

Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri

Semra Çetinkaya¹

¹Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Ankara

ÖZET

Endokrin çevre bozucular ve onların insan sağlığı üzerine olası etkileri giderek tartışmaların odağı haline gelmektedir. Endokrin çevre bozan kimyasallar; plastiklerde, deterjanlarda, böcek ilaçlarında ve endüstriyel kimyasallarda bulunmaktadır. Bunların bazıları çevrede kalır, bazıları kalmaz. Bazıları lipofiliktir ve yağ dokusunda birikir ve süte salınır, bazıları sadece kısa bir zaman için, ama gelişimin kritik bir periyodu sırasında rol alır. Endokrin çevre bozucu; endokrin sistemin çalışmasını değiştiren ve sonunda sağlıklı organizmada veya onun nesillerinde sağlık üzerine ters etkilere neden olan, dışardan alınan madde veya bileşikler olarak tanımlanır. Endokrin çevre bozucu üreme sistemini etkiler ve oligospermi, sperm yapısında anormallik, testiküler steroideenezde bozukluklar, testiküler atrofi, uterus boyutlarında artış ve erken ergenlikten sorumlu olabilir. Bu derlemede endokrin çevre bozuculara maruziyeti ve onların ergenlik üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Endokrin çevre bozucular, ergenlik

ABSTRACT

Endocrine disruptors and their effects on puberty

Endocrine disruptors and their possible impact on human health have become a topic of discussion. Endocrine disrupting chemicals are found in plastics, detergents, pesticides and industrial chemicals. Some of these persist in the environment and others do not. Some are lipophilic, sequestered in adipose tissue and secreted in milk, and others may only be present for short periods of time but at critical periods of development. Endocrine disruptors are defined as an extrogenous substance or mixture that alters the function of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny. Endocrine disruptors affect the reproductive system and they may be responsible for oligospermia, abnormality of sperm characteristics, disorders of testicular steroidogenesis, testicular atrophy, uterus weight increases and precocious puberty. In this review, we aimed to assess on exposure to endocrine disruptors and the effects of endocrine disruptors on puberty.

Key Words: Endocrine disruptors, puberty

GİRİŞ

Endokrin bozucular, 1962'de biyolog Rachel Carson'un 'Silent Spring' isimli kitabında kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkileriyle ilgili incelemelerini yayınlamasıyla gündeme gelmiştir¹. 1970'lerde Sullivan ve Barlow, çevredeki kimyasal maddelerin fötüs ve

insanlar üzerindeki zararlı etkilerini bildirmişlerdir². 1988'de Finkelstein ve ark. 'Bir cenaze hazırlayıcısının gizemi' başlıklı makalelerinde, 50 yaşındaki bir cenaze hazırlayıcısı erkekte; tedrici libido kaybı, testislerde küçülme, sakal büyümesinde yavaşlama, jinekomasti şikayetlerinin endokrin bozucu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır³. Hasta serumunda, bilinmeyen bir maddenin

Yazışma Adresi: Semra Çetinkaya, MD Samur Sokak 32/7 Kurtuluş, 06600, Ankara, Turkey

Tel: +90 312 305 62 54 Fax: +90 312 317 03 53 Mobile:+90 505 388 44 03

E-mail : semcetinkaya@gmail.com

Geliş Tarihi : 13.11.2008

Yayına Kabul Tarihi : 02.01.2009

radioaktif işaretlenmiş östrojen ile yer değiştirdiği ve maddenin kaynağının devamlı kullanılan mumya kremi olduğu saptanmıştır. Kremle karşılaşma kesilince, şikayetler düzelmiştir. Colborn 1993'de tıbbi açıdan, çevredeki kimyasal maddelerin endokrin sistem üzerine etkilerini vurgulamıştır⁴. İnsan vücudunda ölçülebilen kimyasal maddelerin sayısı arttıkça ve bu kimyasalların endokrin sistem, üreme sistemi, sinir sistemi, immünolojik işlevler ve bu konunun en son noktasında yer alan karsinogenezis üzerine etkileriyle ilgili gözlem ve yayınlar çoğaldıkça; konu Birleşmiş Milletler'in, Dünya Sağlık Örgütü'nün ve hükümetlerin de gündemine girmiştir. 14 Mart 1997'de Birleşmiş Milletler Çevre ve Kalkınma Toplantısı'nda endokrin bozucular ele alınmıştır. Bu toplantıda insan vücudunda ölçülebilen en az 500 kimyasal maddenin taşındığı, bu maddelerin 1920'den önce insan kimyasının bir parçası olmadığını, son 20 yılda doğan bebeklerin anne rahminde bu maddelerle karşılaştıklarını bildirilmiştir⁵. Başta Amerika olmak üzere pek çok ülke hükümeti, 'Çevre ve Doğal Kaynaklar Komiteleri' kurarak, endokrin bozucularla ilgili araştırmalar başlatmış ve stratejiler geliştirmişlerdir. Türkiye için endokrin bozucular son yıllarda gündeme gelmiştir. 2003 yılında Büyükgebiz ve ark.; 'yöresel çilek festivali' sırasında, büyük ve düzensiz şekilli çilek tüketen ve erken yaşta meme gelişimi, gösteren üç vaka bildirmişler ve çilek büyütücü maddelerin meme gelişimi yapabileceğine dikkat çekmişlerdir⁶.

Endokrin bozucular konusunun bilinmesi, tüm branşlardan hekimlerin konuyla ilgili gözlemlerinin aktarılması, çevresel kimyasalların zararlı etkilerinin önlenmesi; gelecek nesillerin bu maddelerden korunmasına ve ticari şirketlerce çalınan geleceğimizin güvence altına alınmasına katkıda bulunacaktır⁷.

Endokrin Bozucu: Endokrin bozucu; sağlıklı bir organizmada veya onun gelecekteki neslinde endokrin sistemin çalışmasını değiştirerek, sağlık sorunlarına neden olan dışardan alınan madde veya madde karışımlarıdır^{7,8}.

Endokrin bozucuların etki mekanizmaları: Endokrin bozucular; hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını değiştirebildikleri gibi, hedef hücre-deki etkilerini de değiştirebilmektedirler. Bu etkilerin bir veya bir kaçını da birarada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular, tüm etkilerin toplamına göre gerçekleşmektedir⁹. Endokrin bozucuların etki mekanizmaları şunlardır:

1. Hormonların yapımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
2. Hormonların taşınması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
3. Hormonların metabolizması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
4. Hormonların atılımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
5. Hormonların hedef hücredeki etkisine benzer veya ters etki

Endokrin bozucuların organizmaya etkisinde rol oynayan faktörler

Endokrin bozucuların etkileri; endokrin bozucu ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, tek veya karışım madde ile karşılaşma durumuna göre değişebilmektedir. Hamilelikte endokrin sistemin işlevini bozan çeşitli kimyasal maddelerle karşılaşma; fötusun endokrin sistemini etkileyerek, çok sayıda gelişme bozukluğuna sebep olmaktadır. Bu kimyasal maddelerin çoğu placentada etkisiz hale getirilemezler⁸. Kimyasal maddelerin miktarı ne kadar fazla olursa, ortaya çıkan gelişim bozukluğunun derecesi de o kadar ağır olmaktadır⁸. Gebelik döneminde karşılaşılan endokrin bozucular; doğum ağırlığını, boyunu ve endokrin bezlerin çalışmasıyla ilgili eşik değerleri değiştirebilmektedirler^{8,10}.

Endokrin bozucuların sınıflandırılması: Endokrin bozucu etkiye sahip kimyasal bileşikler iki ana başlık altında ele alınmaktadır.

1. Doğal hormonlar: Bu maddeler, dişi ve erkek cinsiyet gelişiminden sorumlu östrojen, testosteron gibi doğal hormon yapısındaki maddelerdir. Soya fasulyesi, yonca filizi gibi bitkiler; fitoöstrojen denilen doğal östrojen içermektedirler ve vücutta doğal östrojen gibi

etki etmektedirler. Doğal hormon yapısında olduklarından; kolayca yıkılır, depolanmazlar.

2. İnsan yapımı maddeler: Bu grup maddeler de iki başlık altında sınıflandırılmaktadırlar.

A. Sentetik yapıda üretilen hormonlar: Doğum kontrol ilaçları, hormon yerine koyma tedavileri ve bazı hayvansal besin katkı maddeleri bu grupta yer almaktadır. Bu maddeler endokrin sistemi düzenlemek amacıyla üretilmişlerdir.

B. İnsan yapımı kimyasallar: Bu maddeler endüstri alanında kullanılmak üzere üretilmişlerdir. Endüstriyel temizlik maddeleri, tarım ilaçları (özellikle pestisidler), plastik katkı tüketim maddeleri bu grupta değerlendirilirler. Endüstriyel işlemler sonrası oluşan dioksin gibi maddeler de bu gruptadır.

Bu maddeler tüm canlılarda endokrin bozucu etkiler oluşturabilmektedirler¹¹.

Şimdiye kadar endokrin sistemi bozduğu bilinen maddeler şunlardır:

*Poliklorine bifeniller (PCB), dioksin ve benzopren: Bu kimyasallar steroid hormonlar, tiroid hormonları ve retinoid sinyal yolları ile etkileşim göstermektedirler.

*Plastik ile ilişkili ürünler:

-Fitalatlar: Polivinilkarbon (PVC) ürünlerde bulunurlar.

-Bifenol A (vernik): Verniklenmiş tüm ürünlerde bulunurlar.

*Pestisidler: DDT, endosülfan, dieldrin, metoksiklor, kepon, dikofol, toksofen gibi böcek ilaçları; alaklor, atrazin, nitrofen gibi bitki ilaçları; benomil, mankozeb ve tribütülin gibi mantar ilaçları; aldikarb, bibromokloropropan gibi parazit ilaçları bu gruptadırlar.

*Sıradan ev halkı ürünleri: Alkilfenoller, örneğin nonilfenol bu gruptadır.

*Ağır metaller: Kurşun, civa, kadmiyum, arsenik, uranyum bu grupta yer alırlar¹¹.

Endokrin bozucuların etkileri: Özellikle son on yıldır memelilerde bulunan bazı DNA metilasyon yapılarının, sonraki nesillere aktarılabildiği bilinmektedir¹². Skinner, farelerin hamilelik dönemi boyunca metil içeren maddeler yemesi, bazı kimyasallar ve radyasyona maruz kalmaları durumunda;

nesillere aktarılan epigenetik kalıtımın gelişebildiğini, radyasyona maruz kalma gibi özellikle endokrin sistemi bozan çevre bozucuların, doğacak bebekten ziyade gelecek nesilleri etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmada; dişi farelere gebelik ortalarında, ortamdakinden daha yüksek dozda, anti-androjenik vinklozolin ve östrojenik metoksiklor verilmiş ve erkek yavruların %90'ında sperm sayısında azalma ve anormal sperm üretimi olduğunu, %10'unda ise aspermi geliştiği, bu bozuklukların ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşaklara da geçtiği bildirilmiştir¹³. Pembrey, sperm sayısındaki azalmanın evrim sonucunda endokrin bozucularla oluşan hasarlardan korunmak için olan bir savunma mekanizması olabileceğini, bu hasarların üç beş kuşak sonra metilasyona uğramamış olan hücreler tarafından tamir edilebileceğini farklı bir görüş olarak bildirmiştir¹⁴. Bilinen şudur ki, endokrin bozucular kitleleri ve nesilleri etkileyen hasarlara yol açabilmektedirler. Bu nedenle bireylerin daha doğum öncesi dönemde korunmaya alınması önemlidir.

Pombo ve ark.; endokrin bozucuya maruz kalınan yaşa göre çocuklarda; erken veya geç ergenlik, vajen kanseri, kanser sıklığında artma, kriptorşidizm, hipospadias, sperm sayısında azalma, testosteron düzeyinde azalma, üreme sistemi gelişim sorunları, obezite, tiroid bozuklukları, SSS gelişim bozuklukları, düşük doğum ağırlığı, hiperaktivite, öğrenme problemleri, zeka düzeyinde azalma görülebildiğini, erişkinlerde ise meme kanseri, endometriyozis, embryo ve fetal ölümler, malformasyonlu çocuklar, testis kanseri, prostat kanseri, sperm sayısında azalma, sperm kalitesinde azalma, testosteron düzeyinde azalma, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler görülebildiğini bildirmişlerdir¹⁵.

Endokrin bozucuların ergenlik üzerine etkileri: Son 40 yıl içindeki gözlemler endokrin bozucuların üreme sisteminde endişe verici düzeyde değişimler yarattığını ortaya koymuştur. Vos ve ark. kuşlar, balıklar, sürüngenler ve memelilerde yumurtlama yeteneğinde ve erkek yönünde gelişimde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir¹⁶. Toppari

ve ark., insanlarda sperm sayısında azalma, kriptorşidizm, hipospadias gibi sorunların sıklığında artma, meme ve testis kanseri gibi hormon ilişkili kanser sıklığında artma olduğunu fark etmişlerdir¹⁷. Araştırmacılar bu değişimlerin çevrede varolan düşük düzeylerdeki endokrin bozucu olarak adlandırılan kimyasal maddelere bağlı olduğunu savunmaktadırlar¹⁷. Bu gözlemlere rağmen, cinsiyet gelişimine endokrin bozucuların etkilerini göstermek için yapılan çalışmalarda pek çok engel vardır. Bu engeller; çevrede potansiyel olarak östrojenik, anti-östrojenik ve anti-androjenik etki oluşturabilecek farklı maddelerin bir arada olması maruziyet-etki arasındaki zaman hakkında bilgilerimizin kısıtlı olması, çoğu etki için maruziyete duyarlı kritik dönemin bilinmemesi, maruziyetin gebelik, laktasyon, ergenlik dönemlerinde veya yaşam boyunca gerçekleşme ihtimali olması, seçilen bölge ve vakaların, bakılan kimyasallar ve derivelerinin, çalışmanın süresinin farklılığı bu engeller arasında sayılabilir. Crisp; DDT, DDE, pek çok PCB grubu bileşikler, PBB grubu bileşikler ve fitalat esterlerinin östrojenik ve anti-androjenik etkilerini invitro olarak hayvan çalışmalarında göstermişlerdir. Bu bilgiler ışığında, kız ve erkek çocuklarda cinsel gelişim üzerine etkili endokrin bozucuların tesbit etmek için, kaza sonucu belli kimyasal maddelerle temasın bulunduğu bölgelerde epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır¹⁷.

Kız çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar: Bu çalışmalara baktığımızda; ergenlik yaşını erkene kaydıran, etkilemeyen veya geciktiren endokrin bozucularla karşılaşmaktayız.

Ergenlik başlama yaşı ve menarş yaşını erkene kaydıran endokrin bozucular

1973'de 4000'den fazla kişi Michigan'da polibromine bifenile(PBB) kaza sonucu maruz kalmıştır¹⁸. O dönemde yapılan 'Michigan besin kohort çalışması'nda, meme gelişimi ve adet görme yaşının erkene kaydığı, bunun PBB'nin östrojenik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Krstevska-Konstantinova ve ark.; Belçika'ya göç etmiş kız çocuklarda erken ergenlik sıklığında 80 kat artma saptamışlar,

DDE'nin ortamdaki çekilmesine bağlı hipotalamik maturasyonun hızlanmasını bunun nedeni olarak bildirmişlerdir¹⁹. Vasiliu ve ark.; 2004'de 'Michigan balıkçılar kohort çalışması'nda, adet görme yaşının doğum öncesi dönemde diklorodifenildikloro-etilen(DDE)'e maruz kalanlarda bir yıl erkene kaydığını, bu durumun DDE'nin androjen reseptörünü bloke edici etkisine veya östrojen benzeri etkisine veya aromataz enzimini arttırıcı etkisine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir²⁰. Endokrin bozucu kimyasallar ve ergenlik gelişimi arasındaki ilişkilerle ilgili yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada PCB, PBB, dioksin, DDE ve diğer persistan pestisitler üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak yumuşak plastik oyuncakların yapıldığı polivinil klorid plastikler ve besin paket materyallerinde bulunan fitalatlar gibi ev içi kimyasalların gündeme gelmesi daha sonra olmuştur. 2000 yılında Colon ve ark., çocuk endokrinologların 1979'dan beri erken meme gelişimi olan hasta sayısında artma olduğu konusunda alarma geçmiş olduklarını ve 6580 erken ergenlikli vakanın %71'inde erken meme gelişiminin rapor edildiğini saptamışlardır. 41 prematüre telarşlı hasta ve 35 kontrol grubunda, pestisitler ve metabolitleri, fitalat ester ailesinin bazı bileşikleri çalışıldığında, erken meme gelişimi olanlarda serum fitalat ve fitalat esterleri (DEHP gibi) kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur²¹. Sonuçta, fitalatların invitro östrojenik ve anti-androjenik etkilerinin bu durumdan sorumlu olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak McKee, ölçülen fitalat düzeylerinin vinil laboratuvar malzemeleri ile kontamine kanlara bağlı olabileceğini, insan vücudunda fitalat esterlerinin hızla monoesterlere metabolize olduğunu, bu nedenle bu metabolitlerin invitro değerlendirmelerde aktif olmadığını iddia etmiştir. Özet olarak, doğum öncesi PBB ve DDE ile karşılaşma, ergenlikte DDE ile karşılaşma, ergenlik öncesi fitalat ile karşılaşma ergenlik bulgularının erkene kayması ile ilişkili bulunmuştur²².

Ergenlik gelişimi üzerine etkisi gösterilemeyen endokrin bozucular

1976'da İtalyanın Seveso bölgesinde 2,3,7,8 tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'e kazara aşırı maruziyet gelişmiştir. Bu bölgede Warner ve ark.nın yaptıkları çalışmada, menarş yaşında belirgin bir değişiklik saptanmamıştır²³. Gladen ve ark.nın 2000 yılında Kuzey Carolina'da yaptıkları bir çalışmada, doğum öncesinde olarak PCB ve DDE'ye maruziyetin ergenlik başlama yaşı ve adet görme yaşında belirgin değişiklik yapmadığı gösterilmiştir²⁴.

Pubertal gelişimi geciktirdiği gösterilen endokrin bozucular

1999'da Staessen ve ark., çöp tasfiye firmı çevresinde yaşayan kız çocuklarının ergenlik gelişimlerini değerlendirmişlerdir²⁵. 'Çevre ve Sağlık Biyomonitörizasyon çalışması' adıyla anılan çalışmada, PCB138,153,180 ve dioksin benzeri bileşiklere maruz kalan kız çocuklarında meme gelişiminde gecikme saptanmıştır. 2003 yılına kadar endokrin bozucu olarak tanımlanmayan kurşun, Selevan²⁷ tarafından ergenlik gelişim bulgularının gecikmesiyle ilişkili bulunmuştur. 'Uluslararası Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması III' kapsamında bildirilen bu çalışmalar ışığında kadmiyum gibi diğer ağır metallerin endokrin etkilerinin olabileceğini gündeme getirmiştir. Brouwer ve ark., dioksin ve dioksin benzeri PCB'nin hayvanlarda anti-östrojenik etkisini göstermişlerdir²⁸. Den Hond ve ark. adolesanlarda serumda yüksek dioksin benzeri bileşiklerin meme gelişiminde gecikme ile ilişkili olduğunu, ancak adet görme yaşı üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir²⁹. Tüm bu çalışmalar dışında, persistan organoklorin bileşiklerinin dolaylı olarak ergenlik gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Rylander ve ark., persistan organoklorin bileşikleriyle (Lipofilik polütanlar) karşılaşmış balıkların tüketildiği Baltık denizinin doğu yakasındaki köylerde, balıkçı eşleri ve kızkardeşlerinin çocuklarında doğum döneminde ölüm ve doğumsal gelişim kusurları yönünden farklılık olmamasına rağmen, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) riskinin batıya göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir³⁰. Düşük doğum ağırlığının önemi; erişkinlerde Tip 2 diyabet, yüksek

tansiyon, kolesterol yüksekliği, kalp-damar hastalıkları riskini arttırması, çocuklarda erken adrenarş, androjen fazlalığı, insülin yüksekliği, rahim ve over hacimlerinde azalma ve buna bağlı adet görme yaşında gecikme oluşturmaktan gelmektedir.

Erkek çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar: Kız çocuklarla karşılaştırıldığında erkek çocuklarda endokrin bozucuların ergenliğe etkisinin araştırıldığı yayın sayısı oldukça azdır. Erkeklerde çalışmalar fertilitate ile yakın ilişkili olan semen kalitesine odaklanmıştır. Guo ve ark., Taiwan'da gebelik döneminde PCB ve onun ısıya maruz kalması sonucu oluşan derivelerinden özellikle poliklorine dibenzofuran(PCDF) ile kontamine yağ tüketiminin (Yucheng yağı), yenidoğanlarda penis boyu üzerine etkilerini araştırmışlar ve yenidoğan erkek çocukların penis uzunluğunda azalma saptamışlardır. Bu değişim PCB/PCDF'nin anti-androjenik etkisi ile açıklanmıştır³¹. Saiyed ve ark. daha önce bilinen ve araştırılan endokrin bozuculardan farklı olarak, püskürtme yoluyla yapılan ilaçlamanın erkek üreme sistemi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada Kuzey Hindistan'da; 20 yılı aşkın süredir, püskürtme endosülfan ile, yılda iki veya üç defa, tepelerde bulunan mahun cevizi ekili alanların ilaçlandığı, bu bölgede oturan erkek çocuklarda serum ortalama endosülfan düzeyinin bu bölgeden 20 km ötede oturan erkek çocuklara göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Endosülfana maruz kalanlarda serum testosteron düzeyinde düşme, seksüel gelişim evrelerinde gecikme, LH düzeyinde yükselme saptanmıştır. Hidrosel, inmemiş testis ve kasık fitiği sıklığında da artma bildirilmiştir. Bu bulgular hayvan çalışmalarında doğum öncesi ve ergenlik öncesi dönemde endosülfana maruziyetin, steroidogenez ve spermatogenez üzerine olan baskılayıcı etkisi ile uyum gösterdiğinden, endosülfanın bu yolla etkili olduğu düşünülmüştür³². Mol ve ark.nın 2002'de Faroe adasında yaptıkları bir çalışmada, deniz ürünleri tüketenlerin serum PCB düzeyinde artış saptanmıştır³³. Doğum öncesi dönemde

PCB'ye maruz kalan erkek çocukların göbek kordonunda PCB 138, 153, 180 düzeyleri yüksek bulunmuş, 14 yaşındaki çocukların ergenlik gelişiminde yavaşlama, serum testosteron düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Bu sonuçların PCB ve türevlerinin anti-androjenik etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Gladen ve ark.nın 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, ergenlik döneminde PCB ve DDE'ye maruz kalan erkek çocukların ergenlik gelişimlerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir²⁴. Flemish'de yapılan 'Çevre ve Sağlık Biyomonitörizasyon Çalışması'nda, kurşundan yapılmış çöp tasfiye fırını çevresinde yaşayan erkekler endokrin bozucuların etkileri açısından değerlendirilmiştir. Ergenlik döneminde dioksin'e maruz kalanlarda testis volümlerinde değişiklik saptanmazken, doğum öncesi dönemde maruz kalanlarda testis volümlerinin düştüğü, bu durumun testis volümünün

belirleyicisi olan Sertoli hücrelerinin çoğalmasının ksenoöstrojenler tarafından durdurulmasına bağlı olduğu savunulmuştur²⁵.

Endokrin bozucuların erişkin erkekler üzerine etkisi: Skakkebaek ve ark.; son yıllarda erkeklerin %1'inde testis kanseri, okul çağı çocuklarının %5-6'sında inmemiş testis, erkek çocukların %1'inde penis ile ilgili bozukluk, genç erkeklerin %40'ında sperm miktarında düşüklük olduğunu, çocukların %6'sının yardımcı üreme teknikleri ile doğduğunu bildirmişlerdir³⁴.

Endokrin çevre bozucular bizleri ve gelecek nesilleri etkilemektedir. Amerika başta olmak üzere pek çok ülke bu etkinin bilincindedir. Amerika'da endokrin bozucularla teması en aza indirmek amacıyla bazı ana noktalara dikkat çekilmektedir. Bunlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo1: Endokrin çevre bozular hakkında pratik notlar³⁵

<p>*Plastik maddelere sarılı ve plastik kaplarda saklanan ürünlerin, özellikle mikrodalga fırında ısıtılmaması, seramik kapların bunların yerine tercih edilmesi</p> <p>*Plastik şişedeki anne sütü ve mamaların mikrodalga ile temasının engellenmesi</p> <p>*Besinlerin plastik maddelerle örtülmemesi ve plastik maddelerle temasının engellenmesi</p> <p>*Bebeklerin plastik ürünler çiğnemesinin engellenmesi</p> <p>*Çocukların top v.b. oyunlardan sonra, olası pestisid v.b. maddelerle karşılaşmaları açısından ellerinin yıkanması</p> <p>*Toksik kimyasalla karşılaşma ihtimali olan balıkların haftada üç defadan fazla tüketilmemesi, küçük balıkların tercih edilmesi (Daha az kimyasalla karşılaşma sözkonusu olduğundan).</p> <p>*Yağlı hayvansal ürünlerinin tüketilmesinden kaçınılması</p>

KAYNAKLAR

1. Carson R. Silent Spring. In:Lear L, Wilson EO, eds. 40th ed. Boston: Houghton Mifflin Company, 2002.
2. Sullivan FM, Barlow SM. Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1979;205:91-110.
3. Finkelstein JS, Mc Cully WF, MacLaughlin DT, Godine JE, Crowley WF. The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. N Eng J Med 1988;318:961-5.
4. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting

chemicals in wildlife and humans. Environ Health Persp 1993;101:378-84.

5. Goldman LR. New approaches for assessing the etiology and risks of developmental abnormalities from chemical exposure. Reprod Toxicol 1997;11:443-51.

6. Buyukgebiz A, Bober E. Premature thelarche caused by plant growth factors. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:237.

7. Goldman JM, Laws SC, Balchak SK, Cooper RL, Kavlock RJ. 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 2000;30:135-196.

8. Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL. Endocrine-disrupting chemicals: Prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. Crit Rev Toxicol* 2000;30:197-252.
9. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disruptors on pubertal development in the human. *Best. Practice&Research Clin Endocrinol Metabol* 2002;16:105-121.
10. McLachlan JA. Environmental Signaling: What Embryos and Evolution Teach Us About Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrine Rev* 2001;22:319-341.
11. Tabb MM, Blumberg B. New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Mol Endocrinol* 2006;20:475-482.
12. Skinner MK, Anway MD. Seminiferous Cord Formation and Germ-Cell Programming: Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Ann NY Acad Sci* 2005;1061:18-32.
13. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, et al. and The ALSPAC Study Team. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Human Genetics* 2006;14:159-166.
14. Pombo M, Castro-Feijoo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(Suppl 1):1145-1155.
15. Vos JG, Dybing E, Greim HA, et al. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol* 2000;30:71-133.
16. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Persp* 1996;104:741-803.
17. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assesment and analysis. *Environ Health Persp* 1998;106(Suppl 1):11-56.
18. Hansen LG. Stepping backward to improve assesment of PCB congener toxicities. *Environ Health Persp* 1998;106(Suppl 1):171-189.
19. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiol* 2000;11:641-647.
20. Krtevska-Konstantinova M, Charlier C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reproduction* 2001;16:1020-1026.
21. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. 2004;19:1506-1512.
22. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Persp* 2000;108:895-900.
23. Mc Kee RH. Phthalate exposure and early thelarche. *Environ Health Persp* 2004;112:541-543.
24. Warner M, Samuels S, Mocarelli P, et al. Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environment Health Perspect* 2004;112:1289-1292.
25. Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatrics* 2000;136:490-496.
26. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, et al. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet* 2001;357:1660-1669.
27. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New Engl of Med* 2003;348:1527-1536.
28. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: Third National Health and Nutrition Examination Survey,1988-94. *Environ Health Persp* 2003;111:737-741.
29. Brouwer A, Ahlberg UG, Van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma ER, Bosveld B, et al. Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 1995;293:1-40.
30. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, et al. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Persp* 2002;110:771-776.
31. Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Lowered birth weight among infants born to woman a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 2000;40:1255-1262.
32. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch of Occup Environ Health* 2004;77:153-8.

33. Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V, et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Persp* 2003;111:1958-1962.

34. Mol NM, Sorensen N, Weihe P, et al. Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 2002;146:357-363.

35. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.

36. Sibbald B. US guidelines on way, but agreement on health impact of endocrine disrupters still lacking. *CMAJ* 1998;159:261-2.