

Genitoüriner anomalilerin gelişiminde hormonlar ve çevresel faktörlerin rolü

Ş. Kerem ÖZEL

İstanbul Bilim Üniversitesi, Spina Bifida Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Ürolojisi Kliniği

Öz

Çevresel faktörler antenatal hayattan itibaren insanın gelişimini etkiler. Pek çok hastalık bu etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede çevresel faktörler ve çevresel kökenli endokrin bozucu kimyasalların genitoüriner sistem üzerine etkileri araştırılmıştır. Endokrin bozucu kimyasallar hava, su ve gıdalarla insanlara ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda ve özellikle yaşanmış çevre felaketlerinden edinilen deneyimde özellikle hormonal dengenin bozulması ile beraber erkek çocuklarda üretra gelişim anomalileri, inmemiş testis gibi patolojiler, erişkin bireyler de ise sperm sayısı ve kalitesinde bozulmalar ön plana çıkmaktadır. Burada daha çok bu kimyasalların östrojenik ya da antiandrogenik etkilerinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Diğer çevresel faktörlerle beraber ele alındığında bu etkilerin bilinmesi ile insan sağlığını olumsuz etkileyen bu faktörlerin önüne geçilmesi mümkün olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Endokrin bozucu kimyasallar, hipospadias, inmemiş testis, genitoüriner sistem, çevresel faktörler

Abstract

The role of hormones and environmental factors in the development of genitourinary anomalies

Environmental factors affect human development starting from antenatal life. Many diseases occur because of these factors. In this review, we aimed to discuss the effects of environmental factors and environmental endocrine disrupting chemicals on genitourinary system. Endocrine disrupting chemicals reach human beings with air, water and food. With scientific studies and the experience gained from environmental disasters, we have learned that with the disruption of hormonal balance, urethral anomalies and undescended testis occur in boys and in adult male individuals problems in sperm count and quality can be seen. We can see that the estrogenic or antiandrogenic effects of these chemicals predominate. When we consider these effects with other environmental factors, with the understanding of these facts, we can prevent the unwanted side effects of these factors that adversely affect human health.

Keywords: Endocrine disrupting chemicals, hypospadias, undescended testis, genitourinary system, environmental factors

İnsanoğlu dünyaya gelmeden daha anne karnında bulunduğu çevre ile iletişimine başlar. Başlangıçta büyüme ve gelişme üzerine kurduğu bu ilişki zamanla beraber yaşama uyum ve anlayışına yerini bırakır. Hormonlar ise bu işleyişi belirli bir düzene koyarak yaşam süregenliğinin uygun şekilde devam etmesini sağlar. Bu açıdan bakıldığında insanın bulunduğu çevre ile beraber düşünülmesi ve çoğu oluşan sağlık sorunlarının temelinde yaşadığı çevre koşullarının da göz önünde bulundurulması en akılcı yaklaşımdır. Çevresel faktörleri şu şekilde sınıflandırmak olasıdır:

- Fiziksel faktörler (ısı, ışınlar, elektromanyetizma, içme suyu, atıklar, hava kirliliği gibi)

- Kimyasal faktörler (zehirler, katkı maddeleri, yapı malzemeleri, gibi)
- Temel madde eksiklikleri (vitaminler, esansiyel aminositler, yağ asitleri, mineraller)
- Biyolojik faktörler (mikroorganizmalar, parazitler, bitkiler, hayvanlar, mantarlar)
- Psikolojik etmenler (stres, depresyon, gibi)
- Sosyal, kültürel ve ekonomik etmenler

Bu derlemenin amacı aynı zamanda çevre sağlığı bilincinin tarihsel gelişimi içinde genitoüriner sistem odak alınarak hormonlar ile çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşan anomalilerin değerlendirilmesidir.

Modern yaşamın bir parçası olan kimyasalların insan bedeni üzerinde çok farklı etkileri bulunmaktadır. İnsan vücudunda homeostazisi etkileyen, gelişme ve

Alındığı tarih: 11 Şubat 2016

Kabul tarihi: 15 Mart 2016

Yazışma adresi: Dr. Ş. Kerem Özel, İstanbul Bilim Üniversitesi, Spina Bifida Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Şişli-İstanbul

e-mail: keremozel@yahoo.com

üremeden sorumlu hormonların sentez, salgı, taşıma, metabolizma, reseptöre bağlanma ya da vücuttan atılmasını engelleyerek çalışmalarını bozan dış kaynaklı madde ya da karışımlara endokrin bozucu kimyasallar (EBK) denir ⁽¹⁾.

EBK'leri 4 temel grupta toplamak olasıdır ⁽²⁾:

- A. Cinsiyet hormonlarının etkisini taklit ya da antagone eden zenobiyotikler
 - a. Klorine bileşikler (dioksinler, poliklorine bifeniller, DDT)
 - b. Fenoller ve fitatlar
 - c. Kalay bileşikleri
 - d. Siloksanlar
- B. Doğal bileşikler
 - a. Fitoöstrojenler (koumestrol, ayçiçeği ve baklagillerde, sitosterol, beyazlatıcılarda, Bourbon viskisinde, genistein, daidzein, soya kökenli gıdalarda, arpa, yulaf, buğday, çavdar, bira, zeranol, sığır ve domuzlarda kullanılan anabolik hormon, Ginseng preparatları)
- C. Tiroid fonksiyonunu etkileyenler
- D. Mineralokortikoid dengesizliği yapanlar

EBK'lere maruziyet deri yoluyla, kontamine havayı soluma, içme suyu ya da yiyecekler gibi yollarla olur ⁽¹⁾. Etkilerini ya östrojenik, ya antiandrojenik ya da antiöstrojenik mekanizmalarla gösterirler. EBK'lerin etkileri ile ilgili ilk ifadeler 1962 yılında Rachel Carson'ın yazdığı "Silent Spring" isimli kitapta görülmektedir. Carson'ın çalışmalarında besin zincirinin en tepesinde bulunan yırtıcılar üzerinde ilaçlamada kullanılan DDT'nin (*dikloro difenil trikloroethan*) etkileri gösterilmiştir. Carson'ın bu çalışmaları ile Amerika'da 1970'lerin başından itibaren DDT yasaklanmıştır ⁽²⁾. Ancak çevresel faktörlerin gelişmekte olan nesil üzerine olan etkileri Dr. Theo Colborn tarafından 1997'de yazılan "Our Stolen Future" isimli kitabında belirtilmiştir. Colborn endokrin bozucu kavramını ilk açıklayan kişidir ⁽³⁾. Aslında kimyasalların bu etkileri 1940'lardan beri özellikle vahşi yaşamda yakından bilinmektedir. Florida'da Apopka Gölü'nün yakınında bulunan bir kimyasal madde fabrikasının atıklarının etkisiyle bu gölde yaşayan genç timsahlarda küçük penis yapısı ve gonadlarda morfolojik

bozukluklar ile testosteron düzeylerinde düşüklükler gözlenmiştir. Yine yaban kuşlarında poliklorlu bifeniller (PKB) türevi dioksinlere bağlı olarak benzer etkiler gözlenmiştir ⁽⁴⁾. Güney Afrika'da DDT ile sıtma ilaçlaması yapılan alanlarda kedibalıklarında ve tatlısu salyangozlarında gonadal malformasyonlar, kedibalıklarında ve farelerde cinsiyet gelişim kusurları ile spermatogenezde bozukluklar, kuşlarda ise yumurta kabuklarında incelmeler gözlenmiştir. Bu bölgedeki sularda yapılan incelemede ise yüksek düzeyde siklohegzan, lindan, endrin, heptaklor, netoksiklor, DDT ve fitalat tespit edilmiş, vahşi yaşamda gözlenen bu anomalilerde sudaki yüksek östrojenik kimyasallar sorumlu tutulmuştur ⁽⁵⁾. Yine Afrika antiloplarında olasılıkla fenollara bağlı testiküler mikrolitiazis gözlenmiştir ⁽⁶⁾.

Sonraki dönemde günümüze kadar da devam eden kimyasallara maruziyet ile ilgili deneysel çalışmalar görülmektedir ^(3,7-9). Deneysel ortamında çeşitli EBK'ler yüksek dozlarda hayvanlara verilmiş ve bu maddelerin hayvanlarda hormon reseptörlerine bağlanarak mRNA transkripsiyonunu etkileyip gen ekspresyonunu değiştirmesi en önemli etki mekanizması olarak gözlenmiştir. Diğer mekanizmalar ise hormon sentez, metabolizma ve taşınmasını değiştirerek hipotalamo-pitüiter-gonad aksını bozması olarak tanımlanmıştır ⁽⁴⁾. Deneysel çalışmaların yüksek doz maruziyeti göstermesi doğal ortamda düşük dozlarda bulunan EBK'lerin varlığı ile tezat oluşturmaktadır. Ancak geçmişte yaşanmış olan bazı çevresel felaketler ve önemli gözlemler bu kimyasalların insanlar üzerindeki etkileri ile ilgili bize detaylı bilgi vermiştir.

1968'de Yusho, Japonya'daki çevre felaketinde 1800 kişi ve 1978-1979 yıllarında Yucheng, Tayvan'da bir pirinç yağı fabrikasından olan kaçakla PKBlerle kontamine yemeklik yağ kullanan 2000 Tayvanlı takip edilmiştir. Bu bölgede doğan erkek bebeklerde anormal sperm morfolojisi, azalmış motilite, büyüme gelişme geriliği, anormal cilt pigmentasyonu, düşük IQ ve öğrenme güçlükleri saptanmıştır. Yirmi yaştan küçükken olan maruziyette ise fertilitede azalma dikkati çekmiştir ^(10,11). Diğer taraftan 1976'da Seveso, İtalya'da bitki ilacı üreten bir fabrikada olan patlama sonucunda yüksek miktarda tetraklorobenzodioksin (TKBD) maruziyeti gerçekleşmiştir. Bu olay sonucunda bu bölgede doğan bebeklerde kız erkek cinsiyet oranlarının kızlar lehine değiştiği izlenmiştir ⁽¹²⁾.

1973'te Michigan, Amerika'da bir yangın söndürücü kimyasallarının besin zincirine karışması neticesinde 4000 kişi bu durumdan etkilenmiştir. Polibromilli bifenil grubu kimyasala maruz kalan bu nüfusta kız çocuklarında daha erken menarş görülmüştür⁽¹³⁾. Bir diğer gözlem dietilstilbestrol (DES) alan anne bebeklerinde yapılmıştır. 1938'de güçlü bir östrojen olarak DES'in keşfedilmesinin ardından, 1950'lerden 1970'lere kadar bu ilaç gebeliklerde düşükleri önlemek ve doğum kontrol ilacı olarak yaygın kullanılmıştır. Anne karnında bu ilaca maruz kalan bebekler büyüdükçe ilacın etkileri daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu konudaki ilk farkındalık 1971 yılında Herbst ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından fetal, yaşamda DES'e maruz kalmış 8 kadında vajen adenokarsinomu saptanması ile ortaya çıkmıştır. Yaşanan bu olumsuz deneyimler EBK ve insan sağlığı konusunda genel bir hassasiyet oluşmasına neden olmuştur. Günümüzde bu konuda yapılan çalışmaların sıklığı bu deneyimden elde edilen sonuçların etkisine bağlı olarak oluşmuştur.

Üretra ve Hipospadias

Antenatal yaşamda penis gelişimi fetal androjen üretimi ile gerçekleşir. Testosteron, 5 α redüktaz enzimi ile testosteronun aktif formudihidrotestosterona dönüştürülür. Androjen reseptörlerine bağlanan dihidrotestosteron maskülinizasyonun ilk belirtisi olan anüs ile genital yapılar arasındaki mesafenin artmasını, ardından fallus uzaması, penil üretranın oluşumu ve prepişyumun gelişimini sağlar⁽¹⁵⁾.

Üretra gelişimi ve hipospadias patofizyolojisi, bu alanda en fazla çalışma yapılan konuların başında gelmektedir. Çevre ile ilgili hassasiyetin arttığı dönemlerde Paulozzi ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında, 1970'den 1993'e kadar hipospadias insidansının 2 kat arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Avrupa, Japonya, Çin ve Avustralya'da da aynı dönemlerde hipospadias sıklığının arttığı söylenerek çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur^(17,18). Hipospadias sıklığı farklı bölgelerde farklı düzeylerde görülmektedir. İngiltere'de 1993 ile 2000 yılları arasında 3.1/1000 oranında iken, Quebec, Kanada'da 11.4/1000 sıklıkta görülmüştür^(19,20). Ülkemizde İstanbul'da yapılan bir çalışmada, bu oran 19.4/1000 olarak saptanmıştır⁽²¹⁾. Yine de tanı koymada ve veri analizindeki farklılıklar bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir. Diğer taraftan NewYork Eyalet Konjenital Malformasyon Kayıtları,

Kaliforniya Doğumsal Anomali Tarama Programı ve Washington eyalet verilerine göre Amerika'da 5/1000 olan hipospadias sıklığı 1987'lerden 2002'lere göre herhangi bir değişiklik göstermemiştir^(22,23). Bu nedenle hipospadias sıklık artışı ile ilgili tartışma günümüzde belirli zaman aralığında ve belirli bölgelerde olmakla beraber, sıklıkta genel olarak bir artış söylemenin olası olmadığı şeklinde bir sonuca ulaşmıştır^(17,22,23).

Yang ve ark.⁽²⁴⁾ 2014 yılında hipospadias etiyojisi ile ilgili bir son beş yılda yapılan çalışmalarını derleyen makalelerinde çevresel faktörlerin etkisi ile ilgili literatürde toplam 25 yayın saptamışlardır. Bu literatür taramasına göre hipospadias etiyojisinde kanıtlanmış faktörler şu şekilde sıralanmıştır:

- Dietilstilbestrol (DES), endokrin bozucu kimyasallar, organoklorin pestisitler, valproik asit, maternal beslenme
- Plasental yetmezlik
- Tek karbonlu beslenme
- Zenoöstrojenler

Etkileri kanıtlanamayan faktörler de şu şekilde sıralanmıştır⁽²⁴⁾:

- Klordan, fungusidler, insektisid ve herbisidler, polibromine yangın söndürücüler, poliklorine bifeniller,
- Anne yaşı
- Obezite
- Oral kontraseptifler ve maternal steroid kullanımı

Diğer taraftan çalışmaların genetik yatkınlık tarafının da etkili olduğu, kendilerinde hipospadias olan babaların çocukların %15 oranında hipospadias görülebileceği ve babalarda sigara içme, pestisid, araç tamirciliği, araç üretiminde çalışma, polislik, itfaiyecilik ve ağır metal maruziyetinin de gelişiminde etkili olduğu sonucuna varılmıştır^(24,25).

Dış kaynaklı moleküler yapısı gereği östrojenik etki gösteren fitalatlar ve bisfenolA gibi plastik maddelerde bulunan zenoöstrojenler üzerinde özellikle durmak gerekir. Fitalatlar, plastikleştirici ve esnekleştirici olarak PVC içeren duvar ve taban yüzeylerinde, yağmurluk, tıbbi cihazlar, kan transfüzyonu torbaları, gıda ambalajı, parfümler, kablolarda günlük yaşamı

mızın pek çok noktasında yaygın olarak kullanılan kimyasallardır⁽²⁶⁾. Fitalatlar insanlara oral, dermal ve inhalasyon yoluyla geçerler. Çocuk ve erişkinlerde idrar, serum, seminal sıvı, amniotik sıvı, anne sütü ve tükrükte bulunurlar. Hipospadias, inmemiş testis, azalmış semen kalitesi, azalmış anogenital mesafe ve azalmış androjen aktivitesi ile antiandrojen etkileri bulunmaktadır^(25,26). BisfenolA'da özellikle biberon gibi bebek ürünlerindeki plastik içinde kullanılan bir kimyasaldır. Benzer şekilde östrojenik aktiviteyi olan bisfenolA'nın ülkemizdeki kullanımı 2011 yılında Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yasaklanmıştır⁽²⁷⁾.

İnmemiş Testis

Hipospadiasta olduğu gibi inmemiş testisin de özellikle Batı toplumlarında yıllar içinde arttığına dair bilgiler gelmiştir. Ancak bunun tam aksini iddia eden yayınlar da bulunmaktadır⁽²³⁾. 2001 yılında Skakka-baek ve ark.⁽²⁸⁾ fetal yaşamda tek bir nedenden oluşan hormonal bozulma ile inmemiş testis, hipospadias, zayıf semen kalitesi ve testis kanserinin sonraki yaşamda oluştuğunu iddia ederek testiküler disgenezi sendromu (TDS) teorisini ortaya atmışlardır. Teorilerine kanıt olarak, çevresel faktörlerin etkisiyle Danimarka'daki erkeklerin Finlandiya'daki erkeklere göre hem inmemiş testis, hipospadias ve zayıf semen kalitesine daha fazla sahip olmaları hem de daha çok testis kanserine yakalandıkları gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Finlandiyalı az testis kanseri riski taşıyan erkekler, yüksek testis kanseri olan bölgelere gittiklerinde çocuklarında testis kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu şekilde çevresel faktörlerin etkisi tartışılmıştır⁽³⁰⁾. TDS'e neden olabilecek kimyasallarla ilgili bir metaanalizde, DES, oral kontraseptif, DDT gibi böcek ilaçları ile fitalatların inmemiş testis, hipospadias ve testis kanseri gelişiminde östrojenik etkileri bulunmadığı sonucuna varılmıştır⁽³¹⁾. Benzer şekilde Danimarka'da kuaför çocuklarında da inmemiş testis sıklığında kozmetiklerdeki kimyasallara maruziyet ile artış oluşmadığı gözlenmiştir⁽³²⁾. İspanya, Granada'da ise plasentadan bakılan 16 pestisid düzeyi ile total efektif zenoöstrojen düzeyi ölçülmüş ve DDT, lindan, mireks, endosülfan alfa, tarımda çalışan anne ve babaların mesleki zenoöstrojen maruziyeti ve önceki düşük öyküsü inmemiş testis görülmesi ile anlamlı bulunmuştur⁽³³⁾. Fransa, Nice'de de anne sütünde bakılan endokrin bozucuların tespitine yönelik

çalışmada, özellikle PKB ve DDT oranları ile inmemiş testis arasında bir bağlantı bulunmuştur⁽³⁴⁾.

Semen kalitesi ile ilgili çalışmalara bakıldığında çevresel kimyasallara maruziyet ile kalitenin azaldığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bir veriye göre Batı toplumlarında sperm dansitesi yılda %1,5-3 oranında azalmakta iken, doğu toplumlarında böyle bir değişim gözlenmemektedir⁽⁴⁾. Semen kalitesi ile çevresel faktörler ile ilgili bu ilişki en iyi Yucheng, Tayvan'daki çevre kazasında gösterilmiştir. Burada çevreye salınan PKB ve dibenzofloran türevi kimyasallara maruz kalan kişilerde daha bozuk sperm morfolojisi, azalmış sperm motilitesi ve yumurtaya daha az penetrasyon kabiliyeti dikkati çekmiştir⁽¹⁰⁾. Bu konudaki diğer çalışmalara bakıldığında DDT, fitalat, fitoöstrojen ve pestisidlerin sperm kalitesi üzerindeki etkileri gözlenmiştir⁽²³⁾. Fetuslar da cinsiyet belirlenmesi üzerine yapılan incelemelerde ise özellikle Yucheng ve Seveso'daki çevre kazaları sonrasında 20 yaşından önce PKB ve dioksinlere maruz kalan erkeklerin daha az erkek bebek sahibi olduğu ve annelerin kimyasal maruziyetinde böyle bir etkinin oluşmadığı ile ilgili bilgiler bulunmaktadır⁽²³⁾.

Ülkemizde endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine oluşturduğu zararlar ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Bitki büyüme düzenleyici hormonlar ile ilgili bir çalışmada, Türkiye'de bu tip hormonların 1970'lerden başlayarak kullanıldığı ve 2002 yılına kadar kullanımının %45 oranında arttığı gözlenmiştir. En çok seracılıkta kullanılan bu hormonlar içinde fenoksi türevi hormonların kullanımı, 1984 yılında memeli ve kuşlarda ürogenital anomalilerle ani ölümlerin görülmesi ve bu maddelere maruz kalan kişilerde kanser, çocuklarında ise genitoüriner anomaliler görülmesi üzerine Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından yasaklanmıştır⁽³⁵⁾. Akdeniz bölgesinde yapılan bir anket çalışmasında, hormonların en fazla domates yetiştiriciliğinde kullanıldığı e çiftçilerin %50'den fazlasının yetersiz bilgide olduğu ve çiftçilerin ne kadar hormon o kadar ürün inanişına sahip olduğu gösterilmiştir^(36,37).

Diğer Çevresel Faktörler ile Genitoüriner Patolojilerin İlişkisi

Sigara

Sigaranın direkt plasental yetmezlik yaparak hipos-

padias sıklığını arttırdığını bildiren çalışmalar olmakla beraber, bu düşünce de olmayan çalışmalar da bulunmaktadır (25). Bu mekanizma tartışmalı olsa da bu noktada farklı açılardan sigaranın olumsuz etkilerinden söz etmek istiyoruz. Dünder ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalışmada sıçanlara sigara dumanı maruziyeti ile böbrek morfolojisindeki değişiklikler incelenmiştir. Bu çalışmada, pasif içiciliğin renal morfolometri ve vücut büyümesi üzerinde negatif etkisi gösterilmiştir. Ahmadnia ve ark.'nın (39) yaptığı çalışmada da, sigaranın yine sıçanlarda seminifer tübül çapını ve Sertoli hücre sayısını azaltarak spermatogenez üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Schneider ve ark. (40) 4-10 yaş ve 11-17 yaşlarında olan iki disfonksiyonel işlemeli hasta grubunda sigara dumanı maruziyetini araştırmış ve sigara dumanı maruziyeti ile disfonksiyonel işleme arasında pozitif bir ilişki göstermişlerdir. Neden olarak da sigaranın içindeki nörotoksik karbonmonoksit ya da diğer toksik metabolitler sorumlu tutulmuştur.

Elektromanyetik Alan

Elektromanyetik alan, saç kurutma makinesi, mikrodalga fırınlar, televizyon, bilgisayar ve cep telefonu gibi elektrikli ve elektronik aletler tarafından yayılan elektrik yükü olan parçacıkların çevrelerinde yaratıkları ve diğer yüklü parçacıklar üzerinde kuvvet uygulayan bir etkidir. Sıçan testisine cep telefonu ile uygulanan manyetik alanın incelendiği bir çalışmada cep telefonunun ısı etkisiyle sıçan testisinde dejenerasyon, ödem, kanama ve spermatogenezde azalma gözlenmiştir. Cep telefonundan oluşan olumsuz etkilerden, termal hasar, beyin fonksiyonlarında bozulma, uyku ve dikkat bozukluğu değişimi, baş ağrısı gibi nontermal etki ve karsinogenez etkilerinin sorumlu olduğu belirtilmiştir (41). Bir diğer çalışmada, cep telefonlarından yayılan elektromanyetik dalgaların bitki kök hücrelerinin mitotik aktivitelerini bozduğu ve maruz kalan bakterilerin gelişimini azalttığı saptanmıştır (42). İnsanlarda ise cep telefonu radyasyonu ile DNA fragmantasyon derecesi ve sperm motilitesi arasında ilişki gözlenmiştir (43). Sperm kalitesini etkileyen çevresel faktörler olarak sigara, alkol, spermidal besinler, ısı, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller sorumlu tutulmaktadır. Bir çalışmada, specific absorption rates (SAR) değerinin artmasıyla sperm kalitesinin düştüğü, motilitenin azaldığı, artmış oksidatif stres ile DNA fragmantasyonunda artış dikkati

çekmiştir (44). Ceplerde bulunan bozuk paralar, yüziük ve fermuar gibi metal cisimlerin de SAR etkisini arttırdığı gösterilmiştir (45). Yıldırım ve ark.'nın (46) çalışmasında ise, Wifi bağlantısı ile internet kullanan erkeklerde daha fazla sperm kalitesi bozukluğu dikkati çekmiştir.

Hava Koşulları

Hava koşulları ile bilinen bazı hastalık ilişkilerinden söz etmek olasıdır. Özellikle üriner sistem taş hastalığında yüksek mevsimsel ısının hüküm sürdüğü yerlerde daha sık taş hastalığının olduğu bilinen bir gerçektir (47-49). Ayrıca diyet, genetik özellikler ve sosyoekonomik faktörlerinde etkileri bilinmektedir. Uygur çocuklarında oluşan taş hastalığının analizinde, kültürel olarak annelerin daha çok protein içerikli, daha az sebze ve meyve içerikli beslemeleri, bebekler 1 haftalıkken ek gıdalara geçme alışkanlığı olması nedeniyle oluşan taşların %54'ünün ürik asit taşı olduğu gözlenmiştir (50).

Bir başka çalışmada ise testis torsiyonu olan 58 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada mevsim, ısı, nem ve atmosferik basınç gibi faktörler incelenmiş ve azalmış atmosferik ısı ve nem ile torsiyon arasında bir ilişki saptanmıştır (51).

İnsanoğlu çevresi ile etkileşim ile hâlinde yaşamını sürer. Bulduğumuz ortam, yediklerimiz bazen de tercihlerimiz sağlığımız üzerinde çeşitli etkilerde bulunur. Bu derleme yalnızca genitouriner sistem üzerindeki etkiler üzerine eğilse de diğer organ sistemlerini etkileyen pek çok dış etmeden söz etmek olasıdır. Bu etmenleri ve yaşadığımız çevreyi çoğu zaman değiştirme olanaksız bulunmamaktadır. Bu nedenle insanoğlu gelişimine devam ederken, geçmişteki olumsuz deneyimlerinden ders alarak yola devam etmeyi tercih seçmiştir. Sonuç olarak, doğal dengenin bozulması ile beraber, sonuçları öngörülemeyen süreçlerle yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Bu durumda pek çok disiplinin bir arada iletişim hâlinde insanoğlunun gelişimini sağlamasından başka çare bulunmamaktadır. Burada da görüldüğü gibi vahşi yaşamda çevresel etmenlerin östrojenik etkisi ile ilgili çalışmaların teknoloji geliştirme ve inovasyon süreçlerinde göz önünde bulundurulması, belki insanlar üzerindeki olumsuz etkiler ortaya çıkmadan gerekli yönlendirmelerin yapılmasına izin verebilirdi. Her ne kadar gelişmelerin bu kadar sorgu-

lanması gelişimi yavaşlatsa da yavaş ama güvenli ilerleme ile hızlı ama sonuçları sürprizlere açık ilerleme arasında tercih yapmamız gerekmektedir. İnsanoğlu için hastalık kavramı var oluşu ile beraber devam edecektir. Önemli olan önlenilebilir hastalık süreçlerinden korunmaktır. Korunmak da bilmek, öğrenmek ve öğrendiklerimizi uygulamak ile gerçekleştirilebilir.

Kaynaklar

1. Ercan O, Darcan Ş, Orbak Z, et al. Endokrin Bozucular. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015, s.141.
2. Nilsson R. Endocrine modulators in the food chain and environment. *Toxicol Pathol* 2000;28(3):420. <http://dx.doi.org/10.1177/019262330002800311>
3. Colborn T. Our Stolen Future: Are we threatening our fertility, intelligence and survival? A Scientific Detective Story. New York, Plume, 1987.
4. Landrigan P, Garg A, Droller DBJ. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2003;111(13):1678. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5799>
5. Bornman MS, Bouwman H. Environmental pollutants an diseases of sexual development in humans and wildlife in South Africa: Harbingers of impact on overall health? *Reprod Dom Anim* 2012;47:327. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02094.x>
6. Bornman MS, Barnhorn IEJ, Veeramachaneni DNR. Testicular microlithiasis and neoplastic lesions in wild eland (*Tragelaphus oryx*): Possible effects of exposure to environmental pollutants. *Environ Res* 2010;110: 327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.02.003>
7. Vllela MLB, Willingham E, Buckley J, et al. Endocrine disruptors and hypospadias: Role of Genistein and Fungicide Vinclozolin. *Urology* 2007;70:618. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.05.004>
8. Vanderbergh JG, Huggett CL. The anogenital distance index, a predictor of the intrauterine position effects on reproduction in female house mice. *Lab Anim Sci* 1995;45:567.
9. Newbold RR. Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: Implications for other environmental estrogens. *Environ Health Perspect* 1995;103:83. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.95103s783>
10. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, et al. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 2000;356:1240. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02792-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02792-6)
11. Yoshimuro T, Kazeko S, Hoyabuchi H. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxinlike compounds: The Yusho, Seveso and Yucheng incidents. *Occup Environ Med* 2001;58:540. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.58.8.540>
12. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02290-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02290-X)
13. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al. Age at menarche and Tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000;11(6):641. <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200011000-00005>
14. Herbst AL, Ulfeider H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbesterol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>
15. Himan FJ. Penis and male urethra. Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, s.418
16. Paulozzi LJ, Erickson JD, Johnson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997;100:831. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.5.831>
17. Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ. Environmental and genetic contributors to hypospadias: A review of the epidemiologic evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:499. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23021>
18. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, et al. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med* 2010;67:585. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2009.048272>
19. Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, et al. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in Northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child* 2007;92:576. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.102913>
20. Guertin S, Lemieux KS, Makhoulian N, et al. Variation spatiotemporelle de la cryptorchidie et de l'hypospadias au Quebec: Une étude exploratoire. *Can Urol Assoc J* 2011;5(3):167. <http://dx.doi.org/10.5489/cauj.10090>
21. Akin Y, Ercan O, Telatar B, et al. Hypospadias in Istanbul: Incidence and risk factors. *Pediatr Int* 2011;53:754. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03340.x>
22. Fisch H, Hyun G, Hensle TW. Rising hypospadias rates: Disproving a myth. *J Pediatr Urol* 2010;6:37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.05.005>
23. Yiee JH, Baskin LS. Environmental factors in genitourinary development. *J Urol* 2010;184:34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.051>
24. Yang Q, Qu WY, Yang L, et al. Literature on the aetiology of hypospadias in the last 5 years: Molecular mechanism and environmental factors. *Andrologia* 2014;46:583. <http://dx.doi.org/10.1111/and.12125>
25. Marrocco G, Grammatico P, Vallasciari S, et al. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. *J Pediatr Urol* 2015;11:12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.003>
26. Lottrup G, Andersson AM, Leffers H, et al. Possible effects of phthalates on infant reproductive health. *Int J Androl* 2006;29:172. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00642.x>
27. Durmaz E, Giray BK. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:192.
28. Skakkabaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>

29. Wohlfart-Vege C, Main KM, Skakkabaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: Fetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol* 2009;71:459. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03545.x>
30. Hemminki K, Li X. Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *Eur J Cancer* 2002;38:2428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00496-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00496-3)
31. Martin OV, Shialis T, Lester JN, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: A quantitative metaanalysis. *Environ Health Perspect* 2008;116: 149. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10545>
32. Jorgensen KT, Jensen MS, Toft GV, et al. Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers- A Danish population based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2013;39(3):302. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.3330>
33. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: A nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9351>
34. Davis JB, Ducot B, Mhler KW, et al. Environmental pollutants in maternal milk and cryptorchidism. *Gynecologie Obstetrique&Fertilite* 2008;36:840.
35. Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri* 2008;6:76.
36. Mansuroglu GS, Sermenli T, Kara M. Hatay ili sera sebze yetiştiriciliğinde hormone kullanım durumu. *MKU Ziraat Fakültesi Dergisi* 2005;10:15.
37. Yanıkooğlu A, Kaya B, Fieker D, Gebizli H. Örtüaltı tarımda pestisit kullanımı. *TSE Standart Dergisi* 2001;20: 79.
38. DüNDAR M, Kocak I, Culhacı N. Effects of long term passive smoke on the diameter of glomeruli in rats: Histopathological evaluation. *Nephrology* 2004;9:53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2003.00231.x>
39. Ahmadnia H, Ghanbari M, Reza Moradi M, et al. Effects of cigarette smoke on spermatogenesis in rats. *Urol J* 2007;4:159.
40. Schneider D, Colaco M, Markowski P, et al. Urinary dysfunction in children is associated with exposure to environmental tobacco smoke. *J Pediatr Urol* 2013;9:1116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.04.009>
41. Karaman MI, Gökçe AM, Koca O, et al. The effects of electromagnetic waves emitted by the cell phones on the testicular tissue. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2014;86(4):274. <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2014.4.274>
42. Akbal A. Elektromanyetik dalgaların mitotik kromozomlar, bakteri gelişimi, enzim aktivitesi ve DNA üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2008.
43. Gorpınchenko I, Nikitin O, Banyra O, et al. The influence of direct mobile phone radiation on sperm quality. 2014;67:65, 2014
44. De Iullis GN, Newey RJ, King BV, et al. Mobile Phone Radiation Induces Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Human Spermatozoa In Vitro. IZhang, Baohong. *PLoS ONE* 2009;4:e6446. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006446>
45. Whittow WG, Panagamuwa CJ, Edwards MA, et al. Indicative SAR levels due to an active mobile phone in a front trouser pocket in proximity to common metallic objects. Loughborough Antennas and Propagation Conference, Loughborough, UK, 17-18 March; s. 149, 2008 <http://dx.doi.org/10.1109/lapc.2008.4516888>
46. Yildirim ME, Kaynar M, Badem H, et al. The effect of radiofrequency–electromagnetic radiation on semen parameters. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e1113. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)62038-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(13)62038-2)
47. Liu KJ, Lin PH, Chu SH, et al. The impact of climate factors on the prevalence of urolithiasis in Northern Taiwan. *Biomed J* 2014;37(1):24. <http://dx.doi.org/10.4103/2319-4170.117888>
48. Sirohi M, Katz BF, Moreira DM, et al. Monthly variations in urolithiasis presentations and their association with meteorologic factors in New York City. *J Endourol* 2014;28(5):599. <http://dx.doi.org/10.1089/end.2013.0680>
49. Fakhri RJ, Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: Implications of global warming. *Kidney Int* 2011;79(11):1178. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.76>
50. Wumaner A, Keremu A, Wumaier D, Wang Q. High incidence of urinary stones in Uyghur children may be related to local environmental factors. *J Pediatr Urol* 2014;10:289. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.09.002>
51. Srivanasan A, Freyle J, Gitlin JS, et al. Climatic conditions and the risk of testicular torsion in adolescent males. *J Urol* 2007;178(6):2585. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.049>