığıyla iletmektedirler. Ekzokrin olarak adlandırılan bezler ise, salgılarını bir kanal aracılığıyla hedef organa iletirler. Bu bağlamda endokrinoloji; kanalsız bezlerin, özel salgılarını, etkilerini ve salınım mekanizmalarını inceleyen bilim dalı olarak tanımlanabilir. Endokrin bezlerin salgıları, organizmada kimyasal eşgüdümün sağlanmasında görev alırlar. Hayvanların organları arasındaki eşgüdümde, sadece endokrin sistem görev almaz, diğer eşgüdüm sistemi sinir sistemidir (Geldiay, 1981). Bu iki sistem canlıdaki eşgüdüm için birlikte çalışırlar. Sinir sisteminin nörosekresyon adı verilen salgıları, kanalsız bezlerinin salgılarına çok benzerler, ancak ya doğrudan ya da belirli bir alanda birikerek kan dokuya verirler. Bu yönleriyle de endokrin sisteme benzerler. Organizmada gerçekleşen birçok biyolojik olay, her iki sistemin ortak kontrolü altındadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, sinir sisteminde de işlevsel bir endokrin sistemin varlığı ortaya konmuş olup, nöroendokrin sistem olarak isimlendirilmiştir (Geldiay, 1981). Koordinasyonda rol alan hormon tanımına bakacak olursak; organizmanın belli bir bölgesinde, genellikle endokrin bezlerde üretilen ve diğer organ ya da dokularına etki etmek amacıyla dolaşım sistemi aracılığıyla taşınan, kimyasal habercilerdir. Hormonlar, hedef organda özel metabolik olayları hücre düzeyinde kontrol ederler (Donaldson, 1973). Normal koşullarda hormonlar gerekli olduğunda yeteri kadar salgılanır. Salgılamada zaman ve miktardaki değişimler organizmada bazı patolojilere yol açabilir. Balıklarda yer alan endokrin bezler şunlardır; hipofiz, tiroid, pankreas, epifiz, adrenal bez, kromaffin doku, ürohipofiz, stannius korpüskülleri, pseudobranşlar, ultimobranşial bez, gonadlar ve bağırsak mukozası (Sarıhan & Cengizler, 2006).

Diğer omurgalılarda olduğu gibi balıklarda da gonad denilince üreme faaliyetini gerçekleştiren hücrelerin üretildiği organlar akla gelmektedir. Gonadlar omurgalı gruplarda farklılıklar gösterebilirler. Hayati bir öneme sahip değillerdir ancak türsel devamlılık için gereklidirler. Balıklarda dişi üreme organları ovaryumlar, erkeklerde ise testislerdir (Sarıhan &

Cengizler, 2006). Balıklarda gonadlar, yalnız başına işlevsel bir organ değildir. Tamamen hipofiz kontrolü altında çalışırlar. Hipofiz ise hipotalamusun aldığı çevresel etkilerinin değerlendirilmesi sonucu, gönderdiği direktiflere göre etkinlik gösterir. Hipofizden salgılanan ve gonadların işlevlerini düzenleyen hormonlara *gonadotropin* adı verilir (Geldiay, 1981). Balıklarda üreme; hipotalamus, hipofiz, gonad (HHG) aksı adı verilen hiyerarşik bir düzlemde gerçekleşir. Hiyerarşinin ilk kademesinde bulunan hipotalamus, sıcaklık ve gün uzunluğu gibi ekzojen faktörleri algılayarak hipofizi uyarır. Hipofizden salgılanan gonadotropinler de gonadlarda üreme hücrelerinin üretimini sağlarlar. Bu poikiloterm özellik gösteren balıklar için oldukça önemlidir (Jalabert, 2005). Yumurta ile üreyen balıklarda, ovaryumda üretilen yumurtaların gereksinim duyduğu, vitellin ve koryonik proteinler karaciğerde sentezlendiği için HHG aksına karaciğerin de eklenmesi gerekir ve eksen HHGK olarak bilinir (Yaron & Levavi-Sivan, 2011). Balıklarda temel olarak, gonadların endokrinolojik mekanizmasının iyi bilinmesi, endokrin bozucu kimyasalların etki yollarının aydınlatılmasında yararlı olacaktır. Balıkların yüksek sayıdaki tür çeşitliliği ve yeryüzünde farklı ortamlarda yaşamaları nedeniyle farklı üreme şekil ve stratejilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Balıklarda genellikle 3 tip üreme şekli bulunmaktadır; 1- *Gonokorizm*, ayrı eşeylilik. 2- *Hermoridizm*, dişilik ve erkeklik organının aynı bireyde bulunması. 3- Dönüşümlü cinsiyet, a- *Protojin*, dişi olan bireyin erkeğe, b- *Protandri*, erkek bireyin dişiye dönüşümüdür (Yaron & Levavi-Sivan, 2011).

Ovaryum

Balıklarda ovaryum, hem ekzokrin hem de endokrin salgısı olan bir organdır. Ekzokrin salgısı yumurta, endokrin salgısı ise eşey steroidleridir. Balıklarda ovaryum, diğer omurgalılar gibi germinal epitelden köken almakta ve folikül oluşturmaktadır. Küre şeklinde, bağ dokusu içerisinde gömülüdür. Yumurta büyüklüğü ile sayısı arasında orantısal ilişkiye göre, yumurta büyüdükçe sayısı azalır. Yumurta olgunlaşması periyodiktir. Oosit olgunlaşmasında hormon ve faktörler rol oynar (Nagahama & Yamashita, 2008). Balık hipofizinden iki adet gonadotropin salgılanır; A- folikül uyarıcı hormon (FSH), B- lüteinize hormon (LH). Hipofizden gonadotropinlerin yanı sıra, olgunlaşmayı uyaran hormon (MIH) ve olgunlaşmayı teşvik eden faktör (MPF) salgılanır (Nagahama & Yamashita, 2008). Tüm omurgalılarda olduğu gibi balıklarda bulunan önemli bir östrojen olan östradiol-17 β , yumurta içinde bulunan ve vitellogenin sentezlemesi için karaciğeri uyarır. Gonadlar mesoderm kökenli olup, steroid yapıda hormon salgırlar. Östrojen omurgalı hayvanlarda, plesanta, adrenal korteks, testis, ovaryum folikülü gibi steroid salgılayan organlarda bulunur. Sadece omurgalılarda değil, bazı omurgasızlarda ve 40 farklı bitki familyasında da saptanmıştır (Lindner, 1976; Geldiay, 1981). Fitoöstrojenler olarak adlandırılan bu

maddelerin özellikle çiftlik hayvanlarında sorunlara neden olduğu bildirilmiştir (Lindner, 1976). Östrojenlerin en önemli işlevi çoğalma kanallarındaki etkileridir. Aşağı sınıflarda yer alan omurgalılar çoğunda oviduktları, östrojen etkisi altındadır (Geldiay, 1981). Östrojen aynı zamanda erkek bireyleri de etkiler. Etki mekanizmasında ana etken FSH salgılanmasını durdurur. Bu durum steril erkeklerin ortaya çıkmasına neden olur. Ovaryumun diğer bir hormonu progesterondur. Progesteron, östrojen ile birlikte üreme kanallarında periyodik gelişen değişimlerde rol alır (Nagahama & Yamashita, 2008). Omurgalı hayvanlarda progesteron, korpus luteumun yanı sıra, adrenal kortekste ve testiste de bulunur.

Testis

Balıklarda testisler, memelilerin aksine vücut içinde bulunur. Diğer omurgalılarda olduğu gibi etrafını çeviren bağ dokusu içerisinde bulunan seminifer tübülleri, interstisyel hücreler ile kan damarlarını içeren bir organdır. Testislerde, hem ekzokrin hem de endokrin salgılar üretirler. Ekzokrin salgılar, spermelerdir. Endokrin salgı ise steroid yapıdaki hormonlardır. Bu hormonlar seminifer tübülleri arasında yer alan, farklılaşmamış bağ dokusu hücrelerince salınırlar. Spermatogenesis seminifer tübüllerinde gerçekleşir (Song vd., 2022). Üremeleri mevsimsel döngülü olan bazı türlerde, üreme dönemi dışında bir ara dönem bulunmaktadır. Balıklarda spermatogenesis aşamalı bir gelişim gösterir. Germ hücrelerinde bulunan spermatogonia, birincil spermatositler, ikincil spermatositler, spermatidler ve spermatozoonlar hiyerarşik bir aşama gösterirler. Özellikle Teleost'larda bu aşamalı gelişim nedeniyle, tüm mevsimler boyunca spermatogonia rezervi bulunur (Uribe vd., 2015). Balıklarda androjenler, üreme kanalları ve üremeye yardımcı bezlerin gelişmesi ve işlevleri için görev yaparken, sekonder eşey karakterlerinin kontrolü için de gereklidir. Örneğin *Xiphophorus*'larda erkeğin kuyruğu, *Platyopocilus*'larda anal yüzgecin şekillenmesi gibi bazı yapılarda androjenler etkilidirler (Geldiay, 1981). Balıklarda tüm steroid hormonlar kolesterolden üretilirler. Gonadlar steroidlerin üremenin farklı dönemlerindeki, bütün formlarını sentezlemek için, enzimlere gereksinim duyarlar (Gabilondo vd., 2022). Üreme için gerekli olan üç tip steroid üretirler; 1- östrojenler (C18 steroidleri), 2- androjenler (C19 steroidleri), 3- progesteronlar (C21 steroidleri). Steroidler lipofilik yapıları nedeniyle hücrelerin içine kolayca geçer ve yayılırlar. Testisler leyding hücrelerinde androjenik steroidlerin sentezini yaparlar (Gabilondo vd., 2022).

Endokrin Bozucuların Etkileri, Cinsiyet Dönüşümleri

Doğal sucul ortamlara, evsel, sanayi ve tarımsal aktiviteler sonucu katılan atıkların içerisinde bulunan endokrin bozucu kimyasallara sucul canlılar yoğun olarak maruz kaldıklarında,

bu canlıların özellikle, üreme sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratmaktadır. Bu etkiler arasında; dişileşme, erken cinsel olgunlaşma, düşük sperm sayısı, üreme sisteminin normal dışı gelişimi, steroid homeostazının bozulması sayılabilir (Delbes vd., 2022). Klasik olarak EBK'ların etki mekanizması, hormonların sentezini, taşınımını ve reseptörlere bağlanmasını engellemek olarak açıklanabilir.

Arjantin'in Pampas Gölü'nde yaşayan *Odontesthes bonariensis* bireylerinde yapılan bir çalışmada 17 β estradiol (E2) ve 17 α ethinylestradiol (EE2)'nin beyin-hipofiz-gonad (BHG) ekseninin temel yollarını bozulabileceği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada, gonosomatik indekste azalma ve spermatojenik lobüllerde kısaltmalar, histolojik olarak saptanmıştır (Gárriz vd., 2017). Yapılan bu çalışmaya göre sucul ortamda bulunan ve E2 ve EE2 ile bunların karışımlarının, *Odontesthes bonariensis* türünün üreme aktivitesinde rol oynayan endokrin homeostazını bozmuştur.

Çin'in Xinang Nehri'nden yakalanan balıklar ile Şanghay Kenti'nde markette satılan balıklarda, östrojenik bisfenol-A, nonilfenol, butilfenol, oktifenol ve progesteronik noretindron konsantrasyonları, balıkların safra içeriğinden belirlenmiştir. Ayrıca Xinang Nehri yüzey sularında da bu beş maddenin ölçümü yapılmış, elde edilen değerlere, otuz gün süreyle maruz kalan laboratuvar balıklarındaki konsantrasyonun, doğal ortamdan yakalanan balıkların değerleriyle örtüştüğü belirtilmiştir. Araştırmacılar, balıkların safra ekstraktlarının incelenmesinin, sucul ortam kaynaklı EBK etkilenmesinin, değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olabileceğini öne sürmüşlerdir (Wu vd., 2016). Kadife balığı (*Tinca tinca*)'nda yapılan bir çalışmada, 50 mg/kg 17 β etinilestradiol uygulamasında testiküler somatik indekste azalma ve sperm miktarında düşüşe neden olduğu ortaya konmuştur (Oropesa vd., 2015). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Mogan Gölü (Ankara)'nda yaşayan bazı ekonomik balık türlerinde (*Cyprinus carpio*, *Capoeta carassius*, *Tinca tinca*, *Esox lucius*) erkek bireylerde testis boşalması ve VTG proteininin EBK aktivitesi olarak, üreme siklusunda antropojenik etkiyle, ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Gül, 2014). Balıklar yaşadıkları sucul ortamdan, değişik androjenik kimyasalları deri, solungaç gibi organları ile alabilirler. Yapılacak *in vitro* deneylerle, androjenik etkili kimyasallar hızlı ve güvenli bir şekilde ortaya konabilir. Ancak su ortamlarında yaşayan canlılarda endokrinolojik faaliyet ve değişimleri *in vivo* izlemek olanaklı değildir. Bunun için *in vivo* yapılacak en iyi uygulamanın biyobelirteçler olduğu görülmektedir. Bu uygulamalar arasında, *Gasterosteus aculeatus* türünün erkek bireylerinde, böbreklerde üretilen *spiggin* isimli proteinin dişilerde de rastlanması, çevresel androjenlere maruz kalmanın moleküler düzeyde belirteçidir (Zhang vd., 2021). Çin'in Hunan Eyaleti'nde yer alan ve yaklaşık 800 kilometre uzunluğundaki Xiang Nehri'nden yakalanan üç ekonomik balık türü (*Parabramis pekinensis*, *Cyprinus carpio*, *Siniperca chatsi*)'nde yapılan bir EBK çalışmasında, kas, karaciğer

solungaç ve gonadlarda, 4-n-NP, BPA, DES, E1, E2 konsantrasyonları araştırılmıştır. Araştırma sonucunda; her üç balık türünde de ilk EBK'la rastlanırken, E2 *C. carpio* ve *S. chuatis*'te saptanmıştır (Zhou vd., 2019). Bu sonuçlar, nehrin uzunluğu nedeniyle, birçok kentten geçerken ne kadar kirlendiğinin bir göstergesi olarak görülebilir.

Sonuç

Bugüne kadar yapılan EBK'ların balıklar üzerindeki etkileri incelenirken, kas doku öncelikli olarak çalışılmıştır. Bunda da EBK'ların kontamine ettiği, balıkların insanlar tarafından tüketildiğinde, sağlık riskinin ortaya çıkması etkili olmuştur. Kas dokunun yanı sıra, balığın yaşadığı su ortamıyla direkt ilişkide olan solungaç ve biriktiği, değişime uğradığı ve atıldığı karaciğer ile kontaminasyonun üreme üzerine etkisinin belirlenebileceği organ olan gonadlarda ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ancak gonadlarda EBK birikimi ve izlenmesi oldukça zordur. Hem endokrin hem de ekzokrin bir bez olarak görev yapan gonadlarda EBK'ların konsantrasyonları henüz bildirilmemiştir (Zhou vd., 2019). EBK'ların sucul canlılarda üreme sistemi üzerine olan etkileri yaygın olarak kabul görmektedir. Üreme sistemindeki etki mekanizmasının, ortaya konulabilmesi için, daha ayrıntılı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Ağuş, H. H. (2014). *Di-N-bütül fitalat'ın sazan balıklarında (Cyprinus carpio) HSP70, GPX, SOD, CYP1A ve vitellogenin üzerine toksik etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması* (Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi).
- Baroiller, J. F., Guiguen, Y., & Fostier, A. (1999). Endocrine and environmental aspects of sex differentiation in fish. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 55(6), 910-931. <https://doi.org/10.1007/s000180050344>
- Baroiller, J. F., & Guiguen, Y. (2001). Endocrine and environmental aspects of sex differentiation in gonochoristic fish. In G. Scherer & M. Schmid (Eds.), *Genes and mechanisms in vertebrate sex determination* (pp. 177-201). Springer Basel AG.
- Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., & Van Der Kraak, G. (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. Geneva: World Health Organization.
- Delbes, G., Blázquez, M., Fernandez, J. I., Grigorova, P., Hales, B. F., Metcalfe, C., Navarro-Martín, L., Parent, L., Robaire, B., Rwigemera, A., Van Der Kraak, G., Wade, M., & Marlatt, V. (2022). Effects of endocrine disrupting chemicals on gonad development: Mechanistic insights from fish and mammals. *Environmental Research*, 204(Part B), 112040. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112040>

- Donaldson, E. M. (1973). Reproductive endocrinology of fishes. *American Zoologist*, 12(3), 909-927.
- ECHA (European Chemical Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson, N., Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Grignard, E., Kienzler, A., Lepper, P., Lostia, A. M., Munn, S., Parra Morte, J. M., Pellizzato, F., Tarazona, J., Terron, A., & Van der Linden, S. (2018). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal*, 16(6), e05311. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>
- Gabilondo, A. R., Pérez, L. H., & Rodríguez, R. M. (2022). Hormonal and neuroendocrine control of reproductive function in teleost fish. *Review in Bionatura*, 6(3), 2122-2133. <https://doi.org/10.21931/RB/2021.06.03.35>
- Gárriz, Á., Pamela, S., & Miranda, L. A. (2017). Exposure to E2 and EE2 environmental concentrations affect different components of the Brain-Pituitary-Gonadal axis in pejerrey fish (*Odontesthes bonariensis*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 144, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.06.002>
- Geldiay, S. (1981). *Karşılaştırmalı endokrinoloji*. Ege Üniversitesi Matbaası.
- Gül, G. (2014). *Endokrin bozucu kirleticilerin bazı ekonomik balık türlerinde gonad histopatolojisine ve vitellogeninlerine etkileri* (Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi).
- Jalabert, B. (2005). Particularities of reproduction and oogenesis in teleost fish compared to mammals. *Reproduction Nutrition Development*, 45(3), 261-279. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005019>
- Knacker, T., Boettcher, M., Frische, T., Rufli, H., Stolzenberg, H. C., Teigeler, M., Zok, S., Braunbeck, T., & Schäfers, C. (2010). Environmental effect assessment for sexual endocrine-disrupting chemicals: Fish testing strategy. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6(4), 653-662. <https://doi.org/10.1002/ieam.92>
- Kraak, G. V. D., Hewitt, M., Lister, A., McMaster, M. E., & Munkittrick, K. R. (2001). Endocrine toxicants and reproductive success in fish. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 7(5), 1017-1025. <https://doi.org/10.1080/20018091094826>
- Lindner, H. R. (1976). Occurrence of anabolic agents in plants and their importance. *Environmental Quality and Safety Supplement*, 5, 151-158.
- Miyamoto, J., & Burger, J. (2003). Implications of endocrine active substances for humans and wildlife. *Pure and Applied Chemistry*, 75(11-12), 1617-2615.
- Nagahama, Y., & Yamashita, M. (2008). Regulation of oocyte maturation in fish. *Development, Growth & Differentiation*, 50(1), 195-219. <https://doi.org/10.1111/j.1440-169X.2008.01019.x>
- Oropesa, A. L., Martín-Hidalgo, D., Fallola, C., & Gil, M. C. (2015). Effects of exposure to 17-alpha-ethynylestradiol on sperm quality of tench (*Tinca tinca*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 120, 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.06.016>
- Ören, P. (2009). *Malathion'un Oreochromis niloticus' ta oksidatif stres kaynaklı endokrin bozucu etkileri* (Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi).
- Sarıhan, E., & Cengizler, İ. (2006). *Temel balık anatomisi ve fizyolojisi*. Nobel Kitapevi.
- Segner, H., Carroll, K., Fenske, M., Janssen, C. R., Maack, G., Pascoe, D., Schäfers, C., Vandenberg, G. F., Watts, M., & Wenzel, A. (2003). Identification of endocrine-disrupting effects in aquatic vertebrates and invertebrates: Report from the European IDEA project. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 54(3), 302-314. [https://doi.org/10.1016/s0147-6513\(02\)00039-8](https://doi.org/10.1016/s0147-6513(02)00039-8)
- Song, H., Park, H. J., Lee, W. Y., & Lee, K. H. (2022). Models and molecular markers of spermatogonial stem cells in vertebrates: To find models in nonmammals. *Stem Cells International*, 2022, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2022/4755514>
- Uribe, M. C., Grier, H. J., & Mejía-Roa, V. (2015). Comparative testicular structure and spermatogenesis in bony fishes. *Spermatogenesis*, 4(3), e983400. <https://doi.org/10.4161%2F21565562.2014.983400>
- Weber, A. A., Moreira, D. P., Melo, R. M. C., Ribeiro, Y. M., Bazzoli, N., & Rizzo, E. (2019). Environmental exposure to oestrogenic endocrine disruptors mixtures reflecting on gonadal sex steroids and gametogenesis of the neotropical fish *Astyanax rivularis*. *General and Comparative Endocrinology*, 279(2019), 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.12.016>
- Wu, M., Pan, C., Yang, M., Xu, B., Lei, X., Ma, J., Cai, L., & Chen, J. (2016). Chemical analysis of fish bile extracts for monitoring endocrine disrupting chemical exposure in water: Bisphenol A, alkylphenols, and norethindrone. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(1), 182-190. <https://doi.org/10.1002/etc.3176>
- Yaron, Z., & Levavi-Sivan, B. (2011). Endocrine regulation of fish reproduction. In A. P. Farrell (Ed.), *Encyclopedia of fish physiology: From genome to environment* (pp. 1500-1508). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00058-7>
- Zhang, S., Tian, H., Sun, Y., Li, X., Wang, W., & Ru, S. (2021). Brightened body coloration in female guppies (*Poecilia reticulata*) serves as an in vivo biomarker for environmental androgens: The example of 17 β -trenbolone. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 224, 112698. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112698>
- Zhou, X., Yang, Z., Luo, Z., Li, H., & Chen, G. (2019). Endocrine disrupting chemicals in wild freshwater fishes: Species, tissues, sizes and human health risks. *Environmental Pollution*, 244, 462-468. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.026>