

**Tutku Can ACISU**¹
Mine ERİŞİR²¹ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Dölerme ve Suni
Tohumlama Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE² Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE**Geliş Tarihi** : 17.12.2015
Kabul Tarihi : 04.02.2016**Yazışma Adresi**
Correspondence**Mine ERİŞİR**Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYEmineerisir@yahoo.com

Polibromlu Difenil Eterlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Polibromlu difenil eterler (PBDE) bromlu alev geciktiriciler olup kalıcılıkları, canlılarda birikme potansiyeli ve toksik etkilerinden dolayı büyük dikkat çekmiştir. PBDE'ler, yapısal olarak 2 adet halojenize aromatik zincirden oluşan Poliklorlu bifeniller (PCB) ve diğer polihalojenize bileşiklere benzerdir. Bu kimyasalların sağlık üzerinde oluşturduğu riskler geniş bir incelemeyle ilgi çekmiş ve bu kimyasalların evlerde bulunan seviyelerinin insanlarda üremeyi azalttığı görülmüştür. Ayrıca PBDE'lerin kanser, tiroid sorunları ve nörogelişimsel etkiler olmak üzere çok sayıda sorunlara neden olduğu da bilinmektedir. Bazı PBDE'lerin endüstriyel üretimlerine, bu maddelerin toksisite ve kalıcılıkları nedeniyle önemli kalıcı organik kirleticilerin (POP) kontrolü ve aşamalı olarak durdurulması anlaşmasıyla Stockholm Kongresi'nde kısıtlama getirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Polibromlu difenil eterler, kimyasal yapıları, metabolizması, sağlık üzerine etkileri

Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Health

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are brominated flame retardants which have received great attention due to potential to accumulate in living organisms, their toxic effects and durability. PBDEs are similar to Polychlorinated biphenyls (PCBs) structurally consisting of two halogenated aromatic rings and other polyhalogenated compounds. Risks of these chemicals on health attracted attention with an extensive review, and it was observed that levels of these chemicals found in home environments reduced the fertility in humans. In addition, it is known that PBDEs cause a number of problems including cancer, thyroid problems, and neurodevelopmental effects. Industrial production of some PBDEs was restricted in Stockholm Congress with the agreement for the control of major persistent organic pollutants (POP) and gradual stopping due to toxicity and durability of these substances.

Key Words: Polybrominated diphenyl ethers, chemical structure, metabolism, effects on health

1. GİRİŞ

Polibromlu difenil eterler (PBDE'ler) başta plastik ve köpük malzemeler olmak üzere çeşitli tüketim ürünlerinde kullanılan, insan yapımı alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallardır (1). 30 yılı aşkın süredir yaygın bir şekilde kullanılan bu kimyasallar; mobilyalarda, halılarda, döşemecilikte kullanılan dolgu malzemelerinde, plastiklerde, inşaat malzemelerinde, bilgisayarlarda, televizyonlarda ve daha birçok elektrikli cihazlarda bulunmaktadır (2).

Bu kimyasallar gerek üretimleri gerekse de tüketim malzemelerinde kullanımları esnasında hava, su ve toprağa karışırlar (1). Çalışmalar; PBDE'lerin havada partiküller halinde bulunabildiğini ve sonunda toprak ve suya çöktüğünü, güneş ışınlarının bazı PBDE'leri çözebildiğini, maruziyetin %80'den daha fazlasının ev tozundan olduğunu ve bunların insan kanı, anne sütü ve göbek kordonu kanında tespit edildiğini göstermiştir (1, 2). PBDE'lerin karaciğer ve tiroid bezi üzerine toksik etkileri olduğu, bebek ve çocukların ise gelişmekte olan sinir sistemlerine zarar verdiği gösterilmiştir (2). Bu da bize PBDE'lerin hayatımıza ne kadar çok girdiğini göstermektedir.

2. KİMYASAL YAPILARI

PBDE ve Polibromlu bifeniller (PBB), bromlu alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallar olarak da adlandırılan bromlu hidrokarbonlar sınıfındadırlar. Bunlar yapısal olarak benzerdirler ve yaklaşık olarak 10 adet brom atomu tarafından çevrili merkezi bir bifenil yapısı içerirler (Şekil 1) (1, 3). PBDE'ler tek moleküler yapıları olup aynı türden farklı kimyasalların karışımı halinde bulunurlar (1) ve konjener denilen 209 olası maddeden oluşmaktadır (4). PBDE konjenerleri, eter molekülüne bağlı brom atomlarının toplam sayıları ve pozisyonları açısından farklı olabilir. Aynı sayıda brom atomu içeren konjenerler homolog olarak bilinirler (1).

PBDE'lerin ve PBB'lerin bilinen bir doğal kaynağı yoktur (1). Hem PBDE'ler hem de PBB'ler yağda çözünebilirler ve hidrofobik yapıdadırlar (5, 6). Yapısında fazla sayıda brom atomu içeren homologlar zayıf uçuculuk özelliği sergileme eğilimindedirler (5, 7).

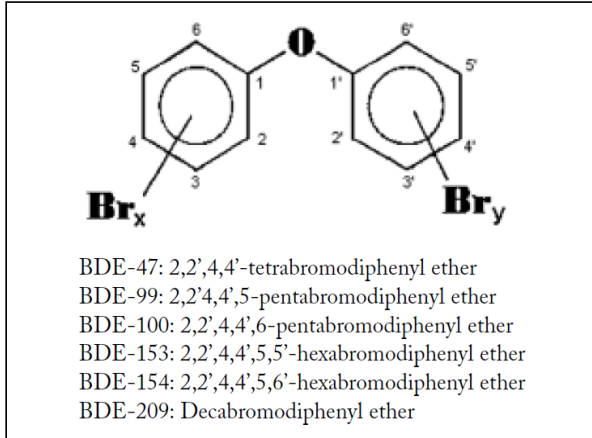
PBDE'ler ve PBB'ler nispeten kararlı bir yapıya sahip olmalarına rağmen, ultraviyole ışığa tutulduklarında fotolitik debrominasyona duyarlıdırlar (5, 7).

PBDE'ler başlıca 2 ana gruba ayrılır. Bunlar;

Az sayıda brom içeren PBDE'ler: Bu gruptakiler molekül başına ortalama 1-5 brom atomu içerir ve doğada birikmeleri nedeniyle daha tehlikeli oldukları kabul edilir. Düşük sayıda brom içeren PBDE'lerin tiroid bezindeki hormon seviyelerini etkilediği bilinmektedir (3). Çalışmalar üreme ve nöroloji ile ilgili riskleri bu gruptaki PBDE'lerin belirli ya da daha yüksek konsantrasyonlarıyla bağlantılı olduğunu göstermiştir (8).

Fazla sayıda brom içeren PBDE'ler: Bu gruptakiler molekül başına ortalama 5 adetden fazla brom atomu içerir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde PBDE'ler ticari isimlerle pazarlanmaktadır: penta-BDE karışımları için DE-60F, DE-61, DE-62 ve DE-71 kullanılırken; octa-BDE karışımları için DE-79; deca-BDE karışımları için ise DE 83R ve Saytex 102E kullanılmaktadır. Mevcut ticari PBDE ürünleri tek bir bileşik hatta tek bir konjener olmayıp daha ziyade konjenerlerin bir karışımıdır (3).



Şekil 1. PBDE'lerin genel kimyasal yapısı ve PBDE konjenerlerinin kimyasal isimleri (9)

3. BDE'LERİN CANLILARDAKİ METABOLİZMALARI

Yetişkin hayvanlarda yapılan toksikokinetik çalışmalar konjenere, türe ve cinsiyete bağlı olarak PBDE'lerin emilimini, metabolizmasını ve atılımını belirlemiştir (5, 10, 11). İnsan, rat, balık, kemirgenler ve kuşlardaki BDE'lerin 99, 183 ve 209 konjenerlerinin, az sayıda Br içeren konjenerlere debrominasyonu gösterilmiştir (12-14). Örneğin; deca-BDE'ler az sayıda brom içeren konjenerlere metabolize olabilirken, az sayıda brom içeren konjenerler ise toksikolojik olarak birbirleriyle ilişkili olabilen ve serumda birikim yapabilen mono- ve di- hidrosillenmiş metabolitlere (örneğin, 6-OH-BDE-47'ye) dönüşürler (15). BDE-209'un aksine BDE-99'a maruz kalınmasının sonucunda hepatositlerde

çeşitli oksidatif metabolitler gözlenmiştir (16). Erkek fareler, dişi fareler ya da ratlara nazaran bu maddeleri idrarla daha yüksek bir oranla atmaktadırlar. Genç hayvanların PBDE'leri vücutlarından uzaklaştırma yetenekleri daha zayıftır ve bu durum daha yüksek bir vücut yüküne sahip olmalarının en önemli nedenidir (17).

4. KONTAMİNASYON KAYNAKLARI VE YOLLARI

PBDE'ler açık havada, tortullarda, çamur ve toprakta; kapalı mekânların havasında ve ev tozunda; çeşitli gıda hammaddelerinde ve kuşlarda, deniz canlılarında, balıklarda ve karasal hayvanlarda tespit edilmiştir (11, 18-22). PBDE'ler ayrıca insanların yağ dokusunda, serumunda ve anne sütünde de tespit edilmiştir (23-25).

PCB'ler ve diğer klorlu bileşiklerin son 30 yılda doğadaki ve insan vücudundaki azalan düzeylerinin aksine PBDE seviyesi önemli derecede artmıştır (23-26). Sıklıkla kullanılan deca-BDE (BDE-209) de çevrede yaygın olarak bulunmaktadır (18, 21). BDE-209 bazı gıdalarda, anne sütünde ve plasentada da tespit edilmiştir (27, 28). PBDE'ler plasentayı da geçebilirler ve hem maternal hem de fetal kanda benzer konsantrasyonlarda bulunurlar (29, 30).

PBDE maruziyetinin ana kaynakları beslenme ve kapalı ortamlardır. Balık, et ve süt ürünleri PBDE'lerin yüksek konsantrasyonlarını içeren gıdalar arasındadırlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde bilinen gıda tüketim modellerine göre diyetten gelen PBDE'lerin başlıca kaynağının et olduğu tahmin edilmesine rağmen balıklar en yüksek PBDE içeriğine sahiptirler (20, 27, 31, 32).

Çeşitli çalışmalar, PBDE'lerin önemli bir kaynağının da ev tozları olduğunu göstermiştir (22, 33-35). PBDE'lere beslenme ve ev tozları nedeniyle maruz kalan ev kedilerindeki PBDE'lerin serum düzeyleri yetişkinlerin ortalama düzeylerinden 20-100 kat daha yüksek bulunmuştur (36). Yapılan bir çalışmada çocuklardaki PBDE düzeyinin yetişkinlerdekinden 3-4 kat daha yüksek olduğu ve ev tozlarının, maruziyetin %80'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (33). Kaliforniyalı bir aile ile yapılan çalışmada ise PBDE'lerin serum düzeylerinin 1.5 yaşındaki çocukta 651 ng/g lipid ve babasında ise 87 ng/g lipid olduğu rapor edilmiştir. PBDE'lerin en yüksek serum düzeyleri, maternal süt ve ev tozu nedeniyle bu maddelere maruz kalan bebeklerde ve çocuklarda bulunmaktadır (37).

PBDE'lere mesleki maruziyet de meydana gelebilir. Örneğin, bilgisayar söküm tesislerinde, elektronik söküm tesisinde ve atık imha alanında çalışanlarda PBDE serum seviyesinin yüksek miktarda olduğu bildirilmiştir (15, 38, 39).

5. PBDE'LERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

5.1. PBDE'lerin Genel Toksikolojisi

PBDE'ler, düşük akut toksisiteye sahiptirler ve oral LD50 (letal doz 50) değeri 5 g/kg'dan fazladır. PBDE'lerin kronik alımı sonrasında hedef olan organlar karaciğer, böbrekler ve tiroid bezidir. Farklı PBDE'lerin benzer

toksikolojik profillere sahip olduğu belirlenmiştir ve deca-BDE'ler diğer az sayıda brom içeren konjenelerden daha az etkilidir. Örneğin, ratlarla yapılan subkronik toksisite çalışmalarında gözlenemeyen etki düzeyi deca-BDE'ler için genellikle 1 g/kg/gün iken penta-BDE'ler için ise bu değer 10 mg/kg/gün'den daha azdır (11, 40).

BDE-209 alımı sonrasında rodentlerde hepatosellüler karsinomların ve tiroid adenomlarının insidensinde bir artış izlenmiştir (11, 40). PBDE'ler fetotoksik olabilirler, fakat bu durum PBDE'lerin maternal olarak toksik dozlarda alınması sonucu şekillenir (41, 42). Son yıllarda prenatal PBDE maruziyeti ile Alu metilasyonu arasındaki ilişki, fetal göbek kordon kan DNA'sında saptanmıştır (43).

PCB'ler ile yapısal benzerlikleri söz konusudur ve PBDE'ler, Ah (Aril hidrokarbon) reseptörüne bağlanabilmesine rağmen bunların Ah reseptör-AhR nükleer translokator protein-XRE kompleksini etkinleştirdiği gözlenmemiştir (41, 42). Bununla birlikte çeşitli PBDE'lerin in vivo ortamda farklı monooksijenazları indüklediği bilinmektedir (44, 45). Ayrıca PBDE'ler üridin difosfoglukuronosil transferaz (UDPGT) gibi faz II metabolizma enzimlerini indüklemektedir (46). PBDE'lerin vasıtasıyla CYP aktivitesinin inhibisyonu da bildirilmiştir (47).

5.2. PBDE'lerin Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

PBDE'lerin endokrin sistemi bozucu etkileri mevcut olup androjen, progesteron ve östrojen reseptörleri ile antagonist ya da agonist olarak etkileşim içerisinde olduğu gösterilmiştir (48, 49). Çoğu PBDE in vitro ve in vivo ortamda antiandrojenik aktiviteye sahiptir (50). Tetra- ile hekza-BDE'ler in vitro ortamda güçlü östrojenik aktiviteye, hepta-BDE ve 6-OH-BDE-47 antiöstrojenik aktiviteye sahiptirler (42).

PBDE'ler ratlarda serum total ve serbest T4 seviyesinde düşüşe neden olmaktadır (51-53). Tiroid fonksiyonlarını değiştiren PBDE'lerin etkilerinin altında yatan muhtemel mekanizmalar; artmış bir metabolizma sonucu artan T4 atılımı ya da tiroid hormonu transport sistemi ile PBDE'lerin arasındaki etkileşimle ilgilidir. Yapılan bir çalışmada T4 konjugasyonu için gerekli, önemli bir faz II metabolizma enzimi olan UDPGT'nin indüklenmesi ile ilişkili olarak T4 seviyesinde düşüş belirlenmiştir (54). Ancak PBDE'lerin sebep olduğu azalan T4 seviyesi, yalnızca UDPGT'nin indüksiyonu ile açıklanamaz ve T4 seviyesindeki düşüş UDPGT indüksiyonunun olmadığı durumlarda da görülmüştür (55). Alternatif ya da tamamlayıcı bir hipoteze göre ise, PBDE'ler tiroid hormonlarının taşınmasına engel olabilir. Birkaç PBDE çeşidinin plazmada tiroid hormonlarını taşıyan proteinlerden biri olan transtiretin (TTR) ile etkileşim içerisinde olduğu ve dolayısıyla T4'ün yerine geçtiği bildirilmiştir. Bazı hidroksilli PBDE'ler, bilhassa da 6-OH-BDE-47, TTR'den T4'ü ayırmada çok etkilidir (42, 56).

5.3. PBDE'lerin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

PBDE'lerin üreme ile ilgili toksik etkileri de bildirilmiştir. BDE-99'un prenatal alınması sonucu yetişkin ratlardaki sperm sayılarında azalma olduğu (57) ve dişilerdeki ovaryum hücrelerinin ultrastrüktürel yapısını değiştirdiği belirlenmiştir (58). BDE-209'un erkek ratlarda üreme fonksiyonlarına zarar verdiği bildirilirken, ovarian ağırlıkta azalma ile folikülogenezisde ve serum östradiol konsantrasyonlarında değişikliklere neden olan BDE-47'in de dişi üreme sisteminde benzer belirtilere yol açtığı görülmüştür (59, 60). BDE-99'a maruz kalındığında ortaya çıkan cinsiyete bağlı değişikliklerin, cinsiyet hormonlarındaki değişikliklerle paralellik gösterdiği bildirilmiştir (61).

5.4. PBDE'lerin Yenidoğanlarda Oluşturduğu Bozukluklar

Yüksek düzeyde PBDE içeren anne sütünün düşük doğum ağırlığı ve uzunluğu, kısa baş ve göğüs çevresi ve azalan Quetelet indeksi (vücut kitle indeksi) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (62). Başka bir çalışmada da PBDE'lerin sütteki düzeylerinin, yenidoğan erkek çocuklarda görülen kriptorşidizmin insidansındaki artış ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (63).

5.5. PBDE'lerin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Fare ve ratlarda PBDE'lerin prenatal ve postnatal dönemde alınması, spontan davranışlarda çoğunlukla hiperaktivite, adaptasyonda azalma, öğrenme ve hafıza testlerinde performans bozuklukları ile karakterize uzun süreli değişikliklere neden olmuştur (57, 64-69). Bazı durumlarda gözlenen davranış değişikliklerinin yaşla beraber daha da kötüleştiği belirlenmiştir (64, 65).

Ratlarda yapılan hipotiroidizmdeki davranışsal çalışmalar; labirent testlerinde öğrenme ve adaptasyondaki azalmaları, anksiyete benzeri davranış değişikliklerini ve lokomotor aktivitedeki artışı kanıtlamıştır (70). Ayrıca tiroid hormonu yetersizliğinin hipokampus (beynin hafıza ve yön bulma ile ilgili bölgesidir) ve beyincikte yapısal anormalliklere ve beyincikte apoptozisi arttırdığı tespit edilmiştir (71). Bununla birlikte T4 hormon seviyesi %25 azalmış olan annelerin çocuklarında nörolojik gelişmenin yavaşladığı bildirilmiş olup, PBDE'lerin tiroid hormonları üzerine olan etkileri PBDE'lerin gelişimsel nörotoksositeye neden olduğunu akla getirir (72).

Birkaç çalışma in vivo ortamda PBDE'lerin hayvanlarda merkezi sinir sisteminde meydana getirdiği biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri incelemiş ve PBDE'lerin aynı zamanda nöronal ve glial hücrelerde doğrudan nörotoksik etkileri saptanmıştır (63, 73-75).

Nöronal ya da astroglial hücreler üzerinde yapılan in vitro çalışmalar sayesinde ekstra bilgiler elde edilmiştir. Çeşitli PBDE'lerin protein kinaz C'nin translokasyonuna, araşidonik asit salınımının uyarılmasına, serebellar granül nöronlarındaki kalsiyum alımına neden olduğu gösterilmiştir (76-78). BDE-99'un insan astrositoma

hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne yol açtığı görülmüştür ve benzer bir etkinin de serebellar granül hücrelerinde DE-71 ile, rat hipokampal nöronlar ve insan nöroblastoma hücrelerinde ise BDE-47 ile meydana geldiği gözlenmiştir (79-82).

5.6. PBDE'lerin oluşturduğu oksidatif stres

PBDE'lerin in vitro ortamda oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (81-84). İn vivo araştırmalarda

PBDE'ler karaciğer, böbrek ve beyinde malondialdehit düzeylerini artırmakta ve antioksidanlarda azalma veya artışlara sebep olarak nefrotoksik ve hepatotoksik etkiler göstermektedir (85-87). Ayrıca PBDE'lerin prenatal olarak alınması beyinde ve kültüre edilmiş nöronlarda nitrik oksit düzeyinin ve proteinlerin nitrozilasyonunun artmasına yol açmaktadır (75).

Kaynaklar

1. Anonim "Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)" <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts68-pbde.pdf> /29.06.2016
2. Anonim. "Eco-healty child care" https://www.ucdmc.ucdavis.edu/mindinstitute/resources/resources_pdf/Furniture_and_Carpets_7_14.pdf / 16.12.2015
3. Anonim. "Polybrominated diphenyl ethers" http://en.wikipedia.org/wiki/Polybrominated_diphenyl_ether_s/ /16.12.2015
4. Rahman F, Langford KH, Scrimshaw MD, Lester JN. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Sci Total Environ* 2001; 275: 1–17.
5. De Wit CA. An Overview of Brominated Flame Retardants in the Environment. *Chemosphere*. 2002; 46: 583-624.
6. Hooper K, McDonald TA. The PBDEs: An emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environ Health Pers* 2000; 108: 387-392.
7. Anonim. "Report on carcinogens" <http://www.iaff.org/HS/PDF/12th%20Report%20on%20Carcinogens%20-%202011.pdf> /15.12.2015
8. Kellyn SB. Rapidly rising PBDE levels in North America. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 50-52.
9. Costa LG, Giordano G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *NeuroToxicology* 2007; 28: 1047-1067.
10. Anonim. "Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and Polybrominated biphenyls (PBBs)" http://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_contaminant_perchlorate_january2014_final_0.pdf /15.12.2015
11. Darnerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl. 1): 49-68.
12. Huwe JK, Smith DJ. Accumulation, whole-body depletion, and debromination of decabromodiphenyl ether in male Sprague-Dawley rats following dietary exposure. *Environ Sci Technol*. 2007; 41: 2371-2377.
13. Stapleton HM, Letcher RJ, Baker JE. Debromination of polybrominated diphenyl ether congeners BDE 99 and BDE 183 in the intestinal tract of the common carp (*Cyprinus carpio*). *Environ Sci Technol*. 2004; 38: 1054-1061.
14. Van den Steen E, Covaci A, Jaspers VLB, et al. Accumulation, tissue-specific distribution and debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209) in European starlings (*Sturnus vulgaris*). *Environ Pollut* 2007; 148: 648-653.
15. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 400-408.
16. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 6247-6254.
17. Staskal DF, Diliberto JJ, Birnbaum LS. Disposition of BDE 47 in developing mice. *Toxicol Sci* 2006; 90: 309-316.
18. Law RJ, Allchin CR, de Boer J, et al. Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere* 2006; 64: 187-208.
19. Gill U, Chu I, Ryan JJ, Feely M. Polybrominated diphenyl ethers: human tissue levels and toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol* 2004; 183: 55-97.
20. Hites RA, Foran JA, Schwager SJ, Knuth BA, Hamilton MC, Carpenter DO. Global assessment of polybrominated diphenyl ethers in farmed and wild salmon. *Environ Sci Technol* 2004; 38: 4945-4949.
21. Chen DA, Mai B, Song J, et al. Polybrominated diphenyl ethers in birds of prey from Northern China. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 1828-1833.
22. Harrad S, Ibarra C, Diamond M, et al. Polybrominated diphenyl ethers in domestic indoor dust from Canada, New Zealand, United Kingdom and United States. *Environ Int* 2008; 34: 232-8.
23. Petreas M, She J, Brown FR, et al. High body burdens of 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1175-1179.
24. Sjödin A, Jones RS, Focant JF, et al. Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 654-658.
25. Dioxins FP. Polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 922-933.
26. Thomsen C, Lundanes E, Becher G. Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: A study on temporal trends and the role of age. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 1414-1418.

27. Gomara B, Herrero L, Gonzales MJ. Survey of polybrominated diphenyl ether levels in Spanish commercial foodstuff. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 7541-7547.
28. Gomara B, Herrero L, Ramos JJ, et al. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 6961-6968.
29. Bi X, Qu W, Sheng G, et al. Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk. *Environ Pollut* 2006; 144: 1024-1030.
30. Antignac JP, Cariou R, Maume D, et al. Exposure assessment of fetus and newborn to brominated flame retardants in France: Preliminary data. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 258-265.
31. Schecter A, Papke O, Harris TR, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in expanded market basket survey of U.S. food and estimated PBDE dietary intake by age and sex. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1515-1520.
32. Schecter A, Harris TR, Shah N, Musumba A, Papke O. Brominated flame retardants in U.S. food. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 266-272.
33. Wilford BH, Shoeib M, Harner T, Zhu J, Jones KC. Polybrominated diphenyl ethers in indoor dust in Ottawa, Canada: Implications for sources and exposure. *Environ Sci Technol* 2005; 39: 7027-7035.
34. Wild S, McLagan D, Schlabach M, et al. An Antarctic research station as a source of brominated and perfluorinated persistent organic pollutants to the local environment. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 103-112
35. Lim YW, Kim HH, Lee CS, et al. Exposure assessment and health risk of poly-brominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants in the indoor environment of elementary school students in Korea. *Sci Total Environ* 2014; 470-471: 1376-1389.
36. Dye JA, Venier M, Zhu L, et al. Elevated PBDE levels in pet cats: Sentinels for humans? *Environ Sci Technol* 2007; 41: 6350-6356.
37. Fischer D, Hooper K, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A. Children show highest levels of polybrominated diphenyl ethers in a California family of four: A case study. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1581-1584.
38. Sjodin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, et al. Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 643-648.
39. Qu W, Bi X, Sheng G, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers among workers at an electronic waste dismantling region in Guangdong, China. *Environ Int* 2007; 33: 1029-1034.
40. Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 2003; 29: 841-853.
41. Peters AK, Nijmeijer S, Gradin K, et al. Interactions of polybrominated diphenyl ethers with the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Toxicol Sci* 2006; 92: 133-142.
42. Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, et al. Biotransformation of brominated flame retardants into potentially endocrine-disrupting metabolites, with special attention to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47). *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 284-298.
43. Huen K, Yousefi P, Bradman A, et al. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55: 209-222.
44. Sanders JM, Burka LT, Smith CS, et al. Differential expression of CYP1A, 2B, and 3A genes in the F344 rat following exposure to a polybrominated diphenyl ether mixture or individual components. *Toxicol Sci* 2005; 88: 127-133.
45. Pacyniak EK, Cheng X, Cunningham M, et al. The flame retardants, polybrominated diphenyl ethers (PBDE), are pregnane X receptor (PXR) activators. *Toxicol Sci* 2007; 97: 94-102.
46. Skarman E, Darnerud PO, Ohrvik H, Oskarsson A. Reduced thyroxine levels in mice perinatally exposed to polybrominated diphenyl ethers. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 19: 273-281.
47. Canton RF, Scholten DEA, Marsh G, de Jong PC, van den Berg M. Inhibition of human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (OH-PBDEs). *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 227: 68-75.
48. Legler J, Brouwer A. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environ Int* 2003; 29: 879-885.
49. Darnerud PO. Brominated flame retardants as possible endocrine disrupters. *Int J Androl* 2008; 31: 152-160.
50. Stoker TE, Cooper RL, Lambright CS, et al. In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 78-88.
51. Richardson VM, Staskal DF, Diliberto JJ, DeVito MJ, Birnbaum LS. Effects of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether on nuclear receptor regulated genes: implications for thyroid hormone disruption. *Organohalogen Compd* 2006; 68: 403-406.
52. Ellis-Hutchings RG, Cherr GN, Hanna LA, Keen CL. Polybrominated diphenyl ether (PBDE)-induced alterations in vitamin A and thyroid hormone concentrations in the rat during lactation and early postnatal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 135-145.
53. Kuriyama SN, Wanner A, Fidalgo-Nieto AA, Talsness CE, Koerner W, Chahoud I. Developmental exposure to lowdose PBDE-99: tissue distribution and thyroid hormone levels. *Toxicology* 2007; 242: 80-90.
54. Barter RA, Klaassen CD. UDP-glucuronosyltransferase inducers reduce thyroid hormone levels in rats by an extrathyroidal mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 36-42.
55. Tseng LH, Li MH, Tsai SS, et al. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male Mouse offspring. *Chemosphere* 2008; 70: 640-647.
56. Meerts IATM, van Zanden JJ, Luijkis EAC, et al. Potent competitive interactions of some polybrominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56: 95-104.

57. Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 149-154.
58. Talsness CE, Shakibaei M, Kuriyama SN, et al. Ultrastructural changes observed in rat ovaries following in utero and lactational exposure to low doses of a polybrominated flame retardant. *Toxicol Lett* 2005; 157: 189-202.
59. Talsness CE, Kuriyama SN, Sterner-Kock A, et al. In utero and lactational exposure to low doses of polybrominated diphenyl ether-47 alter the reproductive system and thyroid gland of female rat offspring. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 308-314.
60. Hsu PC, Tseng LH, Lee CW. Effects of prenatal exposure of decabrominated diphenyl ether (PBDE -209) on reproductive system in male mice. *Organohalogen Compd* 2006; 68: 1547-1550.
61. Lilienthal H, Hack A, Roth-Harer A, Wichert Grande S, Talsness CE. Effects of developmental exposures to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 194-201.
62. Chao HR, Wang SL, Lee WJ, Wang YF, Papke O. Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environ Internat* 2007; 33: 239-245.
63. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1519-1526.
64. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behavior, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 95-106
65. Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Orn U, Eriksson P. Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. *Toxicol Sci* 2003; 76: 112-120
66. Viberg H, Johansson N, Fredriksson A, et al. Neonatal exposure to higher polybrominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol Sci* 2006; 92: 211-218.
67. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Changes in spontaneous behavior and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *NeuroToxicology* 2007; 28: 136-142.
68. Rice DC, Reeve EA, Herlihy A, et al. Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicol Teratol* 2007; 29: 511-520.
69. Gee JR, Moser VC. Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30: 79-87
70. Negishi T, Kawasaki K, Sekiguchi S, et al. Attentiondeficit and hyperactive neurobehavioral characteristics induced by perinatal hypothyroidism in rats. *Behav Brain Res* 2005; 159: 323-331.
71. Singh R, Upadhyay G, Kumar S, et al. Hypothyroidism alters the expression of Bcl-2 family genes to induce enhanced apoptosis in the developing cerebellum. *J Endocrinol* 2003; 176: 39-46.
72. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Eng J Med* 1999; 341: 549-555.
73. Viberg H, Mundy W, Eriksson P. Neonatal exposure to decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) results in changes in BDNF, CaMKII and GAP-43, biochemical substrates of neuronal survival, growth, and synaptogenesis. *NeuroToxicology* 2008; 29: 152-159.
74. Dingemans MML, Ramakers GMJ, Gardoni F, et al. Neonatal exposure to brominated flame retardant BDE- 47 reduces long-term potentiation and postsynaptic protein levels in mouse hippocampus. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 865-870
75. Llansola M, Erceg S, Monfort P, Montoliu C, Felipo V. Prenatal exposure to polybrominated diphenylether 99 enhances the function of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in brain in vivo and in cultured neurons. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 373-9.
76. Kodavanti PRS, Derr-Yellin EC. Differential effects of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls on [3 H]arachidonic acid release in rat cerebellar granule neurons. *Toxicol Sci* 2002; 68: 451-457.
77. Kodavanti PRS, Ward TR. Differential effects of commercial polybrominated diphenyl ether and polychlorinated biphenyl mixtures on intracellular signaling in rat brain in vitro. *Toxicol Sci* 2005; 85: 952-962.
78. Kodavanti PRS, Ward TR, Ludewig G, Robertson LW, Birnbaum LS. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) effects in rat neuronal cultures: 14C-PBDE accumulation, biological effects, and structure-activity relationships. *Toxicol Sci* 2005; 88: 181-192.
79. Madia F, Giordano G, Fattori V, et al. Differential in vitro neurotoxicity of the flame retardant PBDE-99 and of the PCB Aroclor 1254 in human astrocytoma cells. *Toxicol Lett* 2004; 154: 11-21.
80. Reistad T, Fonnum F, Mariussen E. Neurotoxicity of the pentabrominated diphenyl ether mixture, DE-71, and hexabromocyclododecane (HBCD) in rat cerebellar granule cells in vitro. *Arch Toxicol* 2006; 80: 785-796.
81. He P, He W, Wang A, et al. PBDE-47-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons. *NeuroToxicology* 2008; 29: 124-129
82. He W, He P, Wang A, et al. Effects of PBDE-47 on cytotoxicity and genotoxicity in human neuroblastoma cells in vitro. *Mutat Res* 2008; 649: 62-70
83. Shao J, White CC, Dabrowski MJ, et al. The role of mitochondrial and oxidative injury in BDE 47 toxicity to human fetal liver hematopoietic stem cells. *Toxicol Sci* 2008; 101: 81-90.
84. Zhang M, He WM, He P, et al. Effects of PBDE-47 on oxidative stress and apoptosis in SH-SY5Y cells. *Zhonghua*

- Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 2007; 25: 145-147.
85. Zhang Z, Zhai J. Protective effects of n-acetylcysteine against decabromodiphenyl ether induced brain oxidative injury in mice. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 2014; 32: 674-678.
86. Bruchajzer E, Frydrych B, Kilanowicz A, Sapota A, Szymańska JA. Selected oxidative stress parameters after single and repeated administration of octabromodiphenyl ether to rats. Int J Occup Med Environ Health. 2014; 27: 808-820.
87. Albina ML, Alonso V, Linares V, et al. Effects of exposure to BDE-99 on oxidative status of liver and kidney in adult rats. Toxicol 2010; 271: 51-56.