

ENDOKRİN BOZUCULARIN TARİHÇESİ VE TANIMI

HISTORY AND DESCRIPTION OF ENDOCRINE DISORDERS

Atilla Büyükgebiz

Atıf için: Büyükgebiz, Atilla (2022). Endokrin Bozucuların Tarihçesi ve Tanımı. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 1-10). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch01.

ENDOKRİN BOZUCULARIN TARİHÇESİ VE TANIMI

Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz

Florence Nightingale Hastanesi

Özet

Dere ve göllerimizdeki balıklar ölüyor, bazı su canlılarında vücut anomalileri gözleniyor. İnsanlarda, obezite artıyor, bazı kanser türleri daha sık görülüyor, erkeklerde sperm sayısı düşüyor ve tüp bebek oranı artıyor. Erkeklerde meme büyümesi artan sıklıkla gözleniyor. Kızlarda erken ergenlik sıklığı bütün dünyada artıyor ve ergenlik yaşı giderek küçülüyor. Bunların nedenlerini tam olarak bilemiyoruz ancak son 30 yıldaki araştırmalar endokrin bozucuların sağlığımızı olumsuz etkilediğini gösteriyor. Endokrin bozucular dışarıdan gıda, solunum, cilt yolu veya anne sütü ile vücudumuza giren ve hormonlarımızı bozan çoğunlukla östrojenik etki yapan sentetik kimyasal maddelerdir. Etkileri doz ve etkilenme süresine göre artar ve vücutta yağda birikenlerin olumsuz etkileri nesilleri etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler

Endokrin Bozucular, Fitoöstrojenler, Sentetik Kimyasallar, Puberte Prekoks

HISTORY AND DESCRIPTION OF ENDOCRINE DISORDERS

Abstract

There are several reports of fish and water creatures' death and anomalies. In humans, obesity increases, sperm counts decrease in men, and in vitro fertilization increases. The incidence of gynecomastia increases in boys and precocious puberty, becoming a global problem in girls. We don't know the exact reason for those, but we know that endocrine disrupters have been a growing problem for human health for the last 30 years. Endocrine disrupters are synthetic chemicals used in the industry which are taken to our body by oral, skin, respiratory, and breast milk ways and interfere with our original hormones. They usually act as estrogens, and their effect is dose and duration-dependent. If they accumulate fat, their adverse effects can continue for generations.

Keywords

Endocrine Disruptors, Phytoestrogens, Synthetic Chemicals, Precocious Puberty

Giriş

Çevresel koşulların insan sağlığı üzerinde büyük etkisi vardır. Hastalıklar çoğunlukla genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun bir sonucudur. Modern dünyada hormon fizyolojisi ile etkileşerek klinik bozukluğa yol açan doğal ve sentetik maddeleri içeren, bir dizi etkiye neden olabilen birçok kimyasal ile az ya da çok çevrelenmiş durumdayız. Endokrin bozucular (ksenohormonlar olarak da isimlendirilir) bunların başlıcalarını teşkil eder. Son yıllarda puberte başlama yaşı erken olmakta ve tedavi edilmezse boylar kısa kalmaktadır. Nehir ve göllerde balık ölümleri, kötü kokulu ve renkli atık sular rapor edilmektedir. Otizm, hiperaktivite, obezite, diyabet ve bazı kanser türleri ve sterilite artmaktadır. Sebebini tam olarak bilemediğimiz bu hastalık artışlardan endokrin bozucuların sorumlu olabileceğine dair son 30 yılda değişik bilimsel bildirimler yapılmaktadır. Zararlı kimyasalların oluşturduğu hastalıklara Avrupa Birliği yılda ortalama 163 milyar € harcamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ABD ve EPA (Avrupa Çevre ajansı) her seferinde 100 ila 1000 civarında zehirli kimyasalın kullanımını yasaklamaktadır. EPA 1996 yılından itibaren şüpheli endokrin bozucuların taranmasını önermektedir (Gore vd., 2015; Trasende ve Zoeller, 2016).

Endokrin bozucular (Ksenohormon) vücuda dışarıdan alınan ve alındığı organizmada endokrin fonksiyonları bozarak sağlığı tehdit eden kimyasal maddelerdir. Hormonlara benzer özellikler gösterip, kimi zaman hormonların fonksiyonlarını bozar, kimi zaman etkilerini arttırırlar ve bazı plastik, kozmetik, tekstil, parfümeri, deterjan, mobilya gibi ürünlerde bulunurlar. Endokrin bozucular, steroid hormon reseptörlerine bağlanarak hormonların, üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımlarına etki etmektedirler. ABD’de 2014’de yapılan bir çalışmada kan ve idrar örnekleri alınanların %95 inde bisfenol A saptanmıştır. CDC (ABD hastalık kontrol merkezi) Amerikalıların çoğunun idrarında fitalat saptandığını bildirmiştir. Endokrin bozucular doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi çeşitli sentetik ve endüstriyel ürünlerin içinde de yer alabilmektedirler (Abacı vd., 2009; Yılmaz vd., 2020) Endokrin bozucu kimyasallar moleküler yapı olarak östrojene çok benzerler ve vücuda girdiklerinde östrojenik etkiyi taklit ederler. Bu etki alınan doza ve alım süresine bağlı olarak değişir. Özellikle yağ dokusunda biriken endokrin bozucuların etkileri uzun süre devam eder ve anneden çocuğa anne sütü ile geçerek de olumsuz etkilerini gösterebilirler (Suk, Murray, & Avakian, 2003; Ünüvar & Büyükgebiz, 2012).

Genellikle östrojenik etki gösteren endokrin bozucular, özellikle erkek fertilesini olumsuz etkilerler. Ancak bazı kimyasalların doza bağlı olarak hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkileri vardır. Sayılarının çokluğu nedeniyle etiyojijiyi kesinleştirmek zordur. Burada ünlü İsviçreli toksikolog Paracelsus’un deyişini hatırlatmak isterim ‘Herşey zehirdir veya zehir ihtiva

etmeyen hiçbir şey yoktur". Etkiyi belirleyen doz ve kullanım süresidir. Bazı kimyasalların düşük dozda toksikolojik etkileri yok denecek kadar azdır ancak doza ve kontaminasyon süresine bağlı olarak multisistemik teratojenik, toksik ve onkojenik etkileri söz konusudur. Bazılarının etkileri yağ dokusunda birikmeleri sonucu hayat boyu sürebilir (Büyükgebiz, 2020).

Endokrin Bozucular, hücresele reseptörlere bağlanarak hormonun biyolojik aktivitesinin artmış olarak ortaya çıkmasına yol açabilirler (agonistik etki) veya reseptöre bağlanarak orijinal hormonun reseptöre bağlanmasına mani olurlar (antagonistik etki). Hormon taşıyıcı proteinlere bağlanarak orijinal hormonların etkilerini değiştirirler veya orijinal hormonların metabolik yollarını etkileyerek sentez ve yıkım oranlarını farklılaştırırlar (Carpenter & Sly, 2016).

Çocukluk döneminde seks hormonları (östrojen ve testosteron) tespit edilemeyecek kadar düşük olduğundan, endokrin bozucularla çocukların karşılaşması onların erişkinlerden daha fazla etkilenmesine yol açmaktadır. Dolayısıyla 0-18 yaş daha fazla risk altındadır.

Endokrin bozucuların etkileme yolları farklıdır;

Endokrin Bozucuların Etkileme Yolları

- 1.Oral
- 2.Deri
- 3.Solunum
- 4.Anne sütü

Endokrin bozucular birçok sistemi etkileyebilir; immün sistem, beyin ve merkezi sinir sistemi, üreme sistemi, tiroid fonksiyonları, intrauterin-konjenital malformasyonlar, obezitede artış, büyümede gerilik bunlar arasında sayılabilir.

Endokrin Bozucuları aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz;

1) Doğal

-Fitoöstrojenler

2) Sentetik

-Pestisitler, fungusitler, herbisitler

-Gıda ambalaj maddeleri

-Kimyasal çözücü sıvılar, tekstil ve ev eşyalarında yanmayı önleyici maddeler

-Plastik sanayi ve temizleme sıvılarında kullanılan endüstriyel kimyasallar

-Kimyasal atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan furan ve dioksinler

Fitoöstrojenler bitkilerdeki doğal östrojenlerdir ve değişik oranlarda bitkilerde bulunurlar. Yağ dokusunda birikmezler. İzoflavan ve lignan en sık soyada, sonra sırasıyla şifalı otlar, baharatlar, meyan kökü, karanfil, şerbetçiotu, kekik, çilek, domates, brokoli, elmada bulunurlar. *Fitoöstrojenlerin* 17 beta östrodiol değerleri çok düşüktür ve alınma miktarları ile değişir. Erişkinlerde osteoporoz, kalp hastalıkları, prostat kanserinde koruyucudurlar. Menopoz semptomlarını yatıştırırlar. Fitoöstrojenler, uygun dozda kullanılmayan pestisit, bitki büyüme faktörleri -hormonlar (kimyasallar, organofosfat gübreler) ile etkilenmeleri sonucu, özellikle ürünler zamanından önce toplanılırsa, sağlık için zararlı olabilirler. Yağ dokusunda birikmezler, etkilerinin ortaya çıkması için çok miktarda ve uzun süre tüketilmeleri gerekir (Yılmaz vd., 2020). Asıl tehlikeli olanlar yağda birikme ve uzun süreli etki özelliği de olan poliklorinebifeniller (PCB), pestisit, mikotoksinler, bisfenol A, fitalat, dietilstilbestrol, dioksin ve ağır metallerdir. İkinci Dünya savaşıdan sonra, özellikle ABD'deki sanayileşmede artış ve tarım ürünlerinin ihtiyacı karşılayamaması, kimyasal sentetiklerin kullanımında artışa yol açmıştır. Aslında topraktaki ürünleri korumak 2000 yıl öncesi Sümer medeniyetine kadar gitmektedir. Sümerler kükürt kullanmışlar daha sonra arsenik, kurşun gibi ağır metaller toprağı zararlı ot ve böceklerden korunmak için kullanılmış ve sonraları zararlı etkileri ortaya çıkan bu maddeler yerine pestisitler, kimyasal maddeler ve fosfatlı gübreler kullanılmıştır. Bu maddelerin zararlı etkileri önce hayvanlarda gözlenmiş ve "Çalınan Geleceğimiz" (*Our Stolen Future*) isimli kitap 1997 yılında yayımlandığında çok ses getirmiştir. Çevreci ABD Başkan yardımcısı Al Gore'un önsözünü yazdığı bu kitap 1950'li yıllardan itibaren ABD, Kanada, İsveç göl ve nehirlerinde sebebi bulunamayan su samuru ve martı ölümleri, timsahlarda mikropenis ve üreme sorunları saptandığını örnekleri ile anlatmış ve sebep olarak çevre fabrikaların kimyasal atıklarını göstermiştir. Bu zehirli kimyasalların laboratuvar şartlarında tespiti yıllar almıştır. Örneğin Ontario gölündeki su samuru ölümlerinden sorumlu dieldrin isimli elektrik kablo izolasyon maddesi 30 yıl sonra İngiltere de bir laboratuvarında tespit edilmiştir (Colborn, Dumanoski & Myers, 1997).

Endokrin bozucu terimi ilk kez Wisconsin, ABD'de 1991 yılında bir besicilik toplantısında kullanılmıştır (Colborn, 1993). İlk kullanılan ve daha sonra yasaklanan endokrin bozucular Dietilstilbestrol (DES) ve dikloro difenil trikloroetan (DDT)'dir. DES hamile kadınlardaki düşük tehdidini azaltmak için 1950'li yıllarda kullanılmış ve daha sonra DES kullanan annelerin adölesan çocuklarında rahim kanserinin sıklıkla görülmesi, erkek bebeklerde hipospadias (peygamber sünneti), sperm yapım bozukluğu obezite ve kardiovasküler anomaliler görülmesi üzerine kullanımı 1970 yılından sonra kullanımı yasaklanmıştır. DDT 1939 yılında keşfedilmiş sıtma ve tifüs tedavisinde çok başarılı olmuş ve daha sonra pestisit olarak kullanılmaya başlanmıştır. Keşfeden İsviçreli kimyager Müller'e Nobel ödülü kazandırmış ancak çok kuvvetli östrojenik etkisinin saptanması üzerine ABD'de 1972, Türkiye de ise 1980 yılında yasaklanmıştır. Ancak DDT nin topraktan temizlenmesi en az 50 yıl almaktadır ve bu nedenle topraklarımızda

halen DDT rastlanılabilmektedir (örneğin rahmetli cumhurbaşkanımız Özal'ın mezarı açıldığında yapılan analizde toprakta DDT saptandı (Büyükgebiz, 2020).

1970'li yıllardan itibaren bazı okul kantinlerinde fazla miktarda belirli gıda maddeleri (örneğin tavuk, süt, et) tüketen çocuklarda erken meme gelişimi gözlenmesi; Avrupa ya Afrika'dan göç eden ve erken ergenlik gözlenen çocuklarda yüksek miktarda DDT saptanması, östrojen enjeksiyonu yapılmış büyük baş hayvan sütü içen erkeklerde meme büyümesi (jinekomasti) saptanması, yüksek östrojen ihtiva eden soya sütü ile beslenenlerde erken cinsel gelişim gözlenmesi değişik bilimsel yayınlarda bildirilmiştir. İtalya'da kontrolsüz olarak kullanılmış kümes hayvanı yemlerinin, tavuk tüketen çocuklarda meme büyümesine neden olabileceği bildirilmiştir. Bahreyn'de 1.5-8 yaş arası yedi kız ve bir erkek çocuğunda meme büyümesi saptanmış ve sebebinin aylık estrinil ile tedavi edilen bir ineğin sütünün tüketilmesi olduğu düşünülmüştür (Abacı vd, 2009).

İnsanda sentetik kimyasalların zararlı etkileri geniş anlamda ortak çalışma ile ilk defa 1992 yılında Danimarkalı bilim insanı Neils Skakkabaek tarafından gösterildi. 1938-1990 yılları arasında Danimarka, Hindistan, ABD, Nijerya, Hong Kong, Tayland, Brezilya, Libya ve Peru'da yapılan çalışmalarda erkeklerde sperm sayısının %50 azalmış olması dikkat çekti (Shakkabaek,1992). 1993 yılında da ABD de Theo Colborn endokrin bozucuların insanlardaki olumsuz etkilerini dile getirdi (Colborn, Saal & Soto, 1993).

Dr Skakkabaek vd., Danimarka'da erkeklerin %1inin testis Ca tanısı aldığını (1940-1980 yılları arasında 3 misli artış), okul çocuklarının %5-%6'sında inmemiş testis olduğunu, erkek çocukların %1'inin penis anomalili doğduğunu belirtmiştir. Ayrıca Danimarka'da erkeklerin %40'ında düşük sperm sayısı saptanması nedeniyle in vitro fertilizasyonda artış olduğunu ve bebeklerin %6'sının yardımcı üreme teknolojileri ile doğmuş olduğunu yayınlamıştır (Skakkabaek, Meyts & Main, 2001). Bütün bu olumsuzluklardan endokrin bozucu Bisfenol A maddesi sorumlu tutuldu (1957'den beri kullanımda, 2011 yılında plastik ve biberonlarda kullanımı yasaklandı).

Türkiye'de, İzmir'de hemen aynı yıllarda Dokuz Eylül Tıp Fakültesi çocuk endokrin polikliniğimize 8 yaş altı meme büyümesi ile gelen (3,5,6 yaşlarında) 3 kız çocuğunda, kan östrojen seviyeleri çok yüksek bulundu ancak gonadotropin seviyeleri düşüktü. Araştırdığımızda, yakın ilçede çilek festivali olduğu ve ödül almak için üreticilerin fazla miktarda bitki büyüme faktörü (sentetik kimyasal gübre) kullandıkları ve hormon verilmiş iri çileklerinden tabaklar dolusu yiyen 3 kız çocuğunda prematür telarş (iyi huylu meme büyümesi) oluştuğunu gözledik (Büyükgebiz & Böber, 2003). Sentetik hormonla muamele edilmiş çilekleri tüketmemeleri söylendikten 2-3 ay sonra meme gelişimleri ve kan östrojen seviyeleri normale döndü. Hemen

hemen aynı tarihlerde bazı Avrupa ülkeleri ve Rusya bazı meyve ve sebzeleimizi yüksek pestisit oranı nedeniyle geri gönderiyordu. Kız çocuklarında pubertenin başlamasına kadar östrojen seviyeleri kanda tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu için, endokrin bozucular kızlarda erken ergenliğe (puberte prekoks), veya premetür telarş'a sebep olabilirler.50 yıl öncesine göre kızlarda ergenliğin başlama yaşının 9 yaşından dan 8 yaşa inmesi, ergenlik süreci devam ederken, ergenliğin hızlanarak adetin erken görülmesi ve boyların kısa kalmasının sebepleri arasında endokrin bozucuların etkileri bilimsel yayınlarda neşredilmiştir (Abacı vd 2009, Gore vd 2015) Sonuç olarak, küresel ısınma ile birlikte insan ve diğer canlıların hayatlarını tehlikeye atan en önemli sorunlardan biri olduğu bilimsel otoritelerce kabul edilen endokrin bozuculara karşı global olarak kişisel, yerel yönetimler ve merkezi otorite tarafından gerekli önlemlerin alınması, üretici ve tüketicilerin eğitilmesi ve bilinçlendirilmeleri şu an ve önümüzdeki yılların en önemli görevleri arasındadır.

Kaynakça / References

- Abacı, A., Demir, K., Bober, E., & Büyükgebiz, A. (2009). Endocrine disrupters - with special emphasis on sexual development. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 6(4), 464–475.
- Büyükgebiz, A., & Bober, E. (2003). Premature thelarche caused by plant growth factors. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 16(2), 237. <https://doi.org/10.1515/jpem.2003.16.2.237>
- Büyükgebiz, A. (2020). Hormon Bozucular, *Hayy Yayınları*, sayfa 22-28
- Carpenter, D. O., & Sly, P. D. (2016). Environmental chemicals as endocrine disruptors. *Reviews on environmental health*, 31(4), 399. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0064>
- Colborn, T., Dumanoski, D., Myers, J. P. (1997) Our Stolen Future. *First Plume Printing*, 10-40.
- Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental health perspectives*, 101(5), 378–384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*, 36(6), E1–E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., & Main, K. M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(5), 972–978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
- Suk, W. A., Murray, K., & Avakian, M. D. (2003). Environmental hazards to children's health in the modern world. *Mutation research*, 544(2-3), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2003.06.007>
- Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J. P., DiGangi, J., Hunt, P. M., Rudel, R., Sathyanarayana, S., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N. E., & Heindel, J. J. (2016). Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*, 4(4), 565–572. <https://doi.org/10.1111/andr.12178>
- Unüvar, T., & Büyükgebiz, A. (2012). Fetal and neonatal endocrine disruptors. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 4(2), 51–60. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.569>
- Yılmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(1), 127–147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>

Prof. Dr. ATILLA BÜYÜKGEBİZ | Florence Nightingale Hastanesi |
atilla.buyukgebiz [at]gmail.com | ORCID: 0000-0001-7381-8530

Pediatric Endocrinolog..Hacettepe Tıp Fakültesinden 1979 yılında mezun olup, Pediatri eğitimini aynı fakülteden 1983 yılında tamamladı. Pediatric endocrinoloji eğitimini Hacettepe Tıp Fakültesi, Londra Middlesex Hastanesi ve Stanford Tıp Fakültesi ABD de tamamladı. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Pediatric Endocrinoloji, Diyabet ve Adölesan Ünitesi, Acıbadem Hastanesi Büyüme, Gelişme ve Çocuk Endokrin ünitesi, İstanbul Bilim Üniversitesi Büyüme, Gelişme ve Çocuk Endokrin ünitelerini kurdu. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism (1993-2003), Pediatric Endocrine Reviews (1993'den itibaren) dergilerinin editörlerindendir. Ege Pediatric Endocrinoloji ve Diyabet Derneği kurucu başkanlığı 1990-2002 yılları arasında,ESPE (Avrupa Çocuk Endokrin Derneği) konsey ve bilimsel kurul üyeliği 2006-2008 yılları arasında, ESPE Başkanlığı 2008 de yapmıştır. Türkiye Sağlık Enstitüsü Anne, Çocuk ve Adölesan Sağlığı bilimsel kurul üyeliğinde bulunmuştur 2017-2018. Diyabet, puberte ve endokrin bozucular konularında Türkçe yazılmış 7 kitabı vardır. 100 den fazla SCI bilimsel makalesi mevcuttur.

Prof. Dr. ATILLA BÜYÜKGEBİZ | Florence Nightingale Hospital |
atilla.buyukgebiz [at]gmail.com | ORCID: 0000-0001-7381-8530

Pediatric Endocrinologist.Finished Hacettepe Medical Faculty in1979 and Pediatrics trining in the same faculty in 1983.Pediatric Endocrinology training in Hacettepe Medical faculty,Middlesex Hospital -London ,and Stanford University USA.Established Pediatric Endocrinology and Adolescence Depts inDokuz Eylul University Hospital-İzmir, Acıbadem Hospital and Istanbul Bilim University Florence Nightingale Hospital. Editoreal Board Members of Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism (1993-2003), and Pediatric Endocrine Reviews from 1983 till now. Founder and Head of Aegean Pediatric Endocrinology and Daibetes Associaton 1990-2002 and council member and scientific board member of ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology)) between 2006-2008, and ESPE president in 2008. Scientific Member of National Health Institute Mother Child and Adolescent health Care 2017-2018. 7 books in Turkish about diabetes, puberty and endocrine disorders,more than 100 SCI indexed articles.