

Endokrin Bozucular

Endocrine Disruptors

Ediz Yeşilkaya

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ediz Yeşilkaya,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 202 60 46 Fax: +90 312 213 36 43
E-posta: eyesilkaya@yahoo.co.uk

Alındığı Tarih: 29.01.2008 **Kabul Tarihi:** 05.05.2008

ÖZET

Endokrin bozucular, endokrin sistem tarafından sentezlenen endojen kimyasalların aktivitelerini bir şekilde taklit ettikleri, blokladıkları ya da değiştirdikleri için özel ilgi konusudurlar. Diğer birçok organın yanında, özellikle üriner sistemi ve tiroid bezlerini etkilemektedirler. Endokrin bozucu kimyasallar östrojen ve androjen reseptörleri ile reaksiyona girip, endojen hormonların agonist ya da antagonistleri olarak etki gösterebilirler. Son on yılda reproduktif organ anomalileri, testiküler kanser, erkek doğum oranlarında azalma ve semen kalitesinde düşme rapor eden birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu derlemede, endokrin bozucuların reproduktif sağlık üzerine olan etkileri yakın döneme ait literatür ışığında tartışılmıştır. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 76-82*)

Anahtar kelimeler: Endokrin bozucular, üreme sistemi, çocuk

SUMMARY

Endocrine disruptors are of special interest because they mimic, block, or in some way alter the activity of endogenous chemicals that are synthesized by the endocrine system. Besides many other organs, they especially affect the urinary system and the thyroid glands. Endocrine-disrupting chemicals are typically identified as compounds that can interact with oestrogen or androgen receptors and thus act as agonists or antagonists of endogenous hormones. During the last decade, numerous studies have been published, reporting an increase in reproductive organ anomalies, as well as in testicular cancer, and a decline in the relative number of male births, and in semen quality. In this review, the effects of endocrine disruptors on the reproductive health are discussed in the light of the recent literature. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 76-82*)

Key words: Endocrine disruptors, reproductive system, child

Endokrin Bozucular; endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılmaları üzerine etki etmektedirler. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar (Tablo 1) (1,2).

Doğal Endokrin Bozucular; yarı ömürleri kısa oldukları ve dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etkileri oluşturmayan bozuculardır. Bunlardan en iyi bilineni fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zayıf etki gösterirler ve günlük hayatta sık olarak tüketilen

len besinlerde (sarımsak, maydanoz, hububat, havuç, patates, vişne, elma ve kahve) bulunurlar. Ancak fitoöstrojenler, yoğun ve çok miktarlarda alınmaları sonucunda belirgin etkiye neden olurlar (2).

Sentetik Endokrin Bozucular; endüstride, tarımda ve evde kullanılan değişik ürünlerin içinde bulunurlar (3,4). Güçlü östrojenik etkisi olan "dietilstilbesterol" (DES) en çok tanınandır. DES, ilk defa 1938 yılında üretilmiş, Amerika ve Avrupa'da uzun yıllar boyunca toksemilerde, erken doğum tehdidinde ve fetal ölümlerin önlenmesinde kullanılmıştır. Ayrıca çalışmalarda, DES'e maruz kalan bayanlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı ve DES'e intrauterin maruz kalan

kızlarda serviks kanseri, overyan germ hücre kanseri, serviko-vajinal displazi ve vajinal clear-cell adenokarsinoması ile intrauterin maruz kalan erkeklerde minör ürogenital anomali ve testis kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle DES piyasadan kaldırılmıştır (2,5,6).

Temizlik malzemeleri, fungusitler (mantar ilaçları), pestisitler (zararlı canlıları öldüren ilaçlar), herbisitler (yabani otları yok eden ilaçlar) ile boyalar, plastikler ve çözücüler gibi organik kimyasalların endokrin bozucu olma potansiyeli vardır. Bu maddelerin çoğunun yağda eriyerek yağ dokusunda birikirerek veya yıkılıp zararsız hale getirilmeleri işlemi zor olduğu için vücutta uzun süre kalıp zararlı etkilerde bulunabilirler (2,6). Endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine etkileri incelendiğinde özellikle üreme sistemi ve tiroid fonksiyonlarını etkilemekle birlikte diğer birçok etkilerinin de olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2) (3,4). Bu yazıda özellikle endokrin bozucuların üreme fonksiyonu üzerine olan etkileri üzerinde durulacaktır.

Endokrin bozucuların zararlı etkileri açısından, yaşamın hangi döneminde maruz kalındığı önem taşımaktadır. Bu dönemlerin başında intrauterin dönem yer alır (7,8). Örneğin çok toksik bir dioksin olan 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'ye, intrauterin maruz kalan erkek kemirgen hayvanların dış ve iç genital organlarının maskülizasyonunda, testislerin inmesinde, androjenlerin üretiminde ve spermatogenezde problemler yaşandığı tespit edilmiştir. Ancak TCDD'ye postnatal maruz kalınması halinde sadece spermatogenez ile somatik ve genital büyümenin olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır (2,9). Endokrin bozucuların oluşturacağı olumsuz etkide maruz kalınan doz ve etkilenme süresi de ortaya çıkacak etki için önemli faktörlerdendir. Etkilenme süresi uzadıkça veya doz arttıkça oluşabilecek olumsuz etki daha da şiddetli olabilmektedir (2).

Endokrin bozucular, her zaman aynı etkiye neden olmamaktadır. Örneğin düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bir bozucu, yüksek dozda ise androjen reseptörlerine bağlanarak antiandrojenik

Tablo 1. Başlıca endokrin bozucular	
Fitoöstrojenler	Daidzein, Genistein, Formononetin, Biokanin-A, Prunetin, Pratensein, Glisetein, Ekuol, Desmetilangolestin, Enterolakton, Enterodiol, Matairesinol, Zearalanon
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorine bifeniller, Hezoklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	BBDH (2,4-diklorofenoksi asetik asit [2,4-D]), 4-Klorometoksi asetik asit, Klormekuat), Alaklor, Aldikarb, Amitrol, Atrazin, Benomil, Karbaril, Klordan, diklorodifeniltrikloroetan ve metabolitleri, Endosulfan, Etilparation, Heptaklor, Kepon, Ketokonazol, Lindan, Malation, Trifluralin, Vinklozolin, Metoksiklor
Fitalatlar	Di-etilheksil fitalat, Butil benzil fitalat, Di-n-butil fitalat, Di-n-fenil fitalat, Di-heksil fitalat, Di-propil fitalat, Dikloroheksil fitalat, Dietil fitalat
Ağır Metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kurşun, Civa
İlaçlar	Doğum kontrol hapları, Dietilstilbestrol, Simetidin
Diğerleri	Bisfenol A, B ve F, Etan dimetan, Sulfonat, Metanol, Benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol

Tablo 2. Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri		
	Dişi	Erkek
Kanser	Kanser hücre çoğalmasının ve angiogenezinin azalması (fitoöstrojenler), iyi ve kötü huylu kanserlerde azalma (soyalı ürünler) dışında endometrial hiperplazi, vajinal adenokarsinom, uterus kanseri, meme kanseri gelişme risk artışı	Testis kanseri riskinin artması, prostat kanseri gelişme riskinin artması veya azalması
Teratojenik etkileri	İskelet kalsifikasyonları, ventriküllerde genişleme, gebelerde yavru sıçan sayısının azalması, yaşayan yavru sıçan sayısının azalması, intrauterin ölüm, abortus, düşük doğum kilosu	
Tiroid fonksiyonları	Fetal tiroid hormon bozuklukları, tiroid hormonu konjugasyon bozukluğu, serum tiroksin seviyelerinde düşüklük	
Kardiyovasküler etkiler	Kolesterol düşüklüğü ve antioksidan etkiler (fitoöstrojenler), trombosit agregasyon bozuklukları	
Kemik	Kemik mineral dansitesi üzerine olumlu (fitoöstrojenler) ve olumsuz etkiler, epifizlerin erken ya da geç kapanması	
Diğer	Postnatal büyüme bozuklukları, vücut ağırlığı azlığı, erkek/kız yavru oranının bozulması	

etki gösterebilir (2). Endokrin bozucuların doz-cevap eğrisi her zaman doğrusal değildir. Unutulmaması gereken diğer bir nokta da endokrin bozucuların aynı anda birçok sistemleri etkileyebilmesidir. Örneğin soyada bulunan Genistein, zayıf bir östrojenik madde olup üreme sisteminde bazı patolojilere neden olmasıyla birlikte, aynı zamanda tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid patolojilerine de neden olabilmektedir (10).

Endokrin Bozucular - Üreme Sistemi

Endüstriyel kimyasal yan ürünler ile kontaminasyonun olduğu bölgelerde balık, kuş ve kabuklu deniz hayvanlarında fertilizasyonun azalması, ürogenital ve somatik anomalilerin artması bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Örneğin östrojenik etkili dikofol, diklorodifeniltriokloro etan (DDT) ve onların yıkım ürünleri ile temas eden genç timsahlarda ve sığanlarda yumurta sayısının azaldığı, ovaryumda anomalilerin oluştuğu, erkek timsahlarda anormal testis ve femine genital gelişime neden olduğu tespit edilmiştir (2,6).

Tablo 3. Endokrin bozucuların üreme sistemine etkileri	
Dişi	Erkek
- Kuşkulu genityalya	- Kuşkulu genityalya
- Hipoplastik ve atrofik uterus	- Hipospadias
- Yenidoğanda hemorajik over	- İnmemiş testis
- Ovaryumda folikül atrezisi	- Ektopik testis
- Uterus ve over ağırlığının artması	- Testis atrofisi
- Premature telarş	- Prostat ve v.seminalis atrofisi
- Erken ve geç puberte	- Testis ve prostat ağırlığının azalması
- İnfertilite	- Seminifer tübül atrofisi
- Laktasyon	- Erken ve geç puberte
- Erken menarş	- Sperm azlığı
	- Sperm morfoloji ve hareket bozuklukları
	- Jinekomasti
	- Leydig ve sertoli hücrelerinde atrofi
	- İnfertilite

Endokrin bozucular, gonadların intrauterin gelişiminden üreme fonksiyonlarına kadar her safhada etkileyerek, çok çeşitli bozukluklara neden olabilirler (Tablo 3). Özellikle intrauterin yaşamda endokrin bozuculara maruz kalınması, üreme organlarında ciddi ve geri dönüşümü olmayan patolojilere neden olabilir (1). Örneğin prostat dokusu ürogenital sinusden dihidrotestosteron etkisiyle geliştiği için, bu dönemde östrojenik ya da antiandrojenik etkili bir endokrin bozucu maddeye maruz kalınması halinde prostat bezinin gelişimi kalıcı olarak bozabilir (11).

Yenidoğan dönemi, organizmanın endokrin bozuculara karşı en savunmasız olduğu dönemlerden biridir. Androjen etkili ilaç verilen yenidoğan sığanlarda testis ağırlığının ve steroid üretiminin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir (12). Testis kanser riskinin artması ve sperm miktarının azalması ile endokrin bozucular arasında olması bir ilişkinin olduğu ifade edilmektedir. 1992 yılında yayınlanan bir metaanalizde erkeklerde son 50 yılda sperm sayısının belirgin derecede azaldığı ve bunun nedeninin endokrin bozucular olabileceği ileri sürülmektedir (13). Hatta "testiküler disgenezi sendromu" olarak adlandırılan, testis kanseri, ürogenital anomaliler ve semen kalitesinin azalmasından oluşan bir klinik tablonun, intrauterin gelişim esnasında fetal testisin endokrin bozucular ile teması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (14). Ayrıca östrojenik ya da antiandrojenik endokrin bozucuların, erkeklerde testis ile prostat kanseri ve kadınlarda meme ile endometrium kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2,7).

Endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine etkileri incelendiğinde özellikle üreme sisteminde değişik mekanizmalarla birçok patolojiye yol açtığı gösterilmiştir (15,16). Endokrin bozucuların çoğu, östrojenik etkili olmakla birlikte antiöstrojenik ve antiandrojenik etkili olan bozucular da bulunmaktadır. Ayrıca gonadotropin düzeylerini değiştirerek ya da sıklıkla reseptörlerini uyarak veya engelleyerek etki etmektedirler (Tablo 4) (1-4,16-18). Fitalatların ve ketokonazolün direk androjen

Tablo 4. Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerindeki etki mekanizmaları
1. Östrojen Reseptörlerini Uyararak Etkileyenler Bisfenol A ve B, Dietilstilbestrol, Metoksiklor, Klordekon, Oksilfenol, Nonilfenol, Genistein, DDT ve metabolitleri
2. Androjen Reseptörlerini İnhibe Ederek Etkileyenler Vinklozin, Flutamid, DDT ve metabolitleri, Metoksiklor, Fenitroton, Prosimidon, Linuron
3. Steroid Hormon Sentezini İnhibe Edenler Fitalatlar, Trifeniltin, Fenarimol, Fadzozol, Ketokonazol, Finasterid, Endosulfan
4. Apoptozise Neden Olanlar Deltametrin, Oksilfenol, 1,2-dibromo-3kloropropan

sentezini inhibe ettiği, DES'un erkek sıçanlarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksını baskıladığı gösterilmiştir (5). Örneğin, bir organofosfor pestisid olan metil parationun sıçanlarda, serum LH ile östrodiol düzeylerini düşürdüğü, over ağırlığı ile overin içerdiği follikül sayısını azalttığı ancak uterus ağırlığını değiştirmedığı tespit edilmiştir. Bu maddenin etkisinin, beyinde ve/veya gonadlarda kolinerjik fonksiyonları bozarak olduğu bildirilmektedir (19). Başka bir endokrin bozucu olan Bisfenol-A'nın, dişi farelerde endometrium epitel hücrelerinin çoğalmasında, overlerde değişikliklere ve uterus ağırlığında artmaya neden olduğu gösterilmiştir (20). Kondo ve ark. (21), fetalat verilen prepubertal ve yetişkin erkek sıçanların testislerinde belirgin hasar olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, pestisidlerden 1,2-dibromo-3kloropropan (DBCP)'in testislerde germinal epitel yumda atrofiye neden olduğu saptanmıştır (22). Bugün için sentetik endokrin bozuculardan bazılarının organlarda apoptotik etki yaptığı gösterilmiştir. Özellikle gonadlarda oluşan apoptotik hücre ölümünün en önemli nedenlerinden birinin oksidatif stres olduğu ileri sürülmektedir. Normal şartlarda antioksidan enzimler, organizmada oluşan reaktif oksijen radikallerini zararsız hale getirmektedir. Ancak, endokrin bozucuların çok değişik mekanizmalar ile antioksidan enzimleri inhibe ettiği ve ortamda reaktif oksijen radikallerinin artmasıyla apoptotik hücre ölümüne neden oldukları düşünülmektedir. Nguyen ve ark. (23) nitrik oksidin DNA'da pürin ve pirimidinin deaminasyonuna neden olarak DNA zincirinde kırılma ve mutasyonlarda artışa neden olabildiğini saptamışlardır. Nitrik oksidin tetiklediği DNA hasarından sonra apoptozis sürecinin başladığı ileri sürülmektedir (24). Ayrıca nitrik oksit, oksidatif DNA hasarını uyarmakla birlikte DNA tamir mekanizmalarını inhibe ederek apoptozise neden olmaktadır (25). Apoptotik hücre ölümünde kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz - fosfataz sistemi, kalsiyum bağımlı endonükleaz veya membran lipid peroksidasyonunun uyarılmasının da DNA kırılması ve hücre ölümüne neden olan mekanizmalar olabileceği ileri sürülmektedir (24). Organoklorin pestisid olan metoksiklor ile yapılan bir çalışmada, reaktif oksijen radikallerinin arttığı ve overlerde antral folliküllerin büyümesinde yavaşlama ve atrezinin nedeninin oksidatif stres olduğu ileri sürülmüştür (26). Literatürde de erkek üreme fonksiyonları ile ilgili çalışmalarda endokrin bozucuların özellikle testiküler dokularda apoptozise yol açtığı bildirilmektedir. Örneğin deltametrine maruz kalan sıçanlarda, testiküler apoptozis ve DNA hasarı gösterilmiştir (24). Oktifenolün, testiküler hücrelerde Ca²⁺ homeostazını

bozarak erkek sıçanların üreme organlarında belirgin küçülme ve histolojik değişikliklere neden olduğu saptanmış, özellikle testis, epididimis, prostat ve seminal vezikülde apoptozis görülmüştür (27). Bazı endokrin bozucuların ise hormonal aksı etkilemeden üreme organlarında apoptozise neden olarak gonad fonksiyonlarını bozdukları tespit edilmiştir. Bir insektisit olan deltametrine maruz kalan sıçanlarda da hormonal etkilenme olmadan testiküler dokularda apoptozisin olduğu tespit edilmiştir (24). Vinklozin, tarımda sebze ve meyvelerde kullanılan sistemik bir antimikotiktir ve vinklozinin metabolitleri antiandrojenik etki göstermektedir. Üzümcü ve ark (28) vinklozine maruz kalan erkek sıçanların testis dokusunda, dozla birlikte artan oranlarda apoptozis olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sıçanlardaki testosteron düzeyleri, kontrol grubundakilere oranla anlamlı farklı bulunmamıştır. Bisfenol-A, polikarbonat plastiklerinin içerisinde ve özellikle de yiyecek, içecek kaplarında ve dış malzemelerinde bulunan ve östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösteren bir maddedir (1,29). İntrauterin bisfenol-A'ya maruz kalan erkek farelerde prostat büyümesi, epididim ağırlığının azalması ve anogenital bozuklukların arttığı ve maruz kalan dişi farelerin overlerinde yumurta sayısının azaldığı tespit edilmiştir (20). Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, bisfenol-A'nın serumdaki düzeyi ile beta hücrelerinin glukoz aşırı duyarlılığı ve periferik insülin direnci arasında bir ilişki saptanmıştır. Düşük dozlarda bisfenol-A'ya maruz kalan anne farelerden doğan dişi farelerin vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bisfenol-A ile metabolik sendrom ve obezite arasında bir ilişkinin olabileceği ileri sürülmektedir (30). Metoksiklor, insektisit olarak kullanılmasına rağmen östrojenik etkileri nedeniyle erkek sıçanlarda üreme davranış ve fonksiyonlarını bozan bir maddedir (31). P-Nonilfenol, günlük yaşamda deterjanlarda, boyalarda, herbisitlerde, pestisitlerde ve kosmetik ürünlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Östrojenik etkileri nedeniyle bu maddenin, kemirgenlerde testis ve epididimisi olumsuz yönde etkileyerek üreme fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmektedir (32,33). Fitalatlar, evlerde ve hastanelerde kullanılan birçok malzemenin içinde bulunmaktadır. Swan ve ark. (34), erkek çocuklarda anogenital mesafe ile anne idrarındaki fetalat düzeyleri arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmektedirler. Bu nedenle fitalatlar, emzik ve oyuncakların içerisinde çıkarılmıştır. Fitalatların özellikle testiste sertoli hücrelerini etkiledikleri ve FSH'nın sertoli hücrelerini uyarmalarını engelledikleri kabul edilmektedir (21). Fitalat verilen sıçanların testisle-

rinde, germ hücre dejenerasyonu da saptanmıştır (35). Kondo ve ark (21), prepubertal ve yetişkin erkek sıçanlara fitalat verdiklerinde prepubertal sıçanların testislerinde daha belirgin hasarın oluştuğunu tespit etmişlerdir. Trifeniltin, kir çözücü olarak tarım ve endüstride kullanılan bir fungusiddir ve buna maruz kalan dişi salyangozlarda, erkek seks karakterlerinin gelişmesinin trifeniltinin, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe etmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir (36). Poliklorine bifeniller ile kontamine piringç yağı kullanan Tayvanlıların çocuklarında penis uzunluğunun, kontrol grubuna göre anlamlı derecede küçük olduğu tespit edilmiştir (37).

Endokrin Bozucular-Puberte

Son yıllarda özellikle çevresel koşulların (beslenme tarzı gibi) etkisi ile pubertenin başlangıcı ve menarş yaşının erken yaşlara kaydığı gözlenmektedir. Ancak bunun dışında, bazı endokrin bozucuların pubertenin erkeğe kaymasında etkili olduğu da ileri sürülmektedir (15). Yer cılası ve onların çözücülerini ile temas halindeki iki kız çocukta, erken puberte tespit edilmiş ve temas engellendiğinde pubertenin durduğu vurgulanmıştır (38). Puerto Rico'da 1979 yılından itibaren prematür telarşi çocukların sayısının ciddi derecede artması nedeniyle bakıldığında bu çocukların serum fitalat düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (39). Prepubertal jinekomasitisi olan 3 çocuğun lavanta ve çay ağacı yağı içeren ürünlerden kullandığı ve bu ürünler kesildiğinde jinekomasitinin kendiliğinden düzeldiği saptanmıştır (40). Endosulfan, tarımda kullanılan bir insektisitdir. Hindistan'da endosulfana maruz kalan erkek çocuklarda puberte gecikmesi ve seks hormon sentezinde bozuklukların olduğu saptanmıştır (41).

Bitki Büyüme Düzenleyici Hormonlar

Günümüzde, bitkilerde verimi arttırmak ve saklama sürelerini uzatmak için BBDH (=bitki büyüme düzenleyici hormonlar = bitki büyüme düzenleyiciler = bitki büyüme ve gelişme düzenleyiciler) adı verilen çok çeşitli maddeler kullanılmaktadır. BBDH'nin insan sağlığına etkilerine ait net bilgiler literatürde yer almamaktadır. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüşe göre; uygun doz ve doğru zamanda uygulanan BBDH'nin bitkilerde kalıntı bırakmadığı veya insan sağlığı açısından tehlike arz etmeyecek kadar kalıntı kaldığı düşünülmektedir. Ancak, aşırı doz ve uygun olmayan zamanda yapılan uygulamalar

halinde, bu hormonların meyve ve sebzeler üzerinde kalıntı etkilerinin fazla olmasından dolayı zararlı olabilecekleri ileri sürülmektedir (42-44). Danimarka'da BBDH olan klormekuat kullanılarak yetiştirilen buğdayla beslenen domuzlarda fertilitenin azaldığı tespit edilmiş ve bu nedenle üreme çağındaki domuzların, bu buğdaylarla beslenmesi yasaklanmıştır (45). Diğer ülkelerde de yapılan çalışmalarda BBDH grubundan olan 2,4-diklorofenoksi asetik asit (2,4-D)'in üreme sisteminde çok yüksek dozlarda patolojilere neden olduğu bildirilmiş ve kullanımı yasaklanmıştır. Ancak halen bu hormonlar başta Hollanda, İspanya, İtalya gibi ülkeler olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Türkiye'de 1970'li yılların başlarında BBDH kullanılmaya başlanmış ve sürekli gelişen pazar ekonomisi nedeniyle, sebze ve meyvelerin hızlı bir şekilde üretilip olgunlaştırılması ve piyasaya sürülmesi istenmesi nedeniyle 2002 yılına kadar kullanımı %45.29'luk bir artış göstermiştir (46). Ülkemizde BBDH'in en başta gelen kullanım alanlarından biri örtü-altı (sera) sebzeçiliğidir. Bu amaçla 1984 yılına kadar ülkemizde fenoksi türevlerinden olan 2,4-D kullanılmıştır (42,47). Ancak bu maddeyle temas eden memeli hayvan ve kuşlarda ürogenital anomaliler ile ani ölümler gözlenmiştir. Ayrıca 2,4 D'ye maruz kalan insanlarda çeşitli kanserlerin sık görülmesi ve temas eden kişilerin çocuklarında da ürogenital anomaliler saptanması nedeniyle 2,4 D'nin kullanımı Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nca yasaklanmıştır (43,47,48). Ülkemizde örtüaltı yetiştiriciliğinin %87.17 gibi çok önemli bir kısmını gerçekleştiren Akdeniz bölgesinde yapılan bir anket çalışmasında, seralarda en fazla (%44.4) domates yetiştirildiği, BBDH kullanıldığı, ancak çiftçilerin %50'sinden fazlasının hormonlar hakkında bilgilerinin yetersiz olduğu saptanmıştır (49). Ayrıca çiftçilerimizin "ne kadar hormon verilirse o kadar ürün alınabilir" inancına sahip olmaları bu maddelerin olumsuz etki yapma ihtimalini artırmaktadır (49,50).

BBDH, yapılarına göre de başlıca beş grupta incelenmektedirler: **Oksinler, giberellinler, sitokinler, etilen ve dorminler (absissik asit)**. Oksinler, tarımda en eski kullanılan hormonlardandır ve çekirdeksiz meyve oluşumunu sağlar ve ürün kalitesini artırır (47). Ülkemizde oksin preparatlarından Beta-naftoksi asid (BNOA), Naftalen asetik asit + Naftalen asitamit (NAA-NAD) ve 4-klorofenoksi asetik asit (4-CPA) ruhsatlıdır. Bu oksin preparatları Tarım Bakanlığı'nın izni ile özellikle seralarda yaygın olarak kullanılmaktadır (47,48).

Turfanda yetiştiricilikte özellikle soğuk havalarda meyve gelişimi ve verimi için hormon kullanımı gerekmektedir,

bu da 10 Nisan ile 15 Mayıs arasındaki dönemde hormonlu meyve hasat edilmesi anlamına gelmektedir. Gökmen ve ark. (43) çalışmasında, domatesin kabuğunun soyulmasının domates üzerinde kalıntı miktarını %36 azalttığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle, özellikle serada üretimin yapıldığı kış aylarında hormon kullanıldığı için domatesin kabuğunun soyulmasının, vücuda alınacak kalıntı miktarını azaltacağı ifade edilmektedir (43,44).

Endokrin bozucular, değişik patolojilerin ortaya çıkmasında sorumlu olarak suçlanıyor olsalar da bu konuda elimizde kesin deliller mevcut değildir. Unutulmaması gereken nokta, bu maddeler ile bazı patolojiler arasında bir birlikteliğin var olduğudur. Bunun yanı sıra, gonad ve üreme fonksiyonlarına endokrin bozucuların etkisini ortaya çıkaracak epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesi oldukça zordur. Bu zorluklardan en önemlisi, genellikle östrojenik, antiöstrojenik ve antiandrojenik etkiler gösteren farklı ajanların bir arada bulunmasının söz konusu olmasıdır. Diğer bir zorluk ise, maruz kalma ile etkinin görülmesi arasında geçmesi gereken zaman konusunda yeterli bilgi olmamasıdır.

Kaynaklar

1. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 613-8.
2. Lee MM. Endocrine Disruptors. A Current Review of *Pediatric Endocrinology* 2007; 109-18.
3. Kelce WR, Wilson EM. Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 39-61.
4. Metzler M, Pfeiffer E. Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compounds. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p.63-80.
5. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778-88.
6. Solomon GM, Schettler T. Environment and health. 6. Endocrine disruption and potential human health implications. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2000; 1116: 1467-74.
7. Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006; 29: 96-104.
8. Weuve J, SÁnchez BN, Calafat AM et al. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1424-31.
9. Ishihara K, Warita K, Tanida T, Sugawara T, Kitagawa H, Hoshi N. Does paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affect the sex ratio of offspring? *J Vet Med Sci* 2007; 69: 347-52.
10. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1087-96.
11. Cunha GR, Alarid ET, Turner T, Donjacour AA, Boutin EL, Foster BA. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl* 1992; 13: 465-75.
12. Kuwada M, Kawashima R, Nakamura K, Kojima H, Hasumi H, Maki J. Study of neonatal exposure to androgenic endocrine disruptors, testosterone and dihydrotestosterone by normal-phase HPLC. *Biomed Chromatogr* 2006; 20: 1237-41.
13. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-13.
14. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77-90.
15. Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr* 2006; 58: 247-54.
16. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 63-75.
17. Dötsch J, Dörr HG, Wildt L. Exposure to Endogenous Estrogens During Lifetime. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 81-99.
18. Ward WE, Thompson LU. Dietary Estrogens of Plant and Fungal Origin: Occurrence and Exposure. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 101-28.
19. Dhondup P, Kaliwal BB. Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by the administration of methyl parathion in hemicastrated albino rats. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 77-84.
20. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 25: 254-5.
21. Kondo T, Shono T, Suita S. Age-specific effect of phthalate ester on testicular development in rats. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1290-3.
22. Potashnik G, Ben Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 1978; 30: 444-7.
23. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3030-4.
24. El-Gohary M, Awara WM, Nassar S, Hawas S. Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor. *Toxicology* 1999; 132: 1-8.
25. Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? *Nitric Oxide* 1997; 1: 107-20.
26. Gupta RK, Miller KP, Babus JK, Flaws JA. Methoxychlor inhibits growth and induces atresia of antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicol Sci* 2006; 93: 382-9.
27. Boockfor FR, Blake CA. Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod* 1997; 57: 267-77.

28. Uzumcu M, Suzuki H, Skinner MK. Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 765-74.
29. vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 239-60.
30. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 106-12.
31. Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 37-47.
32. de Jager C, Bornman MS, Oosthuizen JM. The effect of p-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. *Andrologia* 1999; 31: 107-13.
33. de Jager C, Bornman MS, van der Horst G. The effect of p-nonylphenol, an environmental toxicant with oestrogenic properties, on fertility potential in adult male rats. *Andrologia* 1999; 31: 99-106.
34. Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-61.
35. Zhou Y, Fukuoka M, Tanaka A. Mechanisms of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 3. Changes in the activity of some enzymes in the Sertoli and germ cells, and in the levels of metal ions. *J Appl Toxicol* 1990; 10: 447-53.
36. Golub M, Doherty J. Triphenyltin as a potential human endocrine disruptor. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2004; 7: 281-95.
37. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 153-8.
38. www.endopedonline.com.ar/img/n4/REPORT%206th%20PUBERTY%20Ing.pdf.
39. 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 Perspect* 2000; 108: 895-900.
40. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *Engl J Med* 2007; 356: 479-85.
41. Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1958-62.
42. www.tuam.ege.edu.tr/dergi/dergi2/hormonlarfp.htm
43. Gokmen V, Acar J. Characterization of surface auxin residues of greenhouse tomatoes. *Journal of Food Quality* 2001; 24: 351-8.
44. Gokmen V, Acar J. Investigations on the synthetic auxin residues of greenhouse tomatoes. *Journal of Food Quality* 2000; 23: 503-12.
45. Sorensen MT, Danielsen V. Effect of the plant growth regulator, chlormequat, on mammalian fertility. *International j Andrology* 2006; 29: 129-33.
46. www.zmo.org.tr/etkinlikler/6tk05/030nafizdelen.pdf
47. <http://cevre.club.fatih.edu.tr/webyeni/konfreweb/konu25.pdf>
48. www.agr.ege.edu.tr/~tuam/dergi/dergi2/hormonlarfp.htm
49. Mansuroglu GS, Sermenli T, Kara M. Hatay ili sera sebze yetiştiriciliğinde hormon kullanım durumu. *MKU Ziraat Fakültesi Dergisi* 2005; 10: 15-30.
50. Yanıkoğlu A, Kaya B, Şeker D, Gebizli H. Örtüaltı tarımında Pestisit Kullanımı. *TSE Standart Dergisi* 2001; 20: 79-84.