

ENDOKRİN BOZUCULAR

-Endokrin bozucular, 1962'de biyolog Rachel Carson'un 'Silent Spring-Sessiz İlkbahar' isimli kitabında kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkileriyle ilgili incelemelerini yayınlamasıyla gündeme gelmiştir.

- 1970'lerde Sullivan ve Barlow, çevredeki kimyasal maddelerin fötüs ve insanlar üzerindeki zararlı etkilerini bildirmişlerdir.

- 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 saptamışlardır.. Hasta serumunda, bilinmeyen bir maddenin radyoaktif işaretlenmiş östrojen ile yer değiştirdiği ve maddenin kaynağının devamlı kullanılan mumya kremi olduğu saptanmıştır. Kremle karşılaşma kesilince, şikayetler düzelmistir.

- 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 bildirilmiştir..

- Basta Amerika olmak üzere pek çok ülke hükümeti, 'Çevre ve Doğal Kaynaklar Komiteleri' kurarak, endokrin bozucularla ilgili araştırmalar başlatmış ve stratejiler geliştirmişlerdir.

İnsanlarda da son 50 yılda sperm sayısı ve volümünde azalma olduğu, testis ve meme kanserinin sıklığının arttığı, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumların arttığı, erkek doğumlarda inmemiş testis ve hipospadias gibi bozuklukların arttığı bildirilmiştir. Endokrin sistem üzerinde etki ederek insan organizmasını etkileyen EB'ler sadece üreme sistemi değil, hipotalamus, hipofiz, tiroid, timus, adrenal bez, meme dokusu gibi çeşitli organ ve dokular üzerine etki etmekte ve buna bağlı olarak büyüme ve gelişme, immunolojik sistem gibi çeşitli sistemleri etkilemektedir.

- Türkiye için endokrin bozucular son yıllarda gündeme gelmiştir.

Tanım:

Endokrin 'disruptor' bozucular (EB), endokrin işlevlere doğal hormonların androjen-estrogenlerin sentezi, metabolizması, reseptörlere bağlanması ile hücrel yanıtla etki ederek organizma veya yavrusu üzerine olumsuz etkisi olan maddelerdir.

Ergenliğin başlaması GnRH (Hipotalamustan gonadotropin salınan hormon) düzeyinin artması ile karakterize edilir. GnRH LH ve FSH salımını artırır. Bu da over ve testisin artan estradiol ve testosteron salımı ile yanıtlanır. Bu hipotalamus-hipofiz-gonadal (Over-testis) eksenini ergenlikte aktivitesini artırır. Çocuğun tüm yaşam evrelerinde aktif kalır.

ERKEK	DIŞI
Küçük üreme organı	Erken/geç adet
Yavaş olgunlaşma (testis ve kıllanma)	Anormal meme gelişimi
Düşük hacimli testis	Erken ergenlik
	Erkekleşme

Bu maddeler genellikle insan tarafından yapılan maddelerdir. Ksenoestrogenler de denir . Doğal da olabilir.

EB'ler vücutta başta over ve testisler olmak üzere birçok sistem ve organ üzerine etki ederler ve dolayısıyla etkileri de çok çeşitlidir.

EB'lerin etkileri farklı mekanizmalara dayanır.

Bunlar : Doğal hormonların-östrojenlerin sentezi, metabolizması, reseptörlere bağlanması hücresel yanıtlarına karışmasıyla etkisini gösterirler.

1. Östrojen benzeri etki göstererek
2. Östrojen reseptörlerini (ER'ini) bloke ederek doğal estrojen aktivitesini önlerler.
3. Ayrıca doğal hormonların metabolizmasına, üretimine (sentezi), taşınmasına etkiyerek etkilerini değiştirebilirler.

Diğer bir ifade ile;

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

EB'lerin etki ettikleri reseptörler östrojen, androjen, tiroid, steroid ve progesteron gibi reseptörleridir. Etkileri genellikle östrojenik/antiöstrojenik, androjenik/antiandrojenik, tiroid agonisti/tiroid antagonisti gibi hormona benzer veya hormona karşıt etki olarak adlandırılır.

EB'nin özellikle östrojen reseptörleri (ER) yolu ile östrojene benzer etkileri çok önemlidir. Estrojenlerin spesifik genlerin ekspresyonu ve bazı polipeptid ve benzeri maddeler yolu ile hücre çoğalması, farklılaşması, doku organizasyonu gibi çeşitli etkileri vardır.

ER α daha çok uterusda bulunurken, ER β birçok dokuda mevcuttur

EB'lerin neden olduğu bozukluklar aşağıda özetlenmiştir

Erişkin kadınlarda: meme kanseri, fetusda malformasyonlar, erkek doğumun azalması.

Erişkin erkeklerde: kanser (testis, prostat), sperm sayı ve niteliğinde azalma, tiroid hormon bozukluğu, testosteron düşüklüğü.

Kız çocuklarda: erken olgunlaşma, erken adet görme, vajinal kanser, genital sistem malformasyonları, merkezi sinir sistemi gelişim bozuklukları, düşük doğum tartısı, hiperaktivite, öğrenme bozuklukları, zeka düşüklüğü, hipotiroidi, obesite.

Kızlarda ergenlik ortalama 10, erkeklerde 12 yaşında başlar. Bugün birçok ülkede ergenlik yaşının erkene kaydığı gözlenmektedir. Bu süreçte östrojenik etki gösteren EB'lerin ergenlik başlaması konusunda rolü tartışılmaktadır.

Erkek çocuklarda: Testis eksikliği (Kriptorşidi), testis kanseri, infertilite, testosteron düşüklüğü, hipotiroidi, obesite.

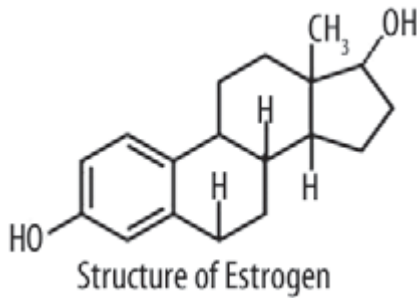
Kriptorşidi, hipospadias, testis kanseri, infertilite bir bütün olarak testiküler malformasyonlar-gelişmemesi

Ortaya çıkışında genetik ve erken dönemde etki eden çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Gerçekten dünya istatistiklerine bakıldığında hipospadias, testis kanseri ve kriporşidi sıklığının arttığı, sperm sayı ve volümünde son 50 yılda belirgin azalma olduğu bildirilmektedir. Testiküler disgenezide özellikle intrauterin dönemde antiandrojenik etkinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Avrupa Birliği (AB) tarafından 600 üzerinde kimyasal madde EB olarak tanınmaktadır. Genel olarak bu maddeler şu başlıklar altında toplanabilir:

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.

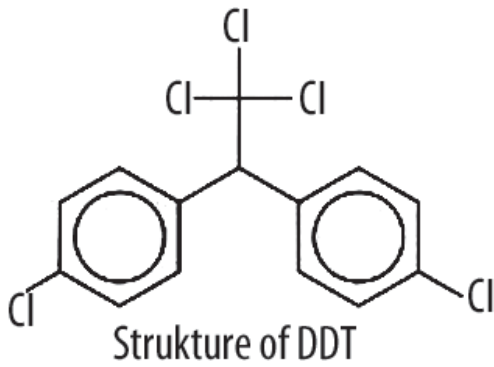
B. İnsan yapımı kimyasallar:

Bu maddeler endüstri alanında kullanılmak üzere üretilmişlerdir. Endüstriyel temizlik maddeleri, tarım ilaçları (pestisitler), plastik katkılı tüketim maddeleri bu grupta değerlendirilirler. Endüstriyel işlemler sonrası oluşan dioksin gibi maddeler de bu gruptadır.

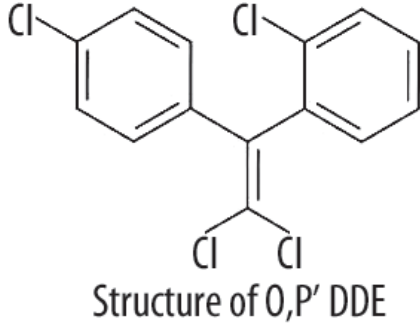
Bu maddeler tüm canlılarda endokrin bozucu etkiler oluşturabilmektedirler. Simdiye kadar endokrin sistemi bozduğu bilinen maddeler bunlardır:

1. Pestisitler:

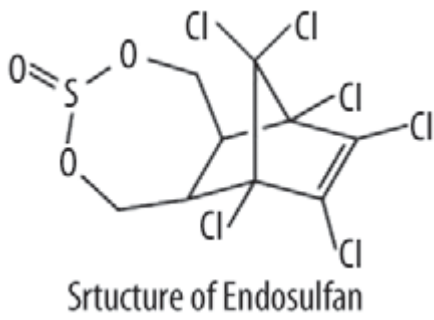
DDT (Diklorodifeniltrikloroethan) : İnsektisit



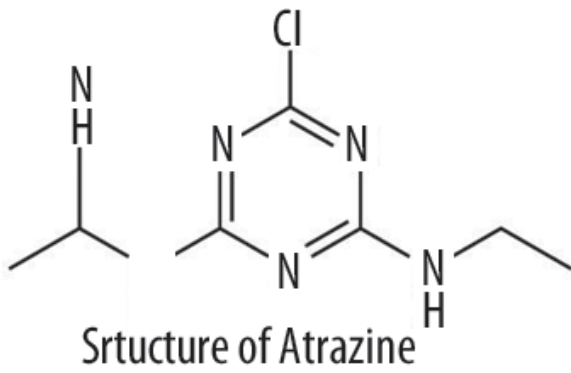
DDT'nin inaktif metaboliti DDE: O,P DDE, P,P DDE



Endosulfan: İnektisit .

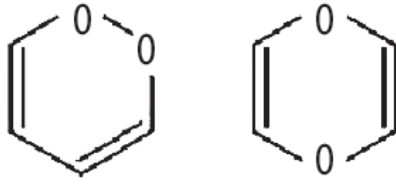


Atrazin: Herbisit :



Hayvanlarda östrojen oluşumunu indükler. Dişiliği artırır. İnsanlarda kesin kanıt henüz yok.

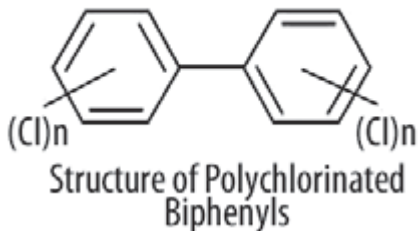
2. Dioksin :



Structure of Dioxin

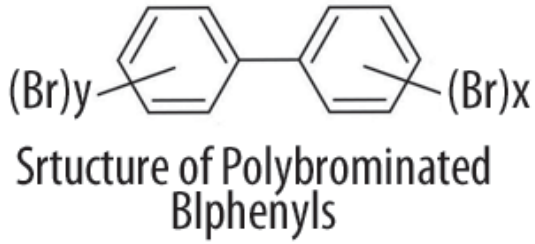
Kentsel ve endüstriyel atıkların yakılarak yok edilmesi sırasında atmosfere karışan klorlu hidrokarbonlardır. Metal geri dönüşmesi ve kağıt beyazlatılmasında ortaya çıkmaktadır. En iyi bilinen dioksin tetraklorodibenzo-p-dioksindir (TCDD). 30 dioksin benzeri madde olup bunlar PCB-poliklorlubifeniller, CDD- klorlanmış dibenzo-p-dioksinler (TCDD) ve CDF'lere-klorlanmış dibenzofuranlara benzerlik gösterir. Dioksin suya ve toprağa karışır. Yüksek lipofilik etkisi nedeni ile memelilerin yağ dokusunda birikir. Özellikle yağlı balık tüketiminin fazla olduğu ülkelerde ve endüstriyel bölgelerdeki tarım arazilerinde etkisi daha belirgindir. İnsan yağ dokusunda da kolayca birikir. Antiöstrojenik etkisi vardır ve kızlarda menarş gecikmesi ve erkeklerde testis küçüklüğüne neden olur.

3. Poliklorlu bifeniller (PCB):



PCB sanayide (boya ve plastik yapımında) yoğun olarak kullanılır. Lipofiliktir; östrojenik ve anti androjenik etkisi vardır. Wnt7a ekspresyonunu baskılar. PCB düzeyleri ile düşük doğum tartısı arasında ve yine PCB ile testiküler disgenezi arasında ilişki bulunmuştur.

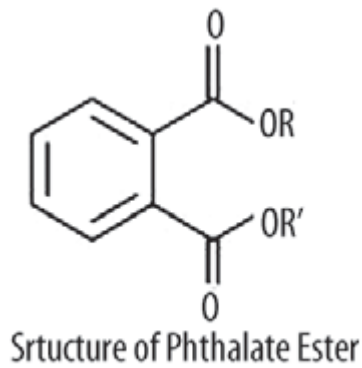
4. Polibromürlübifeniller:



Tekstil, bilgisayar, televizyon yapımında yanmasını geçiktirmek için kullanılır. Plastik içine karıştırılır. Dolayısıyla plastiklerden çevreye kolayca geçebilir.

5. Plastik ile ilişkili ürünler:

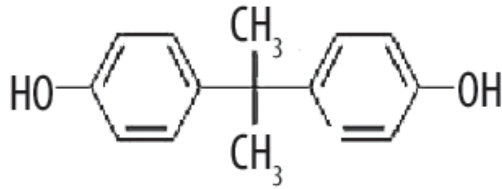
Fitalat esterleri:



Fitalatlar plastik maddelerin ve kozmetik ürünlerin içinde bulunur. Oje, enterik tablet ve gıda ambalajlarında bulunur. Östrojenik ve antiandrojenik etkileri vardır. Annede fitalat düzeyi ne kadar yüksekse çocukta antiandrojenik bir gösterge olan anogenital

mesafenin o kadar kısa olduğu ve kriporşidinin sık olduğu gösterilmiştir . Yenidođan dönemimde kullanılan PVC içerikli malzemelerde yoğun olarak bulunur ve yoğun bakımda yatan pretermilerin idrar örneklerinde yüksek düzeyde bulunmuştur .

5. Bisfenol A (BPA):



Structure of Bisphenol A

Monomerdir. Plastik yapımında kullanılır.. Evlerde kullanılan plastiklerde yer alır. Çevrede çok rastlanır. Çocuk biberonlarında kullanımı 2011 yılı Haziran ayı itibariyle Avrupa'da yasaklandı.

Ayrıca ;

a- Deterjanlarda ve pestisitlerde yer alan Alkilfenollerden örneğin nonilfenol bu gruptadır.

b- Ağır metallerden Kuruşun, civa, kadmiyum ve arsenik EB etkiler gösterirler.