

ENDOKRİN BOZUCULAR VE İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Mehmet Nuri ÖZBEK*

Öz: Modern yaşamla birlikte endüstriyel üretimde artma, tarımsal ürün ihtiyacındaki artış ve bu ürünlerin dayanıklılığını arttırma işlemleri nedeni ile kimyasallarla yoğun bir şekilde karşılaşmaktayız. Vücutta homeostazis, üreme, gelişim ve/veya davranıştan sorumlu doğal hormonların sentez, salgılanma, transport, metabolizma, reseptöre bağlanma veya atılımını etkileyen maddelere endokrin bozucu kimyasallar (EBK) denir. Endüstriyel çözücüler veya yağlar ve onların ürünleri olan polikromine bifeniller, polibromine bifeniller ve dioksinler; plastik ve plastikleştiricilerden bisfenol A, fitalatlar; pestisidlerden DDT; fungusitlerden vindozolinler ve farmasötiklerden dietilstilbestrol bu endokrin bozucu kimyasallardan bazılarıdır. EBK'ler hormon reseptörlerine bağlanarak doğal hormonlara agonistik veya antagonistik etki yaratabilirler. Ayrıca hormonların yapım, taşınma ve yıkımını etkileyerek serum düzeylerini azaltabilir veya yağ dokusu metabolizmasını etkileyerek bozucu etkilerini gerçekleştirirler. EBK'ler hipotalamus-hipofiz-gonad aksını etkileyerek kadın ve erkek üreme bozukluklarına, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkileyerek steroid hormonlarda azalmaya, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını etkileyerek tiroid gland disfonksiyonuna ve sonuçta vücudun metabolik hızında değişikliklere yol açabilmektedir. Bunların dışında yağ hücre sayısı ve boyutlarında artış, adipoz doku gelişiminin endokrin regülasyonunda değişiklik, iştah ve açlığı düzenleyen hormonlarda değişiklik, metabolik hızda değişim ve insülin duyarlılığı ve lipid metabolizmasında yaptıkları değişiklikler ile kilo alımına yol açabilmektedirler. Endokrin sistem üzerindeki etkiler düşük dozlarda ve yıllar boyunca olduğundan kalıcı etkileri yıllar sonra ortaya çıkmakta, etkilenen annelerin çocuklarında inmeme testi, hipospadias gibi genital anomaliler, ileri yaşlarda testis tümörü, meme tümörü gelişiminde artışa sonuçlanabilir. Hatta bozucu etkileri nesiller boyunca sürebilmektedir. Sonuç olarak bilim insanlarının ve sağlık otoritelerinin sağlık üzerinde olumsuz etkileri olan kimyasallar hakkında doğru bilgilendirme yapmaları ve mümkünse yaşamımızdan çıkarmaları için gerekli girişimleri yapmaları elzem gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: endokrin bozucu kimyasallar, hormon, üreme sistemi, puberte, obezitenler

The Endocrine Disruptors and Their Effects on Human Health

Abstract: With modern life, the increase in industrial production, increase in requirement and need for prolong the durability of the agricultural products lead an intensive exposure to various chemicals. Endocrine disrupting chemicals (EDC) are defined as substances that affect the synthesis, secretion, transport, metabolism, receptor binding or excretion of natural hormones responsible for homeostasis, reproduction, development and behaviour in the body. Industrial solvents or oils and their products including polychrome biphenyls, polybrominated biphenyls and dioxins; bisphenol A from plastic and plasticisers, phthalates; DDT from pesticides; Vindozolin from fungicides and diethylstilbestrol from pharmaceuticals are some of these endocrine disrupting chemicals. EDCs can bind to hormone receptors to produce agonistic or antagonistic effects for natural hormones. In addition, they affect the production, transport and degradation of hormones, reduce serum levels or change the metabolism of adipose tissue. EDCs can cause reproductive dysfunctions in male and female through their effects on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, decrease in steroid hormones due to effects on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, cause thyroid hormone dysfunction thereby change the basal metabolic rate by affecting hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Also, EDCs may cause weight gain by increasing number and size of adipocytes, change in endocrine regulation of adipose tissue, change in the production of hormones regulating appetite and hunger, change in metabolic rate, insulin sensitivity and lipid metabolism. The effects of EDCs on the endocrine system occur after long-term exposure with low doses, while, may persist for many years. Therefore, children of affected mothers may develop genital anomalies such as undescended testis and hypospadias. Also, these children may have an increased risk of testicular and breast cancer development. Moreover, the harmful effects of EDCs can last for generations. In conclusion, scientists and health care professionals must be aware of the harmful effects of EDCs on health. Furthermore, strategies to increase public awareness and to decrease, even eliminate, the exposure to such substances seems to be a mandatory goal for relevant authorities.

Key words: endocrine disrupting chemicals, hormone, reproductive system, puberty, obesogens

Modern yaşamla birlikte endüstriyel üretimde artma, tarımsal ürün ihtiyacındaki artış ve bu ürünlerin dayanıklılığını arttırma işlemleri nedeni ile kimyasallarla yoğun bir şekilde karşılaşmaktayız. Yirminci yüzyılın başında sayısı 1000 kadar olan kimyasal

maddelerin büyük bölümü bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklı iken günümüzde çoğunluğu sentetik olmak üzere çevremizi saran kimyasal maddelerin sayısı 100.000'i geçmiş ve her yıl yaklaşık 1.500 yeni kimyasal ortama eklenmektedir. Bu bileşiklerin

*Doç. Dr., Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniği, Diyarbakır (ORCID No: 0000-0002-3203-741X)

Geliş Tarihi / Received : 06.05.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 13.06.2019

çoğu yetişkinlerin kanlarında, anne sütünde ve bebeklerin kordon kanında saptanmıştır. Günümüzde 3.000'den fazla madde besin koruyucusu, renklendiricisi vb gibi amaçlarla besinlere katılmaktadır; ancak bu maddelerin çoğunluğunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration - FDA) tarafından östrojenik etkileri açısından değerlendirilmesi yapılmamış durumdadır (**Cinaz ve ark, 2014**).

Özellikle 1920'li yıllardan sonra tarımda pestisidlerin kullanılması ile doğada bazı sorunlar gözlenmeye başlanmıştır. Dikloro difenil trikloroetan (DDT) kullanılmasından sonra timsahların penis boyutlarında küçülme gözlenmiş, daha sonraları birçok kimyasalın yaban hayatı ve insan sağlığında olumsuz etkileri raporlanmaya başlamıştır (**Saka ve Akçay, 2015**). 1950-1960 yıllarında dietilstilbestrol (DES) hamilelikte düşük önleyici olarak yaygın kullanılmaya başlanmış, bunu kullanan kadınların kız bebeklerinde üreme organ malformasyonları, prematürite, daha sonraki yıllarda ürogenital ve meme kanserlerinde artış gözlenmiş, erkeklerde ise inmemiş testis, epididim kistleri ve ürogenital kanser gelişimi artmış ve sonuçta 1970'te de bu ilacın kullanımı yasaklanmıştır.

1976 yılında İtalya'nın Seveso kentinde pestisid tankı patlamasını takip eden yıllarda yapılan gözlemlerde; patlama sırasında 12 yaşından küçük olanlarda metabolik sendrom, patlama sırasında anne sütü alan erkeklerin sperm kalitesinde kalıcı bozulma, serum dioksin düzeyi ile infertilitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (**Mocarelli ve ark, 1986; Warner ve ark., 2011; Warner ve ark., 2013**).

İkizlerde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada kanser oranlarındaki artışın genetik yatkınlıktan çok çevresel etkilere bağlı olduğu rapor edilmiştir (**Lichtenstein ve ark, 2000**).

Endokrin bozucu kimyasallar insan davranışlarını da etkilediklerine dair gözlemler rapor edilmiştir. Örneğin bisfenol A (BPA)'ya prenatal dönemde maruz kalan kız çocuklarında hiperaktivite davranış paterni gözlenirken erkek çocuklarda otistik davranış paterni, agressif davranış ve anksiyete gözlenmiştir (**Lauretta ve ark, 2019**).

Bütün bu gözlemlerden sonra 1990'dan itibaren çevremizde temasta olduğumuz kimyasallar ile ilgili çalışmalar hızlanmış ve çeşitli konferanslar ile bu konu bilim ve siyaset dünyasında tartışılır hâle gelmiştir (**Gore ve ark, 2015**).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA)'nın tanımına göre vücutta homeostazis, üreme, gelişim ve/veya davranıştan sorumlu doğal hormonların sentez, salgılanma, transport, metabolizma, reseptöre bağlanma veya atılımını etkileyen maddelere endokrin bozucu kimyasallar (EBK) denir (**Kabir ve ark, 2015**). Bu kimyasallar doğal ve sentetik olarak sınıflandırılabilir gibi içeriklerine göre de sınıflandırılabilir.

Doğal oluşunlar yiyeceklerde bulunan fitoöstrojenler, genistein ve koumesterol gibi bileşiklerdir. Sentetik olanlar ise;

1. Endüstriyel çözücüler veya yağlar ve onların ürünleri – Örneğin polikromine bifeniller (PCB), polibromine bifeniller (PBB) ve dioksinler,
2. Plastikler - Örneğin bisfenol A (BPA),
3. Plastikleştirici, yumuşatıcı - fitalatlar,
4. Pestisidler - Örneğin DDT,
5. Fungusitler- Örneğin Vinclozolin,
6. Bazı farmasötikler – Örneğin Dietilstilbestrol (DES)

olarak sınıflandırmak mümkündür.

Ayrıca Caliman ve Gavriescu (2009) EBK'ları orijinlerine göre 4 gruba ayırmıştır:

1. Doğal veya yapma hormonlar (fitoöstrojenler, omega 3 yağ asitleri, oral kontraseptifler, tiroid tedavileri vb),
2. Hormonal yan etkilere sahip ilaçlar (naproksen, metaprolol, klofibrat vb),
3. Endüstriyel ve evde kullanılan kimyasallar (fitalatlar, alkilfenoletoksilat bazlı deterjanlar, alev söndürücüler, plastikler, çözücüler, 1,4-dikloro-benzene ve poliklorine bisfenoller),
4. Endüstriyel ve evde kullanılan kimyasalların ürünleri (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dioksinler, pentaklorobenzenler vb).

Bunların dışında EBK'ler pestisitler, ürünlerdeki kimyasallar ve yiyeceklerle kontamine bileşikler şeklinde de sınıflandırılmıştır (**Gore ve ark, 2015**). Çevremizde sık maruz kalınan bazı kimyasallar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bunlardan sık kullanılanlar;

1. Bisfenol A (BPA): Sık kullanılan bir kimyasaldır. 2013 yılında 15 milyar poundluk üretim yapılmıştır.

Tablo 1. Bazı endokrin bozucu kimyasalların özellikleri

EBK	Grup	Üretim tarihi	Kısıtlanma/Yasaklama tarihi	Alım yolu	Kaynak	Yarı Ömrü	Etkileri
ATR	Klorotiazid/ herbisid	1959	Avrupa'da 2004'te yasaklandı	sindirim, inhalasyon	Kontamine toprak ve su	10-12 h	Endokrin, solunum ve sinir sistem, karaciğer hasarlanması
BPA	Bisfenol	1960	2012'de kısıtlandı	sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Polikarbonlar, yapıştırıcı reçineler, plastik oyuncaklar, içecek kutuları	4-5 h	Ösrojenik, obezojenik, nörolojik, anormal tiroid hormon etkisi, üreme ve gelişimsel etki
DDT	organoklorid	1940'lar	1972'de yasak- landı	sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Kontamine su ve toprak ürünleri, balık	6-10 yıl	Kanserojen, santral ve pe- riferal sinir sistemi, böbrek, karaciğerde etkileri var
DES	Non-steroid sentetik öst- rojen	1941-47	1971-75'te kısıtlandı	sindirim, injek- siyon, vaginal suppozituar	İlaç	2-3 gün	Transplesantal Kanserojen, teratojen
EE2	17β östrodi- olün sentetik derivesi	1943		oral	Oral kontrasep- tif, kontamine su	13-27 h	KVH, SVH, tromboemboli, kanserojenik
MXC	Organoklorin insektisid	1948	2003'te ABD'de pes- tisid olarak kullanımı yasaklandı	sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Kontamine toprak, su ve yiycek	Aerobik toprakta >100 gün	SSS depresyonu, böbrek ve karaciğerde hasarlan- ma, hayvanlarda üreme ve gelişime etki, transgene- rasyonel böbrek ve over hastalığı, obezojen
PCB	organoklorid	1927	1979'da yasak- landı	sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Kontamine hava, yiyecekler, eski elektrik ekipmanları ile temas	12 gün- 12 yıl	Karsinojen, akne, mide ve karaciğer hasarı, üreme ve Sinir sistem etkileri, tiroid hasarı
Fitalat- lar	plastik	1920'ler	2009'da kısıt- landı	sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Kontamine yiy- cek, PVC plastik ve döşemeler, kişisel bakım ürünleri, medikal aletler	12 h	Kanserojen, üreme ve gelişim etkileri, kc hasarı, obezojen, astma
PFOA	florosurfaktan	1940'lar	ABD'de 2015'te isteğe bağlı kısıtlama	sindirim, inhalasyon	Kontamine su ve yiyecek, toz, döşeme cilası, yangın söndü- rücü köpük, halı boyası	2-4 yıl	Kc, meme glandı, immun sisteme toksik etki, kanserojen
TCDD	Poliklorine- dibenzo-p- doksin	1872		Sindirim, inhalasyon	Klorine herbisid, kağıtların beyaz- latılması	7-11 yıl	Kc hasarı, kilo kaybı, timus atrofisi, immunsupressif, üreme etkisi, kanserojen
vinklo- zolin	fungisid	1981		sindirim, inhalasyon, ciltten emilim	Diyet, mesleki	Aerobik toprakta 28 gün, plazma- da 20 h	Antiandrojenik etki, erkek üreme ve sinirsel etki, transgenerasyonel etki, muhtemel kanserojen

Kısıltmalar: EBK: Endokrin bozucu kimyasallar, ATR: Atrazin, BPA: Bisfenol A, DDT: Dikloro difenil trikloroetan, DES: Dietilstilbestero, EE2: Etinil estrodiol, MXC: Metoksiklor, PCB: Poliklorine bifeniller, PFOA: Perfloro oktonik asit, TCDD: tetra kloro dibenzo p dioksin

İmalat, yiyecek paketlenmesi, oyuncak yapımında kullanılmaktadır. Yiyecek ve içeceklerin bulunduğu te-neke kutuların iç kaplamasında da kullanıldığından sık maruz kalınmaktadır. İçecek kutularının sıcakta tutulması, deforme olması ile vücuda alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda BPA'nın idrarda %90'ın üzerinde atıldığı ve anne sütüne geçtiği saptanmıştır (**Völkel ve ark, 2002, Ng ve ark, 2014**). EPA, günlük 50 µg/kg/gün dozunda alımı güvenli bulurken, Avrupa 4 µg/kg/gün dozuna izin vermektedir. BPA östrojenik etkisinin yanında adipoz dokuda artış, insülin ve leptin seviyelerinde artış, adinopektin düzeyinde azalma yaratmaktadır.

2. Fitalatlar: Likit plastikleştirici olarak plastik yapımında oyuncaklarda, kişisel bakım ürünleri ve medikal tüplerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. Atrazin (ATR): Endüstriyel tarımda yabancı otlar için yaygın kullanılan bir herbisittir. Toprak ve sulara bulaşması ile alınır. Östrojen ve androjen reseptör antagonistik etkileri yanında obezojenik ve kanserojenik etkileri vardır.

4. Poliklorine bifeniller ve poli bromine bifeniller (PCB ve PBB): PCB silgi, karbonsuz kağıt, yapıştırıcı, boya ve mürekkep yapımında 1920'lerden 1979'da yasaklanıncaya kadar yaygın kullanılmıştır. PBB'nin tetra formu hâlâ kullanımdadır. PCB yağ dokusunda biriktiğinden yasaklanmasına rağmen hâlâ etkisi devam etmektedir (**Gore ve ark, 2015**). Tiroidojenik, östrojenik ve antiandrojenik etkileri olduğundan endokrin bozucu olarak tanımlanmaktadır.

5. DDT ve DDE: Dikloro difenil trikloro etan (DDT) insektisid olarak çeşitli ülkelerde 1972'de yasaklanıncaya kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Lipofilik olduğundan kalıcı çevresel kirlenmeye yol açmaktadır. Testis kanseri, endometrium kanseri, meme kanseri, pankreas kanseri ve tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

EBK'leri deri yolu, inhalasyon ve/veya sindirim yolu ile alabileceğimiz gibi, intrauterin dönemde hatta konsepsiyondan önce de maruz kalabiliriz. Ayrıca EBK'ler yağ dokusuna afiniteleri olduğundan hayvanların yağ dokusunda birikerek yiyecek zincirindeki diğer canlılara ve insanlara bu moleküllerin taşınması mümkündür (**Lauretta ve ark., 2019**). Çok küçük dozlarda ve yaşamın farklı zamanlarında karşılaşma olasılığı nedeniyle etkileri maruz kalınan döneme bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

Endokrin bozucu kimyasalların endokrin etki mekanizmaları

EBK'lar hormon reseptörlerine bağlanarak total, parsiyel agonistik ya da antagonistik etki gösterirler. Bazı durumlarda aynı madde reseptörlerin bazı izoformlarını etkileyerek agonist, başka izoformlarını etkileyerek antagonistik etki gösterebilir. Ayrıca EBK'ler hormonların sentez, transport, metabolizma ve eliminasyonlarını etkileyerek kandaki düzeylerini azaltırlar (**Lauretta ve ark, 2019, Kabir ve ark, 2015, Gore ve ark, 2015**). Bunlara ek olarak EBK'lerin endokrin sistem üzerine aditif veya sinerjik etkileri gözlenebilir.

Son zamanlarda EBK'lerin yağ dokusunda endokrin regülasyonunu bozarak adipoz hücrelerin boyut ve sayısını değiştirdiği, böylece enerji metabolizmasında ve iştah ile doygunluk hissinde bozulmaya yol açtığı ve sonuçta obezite yarattığı gözlenmiştir. Özellikle maruziyetin intrauterin ya da erken bebeklik döneminde olmasıyla gözlenen bu etkiyi yapan kimyasallara da obezojenler denilmiştir (**Lauretta ve ark, 2019, Darbre, 2017**).

Yapılan hayvan çalışmalarında EBK'lerin çeşitli organ sistemlerinde kalıtsal etki gösterdiği ve bunu generasyonlara naklettiği gözlenmiştir. Kimyasallar epigenetik değişikliklere yol açarak bu etkiyi sağlamaktadır. Bu epigenetik mekanizmalar; DNA'daki sitozin rezidülerin metilasyonu, histonların post-translasyonel modifikasyonu ve mikroRNA ekspresyonundaki değişiklikler şeklindedir. Kimyasalların mutasyona yol açtığı ile ilgili bir veri saptanmamıştır (**Gore ve ark., 2015**). Nitekim BPA ve vinclozolin ile yapılan hayvan deneylerinde özellikle bu maddelerin DNA metilasyonunu bozarak transgenerasyonel etki yaptıkları rapor edilmiştir (**Ho ve ark, 2006, Tang ve ark, 2012, Crews ve ark, 2012, Crews ve ark, 2007, Gillette ve ark, 2014**).

Endokrin bozucu kimyasalların yol açtığı endokrin sistem bozuklukları

EBK'ler hipotalamus-hipofiz-gonad aksını etkileyerek kadın ve erkek üreme bozukluklarına, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkileyerek steroid hormonlarda azalmaya, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını etkileyerek tiroid gland disfonksiyonuna ve sonuçta vücudun metabolik hızında değişikliklere yol açabilmektedir.

Puberte ve EBK

Puberte başlama yaşını etkileyen faktörler hâlâ net değildir; cinsiyet, beslenme durumu, coğrafik koşullar, spor, psikososyal durum bu faktörlerden

bazıdır. Yirminci yüzyılın başından bu yana puberte başlama yaşında erkene kayma mevcuttur ve bu yüzyılın trendi olarak tanımlanmıştır. Bu trende EBK'lerin etkili olabileceği mantıklı görülmektedir ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Prematüre telarşlı kız çocukların idrarlarında fitalat ve BPA oranları yüksek saptanmış cross-sectional çalışmalarla idrar BPA düzeyleri ile pubertal durumların etkilenebileceği öne sürülmüştür (**Durmaz ve ark., 2018; Miao ve ark., 2017**).

Watkin D (2017) ve arkadaşları annelerin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde idrar örneklerinde fitalat ve BPA düzeyleri bakmışlar ve onların kız çocuklarının pubertal gelişimlerini değerlendirmişler. Bu çalışmada annenin idrar fitalat ve BPA düzeylerinin peripubertal testosteron ve DHEAS düzeyleri ilişkili olduğunu gösterdiler. Çalışmadaki kız çocuklarının erken menarş ile annenin 1. trimester idrar fitalat düzeyi yüksekliğinin, erken telarş ile de annelerin 2. trimesterdeki artmış BPA düzeylerinin ilişkili olduğunu gösterdiler. CHAMACOS çalışmasında ise annenin idrar fitalat ve BPA düzeylerinin kız çocuklardaki pubertal gelişim bulgularından (telarş, adrenarş ve menarş) en az birinde gecikme, erkek çocuklardaki pubertal gelişim basamakların (pubarş, gonadarş) en az birinde erkene kayma ile ilişkili olduğunu raporladılar (**Berger ve ark., 2018**).

2018 de yapılan bir literatür taramasında EBK'lerin pubertal zamanlamaya olan etkilerini cinsiyet, kimyasal özelliğine ve maruz olunan zamana göre değişkenlik gösterebileceğini ileri sürdüler. Aynı derlemede yayınlanmış raporlara göre EBK'lerin kız çocuklarının bazılarında erken bazılarında gecikmiş puberteye neden olabileceği, erkeklerde ise non-dioxin PCB'lerin pubertal gelişimi hızlandırdığı, dioxinlerin ise pubertede gecikmeye yol açtığını öne sürmenin mümkün olabileceği şeklinde yorumladılar (**Greenspan ve ark., 2018**).

Kadın üreme sistemi ve EBK

Kadın üreme sistemine EBK'lerin biyolojik yan etkilerinin temelinde folikülogenezise olan etkileri vardır. Primordiyal foliküller primer, preantral ve antral foliküllere evrilir. BPA, MTX, TCDD ve fitalatlar her dönemdeki folikülleri etkileyerek infertiliteye yol açabilmektedir (**Sifakis ve ark., 2017**). İnfertilite tedavisindeki kadınlarda yapılan çalışmalarda BPA düzeyleri ile azalmış antral folikül sayısı ve oosit sayısının ilişkili olduğu görülmüştür (**Caserta ve ark., 2013, Souter ve ark., 2014**). Bu ilişki hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir (**Xu ve ark., 2010**). Hayvan çalışmalarında rahat bir şekilde gösterilmesine

karşın insanlarda EBK ile fertilité arasında nedensellik kurmak her zaman mümkün değildir (**Sifakis ve ark., 2017**). Hayvan çalışmalarında maruz kalınan EBK dozları yüksek ve süre planlanmıştır. Ancak kadınların ne kadar süreyle ve hangi miktarda maruz kaldığında üreme disfonksiyonu yaratacağı net değildir. Epidemiyolojik çalışmalar bu etkilenmenin olduğunu desteklemektedir (**Sifakis ve ark., 2017**). EBK'lere ne kadar erken yaşta maruz kalınırsa etkilenme derecesi o kadar fazla olacağı açıktır.

Erkek üreme sistemi ve EBK

Epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde semen kalitesinde ve sperm sayılarında 40-50 yıldır düzenli bir şekilde bozulma olduğunu söylemektedir ve araştırmacılar EBK ile maruziyetin etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir (**Carlsen ve ark., 1992**). Benzer çalışmalar ile semen kalitesinde düşme ile erkeklerde hipospadias, inmemiş testis ve testis kanseri görülme sıklığında artış gözlemlenmiştir (**Thankamony ve ark., 2016**). Bu gözlemler sonucu testiküler disgenezi sendromu teorisi ortaya atılmış, inmemiş testis, hipospadias, testis tümörü gelişiminde intra uterin dönemde EBK maruziyeti ve genetik faktörlerin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (**Di Nisio ve Foresta., 2019**).

EBK'ler dokuların büyüme ve gelişmesini sağlayan hormonal homeostatik mekanizmaları etkileyerek toksisite gösterirler. Bunu androjen ve östrojen reseptörlerine bağlanarak agonistik ya da antagonistik etki ortaya çıkararak gerçekleştirirler. Ayrıca EBK'ler testosterondan dihidrotestosterona dönüşümü katalizleyen 5 alfa redüktaz enzimi ile androjenden östrojene dönüşümü sağlayan aromataz enzimini de inhibe edebilirler (**Di Nisio ve Foresta, 2019**). Bu mekanizmaların etkilenmesi ile erkeklerde semen kalitesinde ve sperm sayılarında azalma görülür. EBK'lere intrauterin dönemde maruziyet ise hipospadias, inmemiş testis ve ileri yaşlarda testis tümörü görülme sıklığında artışa yol açar.

Fitalatlar ve türevleri (dietilhekzil fitalat (DEHP), di benzil fitalat (DBP), dietil fitalat (DEP) ve benzilbutil fitalat (BzBP) plastikleştirici olarak dünyada yaygın olarak kullanılır. Plastik ürünlerinin çoğunda kullanıldığı gibi traş köpüğü, şampuan gibi kişisel bakım ürünlerinde madeni yağlarda ve yiyecek paketlemede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Subfertil erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük spermatozoa motilitesi ile artmış idrar fitalat deriveleri arasında ilişki olduğu, bir başka çalışmada da idrar fitalat düzeyleri ile infertilite göstergeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (**Liu ve ark., 2017; Duty ve ark., 2013**).

Yaygın kullanılan EBK'lerden BPA ile yapılan hayvan çalışmalarında en düşük yan etki oluşturan doz (<50 mg/kg) ile maruziyet sperm sayısında azalma, sperm motilitesinde bozulma ve sperm DNA hasarında artışa yol açtığı gözlenmiştir. Çin'de fabrika işçilerinde yapılan bir çalışmada idrar BPA düzeyi ile sperm sayı ve motilite arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (**Li ve ark., 2011**). Prospektif iki çalışmada ise inseminasyon ve in vitro fertilizasyon sonuçları ile babanın idrar BPA düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiş ancak çalışmanın birinde erkek çocuk sahibi olma oranında azalma olduğu gözlenmiştir (**Dodge ve ark., 2015; Buck Louis ve ark., 2014**).

Tarımda pestisit olarak yaygın kullanılan organofosfatlar ile, endüstride yağ ve su tutucu olarak, yemek kaplarının kaplamasında, halı ve tekstilde yaygın kullanılan perfloroalkil bileşikler ile maruziyet de erkek üreme sistemine olumsuz etkileri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (**Di Nisio ve Foresta, 2019**).

Ağır metallerden Kadmiyumun (Cd) erkek üreme sistemi üzerinde fetalatlar ve BPA gibi olumsuz etkileri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ağır metaller spermatogenezis farklı evrelerini etkileyerek sperm sayı, motilitesinde bozulma, sperm DNA hasarlanmasına yol açabilmektedir (**Di Nisio ve Foresta, 2019**). Kadmiyum endüstride metallerin eritilmesi ya da kaynak yapılması, şehir çöplerinin yakılması gibi işlemler ile çevreye yayılmaktadır. Kadmiyum daha çok tütün yapraklarında biriktiğinden sigara içicilerinde yüksek oranda bulunmaktadır.

EBK'ler ile erkek üreme fonksiyonları arasında güçlü ilişki gösteren çalışmalar yanında herhangi bir etki olmadığını raporlayan çalışmalarda mevcuttur. Erkek üreme potansiyeline olumsuz etkiler özellikle bu kimyasallar ile çalışan işçilerde daha bariz olmaktadır. Özellikle Cd, pestisidler ve BPA ile yoğun temasta olanlarda güçlü etkilenme varken fetalatlar ile bu etki daha az gibi gözükmetedir (**Di Nisio ve Foresta, 2019**).

Tiroid ve EBK

Tiroid hormonları normal beyin gelişimi, metabolizmanın kontrolü gibi birçok temel fonksiyona sahiptirler. Hayvan çalışmalarında birçok kimyasalın tiroid bozukluğu yarattığı gösterilmiştir. Bu kimyasallar arasında BPA, fetalatlar, pestisidler, parabenler, perkloratlar yanında doğal kimyasal olan isoflavanlar ve tirosianatlar bulunmaktadır. EBK'ler tiroid bezine

iyot alımından hormon salgılanmasına ve periferde T4'ün T3'e dönüşümüne kadar olan tüm süreçleri etkileyebilmektedir. Örneğin perkloratlar iyodun tiroid hücresine alınımından sorumlu Na-lyot simporter ile yarışarak iyodun alımını azaltır. Perklorat roket yakıtları, havai fişekler, savaş gereçleri ve airbaglerde kullanılır ve çevreye yayılır.

Tiroid hormon sentezinin önemli basamağı tiroid peroksidaz (TPO) enziminin aktivitesidir. Bu enzim propil tiourasil ve metimazol ile bloklanabilmekte ve bu maddeler graves hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Soyada bulunan isoflavanlar da TPO enzimini etkileyebilmektedir. Nitekim otoimmün tiroidit sıklığı soya katkılı yiyecekleri fazla tüketen ergenlerde yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (**Kabir ve ark., 2015**).

Obezite ve EBK

Dünyada özellikle batı toplumlarında obezite sıklığında son 20-30 yılda belirgin artış gözlenmektedir. Amerika'da obezite erişkinlerin %30'un üzerine, 18 yaş altındaki çocuk ve ergenlerin yaklaşık %20'sine ulaşmıştır. Bu durum hareketsiz yaşam ve fazla kalorili beslenme ile tek başına açıklanamamaktadır. Son yıllarda bazı EBK'lerin enerji homeoostazisinde etkin olduğu ve sonuçta obeziteye yol açtığı fark edilmiş ve bu kimyasallara obezojenler denilmiştir (**Darbre, 2017**).

Hamile farelerin tributilin maruziyeti ile daha ağır yavru doğurmalarına yol açmış, aynı şekilde DES'e maruz kalmış yenidoğan farelerde de fazla kilo alımı gözlenmiştir (**Grün ve ark., 2006, Newbold ve ark., 2005**). İntrauterin dönem veya erken bebeklik döneminde EBK maruziyeti ileri yaşlarda obezite gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigara içen anne bebekleri düşük doğum ağırlığı ile doğmakta ancak bu bebekler ileri yaşlarda obez olmaya yatkındırlar. Tributulin ve DES'e ek olarak organik fosforlar, BPA, fetalatlar, pestisidler, 4-nonilfenol, parabenler, polibrominedifenil eterler ve fitoösterjenler obezojenik EBK olarak etki göstermektedir.

Obezojenler yağ hücre sayı ve boyutlarında artış, adipoz doku gelişiminin endokrin regülasyonunda değişiklik, iştah ve açlığı düzenleyen hormonlarda değişiklik, metabolik hızda değişim ve insülin duyarlılığı ve lipid metabolizmasında yaptıkları değişiklikler ile kilo alımına yol açabilmektedir. Moleküler seviyede bunu peroksisome proliferative-activated reseptörleri (PPAR) etkileyerek yaparlar. Özellikle PPAR γ 'ı etkileyerek obezojen etki göstermektedirler (**Darbre, 2017**).

Obezite insidansındaki artışa benzer şekilde diyabet mellitus sıklığında da belirgin artış gözlenmektedir. Ülkemizde tip2 diyabet sıklığı yaklaşık %7 civarındadır. Bu sıklık artışı obezite ve sedanter yaşam ile paralellik göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar EBK'ların enerji ve insülin duyarlılığında yaptıkları değişiklikler bu sıklığın artışına katkı yaptığını düşündürmektedir. Ruiz D (2018) ve arkadaşlarının yayınladıkları bir derlemede Amerika'da diyabete yatkın Siyahlar, Meksikalılar ve Yerliler gibi toplulukların eşit olmayan şekilde diyabetojen kimyasallara maruz kalmalarının da etkisi olduğunu tartışmışlardır.

Sonuç olarak çevremiz her geçen gün sentetik kimyasallar ile kirlenmekte ve bu kirlilik sağlığımızı ciddi bir şekilde etkilemektedir. Sağlık otoritelerinin ve araştırmacıların EBK ile ilgili çalışmaları hızlandırmaları, sağlık üzerinde olumsuz etkileri olan kimyasallar hakkında doğru bilgilendirme yapmaları ve mümkünse yaşamımızdan çıkarmaları için gerekli girişimleri yapmaları elzem gibi görünmektedir.

Kaynaklar

Berger, K., Eskenazi, B., Kogut, K., Parra, K., Lustig, R.H., Greenspan, L.C., Holland, N., Calafat, A.M., Ye X, Harley, K.G. (2018) Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. *Environ Health Perspect.* Sep;126(9):97004.

Buck Louis GM, Sundaram, R., Sweeney, A.M., Schisterman, E.F., Maisog, J., Kannan, K. (2014) Urinary bisphenol a, phthalates, and couple fecundity: the longitudinal investigation of fertility and the environment (LIFE) study. *Fertil Steril.* 101:1359–66.

Caliman, F.A., Gavriescu, M., (2009) Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment – a review. *Clean – Soil Air Water* 37 (4–5), 277–303.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 305:609–13.

Caserta, D., Di Segni, N., Mallozi, M., Giovanale, V., Mantovani, A., Marci, R., Moscarini, M. (2014) Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12, 37.

Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A. (2014) Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 755-769.

Crews, D., Gillette, R., Scarpino, S.V., Manikkam, M., Savenkova, M.I., Skinner, MK. (2012) Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:9143–9148.

Crews, D., Gore, A.C., Hsu, TS, ve ark. (2007) Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:5942–5946.

Darbre, P.D. (2017) *Endocrine Disruptors and Obesity.* *Curr Obes Rep.* Mar;6(1):18-27.

Di Nisio A, Foresta, C. (2019) Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* Jan 6;17(1):4.

Dodge, L.E., Williams, P.L., Williams, M.A, Missmer, S.A., Toth, T.L., Calafat, A.M. ve ark. (2015) Paternal urinary concentrations of parabens and other phenols in relation to reproductive outcomes among couples from a fertility clinic. *Environ Health Perspect;*123:665–71.

Durmaz, EB, Asci, A., Erkekoglu, P., Balcı, A., Bircan, I., Koçer-Gumusel, B. (2018) Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Hum Exp Toxicol.* Oct;37(10):1007-1016.

Duty, S.M., Silva, M.J., Barr, D.B., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z. ve ark. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 14:269–77.

Gillette, R., Miller-Crews, I., Nilsson, E.E., Skinner, M.K., Gore, A.C., Crews, D. (2014) Sexually dimorphic effects of ancestral exposure to vinclozolin on stress reactivity in rats. *Endocrinology.* 2014;155:3853–3866.

Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller RT. (2015) EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* Dec;36(6):E1-E150.

Greenspan, L.C., Lee, M.M. (2018) Endocrine disruptors and pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Feb;25(1):49-54.

Grün, F., Watanabe H., Zamanian, Z ve ark. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol.* 2006;20:2141–55.

Ho SM, Tang, W.Y., Belmonte de Frausto, J., Prins, G.S. (2006) Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 66:5624–5632.

Kabir, E.R., Rahman, M.S., Rahman, I. (2015) A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* Jul;40(1):241-58

Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K. ve ark. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78–85.

Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., Appecchia, M. (2019) Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Front Endocrinol (Lausanne).* Mar 21;10:178.

Liu, L., Wang, H., Tian, M., Zhang, J., Panuwet, P., D'Souza, P.E. ve ark. (2017) Phthalate metabolites related to infertile biomarkers and infertility in Chinese men. *Environ Pollut.* 2017;231:291–300.

Li, D-K., Zhou, Z., Miao, M., He Y., Wang, J., Ferber, J. ve ark. (2011) Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril.* 95:625–30-4.

- Miao, M., Wang, Z., Liu, X., Liang, H., Zhou, Z., Tan, H., Yuan, W., Li, D.K.** (2017) Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study. *Environ Health*. Jul 27;16(1):80.
- Mocarelli, P., Marocchi, A., Brambilla, P., Gerthoux, P., Yung, D.S., Mantel, N.** (1986) Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA*. 256:2687–2695.
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN.** (2005) Developmental exposure to estrogenic compounds and obesity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2005;73:478–80.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M. ve ark.** (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*.384:766–781
- Ruiz, D., Becerra, M., Jagai, J.S, Ard, K., Sargis, R.M.** (2018) Disparities in Environmental Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):193-205.
- Saka, N.H., Akçay, T.** (2015) Endokrin Bozucular. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş. Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği Yayınları-V. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2015;141-152
- Sifakis, S., Androutsopoulos, V.P., Tsatsaki, s A.M., Spandidos, D.A.** (2017) Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol*. Apr;51:56-70.
- Souter, I., Smith, K.W., Dimitriadis, I., Ehrlich, S., Williams, P.L., Calafat, A.M., Hauser, R.** (2013) The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod. Toxicol*. 42, 224–231.
- Tang, W.Y., Morey, L.M., Cheung, Y.Y., Birch, L., Prins, G.S., Ho SM.** (2012) Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of Nsbp1 and Hpcal1 genes and transcriptional programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology*. 153:42–55.
- Thankamony, A., Pasterski, V., Ong, K.K., Acerini, C.L., Hughes, I.A.** (2016) Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*. 4:616–25.
- Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., Dekant, W.** (2002) Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*.15:1281–1287.
- Warner, M., Mocarelli, P., Samuels, S., Needham, L., Brambilla, P., Eskenazi, B.** (2011) Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*.119:1700–1705.
- Warner, M., Mocarelli, P., Brambilla, P. ve ark.** (2013) Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*. 121:906–911.
- Watkins, D.J., Sánchez, B.N., Téllez-Rojo, M.M., Lee, J.M., Mercado-García, A., Blank-Goldenberg, C., Peterson, K.E., Meeker, J.D.** (2017) Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environ Res*. Nov;159:143-151.
- Xu, C., Chen, J.A., Qiu, Z., Zhao, Q., Luo, J., Yang, L., Zeng, H., Huang, Y., Zhang, L., Cao, J., Shu, W.,** (2010) Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol. Lett*. 199, 323–332.