

مقدمة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs)

دليل لمنظمات المصلحة العامة وصناع السياسات



د. أندريا س. غور
(Andrea C. Gore, PhD)

د. ديفيد كروز
(David Crews, PhD)

د. لوريتا ل. دوان
(Loretta L. Doan, PhD)

د. ميشيل لا ميرييل
(Michele La Merrill, PhD, MPH)

د. هيذر باتيسال
(Heather Patissaul, PhD)

د. أمي زوتا
(Ami Zota, ScD, MS)

ديسمبر 2014

ENDOCRINE
SOCIETY



Hormone Science to Health

IPEN

a toxics-free future

مبادرة مشتركة بين جمعية الغدد الصماء (Endocrine Society) ومنظمة IPEN لرفع الوعي العالمي بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء.



إن جمعية الغدد الصماء (Endocrine Society)، التي تأسست في عام 1916، هي أقدم وأكبر وأنشط منظمة في العالم مكرّسة لإجراء الأبحاث حول الهرمونات والممارسة السريرية لأمراض الغدد الصماء. وتتألف عضوية جمعية الغدد الصماء من أكثر من 18,000 من العلماء والأطباء والمعلمين والمرضى والممرضات والطلاب من أكثر من 100 دولة. ويمثل أعضاء الجمعية كافة الاهتمامات الأساسية والتطبيقية والسريرية في أمراض الغدد الصماء. ومن بين أعضاء الجمعية، يوجد كبار الخبراء العالميين في مجال الآثار الصحية للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs).

كان أعضاء جمعية الغدد الصماء في طليعة التقدم العلمي في مجال المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) منذ أن تم التعرف لأول مرة على أن المواد الكيميائية قد تكون لها تأثيرات خارجية على الغدد الصماء. وقد عقدت الجمعية أول لقاء جماهيري لها حول المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بالتزامن مع اجتماعها السنوي المنعقد في سان فرانسيسكو في عام 2009. وكان البيان العلمي التاريخي للجمعية حول المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، والصادر في عام 2009، أول مراجعة شاملة لأدبيات المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، ومثّل أول بيان جماهيري حول تلك القضية من جمعية طبية دولية كبرى.

تمثل منظمة IPEN شبكة عالمية رائدة من 700 منظمة غير حكومية (NGOs) تعمل في أكثر من 100 بلداً من الدول النامية والبلدان التي تمر اقتصاداتها بمرحلة انتقالية. تعمل منظمة IPEN على وضع وتنفيذ سياسات وممارسات آمنة حول استخدام المواد الكيميائية لحماية صحة الإنسان والبيئة. وتقوم المنظمة بذلك عن طريق بناء قدرات المنظمات الأعضاء، فيها لتنفيذ الأنشطة الميدانية، والتعلم من عمل بعضها البعض، والعمل على المستوى الدولي لتحديد الأولويات ووضع سياسات جديدة. أما رسالتها فهي تحقيق مستقبل خال من المواد السامة للجميع.



وقد شاركت المنظمة IPEN في عملية النهج الاستراتيجي للإدارة الدولية للمواد الكيميائية (SAICM) منذ عام 2003، وساعدت شبكتها العالمية في وضع الإطار الدولي لسياسات النهج الاستراتيجي للإدارة الدولية للمواد الكيميائية. عند تأسيسها في عام 1998، ركزت المنظمة IPEN على دفع عجلة التنمية وتنفيذ اتفاقية استوكهولم بشأن الملوثات العضوية الثابتة. أما اليوم، فتشمل مهمتها أيضاً تعزيز الإدارة السليمة للمواد الكيميائية من خلال عملية SAICM

(حيث أنها تحتل مقعد منظمة الشأن العام في مكتب SAICM)، ووقف انتشار المعادن السامة، وبناء حركة من أجل مستقبل خال من المواد السامة.

المؤلفون

نيابة عن جمعية الغدد الصماء، قاد الأشخاص التالية أسماؤهم عملية وضع المحتوى العلمي لهذه الوثيقة.

المؤلف الرئيسي:

د. أندريا س. غور، جامعة تكساس في أوستن

د. ديفيد كروز، جامعة تكساس في أوستن

د. لوريتا ل. دوان، جمعية الغدد الصماء

د. ميشيل لا ميريل، جامعة كاليفورنيا في ديفيس

د. هيدز باتيسال، جامعة ولاية نورث كارولينا

د. أمي زوتا، جامعة جورج واشنطن

شكر وتقدير

تود جمعية الغدد الصماء ومنظمة IPEN أن تتوه بالمساهمات المقدمة إلى هذه الوثيقة من قبل فريق الموارد في منظمة IPEN بقيادة الدكتورة ميريل واتس، والدكتورة أولغا سيرانسكايا، والدكتور جوزيف ديغانغي. وبالإضافة إلى ذلك، تعبر منظمة IPEN عن شكرها للأشخاص التالية أسماؤهم لمساهماتهم في إعداد هذه الوثيقة: تاديسي أميرة، وبيورن بيلر، وفرناندو بيخارانو، وألكسندرا كاتربو، وجاياكومار تشيلاتون، وسامية الغربي، وماريان لويد سميث، وغوين ليونز، وبام ميلر، وباسكت تانسك، وكثيرون غيرهم.

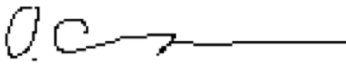
وتقرّ منظمة IPEN بأنه قد تم إخراج هذه الوثيقة بمساهمات مالية من الهيئة السويدية للمساعدات التعاونية للتنمية العامة عبر الجمعية السويدية للحفاظ على الطبيعة (SSNC). لا ينبغي بالضرورة أخذ الآراء الموجودة هنا على أنها تعكس الرأي الرسمي لأي من هذه الجهات المانحة، بما في ذلك SSNC أو الجهات المانحة لها.

تزايد في السنوات الأخيرة الفهم العلمي للآثار الصحية للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs)، وفي عام 2012، دخلت هذه القضية إلى ساحة السياسات الكيميائية الدولية عن طريق النهج الاستراتيجي للإدارة الدولية للمواد الكيميائية (SAICM) كما هو موضح في الملحق الأول. يمثل SAICM إطاراً للسياسات العامة لأصحاب المصلحة المتعددين لتعزيز الإدارة السليمة للمواد الكيميائية بهدف ضمان أن يتم إنتاج واستخدام المواد الكيميائية، بحلول عام 2020، بطرق تحد من الآثار السلبية الكبيرة على البيئة وعلى صحة الإنسان.

لزيادة الوعي العالمي بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs)، تضافرت جهود جمعية الغدد الصماء والمنظمة IPEN لوضع هذا الدليل عن المواد EDCs. يستمد الدليل نقاط القوة الموجودة لدى كل من المنظمين لتقديم صورة أكثر شمولاً عن التعرض العالمي للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء والمخاطر الصحية التي يمكن لكل منها أن تحدثها وحدها. وساهم الكُتّاب في جمعية الغدد الصماء في إعداد المحتوى العلمي والمتصل بالصحة؛ كما وفرت منظمة IPEN المعرفة بالسياسات العالمية ووجهات النظر من جانب البلدان النامية والبلدان التي تمر بمرحلة انتقالية.

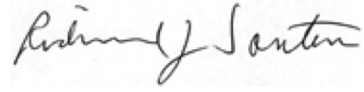
ومن خلال إعداد وتوزيع هذا الدليل، نأمل في أن نساعد صانعي القرار في العالم، وقادة الحكومات، والمنظمات ذات الاهتمام العام في جميع أنحاء العالم على فهم أفضل لمهية المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتأثيرها على صحة الإنسان. ونأمل كذلك أن تؤدي زيادة الوعي إلى خلق برامج إضافية لتعزيز المعرفة بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وإلى تعزيز البحوث الجديدة حول آثار هذه المواد الكيميائية، والتشجيع على وجود المزيد من التقدير للحاجة الماسة إلى مبادئ الغدد الصماء الواجب تطبيقها في صياغة السياسات ووضع اللوائح المنظمة للمواد EDCs.

مع خالص التقدير،



سانتين الدكتورة أولغا سبيرينسكايا،
الرئيس المشارك، IPEN

Olga Speranskaya, PhD
Co-Chair, IPEN



الدكتور ريتشارد ج.
رئيس جمعية الغدد الصماء.

Richard J. Santen, MD
President, Endocrine Society

iv	تمهيد
1	الملخص التنفيذي
1	1. كبرى معاهد الصحة والعلوم تلقي الضوء على الهواجس المتعلقة بالمواد الكيميائية المسببة
4	لاختلال الغدد الصماء
2	2. مقدمة عن الجهاز الصماوي للإنسان والمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
7	i. خلفية حول الجهاز الصماوي البشري
8	ii. ما هي المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وكيف يتم استخدامها، وأين توجد؟
14	3. تأثيرات المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
14	i. نظرة تاريخية على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
15	ii. التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بالنسبة للفرد والأجيال المقبلة
16	iii. المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وأمراض الغدد الصماء
17	الاضطرابات العصبية والسلوكية
18	السمنة واضطراب الاستقلاب وما يتصل بهما من اضطرابات
19	الاضطرابات التناسلية
20	السرطان
20	الأمراض والاضطرابات الأخرى
4	4. التطورات الحديثة في علم المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، والحاجة إلى نموذج
23	علمي جديد لتقييم مخاطر المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
23	i. الحاجة إلى نقلة نوعية للدفع قُدماً بفهمنا العلمي للمواد الكيميائية المسببة لاختلال
23	الغدد الصماء
24	ii. التعرض في مرحلة النمو ونوافذ التعرض
26	iii. العتبات، والجرعات المنخفضة ومفهوم لا جرعة آمنة
28	vi. الأمزجة [الخلاطات]
5	5. تعرض البشر للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
32	(أ) المبيدات الحشرية
32	i. ثنائي كلورو ثنائي فينيل ثلاثي كلورو الإيثان (DDT)
37	ii. الكلوربيريفوس (Chlorpyrifos)
42	(ب) المواد الكيميائية في المنتجات
42	i. منتجات الأطفال- الرصاص غير العضوي
44	ii. الإلكترونيات
47	(ج) المواد الملامسة للأغذية
47	i. ثنائي الفينول A (BPA)
52	الملحق الأول
54	المراجع

الملخص التنفيذي

تزايدت المعرفة العلمية بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) بسرعة كبيرة خلال السنوات الأخيرة. فإلى جانب الأدلة حول تأثير هذه المواد الكيميائية على صحة الإنسان، هناك مجموعة متزايدة من الأدبيات التي تشير إلى أن الاعتماد على الأساليب العلمية التقليدية لتقييم تأثير المواد الكيميائية على صحة الإنسان لا يكفي عند تقييم المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) وأن مثل هذه الأساليب، في الواقع، قد تؤدي إلى سياسات عامة خطيرة وخطأ.

تعرف المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء من قبل جمعية الغدد الصماء على النحو التالي: "مواد كيميائية خارجية المنشأ/غير طبيعية، أو خليط من المواد الكيميائية، والتي تتداخل مع أي جانب من جوانب عمل الهرمونات". الهرمونات هي مواد كيميائية طبيعية تنتج في الخلايا داخل الغدد الصماء، والتي تقع في كل مكان من الجسم.

تقوم الهرمونات بتنسيق نماء كل فرد بدءاً من خلية مخصبة واحدة وصولاً إلى عدة ملايين من الخلايا المتخصصة التي تكوّن الدم، والعظام، والدماغ، والأنسجة الأخرى. وقد ثبت بعد أكثر من قرن من الأبحاث البيولوجية أنه مع نماء الفرد، فإن الاحتياجات الهرمونية المتغيرة لكل عضو تتطلب وجود الهرمونات بكميات دقيقة في أوقات معينة، وأن احتياجات الأنسجة وكل الأعضاء تتغير خلال دورة الحياة. فالهرمونات، الجائلة بتكريرات شديدة الانخفاض، تنظم استجابة الجسم للمطالب الغذائية المختلفة (مثل الجوع والمخمصة، والسمنة، إلخ)؛ ولها أهمية حاسمة في وظيفة الإنجاب؛ كما أنها ضرورية للنماء الطبيعي للجسم والدماغ. إن الجهاز الصماوي، ككل، هو أحد وسائط الجسم الرئيسية مع البيئة، إذ يسمح بتطور وتكيف العمليات الجسدية والصحية والحفاظ عليها. وبعبارة أخرى، تلعب الهرمونات دوراً رئيسياً في تحديد نوعية الحياة، وهناك العديد من الهرمونات التي تعتبر ضرورية للغاية من أجل البقاء.

وبسبب الدور الحاسم للجهاز الصماوي في الكثير من الوظائف البيولوجية والفيزيولوجية، فإن الاعتلال والضعف في أي جزء من الجهاز الصماوي يمكن أن يؤدي إلى المرض أو حتّى الموت. ولذلك، ويتدخل في الأجهزة الصماوية للجسم، يمكن للتعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أن يتسبب في اضطراب العديد من الوظائف.

تمثل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مشكلة عالمية وموجودة في كل مكان. فالتعرض يحدث في المنزل، وفي المكتب، وفي المزرعة، وفي الهواء الذي نتنفسه والطعام الذي نأكله، والماء الذي نشربه. ومن أصل مئات الآلاف من المواد الكيميائية المصنعة، تشير التقديرات إلى أن حوالي 1000 منها قد تكون لها خصائص مؤثرة على الغدد الصماء. ويبين الرصد البيولوجي (قياس المواد الكيميائية في سوائل وأنسجة الجسم) أن ما يقرب من 100% من البشر يحملون عبء جسدي كيميائي على أساس المستويات التي يمكن اكتشافها في الدم والبول والمشيمة والحبل السري، وأنسجة الجسم مثل الأنسجة الشحمية (الدهون).

وتشمل بعض الأمثلة الشائعة عن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مادة الـ DDT والمبيدات الأخرى؛ ثنائي الفينول A (BPA) والفثالات (Phthalates) المستخدمة في صناعة منتجات الأطفال، ومنتجات العناية الشخصية، وحاويات المواد الغذائية، ومثبطات الالتهاب المستخدمة في صنع الأثاث وأغطية الأرياض. وبالإضافة إلى المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة، هناك عدد لا يحصى من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أو المواد الكيميائية المشتبه بها التي لم يتم اختبارها بعد.

إن التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة مرتفع نسبياً في البيئات الملوثة بأي من المواد الكيميائية الصناعية التي ترشح في التربة والمياه؛ إذ تتناولها الكائنات الحية الدقيقة والطحالب، والنباتات، وتنتقل إلى

المملكة الحيوانية عندما تأكل هذه الحيوانات النباتات، وتأكل الحيوانات الكبيرة تلك الصغيرة. فالحيوانات الموجودة عند أعلى السلسلة الغذائية، بما في ذلك البشر، تحوي أعلى التركيزات من هذه الكيماويات البيئية في أجسامها.

هناك سبب وجيه للشك في أن زيادة إنتاج المواد الكيميائية واستخدامها قد ارتبط بتزايد حالات اضطرابات الغدد الصماء لدى الأطفال على مدى السنوات العشرين الماضية، بما في ذلك المشاكل الإنجابية لدى الذكور (الخصيتين، والمبال التحتاني، وسرطان الخصية)، والبلوغ المبكر لدى الإناث، والبيضاض وسرطان الدماغ، والاضطرابات السلوكية العصبية. وفي الوقت نفسه، ارتفع الإنتاج العالمي من البلاستيك من 50 مليون طن في منتصف السبعينيات إلى ما يقرب من 300 مليون طن في يومنا هذا، وزادت مبيعات صناعة الكيماويات العالمية بشكل حاد وذلك من 171 مليار دولار أمريكي في عام 1970 إلى أكثر من 4 تريليون دولار في عام 2013. ويتم اكتشاف مواد كيميائية مثل مركبات ثنائي الفينيل المتعدد الكلورة (PCBs) وثنائي الفينول A (BPA)، والفثالات الآن في مصد الدم، والدهون، ودم الحبل السري في البشر في جميع أنحاء العالم. وفي الواقع أنه تم إدخال مفهوم "حياة أفضل من خلال الكيمياء" من قبل شركات الصناعات الكيماوية في الثلاثينيات. تكمن هذه الفكرة المنتشرة وراء التزايد العالمي في مجال إنتاج المواد الكيماوية.

على مدى العقدين الماضيين كانت هناك أدلة علمية متنامية تستند إلى البحوث الميدانية في أنواع الحياة البرية والبيانات الوبائية على البشر، والبحوث المخبرية مع زرع الخلايا ونماذج حيوانية والتي زودتنا بتصورات عن الكيفية التي تسبب بها المواد EDCs تغيرات بيولوجية، وكيف يمكن أن تؤدي إلى أمراض. وعلى أية حال، يعتقد أخصائيو الغدد الصماء الآن أن هناك حاجة إلى الابتعاد عن اختبار السمية التقليدي. فالعقيدة السائدة المطبقة على تقييم المخاطر الكيماوية هي أن "الجرعة تصنع السمية". وتقوم بروتوكولات الاختبار هذه على فكرة أن هناك دائماً علاقة بسيطة وطولية بين الجرعة والسمية، بحيث أن الجرعات الكبيرة تكون أكثر سمية، في حين تكون الجرعات الأصغر أقل سمية. ويتم استخدام هذه الاستراتيجية لتثبيت عتبة محددة بحيث يعتبر ما هو أقل من هذه الجرعة مادة كيميائية "آمنة"، وتجري التجارب لتحديد عتبة السلامة تلك. وتشمل الاختبارات التقليدية المواد الكيماوية التي يجري اختبارها واحدة تلو الأخرى على الحيوانات البالغة، ويفترض أنها آمنة إذا لم تؤدي إلى السرطان أو الموت.

هناك حاجة إلى نقلة نوعية بعيداً عن هذه العقيدة من أجل إجراء تقييم كامل لتأثير المواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء وحماية صحة الإنسان.

ومثل الهرمونات الطبيعية، توجد المواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء في الجسم في شكل مزيج بسبب التعرض البيئي لفترات طويلة أو مستمرة. ومثل الهرمونات الطبيعية أيضاً، تسبب للمواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء آثاراً عند جرعات منخفضة للغاية على تنظيم وظائف الجسم (عادة في نطاق الجزء لكل تريليون وصولاً إلى الجزء لكل بليون). هذا المفهوم مهم بشكل خاص عند الأخذ بعين الاعتبار أن التعرض يبدأ في الرحم ويستمر طوال دورة الحياة. وهناك حاجة إلى نوع جديد من التجارب من أجل تجسيد المفهوم القائل بأن المواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء تؤثر على صحة الإنسان حتى في المستويات المنخفضة التي يواجهها في الحياة اليومية.

بدلاً من أسلوب السمية القديمة بالتعرض مرة واحدة، والاستجابة للجرعة باستخدام مركبات نقية، من الأهمية بمكان وضع إجراءات جديدة لتقييم المخاطر محاكاة ما يحدث في الطبيعة عن كتب. فبدلاً من مركبات نقية، نحن بحاجة إلى معرفة الآثار المترتبة على مزيج من المركبات أو الخلائط. علينا أيضاً أن نعتزف بأن بعض مراحل الحياة معرضة بشكل خاص للمواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وخاصة في مرحلة النمو المبكر، فاختبار آثار المواد الكيماوية المسببة لاختلال الغدد الصماء على البالغين، وهو المعيار التقليدي لتقييم المخاطر، قد لا يؤدي إلى استقراء التعرض بالنسبة للجنين أو الرضع



هناك سبب وجيه للشك في أن زيادة إنتاج المواد الكيميائية واستخدامها قد ارتبط بتزايد حالات اضطرابات الغدد الصماء لدى الأطفال على مدى السنوات العشرين الماضية، بما في ذلك المشاكل الإنجابية لدى الذكور (الخصيتين، والمبال التحتاني، وسرطان الخصية)، والبلوغ المبكر للإناث، الإبيضاض، وسرطان الدماغ، والاضطرابات السلوكية العصبية.

1. كبرى معاهد الصحة والعلوم تلقي الضوء على الهواجس المتعلقة بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

أدى التقدم الكبير في مجال أبحاث المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتأثيراتها الصحية إلى تصاعد المخاوف في السنوات الأخيرة بشأن هذه المواد الكيميائية في أوساط عدد من المنظمات العلمية والصحية الدولية. وكانت جمعية الغدد الصماء أول من اتخذ موقفاً علمياً بشأن حالة التطور العلمي للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، مع نشر بيانها العلمي حول المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في عام 2009. وفي ذلك الوقت، أكد أعضاء الجمعية أن هناك أدلة كافية للاستنتاج بأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تشكل خطراً على الصحة العامة. وأدى بيان جمعية الغدد الصماء عن "مبادئ المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وحماية الصحة العامة"، والرسائل الموجهة إلى المفوضية الأوروبية (مارس/ آذار 2013)، و إلى "أمانة النهج الاستراتيجي للإدارة الدولية للمواد الكيميائية SAICM (يونيو/ حزيران 2013) التي تشجع على العمل القائم على العلم بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، إلى مزيد من تطور الوعي والفهم للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء.

منذ بيان جمعية الغدد الصماء الافتتاحي في عام 2009، ازداد عدد الجمعيات الطبية التي أعربت عن قلقها إزاء المواد EDCs على الصعيد العالمي بالتوازي مع إطار الأدبيات الكاشف عن الآثار الصحية السلبية للمواد الكيميائية التي تتداخل مع عمل الهرمونات. ففي الولايات المتحدة، اعتمدت الجمعية الطبية الأمريكية - وهي أكبر هيئة أمريكية للاختصاصيين الأمريكيين في الطب- سياسة في نوفمبر/ تشرين الثاني 2009 (التنظيم D-135.982، الخاص بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء) تدعو إلى تحسين الرقابة التنظيمية للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء على أساس "بيانات شاملة تغطي التعرض على المستويين المنخفض والعالي على حد سواء". وفي الشهر نفسه، دعت جمعية الصحة العامة الأمريكية[†] إلى "نهج وقائي للحد من تعرض الأمريكيين للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء". وأصدرت الجمعية الكيميائية الأمريكية بيانا حول سياستها العامة خلال الفترة 2012-2015 بخصوص اختبارات اختلال الغدد الصماء[‡]، ومن ثم التوصية بتوسيع نطاق التعليم والبحوث، وتحديث بروتوكولات الاختبار، وتطویر بدائل أكثر أمانا للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء.

وقد قرر عدد من المنظمات الصحية الدولية والعالمية أيضا حمل لواء الدعوة لأجل تحسين السياسات العامة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. ففي فبراير 2013، أصدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) وبرنامج الأمم المتحدة للبيئة (UNEP) تقريرهما المشترك لعام 2012 عن حالة التطور العلمي (واقع العلوم) للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء[§] (2). ويبين التقرير مستوى الفهم الحالي للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وآثارها على صحة الإنسان؛ ويوصي أيضاً باختبارات محسنة وتقليل التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. وفي عام 2013 أيضاً، أصدرت كلية رامازيني (Collegium Ramazzini) - وهي أكاديمية دولية يقودها

* <https://ssl3.ama-assn.org/apps/ecommm/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=%2fresources%2fhtml%2fPolicyFinder%2fpolicyfiles%2fDIR%2fd-135.982.HTM>

† <http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2014/07/09/09/03/a-precautionary-approach-to-reducing-american-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals>

‡ <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/promote/endocrinedisruptors/2012-05-testing-for-erine-disruption.pdf>

§ <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>



أصدرت الجمعية الكيميائية الأمريكية بياناً لسياساتها العامة للأعوام 2015-2012 حول إجراء اختبارات لاختلال الغدد الصماء، والتوصية بتوسيع نطاق التعليم والبحوث، وبروتوكولات الاختبار المحدثة، وتطوير بدائل أكثر أماناً للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

خبراء مشهورون في مجال الصحة المهنية والبيئية- بيانا عن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في الاتحاد الأوروبي* والذي يدعو إلى توسيع نطاق تشريع REACH (تسجيل وتقييم وترخيص وتقييد المواد الكيميائية) وتطبيق إجراء تقييم أكثر شمولاً لمجمل الأدلة العلمية في اتخاذ القرارات التنظيمية. وفي عام 2013 أيضاً، أصدرت مجموعة كبيرة من العلماء المستقلين إعلان المفوضية الأوروبية في بروكسيل، والذي أعرب فيه هؤلاء عن قلقهم إزاء المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء ودعا الإعلان المفوضية الأوروبية إلى تحسين النظام الرقابي الذي يحكم هذه المواد الكيميائية†. وقد وقع على الإعلان ما يقرب من 100 عالم من 19 دولة، بما في ذلك تشيلي، والصين، وجمهورية التشيك، والمكسيك، وجنوب أفريقيا وعدد من الدول الأعضاء في الاتحاد الأوروبي.

لا تمثل الأمثلة المذكورة أعلاه قائمة شاملة ولا تشمل البيانات الصادرة عن الجمعيات الطبية الكبيرة التي تتعامل مع مسألة المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في سياق عالم أكبر من المواد الكيميائية السامة. ففي أكتوبر/ تشرين الأول 2013، أصدرت الكلية الأمريكية لأمراض النساء والتوليد والجمعية الأمريكية للطب التناسلي رأياً مشتركاً للجنة "يدعو إلى اتخاذ إجراءات في الوقت المناسب لتحديد وتقليل التعرض للعوامل البيئية السامة"‡ (3). وأصدرت الكلية الملكية البريطانية لأمراض النساء والتوليد ورقة التأثير العلمي لعام 2013 حول التعرض للمواد الكيميائية أثناء الحمل§ "لإعلام النسوة الحوامل أو المرضعات بمصادر وطرق التعرض للمواد الكيميائية من أجل دفعهن إلى اتخاذ إجراءات إيجابية فيما يتعلق بتقليل الضرر على الطفل الذي لم يولد بعد" (4). وأخيراً، أصدر المؤتمر الدولي لصحة الطفل والبيئة بيان القدس¶ لعام 2013 حول "التزامه بحماية صحة الطفل من المخاطر البيئية."

* [http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations(2013).pdf)

† http://www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf

‡ <http://www.acog.org/-/media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Health%20Care%20for%20Underserved%20Women/co575.pdf?dmc=1&ts=20140912T1804036966>

§ <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip37/>

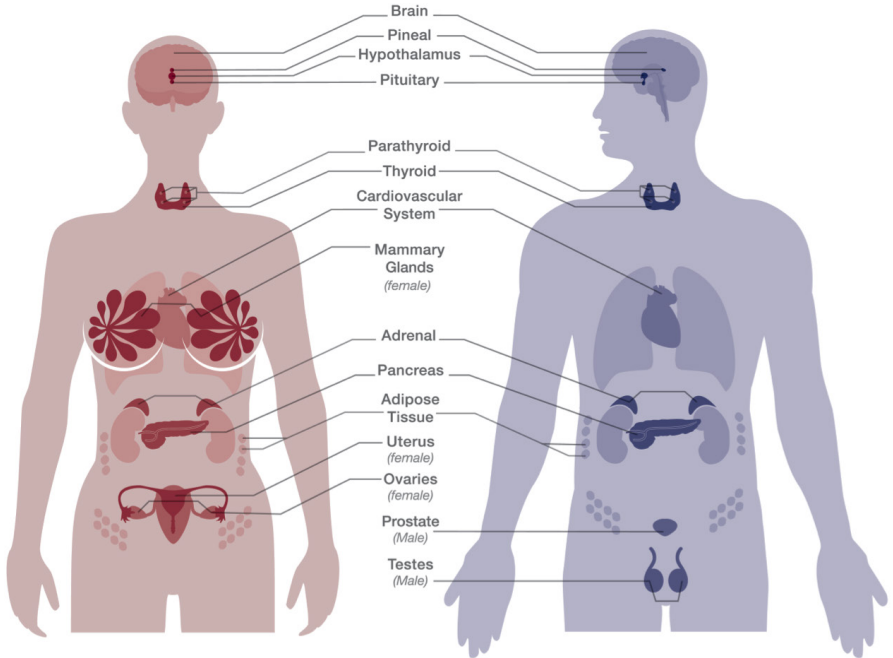
¶ http://www.isde.org/Jerusalem_Statement.pdf

ومع تواصل تعبیر المجتمع العلمي والطبي العالمي لقلقه بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتأثيراتها على صحة الإنسان، فلا بد أن تستند السياسات العامة إلى أحدث الأدلة العلمية المتوافرة.

2. مقدمة عن الجهاز الصماوي للإنسان والمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

1. خلفية حول الجهاز الصماوي البشري

يتألف الجهاز الصماوي من سلسلة من الغدد الموزعة في جميع أنحاء الجسم (الشكل 1). تنتج كل غدة هرموناً واحداً أو أكثر. والهرمونات هي مواد كيميائية طبيعية يتم إنتاجها في خلايا داخل غدة ومن ثم تطلق في الدورة الدموية، حيث تنتقل من خلال مجرى الدم إلى أن تصل إلى الأنسجة أو الجهاز المستهدف. وهناك ترتبط بمستقبلات معينة، لتثير استجابة مثل إنتاج هرمون آخر، أو تغير في الاستقلاب، أو استجابة سلوكية، أو استجابات أخرى، تبعاً للهرمون المعين وهدفه. تنتج بعض الغدد الصماء هرموناً واحداً، في حين تنتج أخرى هرمونات صماء متعددة (الجدول 1). وعلى سبيل المثال، تنتج الغدة جار الدرقية هرموناً معروفاً واحداً (الهرمون الدريقي)، في حين تنتج الغدة النخامية ثمانية هرمونات أو أكثر، بما في ذلك البرولاكتين وهرمون النمو. ويشارك البرولاكتين في إنتاج حليب الثدي، ويتم تصنيعه من الغدة النخامية للنساء اللواتي يرضعن أطفالهن طبيعياً. وعلى النقيض من ذلك، يتم تصنيع هرمون النمو طوال الحياة، حيث أنه هرمون مهم للنمو والنماء في مرحلة الطفولة وبناء العضلات والهيكلي العظمي والحفاظ عليها في سن البلوغ. ومن الملاحظ أيضاً أن



الشكل 1. رسم تخطيطي للغدد الصماء الرئيسية في جسم الإنسان، كما هو موضح في الإناث (يسار) والذكور (يمين).

بعض الغدد الصماء لديها وظائف أخرى غير صماوية. والبنكرياس مثال جيد هنا، فهو ينتج هرمون الإنسولين، الذي يدخل مجرى الدم ويعتبر ضرورياً للتنظيم العادي لمستويات الجلوكوز في الدم، ويصنع الإنزيمات الهضمية التي تذهب مباشرة إلى الجهاز الهضمي وهي ليست جزءاً من الجهاز الصماوي لأنه لا يتم إطلاقها في الدم. إن الأجهزة الصماوية ووظائفها معقدة ومتنوعة، وهذا واضح، مع قيام كل غدة وهرمون بلعب أدوار فريدة من نوعها في مجال صحة ورفاهية البشر.

هذه الأمثلة، إلى جانب المعلومات الإضافية المقدمة في الجدول رقم 1، نقطة حاسمة عن كل الغدد الصماء: أنها ضرورية للغاية لصحة الإنسان. فالغدد الصماء والهرمونات التي تنتجها تمكّن الجسم من التكيف مع التغير البيئي. فهي تسمح بحدوث التعديلات الاستقلابية استجابة لمطالب غذائية مختلفة (مثل الجوع والمخمصة، والسمنة، إلخ)؛ كما أنها ذات أهمية حاسمة في الوظيفة الإنجابية. وضرورية للنماء الطبيعي للجسم والدماغ. وبالتالي، فإن الجهاز الصماوي، ككل، هو أحد وسائط الجسم الرئيسية مع البيئة، والذي يسمح بنماء الجسم ونموه، إضافة إلى تكيف العمليات الجسدية والصحية والحفاظ عليها.

بسبب الدور الحاسم والحساس للجهاز الصماوي في الكثير من الوظائف البيولوجية والفيزيولوجية الهامة، فإنه يمكن للاعتلالات في أي جزء من هذا النظام أن تؤدي إلى المرض أو حتى الموت. على سبيل المثال، إن مرض السكري يعانون من قصور في إفراز و/ أو فعل الإنسولين، ويموت المصابون بالنوع الأول من الداء السكري في عدم وجود بديل للإنسولين. الألدوستيرون هو أيضاً هرمون حساس وحاسم بالنسبة للحياة، إذ يمكن لأضرار الغدة الكظرية التي تؤثر على وظيفة الألدوستيرون أن تكون مهددة للحياة. وفي كثير من الأحيان، يؤدي نقص أو الإفراط في إفراز الهرمونات مثل الهرمون الدرقي إلى اضطرابات استقلابية والعديد من التغيرات الجسدية والعصبية، بسبب دور الهرمون الدرقي الرئيسي في الاستقلاب الخلوي اليومي وفي الوظائف الدماغية. وتشمل الاعتلالات الهرمونية الأخرى العقم، واضطرابات النمو، واضطرابات النوم، والعديد من الأمراض المزمنة والحادة الأخرى. وبالتالي، يجب إطلاق الهرمونات الصماوية بالكميات المناسبة، ويمكنها تعديل إطلاق الهرمون استجابة للبيئة المتغيرة، لتمكين البشر من عيش حياة صحية وامتلاك غدد صماء سليمة.

ii. ما هي المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وكيف يتم استخدامها، وأين توجد؟

تم مؤخراً تعريف المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) من قبل جمعية الغدد الصماء (endocrine.org)، وهي أكبر مجموعة دولية من العلماء والأطباء والممارسين العاملين في مجال الغدد الصماء، على النحو التالي: "مادة كيميائية خارجية [غير طبيعية]، أو مزيج من المواد الكيميائية، التي تتداخل مع أي جانب من جوانب عمل هرمون ما" (5). هناك أكثر من 85,000 مادة كيميائية مصنّعة، والتي قد يكون الآلاف منها من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. كما أن هناك قائمة قصيرة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء التمثيلية وتطبيقاتها في الجدول رقم 2، بالإضافة إلى العشرات من العمليات والمنتجات الأخرى التي تشمل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وهي أكثر من أن تحصى كي تدرج في هذا الجدول.

الجدول 1. الغدد الصماء الرئيسية

التأثير/ التأثيرات العامة	الهرمون/ الهرمونات الرئيسية التي تفرزها الغدة	الموقع في الجسم	الغدة الصماء
1. النمو 2. الاستقلاب 3. الكَرْب والاستجابات المناعية 4 و 5. التناسل في كل من الذكور والإناث 6. إنتاج الحليب 7. إفراز الحليب أثناء الرضاعة، وتقلص الرحم أثناء الولادة. 8. توازن الكهارل وضغط الدم.	1. هرمون النمو 2. TSH (الهرمون المنبِّه للغدة الدرقية) 3. ACTH (الهرمون الموجه لقشر الكظر 4. LH (الهرمون الملوتن) 5. FSH (الهرمون المنبِّه للجريبات) 6. البرولاكتين 7. الأوكسيتوسين 8. الفاسوبريسين	تحت الدماغ تماماً وفوق سقف الفم	الغدة النخامية
التنظيم البيولوجي للنوم، واليقظة والنشاط على مدار 24 ساعة	الميلاتونين	إلى جانب قاعدة الدماغ	الغدة الصنوبرية
1. الاستقلاب 2. توازن الكالسيوم.	الهرمونات الدرقية. الكالسيتونين	على جانبي أسفل الحنجرة	الغدة الدرقية
	هرمون جار الدرقية	متاخمة للغدة الدرقية	الغدة جار الدرقية
1. النمو 2. الاستقلاب 3. الكَرْب والاستجابات المناعية 4. التناسل 5. الرضاعة (الدوبامين هو الهرمون المثبط للبرولاكتين).	1. GHRH (الهرمون المُطلق لهرمون النمو) 2. TRH (الهرمون المُطلق لموجّهة الدرقية) 3. CRH (الهرمون المطلق لموجّهة القشرة) 4. GnRH (الهرمون المطلق لموجّهة الغدد التناسلية) 5. الدوبامين	قاعدة الدماغ	الوطاء
1 و 2. تنظيم نسبة السكر في الدم وتنظيم المغذيات الأخرى.	1. الأنسولين 2. الغلوكاغون	البطن	البنكرياس
1. الكَرْب والاستجابات المناعية 2. ضغط الدم وتوازن الماء 3. نمو العضلات والعظام.	1. القشرانيات السكرية (الكورتيزول) 2. القشرانيات المعدنية (الألدوستيرون) 3. الستيرويدات الجنسية (DHEA وغيرها)	فوق الكلية	الغدة الكظرية
الإنباج عند الإناث	المنشطات الجنسية، وخاصة الإستروجين والبروجسترون	البطن	المبيضان (الإناث)

يرتبط عدد الهرمونات في العمود الثالث، "الهرمون/ الهرمونات الرئيسية التي تفرزها الغدة"، على الأعداد في العمود الرابع "التأثيرات العامة"، والذي يصف وظيفة هذه الهرمونات.

الجدول 2. بعض المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء واستخداماتها

الفئة/ الاستخدام	الصماء
المبيدات الحشرية	DDT، الكلوربيريفوس، والأترازين D-42 غليفوسفات
منتجات الأطفال	الرصاص، والفثالات، والكادميوم
المواد الملامسة للأغذية	ثنائي الفينول A (BPA)، والفثالات، والفينول
الإلكترونيات ومواد البناء	مثبطات اللهب المُبرَّومة، وثنائي الفينيل المتعدد الكَلَوَّرَة (sBCP)
منتجات العناية الشخصية، والأنايب الطبية	الفثالات
مضادات الجراثيم	التريكلوسان
المنسوجات والملابس	مشتقات البيرفلور الكيماوية slacimehcorouflreP

الاختصارات: PCBs: polychlorinated biphenyls; DDT: dichlorodiphenyltrichloroethane; BPA: bisphenol A; 2,4-D: 2,4-dichlorophenoxyacetic acid

يتلامس الناس والحيوانات مع المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بواسطة مجموعة متنوعة من الطرق (الجدول 3)، بما في ذلك تناول الغذاء والماء، وعبر الجلد، الاستنشاق، وعن طريق الانتقال من الأم إلى الجنين (عبر المشيمة) أو من الأم إلى الرضيع (عبر الرضاعة) إذا كان لدى المرأة بعض المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في جسدها.

أين توجد المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs)؟



المبيدات الحشرية



منتجات الأطفال



المواد الملامسة للأغذية



الإلكترونيات ومواد البناء

الجدول 3. أمثلة عن طرق التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في البشر

كيف نتعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء	من أين تأتي المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء	أمثلة على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء
التناول عن طريق الفم للطعام أو المياه الملوثة	النفايات الصناعية أو المبيدات الملوثة للتربة أو المياه الجوفية	ثنائي الفينيل المتعدد الكَثُورَة (PCBs)، والديوكسينات، المركبات المشبعة بالفلور، وال DDT
التناول عن طريق الفم للطعام أو المياه الملوثة	تسرب المواد الكيميائية من حاويات المواد الغذائية أو المشروبات؛ بقايا المبيدات في الأغذية أو المشروبات	مبثبات اللهب المُبرَّومة (BFRs)
التماس مع الجلد و/ أو الاستنشاق	الأثاث المنزلي المعالج بمبثبات اللهب المبيدات المستخدمة في الزراعة والمنازل، أو مكافحة ناقلات الأمراض العامة	ال DDT، الكلوربيريفوس، الفينكلوزولين، البيريثرويد
عن طريق الوريد	الأنياب الوريدية	الفنالات
التطبيق على الجلد	بعض مستحضرات التجميل ومنتجات العناية الشخصية، ومضادات البكتيريا، وواقيات الشمس، والأدوية	الفنالات، التريكلوسان، البارابين، المواد المقاومة للحشرات
الانتقال البيولوجي من المشيمة	عبء أجساد الأمهات بسبب التعرض السابق / الحالي	يمكن للعديد من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء عبور المشيمة
الانتقال البيولوجي من حليب الأم	عبء أجساد الأمهات بسبب التعرض السابق / الحالي	تم اكتشاف وجود العديد من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في الحليب

لفهم كيفية تشويش المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء على الجهاز الصماوي، من الضروري امتلاك فهم أساسي لكيفية عمل الهرمونات الطبيعية في الجسم. فالتركيب الكيميائي والشكل الثلاثي الأبعاد لكل من الهرمونات الصماوية فريدان من نوعهما. كما إن كل هرمون بدوره لديه مستقبلٍ مناظر (أو مستقبلات) متموضعة على الخلايا المستهدفة. ويكون شكل المستقبل مكملاً لهرمونه، على غرار الطريقة التي يكون فيها أحد المفاتيح (هرمون) خاص بقفل محدد (مستقبل). يتم تحديد استجابة نسيج معين أو عضو ما لهرمون من خلال وجود مستقبلات على الخلايا المستهدفة وتنشيط المستقبلات بواسطة هرمون رابط. تعتمد قدرة الهرمون على تفعيل مستقبلاته على عدة عوامل، بما في ذلك مقدار الهرمون الذي يتم تصنيعه وإطلاقه من الغدة الصماء، وكيفية نقله عبر الدورة الدموية، ومدى وصوله إلى العضو المستهدف، ومدى قدرته وملءته ومتى يكون بوسع الهرمون تفعيل مستقبلاته. تعتبر هذه الخصائص أساسية للإشارات الهرمونية العادية. يمكن للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أن تتداخل مع أي- وفي كل- خطوة من هذه الخطوات.

غالباً ما تشوش المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء على الغدد الصماء عن طريق محاكاة هرمون طبيعي أو تثبيطه. ففي حالة محاكاة الهرمون، يمكن للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء "خداع" المستقبلات الهرمونية

وجعلها تظن أن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء هي هرمونات، وهذه يمكنها تفعيل المستقبلات بطريقة غير مناسبة وتحفز العمليات التي لا تنشط عادة إلا بفعل هرمون طبيعي. وفي حالة مثبطات الهرمون، يمكن لإحدى المواد EDCs ربط نفسها بمستقبلات هرمونية، ولكن في هذه الحالة، يتم تثبيط المستقبلات ولا يمكن تفعيلها، حتى لو كان الهرمون الطبيعي موجوداً.

وأفضل مثال معروف على ذلك هو اضطراب هرمونات الإستروجين في الغدد الصماء، والتي تعمل على مستقبلات الإستروجين في الجسم (ERS). يمتلك كل من الذكور والإناث، مستقبلات للإستروجين (ERS) توجد في العديد من الخلايا في الدماغ، والعظام، وأنسجة الأوعية الدموية، والأنسجة التناسلية. وفي حين يمكن فهم الإستروجين بطريقة أفضل لدوره في الإنجاب لدى الإناث، فإنه هرمون مهم لتناسل الذكور، ويشارك أيضاً في الوظائف العصبية، وغو العظام والحفاظ عليها، ووظائف القلب والأوعية الدموية، والعديد من الوظائف الأخرى. إن الإستروجين الطبيعي يمارس هذه الأعمال، بعد إطلاقه من الغدد التناسلية (المبيضين في الإناث أو الخصيتين في الذكور)، عن طريق الارتباط بمستقبلات الإستروجين (ERS) في الأنسجة المستهدفة.

ليست مستقبلات الإستروجين هي المستقبلات الوحيدة التي تتعرض للهجوم بهذه الطريقة من قبل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، ورغم أنها الأفضل من حيث الدراسة. فمستقبلات الأندروجينات (التستوستيرون)، والبروجسترون، والهرمونات الدرقية، وغيرها الكثير، يتم تثبيطها بواسطة المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. وبالإضافة إلى ذلك، ولأن المواد EDCs ليست هرمونات طبيعية، فقد يكون لواحدة منها القدرة على التأثير على عدة مسارات للإشارات الهرمونية. وبالتالي، فمن المرجح تماماً أن يكون بإمكان أحد أنواع المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء إحداث خلل واحد، أو اثنين، أو ثلاثة، أو أكثر في وظائف الغدد الصماء، مع عواقب واسعة النطاق على العمليات البيولوجية التي تتحكم فيها تلك الغدد الصماء المعرضة للهجوم.

3. تأثيرات المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد

الصماء

1. نظرة تاريخية على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

منذ عام 1940، كانت هناك زيادة هائلة في عدد ووفرة المواد الكيميائية المصنّعة، والبعض منها قد تم إطلاقه (بقصد أو بدون قصد) في البيئة. هذه الثورة الكيميائية قد غيرت بصورة لا رجعة فيها النظم البيئية بطريقة لها آثار شديدة على الحياة البرية وصحة الإنسان. وكان كتاب راشيل كارسون "الربيع الصامت"، الذي نشر في عام 1962، التحذير العلني الأول حول التلوث البيئي، وبخاصة مبيدات الـ DDT، التي قد تكون مسؤولة عن تناقص أعداد الطيور بسبب العقم الناتج عن هذه المبيدات، والمواد الكيميائية السامة الأخرى.

وعلى أية حال، وعمّا إذا كان التعرض للمواد الكيميائية يُسبب السمية للبشر فإن ذلك لم يكن واضحاً، باستثناء التلوث أو التسربات الكيميائية الكبيرة. وبالإضافة إلى ذلك، وبرغم أنه من المقبول تماماً الآن القول بأن بعض المواد الكيميائية والمستحضرات الصيدلانية يمكن أن تعبر المشيمة، فإنه كان يُعتقد قبل خمسين عاماً أن المشيمة تعمل بمثابة حاجز، أي أنها تحمي الجنين من أي تعرض. إلا أن حدثين سريريين مؤسفين حوّلا وأبطلا في نهاية المطاف هذا المنظور. كان الحدث الأول هو إدراك أن النساء الحوامل اللواتي أعطين عقار "الثاليدومايد" (thalidomide) للتخفيف من الغثيان خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل أنجبن في بعض الأحيان أطفالاً يعانون من تشوهات شديدة. لقد تعرّض الجنين للأدوية المعطاة للأم، وهذا واضح. أما الاكتشاف - الاختراق الثاني فكان ثنائي إيثيل ستيلبوستيرول (DES)، (diethylstilbestrol)، الذي كان يُعطى للنساء الحوامل لتفادي الإجهاض. يشبه لعقار DES في خواصه هرمونات الإستروجين الطبيعية، وفي كثير من الأحيان كانت لدى الفتيات اللواتي تعرضن لعقار DES في الرحم تشوهات في الجهاز التناسلي وأصيب بعضهن ببعض السرطانات الإنجابية النادرة في مرحلة المراهقة، والتي عادة ما تشاهد لدى النساء بعد الإياس فقط (6). وبسبب فترة الكمون الطويلة بين التعرض (الجنين) والمرض (المراهقة)، لم تكن الصلة بعقار DES واضحة في البداية. وعلى أية حال، فقد أثبتت الأبحاث التجريبية على الفئران التي تعرضت لعقار DES كأجنة حدوث اضطرابات إنجابية في التناسل أيضاً عندما نضجت وبلغت مرحلة البلوغ. تم ربط هذه العلاقة بين السبب والنتيجة بين لعقار DES وتشوهات الجهاز التناسلي والسرطان في وقت لاحق من الحياة لدى الفتيات ببعضها البعض مع آثار عقار DES التجريبية في الفئران، ومن هنا ولد حقل اضطرابات الغدد الصماء.

وفي الوقت نفسه، أظهرت التماسيح الأمريكية البرية في فلوريدا التي تعرضت للديكوفول (dicofol)، وهو مبيد للأفات مكون من الكلور العضوي المرتبط كيميائياً بالـ DDT، تشوهات تناسلية وإنجابية. كما أن اكتشاف ضفادع مشوهة في ولاية مينيسوتا الأمريكية من قبل تلاميذ مدرسة كانوا في رحلة ميدانية إلى منطقة طبيعة ألقى مزيداً من الضوء على مشكلة التلوث المزمّنة من خلال الصرف الزراعي. وقد تم التأكيد، منذ ذلك الحين، على العديد من أمثلة الارتباطات الأخرى بين هذه والمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء الأخرى في الحياة البرية في كل فئة (7).

ليس مستغرباً أن يثبت تأثير التلوث الكيميائي للبيئة على البشر وسيتم تقديم المزيد من النقاش حول هذا الأمر أذناه. لكن أكبر دليل مباشر على السبب والنتيجة جاء من عدة كوارث واسعة النطاق كان البشر قد تعرضوا فيها لكميات متفاوتة من المواد الكيميائية، بما في ذلك مستويات عالية، كانت ذات سمية حادة، ومستويات منخفضة، ثبت الآن أنها تسبب آثاراً مزمنة وخفية أكثر وأطول أمداً. أحد الأمثلة على ذلك هو انفجار مصنع للكيمياويات في سيفيزو، إيطاليا، والذي تعرض من جرائه السكان إلى مستويات عالية من الديوكسين. أما أكثر الأمثلة المأساوية عن التعرض فتشمل



عندما يتم اختبار البشر لوجود المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) في الدم، والدهون، والبول، والأنسجة الأخرى، فإن النتائج تثبت باستمرار وجود مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لدى جميع الأفراد في جميع أنحاء العالم

يوشو Yusho في اليابان (ثنائيات الفينيل المتعددة الكلورة)، وفي يو تشنغ في تايوان (ثنائيات البنزو فيورانات المتعددة الكلورة) حيث تسبب زيت الطهي الملوث في حدوث تسمم جماعي. ومما أثار القلق مؤخرًا تسمم تلاميذ المدارس في الهند في يوليو/ تموز 2013 بواسطة زيت ملوث من خلال مبيدات مونوكروتوفس العضوية الفوسفاتية، والذي أسفر عن 23 حالة وفاة. ولا يزال ينبغي النظر في آثار الاختلالات الصموية على المدى الطويل لمادة المونوكروتوفوس، ورغم وجود أدلة على وجود إيداق (estrogenicity) من الدراسات التي أجريت على الفئران والأسماك (9.8). أما الطريقة الشائعة للتعرض البشري فتتمثل في الزراعة مع الرش الموسمي المعتاد للمحاصيل بالمبيدات الحشرية. يمكن لهذه الممارسة المتبعة أن تخلق عبئاً جسدياً يؤثر على العمال المعرضين، وعلى سكان المناطق المجاورة، بالإضافة إلى مستهلكي المواد الغذائية، وحتى الأجيال المستقبلية، كما هو موضح أدناه.

ii. التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بالنسبة للفرء والأجيال المقبلة

يكون التعرض للمواد الكيميائية البيئية مدى الحياة. فالحيوانات والبشر الذين يعيشون في بيئات ملوثة يحملون أعباء أجسامهم الشخصية- أي كمية المواد الكيميائية التي تحتويها أنسجة الفرد- من التعرض المباشر المتراكم طوال حياتهم. يكون بعض هذه المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مستمرا ومتراكما بيولوجياً (أي تتراكم على مر الزمن في أنسجة الجسم). فعندما يتم اختبار البشر لوجود المواد EDCs في الدم، أو الدهون، أو البول، أو الأنسجة الأخرى، فإن النتائج تثبت باستمرار وجود مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لدى جميع الأفراد في جميع أنحاء العالم. تعكس هذه القياسات التماس مع المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء من خلال الغذاء والماء والامتصاص عبر الجلد، ومن الغلاف الجوي. تمثل الدهون خزانات ذات أهمية خاصة بالنسبة للمواد الكيميائية

المسببة لاختلال الغدد الصماء، حيث تميل مكونات هذه المواد الكيميائية لجعلها دهوناً قابلة للذوبان. وبالإضافة إلى ذلك، لا تعكس معايير أعباء الجسم من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء التماس الحالي مع المواد EDCs فقط؛ لكنها تشمل أيضاً التعرض الماضي، وأحياناً منذ عقود، إلى المواد الكيميائية الثابتة مثل ثنائيات الفينيل المتعددة الكلور وغيرها. أما بما يتعدى حياة الفرد الخاصة من التعرض، فهناك موروث من التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء من قبل أجداده/أجدادها. وعلى سبيل المثال، فخلال فترة الحمل، قد تعبر بعض المواد الكيميائية المخزنة في الدهون في جسم المرأة إلى المشيمة وتؤثر على الجنين النامي في رحمها. وهناك بعض المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء التي يتم اكتشافها في حليب الثدي، والتي يمكن أن تنتقل إلى الطفل الرضيع. وبالإضافة إلى ذلك، هناك الآن أدلة على أن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تحرض تغيرات في الخلايا الإنشائية- وهي سلالات خلايا النطاف والبويضات- مما يجعل آثارها الموروثة غير محدودة فقط بأطفالهم، وإنما تمتد لتصل أيضاً للأحفاد، وأبناء الأحفاد، وأبناؤهم. وبعبارة أخرى، يمكن للأطفال أن يرثوا الآثار السلبية الناجمة عن التعرض من أسلافهم. وهذا أمر بالغ الأهمية، لأنه يؤكد على نقطة هي أن إدخال مادة كيميائية في البيئة، إذا كانت تؤثر على الخلايا الإنشائية، سيؤدي إلى توريثها لفترة طويلة بعد إزالة المادة الكيميائية أو تفككها.

iii. المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وأمراض الغدد الصماء

تشير التقديرات إلى أن هناك، على المستوى العالمي، ما يزيد عن 24% من الأمراض والاضطرابات التي تصيب الإنسان والتي تعزى إلى عوامل بيئية (10)، وأن البيئة تلعب دوراً في 80% من الأمراض الأشد فتكاً، بما في ذلك السرطان وأمراض الجهاز التنفسي وأمراض القلب والأوعية الدموية (11). ولأن اضطراب الجهاز الصماوي هو أمر أساسي بالنسبة لأكثر هذه الأمراض انتشاراً، فقد تكون المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المساهم الرئيسي فيها. وقد ارتفعت اضطرابات الأطفال المرتبطة بالغدد الصماء، بما في ذلك المشاكل الإنجابية لدى الذكور (الخصيتين، والمبال التحتاني، و سرطان الخصية)، والبلوغ المبكر للإناث، والابيضاض، وسرطان الدماغ، والاضطرابات السلوكية العصبية، سريعاً خلال السنوات العشرين الماضية. وقد ازداد انتشار إعاقات النمو لدى الأطفال الأمريكيين من 12.84% إلى 15.04% ما بين عامي 1997 و2008 (12).

وارتفع معدل الولادة المبكرة في الولايات المتحدة والمملكة المتحدة والدول الاسكندنافية بأكثر من 30% منذ عام 1981، وهي نتيجة مرتبطة بزيادة معدلات الاضطرابات العصبية، وأمراض الجهاز التنفسي، ووفيات الأطفال، وكذلك السمنة، والداء السكري من النوع الثاني، وأمراض القلب والأوعية الدموية في مرحلة البلوغ. وأسفرت البيانات المستقاة من الدراسات المستندة إلى الخلايا البشرية والحيوانية، عن أدلة كثيرة تربط التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بهذه الاختلالات و باضطرابات صحية أخرى لدى البشر.

إن تزايد معدلات أمراض الغدد الصماء يتوازى مع زيادة إنتاج المواد الكيميائية المصنعة. فقد تزايد الإنتاج العالمي من البلاستيك من 50 مليون طن في منتصف السبعينيات إلى ما يقرب من 300 مليون طن اليوم. هناك اتجاهات مماثلة تحسب على مصادر كيميائية أخرى بما في ذلك المبيدات، ومثبطات الحريق، والمذيبات، والمود السطحية (المعدّة للاستعمال الخارجي). وقد زادت مبيعات صناعة الكيماويات العالمية بشكل حاد من 171 مليار دولار أمريكي في عام 1970 إلى أكثر من 4 تريليون دولار في عام 2013 (13). هذه وغيرها من المواد الكيميائية مثل الكلور، وثنائي الفينول A (BPA)، والفثالات، يمكن اكتشافها في مصل الدم البشري، والدهون، ودم الحبل السري (14-16).

وفي حين أن الارتباط بين زيادة تعرض البشر للمواد الكيميائية وزيادة معدلات المرض يعتبر موحياً، فإنه لا يوجد "إثبات" يربط بين الاثنين. وعلى أية حال، فقد قدمت بيانات مستقاة من دراسات خلوية، ودراسات أجريت على الحيوانات، وكذلك نظم تجريبية أخرى على مدى العقود القليلة الماضية عدداً وافراً من الأدلة التي تدعم هذا الرابط المباشر. فإثبات أن مادة كيميائية تساهم في الأمراض التي تصيب البشر يتطلب تعريض مجموعة من البشر لتلك المادة، ومن ثم مراقبة

الاضطرابات الناجمة عن ذلك. وبرغم أن ذلك النوع من الاختبارات يتم لأجل صنع الأدوية، فإنه سيكون من غير الأخلاقي والمستحيل أيضاً اختبار تأثير المواد السامة على البشر. ولذلك، فإن الاستنتاجات المتعلقة بالآثار الصحية المتعلقة بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يجب أن تتم باستخدام بيانات مستقاة من الدراسات الوبائية، التي يمكن أن تكشف فقط عن الارتباطات، وتكوين استنتاجات حول المخاطر المتعلقة بالبشر بناء على البيانات التجريبية التي يتم الحصول عليها من النماذج الحيوانية أو تلك الغلوية. ومن التحديات الأخرى التي يتعرض لها البشر مزيج معقد من المواد الكيميائية خلال مراحل العمر، مما يجعل من الصعب تحديد ما إذا كانت الآثار الصحية ناتجة عن التعرض لبعض المواد الكيميائية ذات الإشكالية أو لمزيج جماعي من المواد الكيميائية. وهكذا، فرغم الاعتراف بأن التعرض للعوامل البيئية يساهم في الاضطرابات الصماوية، فإن العثور على "دليل دامغ" يربط بين أية مادة محددة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء بأي مرض معين هو أمر صعب.

يوازي النقاش الحالي حول المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، في نواح كثيرة، النقاش الطويل والمثير للجدل المحيط بمخاطر التدخين. فقد ظهر، لأول مرة، أن دخان التبغ يسبب سرطان الرئة في عام 1950. لكن النقاش احتدم لعقود حول هذا الارتباط وكيفية تنظيم التبغ، مع شهادة المديرين التنفيذيين لأكبر شركات التبغ المشهورة أمام الكونغرس الأمريكي في عام 1994 وقولهم بأن الأدلة التي تظهر أن تدخين السجائر يسبب أمراضاً كالسرطان وأمراض القلب ليست حاسمة.

ارتفع معدل الولادة المبكرة في الولايات المتحدة والمملكة المتحدة والدول الاسكندنافية بأكثر من 30% منذ عام 1981، وهي نتيجة مرتبطة بزيادة معدلات الاضطرابات العصبية، وأمراض الجهاز التنفسي، ووفيات الأطفال، وكذلك السمنة، والداء السكري من النوع الثاني، وأمراض القلب والأوعية الدموية في مرحلة البلوغ.

أما اليوم، فلا يزال التدخين أكبر مسبب لمرض السرطان في العالم ويقتل شخص واحد كل 15 دقيقة (17). وبالنسبة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، فإن البيانات المتاحة التي تربط بين المواد الكيميائية أو فئة من هذه المواد بمرض مزمن، لا تقل في قوتها واتساع دليها في بعض الحالات، عن الأدلة التي تربط بين التدخين وسرطان الرئة. وهكذا، وبرغم إصرار بعض الجماعات على أن الأدلة غير حاسمة، فإن مجموعة البيانات التي تكشف عن الآثار الصحية المتعلقة بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تكفي لتبرير القلق من تأثير المواد EDCs السلبي على الصحة العامة.

الاضطرابات العصبية والسلوكية

أعرب العديد من وكالات الصحة العامة بما في ذلك منظمة الصحة العالمية، ومنظمة الأمم المتحدة، وبرنامج علم السموم الوطني في الولايات المتحدة عن القلق من الآثار المترتبة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء على الدماغ والسلوك (18،19). فالاضطرابات العصبية والنفسية لدى الأطفال تتزايد وتنتشر، مع وجود طفل واحد من أصل 6 أطفال في الولايات المتحدة يتم تشخيصهم الآن باصابتهم باضطراب واحد على الأقل (12). وتشمل هذه الاضطرابات قصور الانتباه وفرط الحركة (ADHD)، واضطراب طيف التوحد (ASD)، وكذلك الاكتئاب واضطرابات المزاج الأخرى، وصعوبات التعلم، وقصور الوظائف التنفيذية، والاضطرابات السلوكية.

بصفتها فئة، لدى ثنائي الفينيل المتعدد الكلورة أقوى وأطول الارتباطات المعروفة بالاضطرابات العصبية. ففي البشر، هناك دليل على ضعف النمو العصبي (20،21)، وانخفاض معدل الذكاء، ومشاكل في الانتباه، والذاكرة، والمهارات الحركية الدقيقة مثل الكتابة. وقد أجريت بعض هذه الدراسات في المجتمعات التي تعيش بالقرب من القطب الشمالي،

وهو مكان كان يعتقد لفترة طويلة أنه بدائي بكر ولكنه معروف الآن بالتركيز البيولوجي لثنائي الفينيل المتعدد الكلورة والملوثات الأخرى إلى حدود بعض أعلى المستويات في العالم (22). إن بعض مستقبلات PCB تغير نشاط الغدة الدرقية، الأمر المعروف منذ فترة طويلة من حيث زيادة خطر ضعف النماء العصبي. وبالمثل، ترتبط تأثيرات ثنائيات الفينيل المتعددة الكلورة (PBDEs) بنخفاض معدل الذكاء، ومشكلات القصور المعرفي الأخرى (23)، إذ يؤثر البروم على نشاط الناقلات العصبية، وتنظيم المشابك العصبية، وبقاء العصبونات مما يشير إلى أن تأثيرها ليس على نماء الدماغ فحسب، بل

تشمل الاضطرابات العصبية-النفسية في مرحلة الطفولة الإصابة بالاكتئاب، واضطرابات المزاج وصعوبات التعلم، وقصور الوظائف التنفيذية، والاضطرابات السلوكية.

أيضا على شيخوخة الدماغ.

وقد تم الإبلاغ عن وجود روابط بين التعرض لمبيدات الآفات والاضطرابات العصبية مثل مرض باركنسون (24) ومع السلوكيات الاكتئابية (25). أما مشبطات الالتهاب المُترومة، والمركبات المشبعة بالفلور، والمبيدات الحشرية (الفسفات العضوي مثل الكلوربيريفوس ومركبات الكلور العضوية) فترتبط بالاضطرابات ADHD، و ASD، وصعوبات التعلم ذات الصلة (26)، لكن الأدلة على ذلك لا تزال غير حاسمة. وتُظهر البيانات المستقاة من حيوانات التجارب وجود العديد من التغيرات العصبية الناجمة عن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، بما في ذلك نماء الخلايا العصبية، وخصائص تنظيم المشابك العصبية، وتركيب النواقل العصبية وإفرازها، والآثار التنظيمية البنيوية على نماء الدماغ. وبالتزامن مع الأدبيات المتزايدة حول التأثيرات السلوكية للتعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وخصوصا خلال النمو، تؤكد هذه الدراسات على الدماغ كهدف عرضة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (27).

السمنة واضطراب الاستقلاب وما يتصل بهما من اضطرابات

تتزايد معدلات السمنة بسرعة على الصعيد العالمي. وفي حين أن عوامل نمط الحياة مثل النظام الغذائي ومستوى النشاط تُعد أمورا رئيسية مساهمة في ذلك بشكل واضح، فإن تراكم الأدلة يشير إلى وجود عوامل أخرى، بما في ذلك التعرض للمواد الكيميائية، يمكن أن تلعب دوراً في ذلك أيضاً. فالمواد الكيميائية المشار إليها باسم "مولدات السمنة" يعتقد بأنها تعزز زيادة الوزن عن طريق تغيير أو إعادة برمجة أجزاء رئيسية من الجهاز الصماوي التي تنظم عملية الاستقلاب، وتوازن الطاقة، والشهية، مما يؤدي إلى البدانة ونتائجها السلبية ذات الصلة بالصحة (28-31).

وتُظهر الأبحاث التي أجريت على الحيوانات المخبرية أن التعرض النمائي مؤثر بشكل خاص في جعل الفرد مهميئاً لزيادة الوزن والنتائج الصحية السلبية اللاحقة ذات الصلة، بما في ذلك الداء السكري من النوع الثاني، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وتغيير استقلاب الدهون، وتغير الحساسية للغلوكوز (32-34).

إن معظم ما تمت دراسته جيداً عن المواد sCDE المولدة للسمنة حتى الآن هو ثلاثي بوتيل القصدير (TBT) (tributyltin) وثلاثي فينيل القصدير (TPT triphenyltin) (30) وغيرهما من المواد الكيميائية التي تعمل من خلال مستقبلات هرمون يسمى PPAR γ (34). إن لاختلال وظيفة الهرمون الدرقي آلية أخرى يمكن من خلالها للكيمواويات المولدة للسمنة أن تعمل، نظراً لدور الغدة الدرقية المهم في الحفاظ الطبيعي على عملية الاستقلاب. إن بعض تأثيرات ثنائيات الفينيل المتعددة الكلورة (PCBs) والمواد PBDEs قد تتواسط عبر محور الغدة الدرقية (35،36). وقد بينت مشبطات الالتهاب المُترومة، مثل فايرماستر 550، تغيراً في مستويات الهرمون الدرقي في إناث الجرذان الحوامل

وذرياتها، مع نمو الصغار وإصابتهم بالسمنة، وأمراض القلب، والبلوغ المبكر ومقاومة الإنسولين (37). برغم أن هناك حاجة لتكرار البحث وتوسيع نطاقه، فمن الجدير بالذكر أن فايرماستر 550 هو الآن أحد مثبطات النيران الأكثر استخداماً في الولايات المتحدة؛ فهو ملوث واسع الانتشار للغبار المنزلي، إذ تعرّفت دراسات الرصد البيولوجي على وجود فايرماستر 550 في البول البشري (38). وبرغم أن حقل مولدات السمّة البيئية جديد نسبياً، فإن الفثالات، والمركبات المشبعة بالفلور، وثنائي الفينيل A (BPA)، والديوكسينات، وبعض المبيدات آخذة في الظهور كمولدات محتملة للسمّة، الأمر الذي يستحق المزيد من الدراسة.

الاضطرابات التناسلية

من بين أقوى الارتباطات بين التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء والنتائج السلبية هي تلك المتعلقة بالنمو الإنجابي، ووظائف الأعضاء (الفيزيولوجيا)، والأمراض (الباثولوجيا). إن زيادة معدل الانتشار على مدى السنوات الخمسين الماضية للسرطانات الحساسة للهرمونات (مثل سرطانات الثدي والبروستات)، وتثبيط الخصوبة، والبلوغ المبكر، وعدد النطاف، والتشوهات التناسلية، ونسب الجنس غير المتوازنة (39) تُعزى، جزئياً على الأقل، إلى زيادة المواد الكيميائية وتزايد التعرض لها. إن تزايد معدلات البلوغ المبكر لدى الفتيات، برغم أنه يساهم فيه العديد من العوامل بما في ذلك التغذية والكرب والعرق، فإنه قد يكون بسبب التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء الإستروجيني (40،41). وترتبط هذه المركبات الإستروجينية أيضاً بالأورام الليفية الرحمية، وضعف المبيضين، وانخفاض الخصوبة في البشر وفي النماذج الحيوانية (39،42،43). ويرتبط ثنائي الفينول A (BPA) مع انخفاض جودة البويضات وغيرها من جوانب حيوية وسلامة البويضة لدى المريضات اللواتي يبحثن عن علاج للخصوبة (44،45) - وهي آثار موازية بشكل دقيق لتلك التي ظهرت في النماذج الحيوانية (46). فالنساء الدائريكات تحت سن الأربعين والعمالات في صناعة



يعتقد أن المواد الكيميائية المشار إليها باسم مولدات السمّة "obesogens" تعزّز زيادة الوزن عن طريق تغيير أو إعادة برمجة أجزاء رئيسية من الجهاز الصماوي التي تنظم عملية الاستقلاب، وتوازن الطاقة، والشهية، مما يؤدي إلى البدانة والنتائج الصحية السلبية المرتبطة بها

البلاستيك هن أكثر عرضة للحصول على مساعدة للإخصاب من النساء من نفس الفئة العمرية وغير المعرضات لتلك المواد (47). أما لدى الرجال، فقد انخفضت أعداد النطاف إلى ما يصل إلى 50% على مدى نصف القرن الماضي في بعض المناطق (48, 49). ويرتبط العديد من المواد الكيميائية، وأبرزها الفثالات، بمجموعة متنوعة من الآثار السلبية على الجهاز البولي التناسلي الذكري، بما في ذلك الخصيتين، والمبال التحتاني، وأمراض البروستاتة وسرطان الخصية (50)

السرطان

مثل الأمراض المعقدة الأخرى، فإن معظم أمراض السرطان ناجمة عن التفاعل بين الاستعداد الوراثي والبيئة التي يواجهها الفرد. وهناك عدد قليل نسبياً من السرطانات التي ترتبط بعين واحد، مما يؤكد على الدور الرئيسي الذي تلعبه البيئة. في الواقع، هناك 2 من أصل 3 حالة للسرطان تتعلق بالبيئة بطريقة ما، مما أدى بجمعية السرطان الأمريكية إلى الاستنتاج بأن معظم السرطانات يمكن الوقاية منها مع تغيير نمط الحياة مثل تحسين النظام الغذائي، وزيادة ممارسة التمارين الرياضية، وتقليل التدخين. وترتبط وظائف معينة بارتفاع خطر السرطان، وخاصة تلك ذات الأعباء العالية من التعرض للمواد الكيميائية، بما في ذلك الدهان، ومكافحة الحرائق، والعمل في صناعات الفحم، أو الصلب، أو المطاط، وفي مصانع المنسوجات، والورق، والتعدين.

إن قائمة المواد الكيميائية المعروفة كسبب للسرطان طويلة وتشمل المعادن، وكلوريد الفينيل، والبنزينيندين (المستخدم في الأصباغ)، والمذيبات مثل البنزين، والهيدروكربونات العطرية المتعددة الحلقات (PAHs)، والديوكسينات، والألياف، والغبار (السيليكا والأسبستوس، إلخ)، وبعض المبيدات بما فيها تلك الموجودة على قائمة اتفاقية استوكهولم للملوثات العضوية الثابتة، والعديد من الأدوية بما في ذلك الإستروجين الاصطناعي. إن بعض هذه المواد الكيميائية (إن لم يكن كلها) هي مواد كيميائية مسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs). ونظراً إلى العديد من أنواع السرطان التي تشمل على الهرمونات مثل سرطان البروستاتة والثدي والرحم والأنسجة التناسلية الأخرى، فقد لا يكون من المستغرب الاعتقاد بأن تكون المواد الكيميائية الإستروجينية والأخرى الناشطة هرمونياً مثل ثنائي الفينول A (BPA)، والفثالات، وبعض المبيدات، مساهمة في المخاطر المسرطنة (51, 52).

أما السؤال حول أي من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لها أعظم الأثر، وفي أي فترة من الحياة (قبل الولادة، الطفولة، البلوغ) يساهم التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء إلى حد كبير في معظم مخاطر الإصابة بالسرطان، فلا يزال ينتظر الإجابة. وقد كشفت الدراسات باستخدام نماذج الخلايا ونماذج حيوانية إلى أن التعرض المبكر في الحياة للمواد الكيميائية مثل ثنائي الفينول A (BPA)، والفثالات، والمركبات المشبعة بالفلور، والكلور، وبعض المبيدات يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بالسرطان في وقت لاحق من الحياة (52). بدأت الدراسات الوابئية المستجدة تجد علاقات ارتباطية بين الأوبئة والبشر (53). ويتسم إقامة مثل هذه الروابط مع البشر بصعوبته لأنه يتطلب وجود معلومات عن التعرض الذي قد يكون وقع قبل سنوات أو حتى عقود. وعلى أية حال، فليس هناك شك في أنه بناء على الآثار الخطيرة والواسعة للبيئة على انتشار السرطان، فإن تقليل التعرض للمواد الكيميائية سيكون له أثر إيجابي كبير على مخاطر الإصابة بالسرطان واحتمالات البقاء على قيد الحياة.

الأمراض والاضطرابات الأخرى

تشير الأبحاث التي أجريت على الحيوانات والدراسات الوابئية على البشر إلى أن التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يساهم في إحداث حالات صحية أخرى بما فيها أمراض القلب والأوعية الدموية والداء السكري. وهناك جبهة جديدة في الأبحاث هي الآثار المناعية والتهابية للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. يرتبط الالتهاب بمجموعة واسعة من الأمراض المزمنة بما في ذلك السمنة، والنقائص المعرفية، وأمراض القلب والأوعية الدموية،



بالنظر إلى الكم الذي ينطوي عليه العديد من أنواع السرطان على الهرمونات مثل سرطان البروستاتة والثدي والرحم، والأنسجة التناسلية الأخرى، فقد لا يكون من المستغرب الاعتقاد بأن الإستروجين ومواد كيميائية هرمونية نشطة أخرى، مثل ثنائي الفينول A (BPA)، والفتالات وبعض المبيدات، تساهم في خطر التسبب بالسرطان

واضطرابات الجهاز التنفسي، والسرطان، وحتى التوحد. وغالباً ما يعمل الجهازان المناعي والصماوي معا في التصدي للتحديات البيئية، كما أن التقارب بين مسارات الإشارات قد يكمن وراء بعض الآثار الالتهابية.

الجدول 4. المفاهيم التقليدية في الاختبارات الكيميائية والسبب في كونها غير ملائمة لتحديد النشاط المتنبط للغدد الصماء.

لماذا هذا النهج غير كاف بالنسبة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء.	النهج التقليدي للاختبارات الكيميائية: "الجرعة هي السم".
كل شخص في العالم يحمل الآن جسماً مثقلاً بعبء المواد الكيميائية التي لم تكن موجودة قبل عام 0491. وجار إنتاج وتسريب العديد من هذه المواد إلى البيئة في كل عام. إن اختبار المواد الكيميائية واحدة تلو الأخرى لا يمكنه مواكبة مدى التعرض ولا الأخذ بعين الاعتبار كيفية اختلاط المواد الكيميائية داخل الجسم وتأثيرها على النماء البشري أو الصحة.	اختبارات المواد الكيميائية المنفردة، واحدة في كل مرة
ينظم الجهاز الصماوي، تقريبا، كل جانب من جوانب صحة الإنسان، بدءاً من النماء في الرحم، وصولاً إلى النمو، فالإنجاب، والصحة العامة. ويظهر العلم الحديث أنه حتى كميات ضئيلة للغاية من هذه المواد الكيميائية أو خليط من هذه المواد الكيميائية يؤدي إلى اختلال الجهاز الصماوي، وإلى تدني نسبة الذكاء، واختلال الجهاز التناسلي، والتسبب في مشاكل صحية أخرى. وفي الواقع أنه قد لا يكون هناك مستوى آمن، وخصوصاً عندما يكون لدى الأفراد مئات من هذه المواد الكيميائية في أجسامهم.	مواد كيميائية خاصة مفترضة لديها مستوى "آمن أو مقبول" من التعرض دون حدوث أي تأثير سلبي
تنظم الهرمونات أجهزة الجسم بداية من الرحم ومن ثم في جميع مراحل العمر. إن التجارب التي أجريت على الحيوانات البالغة فقط لا يمكنها اكتشاف تأثير المواد الكيميائية على الجهاز الصماوي طوال دورة الحياة في الجسم.	تركز التجارب على الحيوانات البالغة
المواد الكيميائية التي تسبب اختلال الغدد الصماء لها تأثيرات عديدة تتعدى الموت أو المرض	الجرعات المفترضة التي تقل عن الكميات التي تتسبب في موت حيوانات التجارب أو حدوث مرض مستهدف (عادة السرطان) هي جرعات "آمنة"

4. التطورات الحديثة في علم المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، والحاجة إلى نموذج علمي جديد لتقييم مخاطر المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

هناك اتفاق حاسم، وعلى نطاق واسع، حول المخاطر التي يشكلها دخان السجائر، والرصاص، والمواد المشعة، والكثير من المواد الكيميائية. وقد وفرت عقود من البحوث المخبرية، إلى جانب الأدلة السريرية على الأفراد والمجتمعات الوباية لدى البشر، دليلاً قاطعاً على الروابط الموجودة بين السبب والنتيجة، بين التعرض للمرض أو الوفاة. وفي حالة تقييم وإدارة المواد الكيميائية، فإن القدرة على الربط المباشر بين التعرض وهذه النتيجة السلبية على الصحة، أو الوفاة، يمكن إثباتها في حالات التعرض المعروفة لمستويات عالية من مادة كيميائية معينة. وعلى سبيل المثال، إن الأمثلة الواسعة التي وصفت في وقت سابق بشأن التلوث الصناعي في سيفيزو، وزيت الطبخ (يوشو ويوشينغ)، أدت إلى عيوب خلقية شديدة وإلى الضعف العصبي في الأطفال الذين وضعتن نساء تناولن، أثناء الحمل، زيوتا ملوثة أو تتعرض مباشرة للديوكسين. وبالتالي، فقد كان اختبار السمية التقليدي بالغ الأهمية في تحديد وتوصيف هذه المواد الكيميائية التي تشكل خطراً على البشر والحياة البرية. وعلى أية حال، ولأن معظم الناس يتعرضون لمجموعة متنوعة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، عادة في جرعات منخفضة، وفي شكل مزيج، وفي مراحل الحياة المختلفة، فإن القدرة على الربط المباشر بين مرض في مرحلة البلوغ - على سبيل المثال، الداء السكري من النوع الثاني - وبين التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء خلال الحياة، وخصوصاً خلال فترات النمو الحرجة، هو أمر أكثر صعوبة بكثير. وتصف الأقسام التالية كيف ولماذا تدعو الحاجة إلى طريقة جديدة في التفكير من أجل التوصل إلى فهم صحيح لآثار التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتجليات هذا التعرض على المدى الطويل، من حيث نوعية الحياة الضعيفة المؤذية، والأمراض المزمنة، والسرطانات (الجدول 4). يرد ملخص إضافي موجز لهذه المفاهيم في نهاية هذا القسم (الإطار 2).

i. الحاجة إلى نقلة نوعية للدفع قُدماً بفهمنا العلمي للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

ترافقت الثورة الكيميائية مع تلوث البيئة الذي أدى إلى السرطانات والتسمم بالمعادن الثقيلة، وتلوث الهواء والماء. وهذا بدوره أدى إلى الحاجة لإجراء تجارب لوضع معايير لسلامة الجمهور. وقد أشار، وبنجاح، اختبار السمية للمواد الكيميائية النقية بجرعات متفاوتة إلى بعض المواد الكيميائية الموجودة في البيئة، والتي تسبب سمية واضحة، وأمراض السرطان، والوفاة. واستناداً إلى المعلومات المستقاة من منحنيات الاستجابة للجرعة، بُدلت جهود لتحديد العتبة التي لم يسفر التعرض تحتها عن أية سمية حادة واضحة، واستخدام هذه المعلومات للاستنباط وتحديد مستوى "آمن" للتعرض. نحن نعرف الآن أن هذا النوع من الاختبارات ومجموعة الجرعات المستخدمة في معيار تقييم المخاطر السمية غالباً ما تكون غير دقيقة عند تطبيقها على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (54). إن نهج "العلم القديم" يضع العديد من الافتراضات ويستند إلى بروتوكولات الاختبار التي تعتبر غير واقعية. وعلى سبيل المثال، يتم تنفيذ معظم التجارب المجرأة على الحيوانات البالغة (مثل الفئران) باستخدام التعرض الحاد لمادة كيميائية واحدة. وعلى أية

حال، يتعرض كل إنسان وحيوان إلى مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في مستويات وبتوليفات مختلفة طوال حياتهم. وهكذا، ففي حين أن الطرق التقليدية لعلم السموم قد تكون مفيدة، إلا أنه يجب تجاوزها في التعرف على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتحديد نتائجها.

وعلى مدى العقدين الماضيين، كانت هناك أدلة علمية متنامية تستند إلى البحوث الميدانية التي أجريت على أنواع الحياة البرية والبيانات الوبائية على البشر، والبحوث المخبرية على النماذج الحيوانية، مما وفر نظرة ثاقبة حول الكيفية التي تسبب بها المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تغيرات بيولوجية، وكيف يمكن أن تؤدي إلى المرض. نحن نعرف الآن أن تعرض الفرد المباشر للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يسبب مجموعة من المشاكل في السلوك والغدد الصماء، والاضطرابات العصبية. وهذا يتطلب نقلة نوعية في كيفية إجراء تقييم للمخاطر. وعلى سبيل المثال، فبدلاً من الأسلوب القديم لعلم السموم، والمتمثل في نهج التعرض لمرة واحدة والاستجابة للجرعة باستخدام مركبات نقية، فمن الأهمية بمكان أن تحاكي إجراءات تقييم المخاطر الجديدة، وعن كتب، ما يحدث في الطبيعة. فبدلاً من مُرْكَب واحد، نحن بحاجة إلى معرفة الآثار المترتبة على مزيج من المركبات أو المخاليط. علينا أيضاً أن نعتزف، لأن بعض مراحل الحياة معرضة بشكل خاص للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وخاصة في مرحلة النمو المبكر، بأن اختبار المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لدى البالغين قد لا يؤدي إلى استقراء تعرض الجنين أو الرضيع. وسوف نتوسع في هذه المفاهيم أدناه.

ii. التعرض في مرحلة النمو ونوافذ التعرض

تقوم الهرمونات بتنسيق نمو وبقاء كل فرد، بدءاً من خلية مخصبة واحدة ووصولاً إلى عدة ملايين من الخلايا المتخصصة التي تتكون الدم والعظام والدماغ والأنسجة الأخرى. هذه المواد الكيميائية الداخلية، أولاً من الأم، والمشيمة، ومن وضع الجنين نفسه، تتعمق في تركيبات شديدة الانخفاض، عادة في نطاق جزء لكل تريليون إلى جزء لكل بليون. فالهرمونات تعطي إشارة متى تحتاج الجنينات لأن تكون نشطة ومتى تكون صامتة. وبينما يُبنى هذا الجسم المعقد، يضمن الخليط المتغير للهرمونات الطبيعية النماء الطبيعي؛ إذ يؤدي القليل جداً أو الكثير جداً من هذه الهرمونات إلى الاعتلال والمرض. وقد أثبتت الأبحاث البيولوجية لأكثر من قرن من الزمن أن برمجة وتنظيم العمليات البيولوجية تتطلب وجود هرمونات بكميات معينة في أوقات معينة، والأكثر من ذلك أن كل حاجة من احتياجات الأعضاء والأنسجة تتغير خلال دورة الحياة.

يمثل أوائل العمر، وخاصة لدى الجنين والرضيع، فترة من الضعف، وعند أي اضطراب في العمليات الطبيعية، فقد تتغير، أحياناً بطريقة لا رجعة فيها، بنية و/ أو وظائف الأعضاء (المنظومة الفيزيولوجية). إن "توقيت" إطلاق الهرمون، بالإضافة إلى كميته يمثل أمراً ذا أهمية بالغة في النمو الطبيعي. ومن البديهي إذن أنه بسبب تدخل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مع عمل الهرمون، فإن هذا التعرض للهرمونات خلال فترة النمو الحساسة قد تكون له كل النتائج الفورية فضلاً عن تلك الأكثر بطئاً. إن توقيت التعرض هو المفتاح لفهم الأعضاء والأنسجة التي تأثرت، حيث يحدث نماء الأجزاء المختلفة من الجسم بمعدلات مختلفة. وهكذا، فإن العضو الذي ينمو خلال فترة التعرض الضار يكون تأثره أقرب احتمالاً من العضو الذي أنموه بالفعل.

قد تكون نتائج التعرض أثناء فترات الضعف عبارة عن تشوهات جسدية، أو عيوب وظيفية، أو كليهما. ولنأخذ مجدداً مثال لعقار DES الذي كان يُعطى للنساء الحوامل، والذي تسبب في كثير من الأحيان في حدوث تشوهات بنوية في الجهاز التناسلي للأجنة الإناث، إلى جانب ميل متزايد لسرطان نادر من سرطان المهبل وعنق الرحم في وقت لاحق من الحياة. وهناك جانب آخر حقيقي تماماً ومعقد للغاية من نوافذ مفهوم التعرضية، وهو هو أن نفس التعرض قد تكون له تأثيرات مختلفة اعتماداً على الفترة من النماء التي حدث فيها التعرض. وعلى سبيل المثال، ففي القوارض، يمكن للتعرض في الأشهر الثلاثة الأولى من عمر الجنين للمبيد الحشري كلوربيريفوس، وهو أحد المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد



نحن نعرف الآن أن تعرض الفرد المباشر للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs) يسبب مجموعة من المشكلات السلوكية، ومشاكل الغدد الصماء، والمشاكل العصبية. وهذا يتطلب نقلة نوعية في كيفية إجراء تقييم للمخاطر.

الصماء المعروفة، أن يغير بنية ووظيفة الغدة الدرقية في النسل عندما يصل الجنين إلى مرحلة البلوغ، في حين أن التعرض الثاني للكولوربيريفوس في الأشهر الثلاثة الأولى من عمر الجنين يمكن أن يزيد من مستويات الإنسولين في النسل البالغ.

قد لا تسبب بعض الاضطرابات في مستويات الهرمون تغيرات بنيوية واضحة، ولكنها مع ذلك قد تؤدي إلى تغيرات وظيفية أو إلى المرض أو العجز في وقت لاحق في الحياة. ويشار إلى هذا المفهوم لنوافذ التعرض لأشكال مختلفة باسم "الأساس الجنيني لمرض البالغين (FeBAD)" أو "الأصول التطورية للصحة والمرض (DOHaD)" (الإطار 1). ويحظى هذا المجال بقبول جيد من قبل الباحثين الذين يعتقدون بأن الأطفال هم أكثر عرضة من البالغين للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لأن أجسامهم لا تزال في طور النمو. والأطفال هم أيضاً أكثر عرضة لخطر التعرض من البالغين لعدة أسباب منها ما يلي: (1) إنهم معرضون للعديد من الملوثات التي تذوب في الدهون في حليب الثدي أو في الحليب الصناعي؛ (2) أنهم يضعون أيديهم وأشياء في أفواههم بوتيرة أكبر بكثير مما يفعل البالغون؛ (3) أنهم يعيشون ويلعبون على مقربة من الأرض؛ (4) أن مساحة الجلد لديهم أكبر من البالغين بالنسبة لوزن أجسامهم، مما يسمح بمزيد من امتصاص المواد الكيميائية (55). وبذلك، فإن ضرر التعرض لدى الأطفال ينتج عن الاختلافات في الطرق التي يمكن أن يتعرضوا لها، وبسبب ضعفهم في مرحلة النمو، مع توقعات بعمر أطول مع أفق أطول بكثير للتعرض قبل التجسد والتجلي كمرض. وبالإضافة إلى ذلك، يمتلك هؤلاء فهما محدودا للمخاطر، وهم عاجزون، من ناحية التعقل، عن تجنب التعرض.

في حين ركزت هذه المناقشة على الضعف المعين للمضغة، والجنين، والرضيع، والطفل، فإن كل من مراحل دورة الحياة، من الطفولة إلى المراهقة، ومرحلة البلوغ، والشيوخ، تعتبر حساسة إزاء الهرمونات والمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. ويحتج اختبار السمية التقليدي بمفهوم "الجرعة تصنع السمية" (الجدول 4). وتشير بصرات علمية جديدة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء إلى أن "التوقيت يصنع السمية" عند النظر إلى ضعف الكائن الحي النامي.

iii. العتبات، والجرعات المنخفضة ومفهوم لا جرعة آمنة

أدت الفرضية القائلة بأن لكل مادة كيميائية "تعرض آمن أو مقبول" إلى عقيدة مسلم بها عموماً بأن لدى كل مركب عتبة، وأن التعرض لمستويات أقل من هذه العتبة أمر آمن. ويؤكد نموذج "العلم القديم" الذي يستند إليه هذا الاستنتاج على مؤشر السرطنة/البقاء على قيد الحياة، واختبارات المركبات النقية الواحدة وحدها، ويتجاهل آثار الخليط، ويفترض وجود عتبة للجرعة وبأنه لا يوجد تأثير ضار ملاحظ تحت هذه العتبة (NOAEL). ففي الاختبارات لتحديد عتبة آمنة، يتم إدخال تراكيز مختلفة من مادة كيميائية واحدة. وعادة ما يتم تثبيت السمية في دراسة مزمنة لمدة عامين في القوارض (عادة البالغة) التي تحدد الجرعة والتي يموت بها نصف الحيوانات أو تصاب بالمرض الهدف (عادة ما يكون السرطان). من هذه النقطة تثبت الدراسات أعلى جرعة ليس لها سمية ملحوظة (مرة أخرى، نقطة النهاية هي عادة السرطان أو فشل الأعضاء). وتنقسم هذه الجرعة بدورها بواسطة "عامل أمان" اعتباطي، عادة 100. فبالنسبة للمواد الكيميائية التي لم تتل سوى القليل من الاختبار، فمن الممكن الاستفادة من عامل إضافي من 10 (المؤدي إلى عامل أمان قدره 1000). ويتم استنباط تعريف "آمن" من هذه الدراسات عن الموت والاحتضار برغم الحقيقة بأن آثاراً أخرى أكثر خفاء قد تسببها حتى عند هذه المستويات الدنيا. فمن دون البحث فعلاً عن اضطرابات في نقطة النهاية والتي لا تكون واضحة كالوفاة، فمن غير الممكن معرفة ما إذا كانت مستويات الهرمونات قد تأثرت، وما إذا كان/كيف يمكن تغيير الاستعداد للإصابة بالمرض. وبالنظر إلى أنه قد لا يمكن ملاحظة النتائج المترتبة على بعض اضطرابات الغدد الصماء لمدة أسابيع أو شهور أو سنوات، فإن عدم القدرة على اختبار السمية لقياس هذه النتائج غير الملحوظة يمثل قيوداً خطيراً على هذا النهج لتحديد المخاطر.

بدأ نهج "عتبة التعرض الآمن" يصبح موضع شك وتساؤل في الثمانينيات، عندما بدأ العلماء يفهمون بشكل أفضل كيفية عمل الهرمونات الطبيعية في الجسم، وعلى وجه التحديد كيفية تنظيم تخليق وإفراز الهرمونات الصمامية الموجودة لدينا وكيفية تغيير الجسم خلال مرحلة النمو. (على سبيل المثال، هناك فترات من الحياة قد لا يكون الفرد فيها معرضاً بشكل طبيعي، لهرمون طبيعي معين على الإطلاق، ويكون التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يعمل على مسارات من شأنها خلاف ذلك أن تكون غير فعالة تماماً في تلك المرحلة من الحياة. في هذه الأوقات، وحتى في التراكيز الشديدة الانخفاض، فإن أية مادة EDC خارجية سوف تتجاوز مستويات الهرمون الطبيعية الذاتية في الجسم، والتي هي صفر). وأدى ذلك إلى الدعوة لتطوير نماذج الاستجابة للجرعة على أساس بيولوجي (مقابل الافتراضي) والذي يمكن أن يعكس واقعياً كيفية استجابة الجسم للهرمونات والمواد الكيميائية.

وقد أعاق تطوير عمليات تقييم المخاطر الدقيقة للسلامة تكلفة الاختبارات البيولوجية في الحيوانات. وعلى أية حال، فإن التجربة الأولى والأهم تثبت أنه لا يمكن أن يكون هناك مكان لعتبة المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في التسعينيات. ففي السلحفاة ذات الأذنين الحمراء المنزلقين، فإن درجة الحرارة خلال منتصف الأشهر الثلاثة للنمو هي التي تحدد ما إذا كانت السلحفاة ستطور لتصبح ذكراً أو أنثى، على غرار الكيفية التي يحدد فيها الكروموسوم X و Y الجنس في البشر. مع هذا الاستثناء، (كروموسوم الجنس مقابل درجة الحرارة)، فإن العمليات البيولوجية المتبقية للنماء الجنسي متشابهة بشكل ملحوظ بين السلاحف والبشر، وهذا يجعل من السلحفاة نموذجاً طبيياً بيولوجياً فريداً في تحديد الجنس.

الإطار 1: الأصول التطورية للصحة والمرض (DOHaD)

تستند الأصول التطورية للصحة والمرض، ويشار إليها أيضاً باسم "الأساس الجنيني لأمراض البالغين" (FeBAD)، إلى أدلة علمية تفيد بأن جذور الكثير من الأمراض والاختلالات تحدث في وقت مبكر للغاية من الحياة، وخصوصاً في مرحلة الطفولة، فالجنين، فالرضيع، فالطفل. وعلى سبيل المثال، إن سوء تغذية، أو الإفراط في تغذية المرأة الحامل له تأثير على ميل الجنين إلى الإصابة بالاضطرابات الاستقلابية بما في ذلك السمنة، والداء السكري، وغيرها، في وقت لاحق من الحياة. وتم توسيع هذا البحث منذ ذلك الحين، ليشمل التأثيرات البيئية مثل التدخين والتلوث والكيماويات البيئية. وقد أظهرت أدلة أخرى أن الخلايا الجرثومية النامية- سلائف خلايا النطاف والبويضة للجنين- معرضة تماماً للاختلال حتى من الجرعات المنخفضة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. وفي الآونة الأخيرة، وُجد أن الجهاز العصبي، الذي يبدأ نمؤه في المرحلة المبكرة من الحمل ويستمر كذلك في مرحلة الطفولة، يكون شديد الحساسية إزاء التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. ويبدو أن بعض أنواع السرطان، وخاصة السرطانات التناسلية، لها أصولها المبكرة من الحياة. وفي حين أن أي مظهر من مظاهر المرض أو الاضطرابات قد لا يكون واضحاً عند الولادة، فإنه بعد فترة الكمون هذه تصبح نتائج هذه التعرضات واضحة، غالباً في مرحلة المراهقة، أو في مرحلة البلوغ أو الشيخوخة. وبالتالي، فإن مفهوم الأصول التطورية للصحة والمرض يعد مفهوماً أساسياً لفهم تأثير التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء خلال فترات الضعف هذه.

والأهم من ذلك، هو أن تأثير درجة الحرارة يمكن التغلب عليها من خلال تطبيق الهرمونات (57) أو المواد EDCs (58,56) على المفضة (الجنين). واختبار ما إذا كانت الجرعات المنخفضة من الهرمونات أو المواد EDCs يمكن أن تغير ما إذا كان الفرد سيصبح ذكراً أم أنثى أم لا، تم تعريض 2,400 بيضة من بيض السلاحف للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء والتي تحاكي الإستروجين خلال فترة النمو الرئيسية عندما يتم تحديد الجنس (56). وعلى سبيل المثال، إذا ما تمت إضافة الإستروجين، أو مادة EDC إستروجينية مثل ثنائي الفينيل المتعدد الكلورة (PCB)، إلى البيض الموجود في حضانة بدرجة الحرارة التي تنتج عادة الذكور فقط، فإن كل النسل سيكون من الإناث. فضلاً عن ذلك، فإن هذه الإناث ستكون عقيمة عندما تبلغ. وباستخدام هذا النموذج، تم إجراء تجربة أساسية دلت على أن الجرعات المنخفضة للغاية من الهرمونات أو المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، بالنظر إلى فترات النمو الرئيسية عندما يتم تحديد الجنس، يمكن أن تغير بشكل دائم ما اذا كان الفرد سيصبح ذكراً أم أنثى (56).

ولفهم هذا، تدرك أن الإستروجين هو الهرمون الطبيعي الذي يؤثر على الكائن الحي في تراكيز منخفضة للغاية. ولذلك، فإن أي تعرض إضافي إلى مادة EDC اصطناعية يحاكي تأثير الإستروجين قد يؤدي إلى مستويات تتجاوز افتراضياً عتبة الآثار السلبية في ذلك الكائن الحي. واختبار فرضية السمية التقليدية لمستويات التعرض الآمنة، أجريت دراسة ضخمة شملت أكثر من 2,400 بيضة (57). وأسفرت عن نتيجة هي أن أقل جرعة حتى من الإسترايول الخارجي قد رفعت نسبة الإناث المتوقعة بأكثر من 10% إلى ما بعد التحكم في درجة الحرارة. أما الميزة الأكثر أهمية من هذه الدراسات فهي أنها تمثل أول دليل على أن جرعة العتبة قد لا تكون موجودة عندما تحاكي المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء هرموناً ذاتياً يعمل عن طريق نفس الآلية الذاتية.

تتسم الأبحاث المجراة على السلاحف بأهميتها لسببين اثنين: الأول، أنه يضع حداً للحجة بأنه ليس من الممكن تحديد "العتبة" لأن هذه الدراسات تثبت بما لا يقبل الجدل بأنه لا يوجد عتبة. الثاني، بالإمكان استقراء عمليات النمو البيولوجية في هذا النوع، مباشرة، في جميع الأنواع الأخرى، بما في ذلك البشر. ومنذ العمل المبكر مع السلاحف، كانت

الإطار 2: موجز عن الفجوات الموجودة بين العلم الحديث والسياسات التنظيمية

برغم وجود إجماع على الكيفية التي يعتبر بها التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء ذي صلة بالبشر، فلم يتم حل جميع الخلافات. أما إحدى القضايا فهي تلك التي تدور حول صعوبة فهم الكيفية التي يكون بها التعرض لجرعة شديدة الانخفاض ذا صلة بالعمليات البيولوجية. يتسم هذا المفهوم بكونه أسهل للفهم في سياق النماء. هناك أوقات في الحياة لا يكون فيها هناك أي تعرض، بالمعنى الحرفي للكلمة، لهرمون طبيعي. وبالتالي، فإن أي تعرض حتى لكميات ضئيلة من المواد الفعالة هرمونيا سيغير، بحكم التعريف، الخلايا المستهدفة التي تعتبر حساسة لإزاء الهرمونات. وما أن أصبح باحثو العلوم الأساسية والأطباء ذوي الخبرة في مجال الغدد الصماء منخرطين على نحو متزايد في الأبحاث وممارسات المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، ازدادت الأدلة على آثار الجرعة المنخفضة. ومع ذلك، فلا تزال هناك فجوة بين علم الغدد الصماء والسياسات التنظيمية. ومن المهم أن تقوم القرارات بشأن تنظيم المواد الكيميائية على أساس الفهم العلمي الأكثر حداثة للطريقة التي تتصرف بها الهرمونات، وكيف أن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تعطل هذه الأفعال.

هناك العديد من الدراسات التي تبين أنه حتى الجرعات المنخفضة للغاية من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يمكن أن تغير النتائج البيولوجية، والأهم من ذلك أنه لا يمكن التنبؤ بآثار الجرعات المنخفضة من خلال الآثار الملحوظة عند تناول جرعات عالية (54).

vi. الأمزجة [الخلاط]

في المختبر يكون التشديد على التحكم الصارم في البيئة، بحيث يمكن التلاعب بالعناصر وتقييم نتائج، على سبيل المثال، يجري عمل ما في عمليات الزرع المتجانسة لصف من الخلايا، النامية في ظل ظروف مماثلة من رقاقة زرع واحدة إلى أخرى تالية. جار العمل على الحيوانات في المختبر صفاً بعد صف من أقفاص الفئران، بعضها متطابق وراثياً مع البعض الآخر، مع نوع خاص جدا من الفراش والغذاء والماء، ودورة الضوء، ودرجة الحرارة المحكومة. إن جوهر الأساليب التقليدية لعلم السموم هو إعطاء مادة كيميائية نقية واحدة بجرعات دقيقة، مع تساوي جميع الشروط الأخرى للسماح بإجراء المقارنة بين المادة الكيميائية بالمجموعة الضابطة (الدواء الغُفل).

وعلى أية حال، فالعالم ليس كالمختبر؛ فالبشر فريديون من نوعهم وراثياً (ما عدا التوائم المتماثلة)؛ فهم يعيشون في بيئات مختلفة تماماً، ويهاجرون إلى بيئات جديدة، وكل شخص لديه/ لديها تعرض غذائي وتغذوي خاص، وما إلى ذلك، ويتعرض كل شخص لخليط من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في فترات النمو المختلفة- مما يعني أن كل شخص لديه "تعرضوم" ("exposome") فريد من نوعه، أي مجموع كل شيء يتعرض له المرء، سواء كان ذكراً أم أنثى. و"العلم الجديد" للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يقر هذه الحقائق: أن التعرض في الطبيعة مزمّن؛ وأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء موجودة في كل مكان وعلى الصعيد العالمي؛ وأن هناك تراكماً بيولوجياً للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في السلسلة الغذائية. وفضلاً عن ذلك، وباستثناء حالات التعرض المهنية، فمن النادر أن ينطوي التعرض البيئي على مركبات نقية، بل ينطوي على مزيج من المركبات، فضلاً عن نواتج تحلل مركبات واحدة.

وبالتالي، يجب أن يتضمن العلم الحديث دراسات حول آثار مركبات واحدة، ولكن الأهم من ذلك، الخلائط، لتقريب الصورة بشكل أفضل حول الآثار المضافة أو التآزرية المستمرة للمركبات في الجسم. لا يزال هناك بعض الجدل حول ما إذا كانت المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء تُبدي نشاطاً تآزرياً. وتنبع حدة هذا النقاش من حقيقة أن عدداً من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء لديها قوة أقل من الهرمونات الطبيعية، وعند النظر إليها بشكل فرادي، فإن هذه المواد الكيميائية قد توجد في البيئة بتركيزات يعتقد بأنها أقل من أن تشكل مصدر قلق. وعلى أية حال، وفي ظل عدم وجود ما يطلق عليه اسم "جرعة آمنة"، فإن هذه المستويات البيئية المنخفضة قد يكون لا يزال لديها فعلاً بيولوجياً ما. وقد استند الكثير من النقاش الدائر في هذا المجال على العلم القديم باستقراء آثار الجرعات المنخفضة من تجارب الجرعة العالية، بدلا من التركيز على الوظائف الفيزيولوجية لعمل الهرمون في الحياة الحقيقية، أو طبيعة العالم الحقيقي للتعرض- النقلة النوعية الحديثة الضرورية لفهم الإجراءات البيولوجية للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء.

5. تعرض البشر للمواد الكيميائية المسببة لاختلال

الغدد الصماء

تمثل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مشكلة عالمية واسعة الانتشار؛ إذ يحدث التعرض في المنزل، وفي المكتب، وفي المزرعة، وفي الهواء الذي نتنفسه، والطعام الذي نأكله، والماء الذي نشربه. ومن مئات الآلاف من المواد الكيميائية المصنعة، تشير التقديرات إلى أن حوالي 1000 منها قد يكون لها خصائص شبيهة بفعل الغدد الصماء. ويُظهر الرصد البيولوجي (قياس المواد الكيميائية في سوائل وأنسجة الجسم) أن ما يقرب من 100% من البشر يحملون عبء الجسم الكيميائي. وبالإضافة إلى المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة، هناك عدد لا يحصى من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أو المواد الكيميائية المشتبه بها والتي لم يتم اختبارها بعد.

يكون التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة مرتفعاً نسبياً في البيئات الملوثة التي تتسرب فيها المواد الكيميائية الصناعية إلى التربة والمياه، وتتناولها الكائنات الحية الدقيقة والطحالب، والنباتات، وتنتقل إلى المملكة الحيوانية عبر السلسلة الغذائية. فالضواري العليا، بما في ذلك البشر، لديها تركيزات من هذه المواد الكيميائية البيئية في أنسجتها هي من بين أعلى التركيزات. ومن بين أكبر الهواجس وجود دليل على أن بعض المواد الكيميائية ينتقل عبر تيارات الهواء والماء إلى أجزاء أخرى من العالم بعيدة تماماً عن مصدرها الأصلي. وفي الواقع أن هناك مناطق لم يكن فيها أبداً أي من الصناعات الكيميائية، مثل المناطق القطبية، لكن البشر والحيوانات الذين يعيشون في تلك المناطق لديهم مستويات يمكن اكتشافها من بعض المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في أجسامهم. فضلاً عن ذلك، فإن استمرار وثبات بعض المواد الكيميائية، وخاصة تلك المواد الكيميائية التي هي ملوثات عضوية ثابتة (POPs)، يعني أنه حتى بعض المواد الكيميائية المحظورة سوف يستمر وجودها في البيئة لسنوات، إن لم يكن لعقود. وبعض هذه الملوثات العضوية الثابتة مثل مركبات ثنائي الفينيل المتعددة الكلورة (PCBs) والديوكسين، وال DDT، معروفة بتسببها باختلال الغدد الصماء.

قد يحدث التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أيضاً في شكل مبيدات الآفات، أو مبيدات الطحالب، وغيرها من المواد الكيميائية المصممة لقتل الكائنات الحية غير المرغوب فيها. يؤدي رش المنازل والمحاصيل الزراعية والبرك إلى إطلاق المواد الكيميائية المحمولة جواً والمترسبة التي يتم استنشاقها، ومن ثم تصل إلى الجلد، إضافة إلى أنه يتم تناولها وهضمها من الغذاء المرشوش. وليس مستغرباً أن تكون بعض هذه المواد الكيميائية هي مواد كيميائية مسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs)؛ فقسم كبير منها، وخصوصاً تلك المستخدمة لمكافحة الآفات (لإبادة الحشرات أو القوارض، على سبيل المثال)، قد صُمم خصيصاً ليكون ذيفانات عصبية (neurotoxicants) أو سموماً إنجابية. إن الحساسية العالية للجهازين التناسلي والعصبي إزاء الهرمونات الطبيعية، وتشابه هذه العمليات الفيزيولوجية في كل من الفقاريات واللافقاريات، يعني أن هذه المواد الكيميائية المصممة لتعطيل هذه الوظائف في نوع حي بعينه سوف تؤثر على نوع آخر- بما في ذلك البشر. فمبيدات الأعشاب المستخدمة على نطاق واسع- مثل الأترازين، و D-4، والغلايفوسات- تعتبر من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، كما إن مبيد الفطريات فينكلوزولين هو أحد المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة. ومع تزايد النقاش حول اثنين من المبيدات، هما ال DDT والكلوربيريفوس، فقد حُظِر الأول في أجزاء كثيرة من العالم، لكن الثاني لا يزال مسجلاً في معظم البلدان، ويظهر هذا أدناه.

هناك سبل أخرى للتعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وتشمل حاويات الغذاء والماء التي تحتوي على مواد كيميائية والتي يمكن أن تتسرب إلى المواد الغذائية والمشروبات. ومن الأمثلة المعروفة ثنائي الفينول A (BPA) وهناك أدلة متزايدة على أن بدائل ال BPA هي أيضاً من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. وتحتوي



قد يحدث التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء أيضا في شكل مبيدات الآفات، أو مبيدات الطحالب، وغيرها من المواد الكيميائية المصممة لقتل الكائنات الحية غير المرغوب فيها. يؤدي رش المنازل والمحاصيل الزراعية والبرك إلى إطلاق المواد الكيميائية المحمولة جوا والمترسبة التي يتم استنشاقها، ومن ثم تصل إلى الجلد، إضافة إلى أنه يتم تناولها وهضمها من الغذاء المرشوش. وليس مستغرباً أن تكون بعض هذه المواد الكيميائية هي مواد كيميائية مسببة لاختلال الغدد الصماء (EDCs).

الأنابيب الطبية الوريدية وغيرها على بعض الفئات من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المعروفة مثل الفثالات، مما يتيح التماس المباشر بين المواد الكيميائية ومجرى الدم.

وتشمل الأقسام التالية أمثلة على المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء المستخدمة عادة من ثلاث فئات: المبيدات (ال DDT، الكلوربيريفوس)، المنتجات (منتجات الأطفال الرصاص غير العضوي، الإلكترونيات- مثبطات اللهب المُبرّومة)، والمواد الملامسة للأغذية (BPA). وهذه الفئات ليست سوى عدد قليل من كثير من المصادر المعروفة للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (انظر الجدولين 2 و 3). وتشمل الفئات الأخرى منتجات العناية الشخصية (الفثالات، والتريكوسان، والرثيق، وعديد إيثوكسيلات الألكيل فينول)، والمنسوجات والملابس (مواد كيميائية فلورية)، ومنتجات البناء (استخدام كميات كبيرة من مثبطات اللهب المُبرّومة والمواد الكيميائية في العزل)، وغيرها.

الإطار 3: الآثار الصحية على البشر من جراء التعرض لمشتقات الـ DDT

- انخفاض الخصوبة.
- العيوب الخلقية التناسلية (الذكور).
- قصور الرضاعة الطبيعية.
- الداء السكري من النوع الثاني .
- السرطان

أ) المبيدات الحشرية

1. ثنائي كلورو ثنائي فينيل ثلاثي كلورو الإيثان (DDT)

أين يُستخدم؟

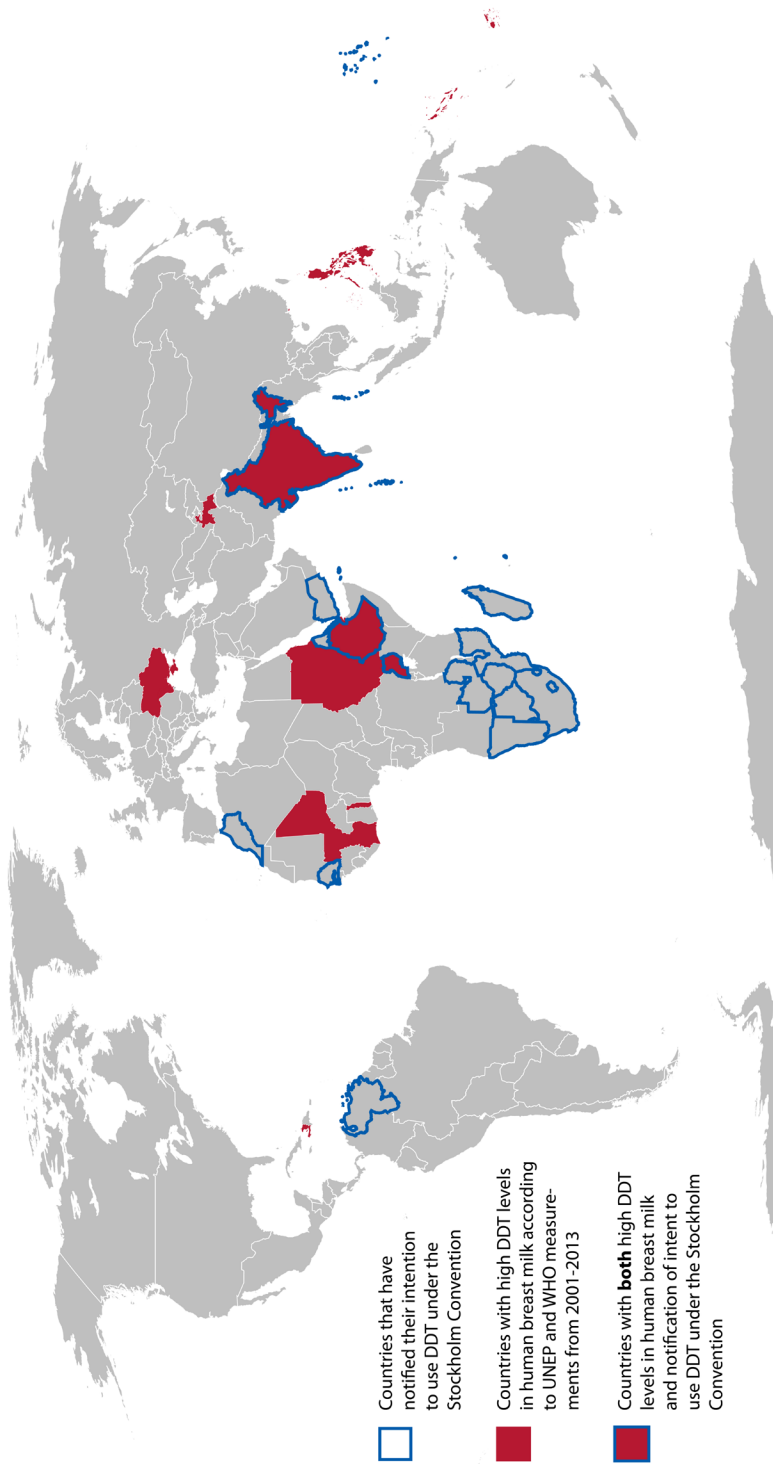
الـ DDT هو من المبيدات الحشرية العضوية الكلورية التي كانت مستخدمة على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم في الأربعينيات والخمسينيات والستينيات من القرن العشرين. ويضمن استخدامه مكافحة الحشرات في الإنتاج التجاري والخاص للمحاصيل الزراعية والمواشي، والمنازل، والحدايق، والأماكن العامة، والمؤسسات. ونظراً لسمية الـ DDT على الحياة البرية واستمرارها، حظرت العديد من الدول استخدام الـ DDT في السبعينيات. وبرغم هذا، فلا يزال الـ DDT مستخدماً على نطاق واسع، وخاصة في الهند وأفريقيا، لمكافحة الحشرات التي تنقل الأمراض التي تصيب الإنسان مثل الملاريا، وداء الليشمانيات، وحمى الضنك، ومرض شاغاس.

وكان الغرض من اتفاقية استوكهولم بشأن الملوثات العضوية الثابتة، التي اعتمدت في عام 2001 وصادقت عليها حتى الآن 179 دولة، هو الحد من الاستخدام العالمي للـ DDT لمكافحة نواقل الأمراض وفقاً للمبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية كبخاخ للرش الموضوعي داخل الأماكن المغلقة إلى حين توفر بدائل قابلة للتطبيق. برغم أن الهدف هو تقليل استخدام الـ DDT وبالتالي القضاء على كل استخدام له، فإن الاستخدام العالمي لم يتغير كثيراً منذ دخول اتفاقية استوكهولم حيز التنفيذ (59). فضلاً عن ذلك، وبرغم تقييد استخدام الـ DDT في مكافحة ناقلات الأمراض فقط، تشير تقارير الرصد إلى أن الاستخدام الزراعي غير الشرعي قد يكون لا يزال جارياً في بعض البلدان مثل الهند، وإثيوبيا، وغانا (60-63).

واعتباراً من ديسمبر 2013، كانت البلدان التي أبلغت عن عزمها على استخدام الـ DDT في إطار اتفاقية استوكهولم هي بوتسوانا، وإريتريا، وإثيوبيا، والهند، ومدغشقر، وجزر مارشال، وموريشيوس، والمغرب، وموزمبيق، وناميبيا، والسنغال، وجنوب أفريقيا، وسوازيلاند، وأوغندا، وفنزويلا، واليمن، وزامبيا*. وسحبت مياممار إخطارها عن استخدام الـ DDT.

* Stockholm Convention, DDT Register Pursuant to Paragraph 1 of Part II of Annex B of the Stockholm Convention: <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/tabid/456/Default.aspx>

Figure 2 Levels of DDT in human milk



Data reflects survey results over the period 2001-2013 and current DDT registry information from the Stockholm Convention

وأبلغت الصين عن توقفها عن إنتاجه واستخدامه*. وأبلغت إثيوبيا، والهند، وناميبيا عن وجود إنتاج فعلي أو مقترح لل DDT †.

أين يتعرض الناس، الدليل على التعرض، أين توجد المخاطر

يكون الناس الذين يعيشون ويعملون في المناطق حيث يتم استخدام ال DDT لمكافحة الملاريا معرضين لل DDT ومستقبله ال DDE (يسميان معا DDTs) في بيوتهم وأماكن عملهم. على سبيل المثال، فإن البالغين في جنوب أفريقيا الذين يعيشون في منازل رُشّت بمادة ال DDT لديهم متوسط تركيز من مادة ال DDT في الدم أقل بقليل من 100 ميكروغرام/ غرام من المواد الدهنية في مصل الدم، مقارنة بأقل من 10 ميكرو غرام/ غرام من ال DDT لدى الناس الذين يعيشون في المجتمعات المجاورة من دون رش ال DDT (65،64).

لا زالت الغالبية العظمى من الناس في جميع أنحاء العالم معرضين لل DDTs من خلال إمداداتهم الغذائية؛ إذ يتم تخزين ال DDTs في الدهون الحيوانية، وبالتالي فإن الأطعمة التي تحتوي على كثير من الأحيان على أعلى مستويات ال DDTs هي اللحوم، والأسماك، والدواجن، والبيض، والحجن، والزبدة، والحليب. ولا تزال مشتقات ال DDTs تمثل ملوثات غذائية على نطاق واسع، ويمكن للمستويات أن تكون كبيرة في مجالات الاستخدام المستمر لل DDT وإنتاجه، فضلا عن الإنتاج الماضي (66). ونظراً لفترة العمر النصفى الأطول لل DDE من ال DDT، قد يكون هناك كشف عن وجود لل DDE حتى لو كان لم يعد بالإمكان الكشف عن ال DDT ذي العمر النصفى الأقصر (67). وكدليل على الفوائد الصحية العامة لمنع استخدام ال DDT، فإن متوسط تركيز ال DDE في دماء الناس في البلدان التي تحظره منذ فترة طويلة هو >1 ميكروغرام/ غرام من الدهون في الدم، بالمقارنة مع مستويات ال DDE في دم الناس الذين يعيشون في مساكن رُشّت بمادة ال DDT (215 ميكروغرام من ال DDE/ غرام من الدهون في الدم) (67).

لدى الأطفال مستويات من ال DDTs في أجسامهم أعلى من تلك الموجودة لدى البالغين الذين يعيشون في مكان قريب، سواء كانوا يعيشون في مجتمع يستخدم بنشاط ال DDT (61)، أو في بلد حظره منذ فترة طويلة (67). فالتعرض يمكن أن يبدأ منذ أن كان المرء لا يزال جنيناً من خلال الانتقال بالمشيمة، أو عند إرضاع الأطفال طبيعياً (68). ووفقاً لقياسات أجراها برنامج الأمم المتحدة للبيئة ومنظمة الصحة العالمية من 2001- 2013، تم العثور على مستويات عالية من ال DDT في حليب الثدي البشري في إثيوبيا (2013)، وطاجيكستان (2009)، وجزر سليمان (2011)، والهند (2009)، وهايتي (2005)، ودول المحيط الهادي (2011)، وهونغ كونغ (2002)، وموريشيوس (2009)، ومالي (2009)، ومولدوفا (2009)، وتوغو (2010)، وأوغندا (2009)، وفيجي (2002)، والسودان (2006)، والفلبين (2002)، وأوكرانيا (2001)، وجيبوتي (2011) وساحل العاج (2010)، وغيرها (المدرجة من أعلى مستوى أولاً) (الشكل 2). وعلى أية حال، فإن الرضاعة الطبيعية لها فوائد صحية هامة جداً للأطفال، بما في ذلك انخفاض مخاطر العدوى، متلازمة موت الرضيع الفجائي، والسمنة في مرحلة الطفولة (69). وتوصي منظمة الصحة العالمية النساء بإرضاع أطفالهن مدة لا تقل عن السنتين الأوليين من الحياة.

يميل المسنون أيضاً إلى امتلاك مستويات أعلى من ال DDTs في أجسامهم، لأن هذه المواد (DDTs) تتراكم في جميع مراحل الحياة، ولأن التعرض في الماضي أميل لأن يكون أكبر بكثير مما هو عليه في الوقت الحاضر في كثير من البلدان. في الواقع، فإن العمر غالباً ما يكون المؤشر الأقوى عن مستويات ال DDTs (70). على سبيل المثال، وفي مجتمع يعيش بالقرب من مصنع قديم لل DDT، كان لدى الشخص البالغ العادي 159 نانوغرام من ال DDT/ مل من مصل الدم، بينما كان متوسط مستوى ال DDT في الناس فوق عمر السبعين 350 نانوغرام/ مل (66). يطرح هذا إمكانية أن يكون

* Stockholm Convention, Withdrawal from the DDT Register <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/DDTRegisterWithdrawnnotifications/tabid/2684/Default.aspx>

† Stockholm Convention, DDT Register. See link to Annex B above.

لدى المسنين، الذين يحملون عبء أمراض مزمنة أعلى، حساسية أكبر إزاء أعباء أجسادهم من الـ DDT من تلك التي لدى البالغين الأصغر سناً، وهذا يجب أن يوضع في الاعتبار عند العمل مع السكان المعرضين للـ DDTs.

يسهم استمرار الـ DDTs من استخدامات سابقة، إلى جانب أمطاط الهجرة العالمية للبشر، في ارتفاع مستويات الـ DDTs في الناس حتى في البلدان التي حظرتها منذ فترة طويلة. إذ يستغرق الأمر ما بين 4 إلى 10 سنوات كي تنخفض تراكيزات الـ DDTs في الناس إلى النصف (ما يسمى بـ "العمر النصفى") (71). ومن هنا، وفي حين أثبتت الدراسات الرصدية أن حظر الـ DDT ينجح في خفض التعرض البشري، فإن مستويات الـ DDTs تظل مرتفعة لدى الناس بعد سنوات (67). وعلى سبيل المثال، وبعد أكثر من 30 عاماً من حظر الـ DDT في الولايات المتحدة وقرب موعد التخلص التدريجي منه وحظر الـ DDT في المكسيك، فإن لدى العمال الزراعيين الذين هاجروا من المكسيك مستويات من الـ DDTs أعلى بكثير مما يشاهد عادة في الولايات المتحدة. فضلاً عن ذلك، إن الناس الذين يعيشون في مجتمع أمريكي على بعد 10 كلم من موقع تصنيع يُستخدم لإنتاج الـ DDT لديهم أيضاً مستويات أعلى بكثير من الـ DDTs في أجسامهم من تلك الموجودة لدى عموم السكان (66). وهكذا، فإنه ينبغي حتى للدول التي لا تستخدم الـ DDT التعرف على إمكانية التعرض العالي لـ DDTs ضمن سكانها، مثل المهاجرين والأشخاص الذين يعيشون في المجتمعات التي تكون بالقرب من مواقع إنتاج سابقة للـ DDT.

هناك تعرض مرتفع للـ DDTs في المناطق القطبية لأن هذه المواد الكيميائية هي مواد شبه متطايرة وتخضع لانتقال بعيد المدى، وهذا يعني أنها ترتفع في الهواء في المناطق المعتدلة وترسب على سطح الأرض في المناطق الباردة. تتراكم هذه المصادر البيئية للـ DDTs في الحيوانات وتتضخم في السلسلة الغذائية. وفي الواقع أن تناول شعب الإسكيمو للـ DDTs مشابه لتناوله من قبل الأشخاص الذين يعيشون في المناطق التي يستخدم فيها الـ DDT لمكافحة الملاريا (72).

هناك جوانب عديدة من التنبؤات بتغير المناخ تشير إلى أن التعرض للـ DDTs سوف يزيد على مدى العقود المقبلة، برغم أن هذه العمليات معقدة. ومن المتوقع أن يزيد تغير المناخ من معدلات الإصابة بالملاريا، مما قد يؤدي إلى زيادة الطلب على استخدام الـ DDT (73). وقد ساهم ذوبان الأنهار الجليدية بدخول 46% من الـ DDTs إلى الأرخيل الكندي، ودخول أكثر من 60% من الـ DDTs إلى البحيرات الواقعة عند السفوح الكندية. ويوفر ذوبان الجليد البحري والجليد السرمدي المزيد من الـ DDT (74، 75). كما يزيد تغير المناخ من انقسام الملوثات العضوية الثابتة من المياه والترربة إلى الغلاف الجوي وتزيد سرعة الرياح العالية من عملية الانتقال الجوي، لذلك فمن المرجح أن يزداد الترسب في منطقة القطب الشمالي مرة أخرى. ولأن الـ DDTs تتراكم في أعلى السلسلة الغذائية إلى مستويات أعلى بألاف المرات من عرض السلسلة في الأسفل، وأعلى بمئات ألاف المرات عما هي عليه في المياه، فمن المرجح أن تزيد الـ DDTs المنطلقة من جراء ذوبان الأنهار الجليدية من تراكيزات الـ DDTs في الناس الذين يأكلون من السلسلة الغذائية في القطب الشمالي. وبالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء يؤثر على منظومة الهرمونات الدرقية، والتي نظراً لدورها في الحفاظ على درجة حرارة الجسم قد تؤثر على القدرة على الحياة البرية في القطب الشمالي للتكيف مع تغير المناخ (76).

العلم وما يقوله عن كون الـ

DDT من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

كان الـ DDT أحد أوائل المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء التي تم التعرف عليها، بسبب مجموعة واسعة من الآثار على الإنجاب والنظم الهرمونية؛ فقد كان يستخدم كمبيد للآفات بشكل عشوائي على مدى عقود، إلى أن تم الانتباه إلى تخريبه وتدميره نظماً إيكولوجية بأكملها، وذلك عن طريق راشيل كارسون في كتابها التاريخي "الربيع الصامت". وتظهر الدراسات على الحيوانات المخبرية والملاحظات البشرية، باستمرار، وجود الارتباط بين الـ DDTs والآثار السلبية على الصحة، مما يجعل الـ DDTs واحدة من أكثر فئات المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

تقبلاً. ففي الحيوانات وسلالات الخلايا، تقوم الـ DDTs بتعديل النظم الدرقية، وهرمون الإستروجين، والأندروجين، والرينين-أنجيوتنسين، والإنسولين، والغدد الصماء العصبية. هذه المسارات منخرطة في العمليات الإيجابية العادية، والقلب والأوعية الدموية، والتمثيل الغذائي، وغيرها. إن بعض آثار الـ DDTs تُحاكي هرمون الإستروجين، وتتداخل الـ DDTs أيضاً مع مسارات الأندروجين (التستوستيرون) في الجسم (77). وفي الثدييات (بما في ذلك البشر)، تصنع الغدد التناسلية للإناث (المبيضين) والذكور (الخصيتين) الإستروجين والأندروجين، ولو على مستويات مختلفة. فالإستروجين لدى الإناث أعلى والأندروجين أقل، بينما هرمون الأندروجين لدى الذكور أعلى والإستروجين أقل. وعن طريق تعطيل الهرمونات الجنسية الطبيعية الرئيسية في الجسم بشكل فردي، وبالتسبب بتغيرات في نسب الهرمونات الجنسية، ترتبط الـ DDTs بمجموعة كبيرة من مشاكل الإنجاب. وتشير العديد من الدراسات إلى أن التعرض العالي للـ DDTs يقلل من الخصوبة لدى الذكور، وربما الإناث، بما في ذلك البشر (67). وعلى سبيل المثال، فإن الرجال الذين يعيشون في منازل مرشوشة بالـ DDT قد انخفضت لديهم جودة السائل المنوي (64) الأمر الذي قد يؤدي إلى تناقص الخصوبة. وهناك أيضاً بعض الأدلة التي تشير إلى أن التعرض للـ DDTs يقصر فترة الرضاعة (67). ويرد موجز مختصر لتلك والآثار الصحية الأخرى للـ DDT على البشر في الإطار رقم 3.

مثل معظم المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، فإن الآثار الصحية المترتبة على التعرض للـ DDT تكون أكثر وضوحاً عندما يحدث التعرض عند نمو الأجنة والأطفال. فعندما تتعرض الفتيات للـ DDTs في أوائل عمرهن وقبل نضوج الثديين تماماً، فإن هذا يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي في وقت لاحق من الحياة (78). وتشير العديد من الدراسات البشرية إلى أن الـ DDT يزيد من خطر العيوب الخلقية التناسلية مثل الخصيتين (الخصية غير النازلة)، وأظهرت دراسة أجريت على الفئران أيضاً أن تعرض الجنين إلى الـ DDT يسبب تشوهات تناسلية لدى الذكور (67). إن الدليل على أن التعرض المبكر للـ DDTs قد يسهم في البلوغ المبكر (بدء الإحاضة) لدى الفتيات، إلى جانب دراسات تظهر أن الـ DDTs مرتبطة بفترات حيض أطول وانقطاع الطمث المبكر، يشير إلى أن الـ DDT قد يعطل الدورة الطمثية طوال الحياة (67). وأظهرت دراسة حديثة أجريت على الفئران أن الجرعات العالية من الـ DDT للفئران الأجداد أدت إلى زيادة السمّة لدى أحفادهم (79)؛ برغم أن الجرعة كانت أعلى بكثير مما عثر عليه لدى الناس، إلا أنها تلفت الانتباه بالتأكيد إلى الأثر المحتمل للاستخدام المرتفع للـ DDT في جميع أنحاء العالم في منتصف القرن الماضي على وباء السمّة الحالي المنتشر عبر العالم.

النتائج السلبية الصحية على الغدد الصماء: الداء السكري من النوع الثاني (T2D)

أثبتت الدراسات الوبائية العديدة وجود علاقة إيجابية قوية بين الـ DDT ومستقلب DDE ومخاطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني (T2D) (80). وجاءت هذه الدراسات من الدول التي حظرت استخدام الـ DDT على مدى عقود، وكذلك من المناطق الملوثة بمستويات أعلى من الـ DDTs. فوباء السكري في ازدياد مستمر بشكل كبير في البلدان التي لا يزال فيها الـ DDT قيد الاستخدام، مثل جنوب أفريقيا والهند (81-83). إن هذه الارتباطات البشرية الموثقة تدعمها دراسات تثبت أن التعرض المنخفض قبل الولادة والتعرض العالي عند البلوغ، على حد سواء، للـ DDT قد تسبب بظهور سمات الداء السكري من النوع الثاني (T2D) في الفواض البالغة (84-86). وقد أظهرت الدراسات التجريبية، في الواقع، أن الـ DDT يزيد من انتشار الجلوكوز في الدم، وهي السمّة المميزة للداء السكري، وذلك جزئياً، من خلال زيادة الإنزيمات التي تصنع الجلوكوز (85). ففي ظل الظروف العادية، تؤدي زيادة مستويات الجلوكوز إلى جعل البنكرياس ينتج الإنسولين، وهذا بدوره يقلل من الجلوكوز. أما الفئران التي تعرضت للـ DDT فإنها تصبح مقاومة للإنسولين، وهي سمّة أساسية للداء السكري من النوع الثاني، لأن التعرض للـ DDT يقلل من القدرة الطبيعية للبنكرياس على إفراز الإنسولين كاستجابة لارتفاع نسبة الجلوكوز (84).

أين يستخدم؟

المبيدات الفسفورية العضوية (OPS) هي إحدى المبيدات الحشرية الأكثر استخداماً في جميع أنحاء العالم، والكلوربيريفوس هو مبيد فسفوري عضوي نموذجي. ويتم استخدام هذه المبيدات لمكافحة الآفات والحشرات المنزلية مثل الصراصير، والذباب، والنمل الأبيض، وتمل النار، والبعوض، والقمل. ويستخدم الكلوربيريفوس زراعياً لمكافحة الآفات المضرة بمحصول القطن، والحبوب، والبذور، والمكسرات، والفاكهة، والنبيد، والخضار. كما يستخدم في الغابات، ودور الحضانة، ومصانع تجهيز الأغذية، وملاعب الغولف، وإمدادات المياه لمكافحة اليرقات، وخاصة البعوض. وله العديد من الاستخدامات الأخرى، مثل الأكياس المشبعة لتغطية الموز الناضج في المزارع، وفي لصقات آذان الماشية، والطلاء. وهو شديد السمية لبعض الأنواع الحية التي تعود بالفائدة على الزراعة، مثل ديدان الأرض والنحل.

أين يتعرض الناس، وأين توجد المخاطر؟

بالنسبة للمبيدات الحشرية الكلورية العضوية، يتحلل الكلوربيريفوس بسرعة أكبر في البيئة. وعلى أية حال، فإنه يظل باقياً، ملبياً لمعايير اتفاقية استوكهولم بالاستمرار في ظل بعض الظروف [على سبيل المثال (87-91)]. إذ يمكن أن يتسبب الاستخدام المنتظم للكلوربيريفوس في مجال الزراعة والحدائق المنزلية في تراكمه في التربة والماء والغذاء والهواء (92). فبعد تطبيقات المشاريع السكنية، تم الكشف عن وجود الكلوربيريفوس في الأرضيات، والأثاث، ولعب الأطفال، والغبار، والهواء (93). وفي دراسة أجريت على الشقق في المناطق الحضرية، بقي الكلوربيريفوس على السطوح الماصة والناعمة لمدة أسبوعين بعد التطبيق، بما في ذلك المساحات التي لم ترش مباشرة (93). وبالإضافة إلى ذلك، كانت كل عينات الهواء والغبار في الأماكن المغلقة التي تم جمعها في دراسة عن المنازل ومراكز الرعاية النهارية الأمريكية تفيد بوجود الكلوربيريفوس فيها، رغم أن غالبية تلك المنازل والمراكز لم تستخدم فيها المبيدات لمدة أسبوع على الأقل (94). وفي إحدى الدراسات، كان لا يزال بالإمكان قياس الكلوربيريفوس في الهواء داخل المنازل بعد ثماني سنوات من استعماله لمكافحة النمل الأبيض (95).

هناك بعض الأدلة على أن الكلوربيريفوس يمكن أن يتراكم في السلسلة الغذائية في بعض الأنواع، وقد تم قياسه في الأسماك في القطب الشمالي نتيجة للانتقال العالمي (87-96-98). وتوجد البقايا عادة في الخضروات والفاكهة والأرز، ومنتجات الحبوب في كثير من البلدان. كما وجد الكلوربيريفوس في الأسماك، ومنتجات الألبان، ومياه الشرب، وحتى المشروبات الغازية في بعض البلدان. ووجد استطلاع للكلوربيريفوس في الحليب المبستر في المكسيك أن 8% من عينات الحليب قد تجاوزت العتبة التنظيمية، وهي نسبة كبيرة عند الأخذ في الاعتبار مدى شيوع الحليب بين الأسر التي لديها أطفال (99).

دراسات الرصد البيولوجي / عبء الجسم (الدليل على التعرض)

يعيش الكلوربيريفوس فترة قصيرة نسبياً في البشر (تم تصفية نصفه من الدم والدهون في غضون حوالي 24 إلى 60 ساعة، على الترتيب). وبدلاً من تراكمه في الجسم، يتحول الكلوربيريفوس إلى مستقلبات (نواتج الاستقلاب) التي يمكن أيضاً أن تسبب الأذى. فقد تم العثور على الكلوربيريفوس وعناصره في البول، ولدى الأم ودم الحبل السري، وفي العقي (البراز الأول) لدى الأطفال حديثي الولادة، وحليب الثدي، وسائل عنق الرحم، والنفط، وشعر الرضع (100-105).

يحدث التعرض للكلوربيريفوس من الاستخدام الزراعي والمنزلي، واستخدامه على المواشي والحيوانات الأليفة، ومن خلال المخلفات في الغذاء والماء. ويمكن أن ينتج عن انحراف الرش، واستنشاق الهواء والغبار في السيارات والمنازل ومراكز



هناك بعض الأدلة على أن الكلوربيريفوس (chlorpyrifos) يمكن أن يتراكم في السلسلة الغذائية في بعض الأنواع الحية، وقد تم قياسه في أسماك القطب الشمالي نتيجة للنقل العالمي.

رعاية الأطفال وغيرها من المباني التي يتم استخدامه فيها. وأظهر مسح لتلاميذ المدارس في تشيلي أن 80% منهم لديهم مستقلمات الكلوربيريفوس في البول. وهذا الأمر كان مرتبطاً بتناول الفاكهة والخضروات (106).

يمكن اكتشاف المركبات OPs لدى جميع العمال الزراعيين الذين تم فحصهم تقريباً، بما في ذلك العمال الزراعيين من البلدان التي يكون فيها استخدام المركبات OPs أخذ في الانخفاض (107). ووجدت دراسة الرصد البيولوجي التي أجريت في مصر بين العمال الزراعيين الذين يعملون ويتعاملون بشكل أساسي مع الكلوربيريفوس أن مستويات التعرض للـ OP تختلف وفقاً لمدى التماس مع المركبات OPs ضمن واجبات ووظائفهم (107). وقد وجدت مستويات عالية من مركبات الكلوربيريفوس في البول لدى كل من البالغين والأطفال المشاركين في زراعة الموز على نطاق صغير في نيكاراغوا (108).

ويعتقد أن السبيل الرئيسي للتعرض للكلوربيريفوس يتم عبر الجلد بالنسبة لمعظم حالات التعرض المهنية للكلوربيريفوس. وعلى أية حال، فقد وجدت قياسات مستويات الكلوربيريفوس في الهواء المحيط الذي يستنشقه المزارعون في تامبون بانج رينغ، تايلاند، أن المزارعين كانوا يستنشقون تراكيز تصل إلى 0.61 ملغ/ متر مكعب، أي أكثر بمرتين من الاستهلاك اليومي المقبول لكل طرق التعرض (109).

يعد الاستخدام المنزلي للكلوربيريفوس مصدراً رئيسياً من مصادر التعرض للأطفال والعمال غير الزراعيين. وقد قدرت إحدى الدراسات عن المدن في الولايات المتحدة أن 140 ميكروغرام من التعرض اليومي للكلوربيريفوس يأتي من الطعام في حين كان التعرض اليومي للكلوربيريفوس من الهواء 72 ضعف ذلك المقدار (93). يكون الأطفال معرضين للمزيد من خطر التعرض للكلوربيريفوس عن طريق الهواء لأنه بعد المعالجة بالكلوربيريفوس، تكون تراكيز هذه المادة أقرب بكثير إلى الأرض في المناطق المنخفضة حيث يتنفس الأطفال مقارنة مع المناطق التي يتنفس فيها البالغون (92). في الواقع، لقد امتص الأطفال الرضع في المنازل الأمريكية المعالجة بالكلوربيريفوس حوالي 2.7 ملغ/ كغ (92)، وكان الاستقلاب البولي من الكلوربيريفوس حوالي 120 نانوغرام استقلاب/ كغ من وزن الجسم يومياً في الأطفال (94). وهذا أعلى بشكل ملحوظ من مستويات الاستقلاب البولية من الكلوربيريفوس التي وجدت في النسوة الحوامل في كل من الولايات المتحدة والمكسيك (معدل 1.4 - 1.8 نانوغرام/ مل، على الترتيب) (110).

العلم وما يقوله عن سبب كون الكلوربيريفوس من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

السمية العصبية النمائية هي النتائج الضارة الأولية بالصحة الملحوظة في دراسات قائمة على الملاحظة التجريبية والبشرية للكلوربيريفوس، وهذه الآثار حصلت، على الأقل جزئياً، من خلال إشارة إنزيم الكولينستراز (cholinesterase) الكنايبيويدات الداخلية (111). ويشارك الناقل العصبي الأستيل كولين (acetylcholine) في الإشارة العصبية في الدماغ، ويتم استقلابه بواسطة إنزيم الكولين. إن مسارات الكنايبيويدات الداخلية في الدماغ مهمة للوظائف العصبية أيضاً. وهذا هو السبب في أن التأثيرات الأقوى للكلوربيريفوس تكون على الدماغ. فالتعرض في مرحلة النمو للكلوربيريفوس في المستويات التي سجلت عادة لدى البشر تسبب بفرط النشاط وانخفاض التعلم لدى القوارض، وهذه الأخيرة مرتبطة بتغيرات في الهرمون الدرقي (112, 113). فالاختلال الإضافي في الغدد الصماء بسبب الكلوربيريفوس تطرحه التغيرات التي تطرأ على وزن وبنية الغدة الكظرية (وهي غدة صماء) في الاختبارات التي أجريت على القوارض.

إن الأعراض الكولينية الفعل، على سبيل المثال، من سيلان اللعاب، والتبول، والتبرز، واضطراب الجهاز الهضمي، والقيء التي تنتج عن تلف الجهاز العصبي، موجودة في حالات التسمم الحادة بالكلوربيريفوس لدى البالغين، ولوحظ حصول تلف للأعصاب بعد أسابيع. ويستخدم العمال الزراعيون البالغون مبيدات OP كمزيج، ويوجد لدى العمال ذوي التعرض المعتدل للـ OP، بما في ذلك الكلوربيريفوس، علامات على السمية العصبية، مثل اعتلال الجهاز العصبي الطرفي (114).

المنزلي للكولوربيريفوس بسبب خلل النمو العصبي الناجم عنه (92). وعلى سبيل المثال، يرتبط التعرض قبل الولادة وفي الطفولة للكولوربيريفوس باضطرابات نقص الانتباه وفرط النشاط، وضعف تطور المهارات العقلية- الحركية عند الأطفال الصغار (110,92). كما تدعم الدراسات الواسعة على الحيوانات الدور القوي للكولوربيريفوس في إحداث السمية العصبية خلال فترة النمو* (118).

تشير الأدلة التجريبية المستجدة إلى أن التعرض في مرحلة النمو للكولوربيريفوس يغير أيضاً تنظيم الدهون واستقلاب الجلوكوز. فالفترة النامية التي عُرضت لجرعات ماثلة لمستويات نموذجية لدى الناس ارتفعت لديها نسبة الكوليسترول والجلسريدات الثلاثية، والإنسولين في مرحلة البلوغ (119). هذه النتائج تطرح إمكانية أن يكون لدى الأشخاص المعرضين للكولوربيريفوس خطر متزايد بالإصابة بالداء السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية. وحتى الآن، لم يتم بعد تقييم هذا التوقع في دراسات ذات تصميم جيد على البشر.

النتائج الصحية السلبية على الغدد الصماء: اضطرابات الغدة الدرقية

تركز معظم دراسات الكولوربيريفوس على سميته للجهاز العصبي، لكن هناك تقارير مستجدة عن آثاره على منظومة الهرمونات الدرقية، وهي تشير إلى أن الكولوربيريفوس قد يكون عامل خطر في قصور الغدة الدرقية. وفي إحدى الدراسات، ارتبط استقلاب الكولوربيريفوس بانخفاض الهرمون المنشط للغدة الدرقية وزيادة في هرمون الثيروكسين (T4) في الرجال (120)، وكان له ارتباط معاكس مع هذه الهرمونات الدرقية لدى الرجال في دراسة أخرى (120). وتشير الدراسات التجريبية على الحيوانات أيضاً إلى أن التعرض في مرحلة النمو للكولوربيريفوس يغير منظومة الهرمونات الدرقية (121). فالتعرض المنخفض للغاية للكولوربيريفوس قبل الولادة، دون المستوى الذي ينتج أي سمية كولينية الفعل أو تغيرات سلوكية، قد أدى إلى انخفاض مستويات الهرمون الدرقي في الدماغ في بواكير العمر حتى سن البلوغ لدى الفئران (121). وهذا يتفق مع العديد من الدراسات التي أجريت على الفئران، مما يدل على أن التعرض في مرحلة النمو للكولوربيريفوس

* <http://www.panap.net/sites/default/files/monograph-chlorpyrifos.pdf>



الإطار 4: الفثالات (Phthalates)

الفثالات هي فئة من الملدّنات المستخدمة لترقيق مركبات البولي فينيل كلورايد (PVCs)، وإضافة عطر لمنتج ما أو تعزيز اللدونة في صناعة البلاستيك وغيرها من المنتجات. تصنف الفثالات باعتبارها ذات وزن جزيئي منخفض (هيكل مؤلف من 3-6 ذرات من الكربون) أو وزن جزيئي مرتفع (هيكل مؤلف من أكثر من 6 ذرات من الكربون)، مع الاعتقاد بأن الأوزان الجزيئية المنخفضة تشكل المخاطر الصحية الأخطر. تعمل الفثالات عن طريق التداخل مع إنتاج الأندروجين (الستوستيرون). ولأن الأندروجينات باللغة الأهمية في نماء الذكور، بما في ذلك النماء التناسلي، فإنه يُعتقد بأن الأولاد أكثر عرضة لهذا التعرض. ومع ذلك، فإن الأندروجينات تلعب أيضاً أدواراً هامة في الإناث، مما يجعل الفثالات مهمة بالنسبة لكلا الجنسين. وقد تم منع استخدام بعض الفثالات في صنع الألعاب منذ عام 1999 في الاتحاد الأوروبي وعام 2008 في الولايات المتحدة. وتوجد الفثالات في:

- الشامبو، والغسول (Lotion)، وطلاء الأظافر وغيرها من منتجات العناية الشخصية؛
 - مستحضرات التجميل؛
 - منتجات الأطفال بما في ذلك الغسول، والشامبو والمساحيق وحلقات التسنين (teethers)؛
 - الألعاب؛
 - المنتجات المعطرة مثل الشموع والمنظفات ومعطرات الهواء؛
 - السيارات (الفثالات هي المسؤولة عن رائحة "السيارة الجديدة")؛
 - المعدات الطبية، بما في ذلك الأنابيب وأكياس الدم، والمواد البلاستيكية المستخدمة في وحدة العناية المركزة للأطفال حديثي الولادة (NICU)؛
 - مواد البناء بما فيها أرضيات الفينيل، وورق الحائط، والطلاء، والغراء والمواد اللاصقة؛
 - التلبسات المعوية للأدوية؛
 - اللوازم الفنية بما في ذلك الألوان، والصلصال، والشمع، والحرير.
- ويرتبط التعرض للفثالات بما يلي:

- تشوهات الأعضاء التناسلية عند الذكور؛
- انخفاض عدد الحيوانات المنوية؛
- انخفاض التمثيل "النمطي الذكري" في الأولاد؛
- الانتباذ البطاني الرحمي؛
- عناصر الاضطرابات الاستقلابية، بما في ذلك السمّنة.

وقد أسفرت دراستان عن السكان الأمريكيين المعرضين لخليط من المبيدات عن ارتباط الكلوربيريفوس بالإصابة بمرض باركنسون (116,115). برغم أنه يصعب العثور على دراسات على البشر تبحث في الآثار السمية العصبية للكلوربيريفوس بمعزل عن المبيدات الأخرى، فقد وجدت دراسة عن المطبقين لمادة الكلوربيريفوس أنهم لم ينجزوا اختباراتهم العصبية بشكل جيد مقارنة مع الأشخاص الذين يعانون من تعرض أقل بكثير للكلوربيريفوس (117). وذكرت التقارير أيضاً وجود مشاكل في الذاكرة، والتعب، وفقدان قوة العضلات (117).

يبدو أن القابلية التطورية عامل اختطار مهم بالنسبة للسمية العصبية البشرية المرتبطة بالتعرض للكلوربيريفوس. والواقع أن غالبية الخبراء العلميين في لجنة علمية حول سمية الكلوربيريفوس قد اتفقوا على وجوب حظر الاستخدام

يقلل أيضاً من مستويات الهرمونات الدرقية في الفئران الذكور والإناث (123:122). وذكرت التقارير وجود نشاطات أخرى للكولريبيوفوس، بما في ذلك تأثيرات الغدد الصم العصبية (التكيف الهرموني العصبي)، والتأثيرات الإستروجينية، والتأثيرات الأندروجينية.

ب) المواد الكيميائية في المنتجات

وجدت المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في العديد من المنتجات المنزلية والشخصية الشائعة الاستعمال التي تلامس الجسم أو التي هي موجودة من حولنا وفي بيوتنا وبيئات عملنا. على سبيل المثال، منتجات الأطفال، والإلكترونيات، والمواد الملامسة للأغذية، ومنتجات العناية الشخصية، والمنسوجات/ الملابس، ومنتجات البناء هي جزء من الحياة اليومية العادية في جميع أنحاء العالم (www.ipen.org/site/toxics-products-overview).

وجدت المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في العديد من المنتجات المنزلية والشخصية الشائعة الاستعمال التي تلامس الجسم أو التي هي موجودة من حولنا وفي بيوتنا وبيئات عملنا. على سبيل المثال، منتجات الأطفال، والإلكترونيات، والمواد الملامسة للأغذية، ومنتجات العناية الشخصية، والمنسوجات/ الملابس، ومنتجات البناء هي جزء من الحياة اليومية العادية في جميع أنحاء العالم.

سوف نركز هنا على فئتين تمثيليتين من المنتجات: منتجات الأطفال والإلكترونيات. ولكل واحدة منهما اخترنا مثالا واحدا: المعادن الثقيلة، وبشكل أكثر تحديداً الرصاص، في حالة منتجات الأطفال؛ ومثبطات اللهب المُبرَّومة (BFRs) في حالة الإلكترونيات. الرصاص مادة سامة معروفة على نطاق واسع، ويرتبط تعرض الأطفال للرصاص، وبقوة، باختلالات العصبية والمعرفية، وقد يعمل في المستويات الدنيا أيضاً كمادة EDC. أما مثبطات اللهب المُبرَّومة (BFRs) فهي موجودة في مجموعة متنوعة من الأدوات التي تلامس مع البشر عادة من خلال الحواسيب والإلكترونيات وغيرها، والأقمشة، والملابس. هناك العديد من المواد الكيميائية الأخرى في هذه المنتجات- مثل الكادميوم والفثالات (الإطار 4) في منتجات الأطفال، لا يتسع المجال لذكرها في هذا الدليل.

1. منتجات الأطفال- الرصاص غير العضوي

أين يستخدم؟

الرصاص عنصر طبيعي موجود في القشرة الأرضية، ووجوده على نطاق واسع في البيئة هو، و إلى حد كبير، نتيجة للنشاط البشري. وتشمل مصادر التلوث البيئي الرئيسية بالرصاص العملات، والتعدين، والصهر والتكرير وإعادة التدوير غير الرسمي للرصاص؛ واستخدام البترول المحتوي على الرصاص (البنزين)؛ وإنتاج واستخدام بطاريات الرصاص الحمضية ومواد الطلاء؛ وصنع المجوهرات، واللحام، والسيراميك، وصناعة الزجاج المرصص في الصناعات غير الرسمية والمنزلية؛ والنفايات الإلكترونية؛ واستخدامها في أنابيب المياه والتلحيم. ولا تزال أهم مصادر التعرض للرصاص في البلدان النامية والانتقالية (124). وتبين التجارب في البلدان المتقدمة أن تقليل استخدام الرصاص في البنزين، والطلاء، والسباكة، واللحام يمكن أن يؤدي إلى انخفاضات كبيرة في مستويات الرصاص في الدم.

أين يتعرض الناس، الدليل على التعرض، أين توجد المخاطر

قد يدخل الرصاص إلى الجسم عن طريق تناول الطعام والماء الملوث وغبار المنازل الملوث؛ واستنشاق الهواء الملوث بالرصاص. وقد يزيد تدخين التبغ أيضاً من التعرض للرصاص. تشمل المصادر الهامة الأخرى للتعرض للرصاص الفخار المرزجج بالرصاص، وبعض الأدوية التقليدية، ومساحيق التجميل (مثل الكحل). وتعكس مستويات الرصاص في الدم

الإطار رقم 5: الرصاص في منتجات الأطفال

في العديد من البلدان، يتمثل طريق مهم لدخول المواد الكيميائية والمعادن في المنتجات الاستهلاكية، وخاصة المنتجات التي تستهدف الأطفال. فأكثر من 100 من أصل 569 (18%) من منتجات الأطفال التي تم اختبارها من قبل المنظمة IPEN (2012) في أرمينيا، وبيلاروسيا، وكازاخستان، وقيرغيزستان، وروسيا، وأوكرانيا تحتوي على مستويات من الرصاص تتجاوز الحدود التنظيمية المحلية للرصاص في التربة. ففي الفلبين، تضمن 15% من أصل 435 منتج من منتجات الأطفال التي تم اختبارها من قبل المنظمة IPEN في عام 2011 وجود الرصاص عند أو فوق الحد التنظيمي في الولايات المتحدة. وكشفت اختبارات مماثلة من قبل المنظمة IPEN لنحو 500 من منتجات الأطفال في خمس مدن في الصين في عام 2011 عن أن 48 من هذه المنتجات (10%) تحتوي على الرصاص عند، أو أعلى، من الحدود التنظيمية في الصين وأن 82 منها (16%) تتجاوز الحد التنظيمي الممثل في 90 جزء في المليون (ppm) بالنسبة لمحتوى الرصاص في الطلاء المستخدم في الولايات المتحدة وكندا (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

مستوى التعرض الحالي، في حين أن مستويات الرصاص في العظام قد تمثل مؤشراً أفضل على التعرض لفترة طويلة بما أن الرصاص يتراكم في العظام والهيك العظمي بمرور الوقت، مما يشكل 90-95% من عبء الرصاص لدى البالغين و80-59% لدى الأطفال (125). إن توزيع الرصاص في العالم يبلغ أقصاه في المناطق النامية، وخاصة في البلدان التي لا تزال تستخدم البنزين المحتوي على الرصاص. وقد تواجه مجموعات سكانية فرعية إضافية مخاطر مرتفعة تشمل أطفال الأسر ذات الدخل المنخفض الذين يعيشون في مساكن متدهورة، والمجتمعات التي تعيش في "المناطق الساخنة" (مثل بعض الأنشطة الصناعية)، والفئات المهنية (126). قد يختلف أيضاً التعرض وكذلك المخاطر بكل مرحلة من مراحل الحياة؛ فالنسوة الحوامل والأطفال الصغار معرضون بشكل خاص لخطر التسمم بالرصاص؛ فمخازن الرصاص في العظام تتحرك في فترة الحمل والرضاعة بالنسبة للمرأة ذات التعرض المسبق للرصاص، وهو أمر مقلق بما أن الرصاص الذي يسري في دم الأم وحبليها يمكن أن يؤثر سلباً على الجنين أو الوليد (127). ويمثل الأطفال الصغار فئات سكانية فرعية أخرى معرضة أيضاً (الإطار رقم 5) لأنه في الأطفال تكون: (1) كمية الرصاص أعلى في كل وحدة من وحدات وزن الجسم؛ (2) إمكانية ابتلاع المزيد من الغبار؛ (3) فرصة امتصاص الرصاص في الجهاز الهضمي أعلى؛ (4) الحاجز الدموي الدماغي لم يكتمل فهو بعد؛ (5) حدوث الآثار العصبية عند مستويات تعرض أقل منها عند البالغين (124).

العلم وما يقوله عن سبب كون الرصاص من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

الرصاص مادة سامة تؤثر على العديد من أجهزة الجسم، بما في ذلك الجهاز العصبي، والدموي، والهضمي، والقلبي-الوعائي، والكليوي. ويقدر التعرض للرصاص بنحو 0.6% من عبء المرض العالمي، وذلك بسبب آثاره السلبية على التخلف العقلي عند الأطفال وعواقب ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين (128). وللتعرض المنخفض المزمن للرصاص آثار صحية ضارة أيضاً على الأطفال والبالغين ولم يتم تحديد عتبة لمستوى الرصاص في الدم بالنسبة لهذه الآثار (127).

ومع أن معظم معرفتنا بشأن الرصاص مركزة على خصائصه ك معدن ثقيل فإن الرصاص هو أيضاً مادة من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء. إنه معروف بسميته الإنجابية (129)، ويمكنه العمل على الغدد الصماء (130). فالرصاص يمتلك القدرة على تنشيط مستقبلات الإستروجين وبدء نسخ الجينات التي تنشط الإستروجين. وقد لوحظ وجود تغيرات إستروجينية موازية في النماذج الحيوانية التجريبية. وتدعم النماذج الحيوانية، في الدراسات المخبرية، والدراسات الوبائية

البشرية، الآثار العكسية للوظيفة التناسلية للإناث من جراء التعرض للرصاص؛ ففي البشر، يغير الرصاص الهرمونات التناسلية لدى الفتيات شبه البالغات (131) والنساء قبل انقطاع الطمث الصحي (132).

النتائج الصحية السلبية على الغدد الصماء: الصحة الإنجابية للإناث

تذكر الدراسات الوبائية وجود رابط بين التعرض للرصاص والآثار الصحية الإنجابية لدى النساء على امتداد العمر الافتراضي (133). وتدرس معظم هذه الدراسات آثار التعرض المزمن على مستوى منخفض عند النساء في الولايات المتحدة. فقد أظهرت دراستان متقاطعتان أن التعرض للرصاص على مستوى منخفض يترافق مع تأخر بداية أحداث البلوغ الرئيسية مثل بدء الإحاضة، وغو الثدي، وغو شعر العانة (134، 135). وفي دراسة حديثة، ارتبط انخفاض مستوى التعرض المنخفض التراكمي للرصاص (يقاس بمستويات الرصاص في العظام) بالإياس المبكر من بين 434 امرأة (136). وأسفرت دراستان أخريتان عن العلاقة بين التعرض للرصاص وسن انقطاع الطمث عن نتائج مماثلة؛ إذ كانت إحدى الدراستين عن عاملات سابقات في معمل لصهر المعادن اللواتي تبين أنه قد حدث لديهن انقطاع الطمث المبكر مقارنة بالمجموعة الضابطة المجتمعية (137). وكانت الدراسة الثانية عبارة عن تحليل متقاطع لعدد 1,782 امرأة في الولايات المتحدة يمثلن الوضع الوطني حيث توافقت زيادة احتمالات انقطاع الطمث المبكر الطبيعي مع ارتفاع مستويات الرصاص في الدم (138). وتشير الأدلة الجماعية على تأخير توقيت البلوغ إلى جانب تلك المتعلقة بانقطاع الطمث المبكر إلى أن التعرض للرصاص، حتى عند مستويات منخفضة، قد يقصر من العمر الإنجابي للمرأة.

ii. الإلكترونيات

أين تستخدم

الآثيرات ثنائية الفينيل المتعدد البرؤمة (PBDEs) هي ملوثات عضوية ثابتة استخدمت على نطاق واسع كمثبطات للهب في المنتجات الاستهلاكية منذ السبعينيات، بما في ذلك الحواسيب، والإلكترونيات، والمعدات الكهربائية، والمنسوجات، ورغوة الأثاث، والراغوي العازلة، ومواد البناء الأخرى (139). وعلى الصعيد التاريخي، كان هناك ثلاث خلطات مختلفة متوفرة تجارياً، والمعروفة باسم خماسي البروم ثنائي الفينيل (PentaBDE)، وثمانى البروم ثنائي الفينيل (OctaBDE)، وعشارى البروم ثنائي الفينيل (DecaBDE). كان الاستخدام السائد لخماسي البروم ثنائي الفينيل (PentaBDE) في رغوة البولي يوريثان (polyurethane) في الأثاث، في حين استخدم ثمانى البروم ثنائي الفينيل (OctaBDE) وعشارى البروم ثنائي الفينيل (DecaBDE) في مجال الإلكترونيات وغيرها من المنتجات البلاستيكية. وقد تخلصت العديد من البلدان من خماسي البروم ثنائي الفينيل وثمانى البروم ثنائي الفينيل وحل محلها مثبطات لهب مبرومة أخرى، بما في ذلك فايرماستر 550 (Firemaster 550)، ورباعي البروم ثنائي الفينيل (TBBPA)، وسداسي البروم حلقي دوديكان (HBCD) (140، 38). ونظراً للخصائص الثابتة والتراكم البيولوجي لهذه المواد وقدرتها على الانتقال لمسافات طويلة، تمت إضافة خماسي البروم ثنائي الفينيل، وثمانى البروم ثنائي الفينيل وسداسي البروم حلقي دوديكان (PentaBDE، HBCD، OctaBDE) إلى الملحق "أ" من اتفاقية استوكهولم للإزالة العالمية (141). ويجري حالياً تقييم عشارى البروم ثنائي الفينيل (DecaBDE) لإضافته إلى الاتفاقية، ولا تزال هذه المادة متوفرة على نطاق واسع في البلدان النامية. وتم عرض ملخص موجز لبيان سان أنطونيو الصادر مؤخراً حول مثبطات اللهب المبرؤمة (BFRs) في الإطار رقم 6.

أين يتعرض الناس، الدليل على التعرض، أين توجد المخاطر

ليست مثبطات اللهب المبرؤمة (BFRs) منضمة كيميائياً إلى المنتجات، وبالتالي فهي تطلق في البيئة حيث يمكن أن تدخل جسم الإنسان عن طريق ابتلاع أو استنشاق غبار المنازل و/ أو الطعام الملوث. برغم أن التعرض لثنائي الفينيل



المتعدد البرؤومة (PBDE) يتناقص في أوروبا والولايات المتحدة بما أنه تم التخلص منه تدريجياً على مدى عشر سنوات (142)، إلا أنه يظل مصدر قلق على الصحة العامة باعتبار أن التخلص من العمر النصفى للبروم (PBDE) في الجسم أطول (143، 144)، وقد تستمر في البيئة الداخلية (145)، ويمكن أن يعظم التركيز البيولوجي في الشبكة الغذائية (146). بالإضافة إلى ذلك، فقد يكون هناك وقت لاستبدال بطيء للمنتجات الاستهلاكية التي تحتوي على ثنائي الفينيل المتعدد البرؤومة في المنزل. ثمة مصدر إضافي للتعرض لثنائي الفينيل المتعدد البرؤومة (PBDE) في البلدان النامية، وهو معالجة 20- 50 طن من النفايات في أفريقيا وآسيا بشكل رئيسي*.

يشمل إدراج هذه المركبات في اتفاقية استوكهولم استثناءات محددة تسمح بإعادة تدويرها واستخدامها في صناعات المواد المعاد تدويرها المحتوية على هذه المواد الكيميائية (141). تؤدي إعادة تدوير المعدات الكهربائية والإلكترونية، والتي تتم في أفريقيا وآسيا، إلى تعرض العمال لمخاطر اللهب المُبرؤومة (BFR) خلال مرحلة إعادة التدوير واستخدام المنتجات المعاد تدويرها (147). وعلى سبيل المثال، أسفرت إحدى الدراسات عن البلاستيك المعاد تدويره في الهند عن اكتشاف تركيزات عشاري ثنائي الفينيل متعدد البروم (Deca-PBDE) في 50% من العينات التي تم فحصها (148). إن تلوث منتجات البلاستيك المعاد تدويره بمخاطر اللهب المُبرؤومة يحدث أيضاً في أوروبا. وعلى سبيل المثال، فقد أسفرت دراسة حديثة عن وجود عشاري البروم ثنائي الفينيل (Deca-PBDE)، ورباعي البروم ثنائي الفينيل A (TBBPA)، ومجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الأخرى المثبتة للهب في الأكواب الحرارية السوداء وأدوات المطبخ المعاد تدويرها في الأسواق الأوروبية (149).

من الممكن أن تختلف مصادر ومسارات التعرض عبر مراحل الحياة وبواسطة ثنائيات الفينيل المتعددة البرؤومة (PBDEs) (144، 150). على سبيل المثال، ترتبط تركيزات مصل الدم من 47-، 99-، و-100 BDE (والمميز للمواد PentaBDE) (151) بالتعرض للغبار إلى حد كبير (140، 152). وفي المقابل، يظهر BDE-153 [عنصر ثنائي خماسي البروم ثنائي الفينيل وثنائي البروم ثنائي الفينيل (151)] وجود ارتباطات قوية بالتعرض الغذائي (بما في ذلك حليب

* <http://www.basel.int/Implementation/PartnershipProgramme/PACE/Overview/tabid/3243/Default.aspx>

الإطار 6: بيان سان أنطونيو

وَقَّع ما يقرب من 150 عالما من 22 دولة حتى الآن على "بيان سان أنطونيو حول مثبطات اللهب المُبرَّومة والمُكلَّورة" (San Antonio Statement on Brominated and Chlorinated Flame Retardants) التي عرضت في الندوة الدولية الثلاثين بشأن الملوثات العضوية المهلجنة الثابتة (Halogenated Persistent Organic Pollutants)، التي عقدت في عام 2010 في سان أنطونيو بولاية تكساس. ويتناول بيان سان أنطونيو القلق المتزايد في الأوساط العلمية حول الخصائص الثابتة والسامة والمتراكمة بيولوجيا لمثبطات اللهب العضوية المُبرَّومة والمُكلَّورة (CFRs BFRs)، على الترتيب، وتعرض البشر والحياة البرية لها نتيجة الاستخدام المكثف.

إن العلماء الموقعين على هذا البيان هم خبراء في الآثار الصحية والمصير البيئي الناجم عن مثبطات اللهب العضوية المُبرَّومة والمُكلَّورة والملوثات البيئية بشكل عام. وقد صادق أيضاً على البيان الفريق الدولي المعني بالتلوث الكيميائي (IPCP)، وهي شبكة دولية من العلماء الذين يجرون أبحاثهم على جوانب مختلفة من التلوث الكيميائي.

ودعا البيان إلى الانتباه إلى استمرار غط استبدال أحد مثبطات اللهب بأخر خطير، ويوصي بتحسين استخدام مثبطات اللهب العضوية المُبرَّومة والمُكلَّورة، واستخدام بدائل أكثر أمناً، وكذلك تصنيف وتوافر أفضل للمعلومات حول مثبطات اللهب العضوية المُبرَّومة والمُكلَّورة في المنتجات الاستهلاكية. وأخيراً، يدعو البيان إلى المزيد من الاهتمام العلمي للحاجة الفعلية لمثبطات اللهب في المنتجات.

الأم) وعلاقة أقل قوة بالتعرض للغبار. فالأطفال، في المتوسط، لديهم تراكيزات أعلى بثلاث مرات من البالغين (153)؛ ويرجع هذا على الأرجح إلى التعرض لحليب الثدي، وزيادة كمية الغبار بسبب سلوكيات وضع أيديهم في أفواههم والوقت الذي يقضونه على مقربة من الأرض (154).

إن التعرض في أمريكا الشمالية، من حيث ترتيب الحجم، هو أكبر مما عليه في أوروبا وآسيا (155). فسكان ولاية كاليفورنيا لديهم، تاريخياً، أعلى نسبة من التعرض غير المهني في العالم لمتجانسات خماسي البروم ثنائي الفينيل (PentaBDE) بسبب المعيار لدى هذه الولاية عن قابلية الاشتعال الفريد لرغوة الأثاث (156). وقد وجدت تراكيزات أعلى من متجانسات خماسي البروم ثنائي الفينيل (PentaBDE) أيضاً في أوساط المجتمعات ذات الدخل المنخفض (154) وبين الأشخاص المعرضين مهنيًا (157). وتشمل المهن ذات التعرض العالي إطفاء الحرائق، والشركات المصنعة لمثبطات اللهب، والأشخاص المشاركين في إعادة تدوير منتجات مثبطات اللهب، وفنيي الحاسوب، وعمال تركيب السجاد (157-160). إن متوسط عبء الجسم من المواد PBDE بين الأطفال العاملين في مجال إعادة تدوير النفايات في نيكاراغوا يتراوح بين 500-600 نانوغرام/ غرام من الدهن، وهو أعلى بحوالي 10 أضعاف من الأطفال الأمريكيين ويعد من بين بعض أعلى المعدلات المسجلة حتى الآن (161).

العلم وما يقوله عن سبب كون مثبطات اللهب المُبرَّومة (BFRs) من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

مثبطات اللهب المُبرَّومة هي مواد كيميائية مسببة لاختلال الغدد الصماء محتملة لأن مركباتها الأصلية وكذلك مستقلباتها (نواتج استقلابها) المتحللة، على حد سواء، قد تتداخل مع الجهاز الدرقي. إذ تلعب الهرمونات الدرقيّة (TH) دوراً

حاسماً في نمو الجنين والطفل (162). ففي الدراسات الحيوانية، يقلل مزيج خماسي البروم ثنائي الفينيل فضلا عن مكوناته من الهرمونات الدرقية في نمو الفوارض البالغة، وربما من خلال تفعيل إنزيمات الكبد التي تزيد تصفية الهرمونات الدرقية (TH) من مصد الدم (163-165). ولنواتج هذه المركبات المسماة البروم الهيدروكسيلية [OH-PBDEs] (166)] أنشطة أكثر فعالية على نظام الغدة الدرقية، ويمكّن التشابه البنوي بين البروم والهرمونات الدرقية المواد الكيميائية للتفاعل مع البروتينات المنضمة إلى الهرمونات الدرقية (167). وبالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض مركبات البروم الهيدروكسيلية (OH-PBDEs) الانضمام إلى مستقبلات الهرمونات الدرقية والإستروجين (168,169).

وجد العديد من الدراسات الوبائية أن التعرض لثنائيات الفينيل المتعددة البرومة في أوائل العمر ترتبط باضطرابات الهرمونات الدرقية في أوائل العمر، وأن الجنين يكون عرضة لذلك بشكل خاص (170-173). ويمثل الحمل فترة من زيادة الطلب على الغدة الدرقية. وتزداد مستويات الهرمونات الدرقية في مصد الدم بنسبة 05 في المئة خلال الأشهر الثلاثة الأولى (174). إن قصور الهرمونات الدرقية أثناء الحمل يمكن أن يؤثر سلباً على صحة الأم والأبناء (175). وترتبط حتى الانخفاضات المتواضعة في الهرمون الدرقي لدى الأمهات أثناء أوائل الحمل بحدوث عجز نمائي طويل الأمد في أطفالهن، بما في ذلك انخفاض معدل الذكاء (176). وهكذا، فإن التعرض لثنائيات الفينيل المتعددة البرومة قد يضعف وظيفة الغدة الدرقية لدى النسوة الحوامل، وهو الأمر الذي قد تكون له آثار طوال الحياة على الصحة العصبية الحيوية لسنهن.

النتائج الصحية السلبية على الغدد الصماء - النتائج النمائية العصبية المعاكسة

من بين أكبر مشكلات الصحة العامة لثنائيات الفينيل المتعددة البرومة (PBDEs) هي السمية العصبية النمائية. وتجد الدراسات التجريبية على الإنسان والحيوان أن المركبات PBDEs يمكن أن تسبب السمية العصبية النمائية عن طريق تغيير نمو الدماغ بشكل مباشر وعن طريق التدخل في تنظيم الهرمونات الدرقية على حد سواء (23). ففي الدراسات التي أجريت على البشر، ترتبط مخاطر التعرض قبل الولادة و/ أو ما بعد الولادة المبكرة للبروم مع ضرر النمو العصبي لدى الأطفال بما في ذلك نقص التركيز، والتنسيق الحركي المتناغم، والإدراك (177-179). وعلى سبيل المثال، ففي أكبر دراسة أجريت حتى اليوم، درس إسكنازي وآخرون (178) الارتباط بين التعرض قبل الولادة وفي الطفولة لثنائي الفينيل متعدد البروم والنماء السلوكي العصبي في عمر 5 و 7 سنوات في أوساط مجتمع عمال المزارع المهاجرين في كاليفورنيا في الولايات المتحدة. ووجد الباحثون أن الزيادة بمقدار عشرة أضعاف في التعرض لثنائي الفينيل متعدد البروم قبل الولادة والطفولة على حد سواء ترتبط بمتوسط انخفاض في خمس نقاط في حاصل الذكاء (IQ). وتشبه آثار النمو العصبي هذه في حجمها تلك التي لوحظت نتيجة التعرض للرصاص والإثير ثنائي الفينيل المتعدد الكلورة خلال النمو المبكر.

ج) المواد الملامسة للأغذية

i. ثنائي الفينول A (BPA)

أين يستخدم

وجد ثنائي الفينول A (BPA) في مجموعة متنوعة من حاويات المواد الغذائية مثل البلاستيك القاسي والصلب، وبطانة الإيبوكسي (epoxy) للأعمدة المعلبة. فحتى السنوات القليلة الماضية، كانت معظم الحاويات البلاستيكية الصلبة القابلة لإعادة الاستخدام، مثل زجاجات المياه، مصنوعة من البولي كربونات، تحتوي على ثنائي الفينول A (BPA). أما الآن، فإن المنتجات البديلة الخالية من ثنائي الفينول A (BPA) المصنوعة من مواد مختلفة متاحة بسهولة. وبسبب تزايد المخاوف الصحية، فإن استخدام الـ BPA في بعض الحاويات أو الأواني البلاستيكية مثل زجاجات حليب الأطفال، محظور الآن في العديد من البلدان ويجري تخفيضه طوعاً أو التخليص منه في مناطق أخرى. ويبقى الـ BPA عصبياً مشتركاً لمنتجات

الإيبوكسي التي تبطن الجزء الداخلي من حاويات الأطعمة المعلبة مثل الحساء والخضروات المعلبة والفاصوليا. هذه البطانة مهمة لأنها تساعد على حماية المحتويات من التلوث عن طريق الجراثيم، والتي يمكن أن تسبب أمراضاً خطيرة منقولة عن طريق الأغذية مثل التسمم الوشيقي. ليست كل البطانات تحتوي على الـ BPA ولكن ليس من المستحيل بالنسبة للمستهلك أن يعرف أي منها تحويه وأي منها لا. يمكن لثاني الفينول A (BPA) أن يتسرب من هذه البطانات إلى الطعام، وبالتالي تعريض المستهلكين لهذه المادة. وتشمل المنتجات المنزلية الشائعة الأخرى التي تحتوي على الـ BPA نظارات البولي كربونات، والإيصالات الورقية الحرارية، وأنايب المياه البلاستيكية.

أين يتعرض الناس، الدليل على التعرض، وأين توجد المخاطر

ثنائي الفينول A (BPA) هو مادة كيميائية تُنتج بكميات كبيرة، حيث يتوقع أن يتجاوز الإنتاج العالمي منها 5.4 مليون طن متري بحلول عام 2015. ويبدو من ذلك أن مسألة التعرض ستكون عالمية (الإطار 7)؛ قدرت المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض أن أكثر من 96% من مجموع الأمريكيين لديهم BPA في أجسامهم (180). وقد تم اكتشاف الـ BPA في البول، والدم، ودم الجبل السري والوسائل السلوي المحيط بالجنين. ولأن الأطفال هم أكثر عرضة لتناول الطعام والشراب من البلاستيك، وقضاء الكثير من الوقت على الأرض، ووضع الكثير من الأشياء في أفواههم، فإن مستويات التعرض تكون أعلى عادة في الأطفال منها لدى البالغين. وفي المقابل، فإن الأشخاص الذين يستخدمون البلاستيك ومنتجات العناية الشخصية بشكل أقل، ويجرون تغييرات أخرى في نمط الحياة تقلل من ملامسة المواد التي تحتوي على الـ BPA تكون أعباء أجسامهم أقل (181، 182).

معظم الناس معرضون بسبب استهلاكهم للمواد الغذائية والمشروبات التي يتسرب إليها الـ BPA من الحاوية. ومما يعزز الرشح عوامل بيئية مثل الحرارة وأشعة الشمس، والحموضة، بحيث أن الأطعمة الحمضية، مثل الطماطم، تكون أقرب احتمالاً للتعرض لتسرب الـ BPA من بطانات الحاويات. ومن المعروف أن الأنشطة الشائعة مثل إعادة تسخين الطعام في أوعاء بلاستيكي في أفران الميكروويف، وتخزين زجاجات المياه في سيارة ساخنة يعزز انتقال الـ BPA من البلاستيك. وهناك طرق أخرى محتملة للتعرض، ولكن لم تتم درستها بشكل جيد، والتي تشمل استنشاق أو ابتلاع الغبار المنزلي الملوث، وتعرض البشرة بسبب التعامل مع الإيصالات الورقية الحرارية التي تحتوي على الـ BPA.



الإطار 7: ثنائي الفينول A (BPA)، في روسيا

في عام 2010، أجرت جمعية تشابايسك الطبية (Chapaevsk Medical Association) (CMA) اختباراً على 21 عينة غذائية من ثلاث مدن روسية لمستويات ثنائي الفينول A (BPA)، ووجدت أن 81% من العينات كانت ملوثة. فقد وُجد أن أغذية الرضع المعلبة تحتوي بعضاً من أعلى مستويات التلوث. وتمت مشاركة النتائج في العديد من الندوات وورش العمل مع الأطباء والكيميائيين والمسؤولين الحكوميين ورؤساء الشركات الصناعية، والمنظمات غير الحكومية الأخرى. ومن بين التوصيات الأخرى، اقترحت الجمعية CMA الرصد الحيوي المستمر في البشر (ولا سيما الرضع) لمستويات ثنائي الفينول A (BPA)، وتنفيذ دراسات الأثر الوبائي في عموم الجمهور، والبدء بحملة معلومات عامة وتوعية حول مخاطر ثنائي الفينول A (BPA) في المواد الغذائية والمنتجات الاستهلاكية.

<http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>

يستخدم الـ BPA في الكثير من المنتجات التي يُعتقد بأن التعرض لها موجود في كل مكان، ومستمر تقريبا. وعلى عكس الـ DDT وبعض المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء الأخرى، يتم استقلاب ثنائي الفينول A (BPA) بسرعة ولا يتراكم في الجسم، وبالتالي فإن تقليل التعرض يمكن أن يخفض بسرعة عبء الجسم من هذه المادة. وقد أظهر العديد من الدراسات أن تغيير نمط الحياة الأساسية، مثل التقليل من استخدام الأطعمة المعلبة والحاويات البلاستيكية، يمكن أن يقلل بشكل سريع من مستويات الـ BPA في البول وسوائل الجسم الأخرى (181، 182). إن زيادة توافر المواد البلاستيكية الخالية من الـ BPA وبطانات الحاويات سيقلل على الأرجح من التعرض، ولكن أثرت مخاوف بشأن المركبات المستبدلة وعمما إذا كانت هي الأخرى من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء (183).

وبرغم أن إدخال حاويات المواد الغذائية الخالية من الـ BPA إلى الأسواق العالمية أمر مفيد بشكل واضح للحد من التعرض البشري، إلا أن الإنتاج الكيميائي للـ BPA لا يزال مرتفعاً، لذا فإن المصادر البديلة للتعرض لا تزال مصدر قلق كبير. التلوث البيئي هو أيضا مشكلة مستمرة. وللأسف، فإن أقل من ثلث إجمالي قناني البلاستيك يعاد تدويرها في الولايات المتحدة، لذا فإن الكثير منها ينتهي في مكبات النفايات أو النظم المائية. ففي عام 2000، تم الكشف عن وجود ثنائي الفينول A (BPA) في 41% من 139 نبع للمياه في 30 ولاية أمريكية (184) وهذه القمامة تذهب في نهاية المطاف لتصب في المحيط. إن أكثر من 90% من إجمالي قمامة المحيط هي من البلاستيك، ويمكن أن تبقى هناك لعقود أو أكثر (185). ويزداد الوضع سوءا في البلدان النامية. وتم الكشف عن الـ BPA، المتسرب من بعض هذه النفايات، في مياه البحر والأنواع البحرية، وهذا يعني أن هذه المادة سوف تبقى ملوثة بيئياً كبيراً لأن الأمر سيستغرق قروناً قبل أن تتحلل كل هذه القمامة البلاستيكية.

ما يقوله العلم عن سبب كون الـ BPA من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

ثنائي الفينول A (BPA) هو أحد أكثر المواد المدروسة والمعروفة بكونها من المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء على نطاق واسع. ومع بدء تصنيعه لأول مرة في عام 1891، تم تحديد الـ BPA باعتباره يحاكي الإستروجين في أوائل عام 1930، لذا فإن خصائصه المسببة لاختلال الغدد الصماء كان معترفاً بها على مدى عقود. يمكن للـ BPA أن يتداخل مع الإستروجين بالإشارة عبر عدة آليات مختلفة. إذ يمكنه الارتباط بمستقبلات الإستروجين (ERs) وتحفيزها،

وإن كان أكثر ضعفاً بالمقارنة مع الإستروجين الطبيعي (187,186). إن التعرض للـ BPA، حتى عند مستويات منخفضة، يمكن أن يغير كثافة مستقبلات الإستروجين في الأنسجة مثل الدماغ (188)، وهو التأثير الذي يغير بالتالي حساسية الأنسجة للإستروجين الطبيعي. ولأن الإستروجين يلعب دوراً حاسماً في نماء أنسجة عديدة، بما في ذلك الدماغ، والغدة النخالية، وحتى الخصية، فإن التداخل مع نشاط الإستروجين خلال النماء يمكن أن يؤدي إلى تغيرات دائمة تؤثر على الوظائف الإنجابية في وقت لاحق من الحياة. وعلى سبيل المثال، فإن التعرض في أوائل العمر للـ BPA يغير كثافة العصبونات التي تنتج ناقلاً عصبياً مهماً، هو الدوبامين، في منطقة الوطاء في الدماغ، والذي يتسم بأهميته البالغة للإباضة والسلوك لدى الإناث (190,189). يعد هذا واحداً من العديد من الأمثلة على آثار الـ BPA على الأنسجة الحساسة للإستروجين. وبالنظر إلى أن الذكور والإناث على حد سواء ينتجون ويستجيبون للإستروجين الطبيعي، إلا أن هناك اختلافات جنسية كبيرة في هذه العمليات، فمن غير المستغرب أن تكون أنشطة الـ BPA غير متطابقة بين الجنسين.

إن الآلية الجزيئية البيولوجية التي يعمل بها ثنائي الفينول A (BPA) تتم من خلال الدنا (DNA)؛ فكل إنسان (ما عدا التوائم المتماثلة) لديه مجموعة فريدة من الجينات. فداخل أجسامنا، يختلف التعبير عن هذه الجينات إلى حد كبير - مما يعني، ما إذا كانت منشطة وتؤدي إلى التعبير عن بروتين ما داخل خلية. وعلى سبيل المثال، يكون الدنا متطابقاً بين خلايا الجلد والخلايا العصبية، لكن البروتينات التي يتم إنتاجها في هذه الأنسجة الشديدة التباين تكون فريدة من نوعها لكل نوع من الخلايا. إنه "تعبير" الجينات الذي يحدد هذه الاختلافات؛ فمثيلة الدنا هي إضافة مجموعة كيميائية صغيرة، تسمى مجموعة الميثيل، إلى الدنا. ويحدد مقدار ومكان مجموعات الميثيل ما إذا كان سيتم تعبير الجينات، ومستويات التعبير. هناك عدة مواد من الـ EDCs، حيث توجد معظم المعلومات عن الـ BPA، تحث على هذه التغيرات في الجينات. إن الـ BPA يجعل الدنا يغير مسارات الغدد الصماء العصبية الأساسية للصحة الإنجابية، كما يغير توازن الطاقة، والسلوك، بما في ذلك المسارات الحساسة للإستروجين (193-191,46). قد تمثل أمهات الدنا المتغيرة في الجينات الرئيسية المتعلقة بنمو الخلايا آلية ممكنة لشرح السبب في كون التعرض في مرحلة النمو لمستويات منخفضة من الـ BPA ذات الصلة بالإنسان يزيد من خطر الإصابة بسرطان الرحم وسرطان البروستاتة في النماذج الحيوانية (196-194). كما تم تحديد اضطرابات مماثلة في الكبد والدماغ والمبيضين.

وقد أظهر ثنائي الفينول A (BPA) لاحقاً، وذلك باستخدام مجموعة متنوعة من النماذج المرتكزة على الخلايا، عرقله لعمل الهرمونات الستيرويدية الأخرى، بما في ذلك هرمون التستوستيرون والهرمون الدرقي. أما في القروذ، فإن الـ BPA يمنع التعزيز المعتمد على الأندروجين للعمود الفقري الجذعي في الحصين (hippocampus)، وهو الأثر الذي يشير إلى أن الـ BPA قد يتداخل مع الدونة العصبية (197). وقد أظهرت الدراسات البشرية الارتباط بين مستويات الأندروجين المرتفعة وبين مستويات الـ BPA في الرجال والنساء والأطفال، وهو التأثير الذي ما زال شرحه متواضعاً إلا أنه قد ينتج عن تغير استقلاب الأندروجين، أو خلل في حلقات التغذية الراجعة التي تنظم إنتاج الأندروجين، أو تعزيز إنتاج الأندروجين من المبيضين (198). كما لوحظ في التجارب المخبرية أن الـ BPA قد يكون 80 مرة أكثر قوة وفعالية على الإستروجين المتعلق بمستقبلات غاما (ERRγ) من مستقبلات الإستروجين الكلاسيكية (199). ولا يعرف الكثير عن الدور الوظيفي للمستقبلات غاما (ERRγ) لكنه معبر عنه بشدة في دماغ الجنين والمشيمة، وهو توزيع يدعم القلق من أن الجنين حساس بشكل خاص لإزاء ثنائي الفينول A (BPA).

النتائج الصحية السلبية على الغدد الصماء: السلوك والصحة الإنجابية

اعتباراً من عام 2014، تم نشر ما يقرب من 100 دراسة وبائية تربط الـ BPA بالتأثيرات على صحة الإنسان، أبرزها الاضطرابات الإنجابية والسلوكية وتوازن الطاقة (198). وأكثر ما يدعم القلق السائد هو أن للتعرض في مراحل النمو آثاراً هي الأكثر عمقاً. وقد تم ربط الـ BPA مع انخفاض جودة البويضة في المرأة الخاضعة لعلاج الخصوبة، بما في ذلك التخصب في المختبر (45,44)، وهي تأثيرات تتفق مع الآثار المبيضية الملحوظة في النماذج الحيوانية (200). وأظهرت

الأدلة المستقاة من النماذج الحيوانية أيضاً، بما في ذلك الثدييات (الرئيسات) غير البشرية التي هي في تناسلها البيولوجي متطابقة تقريباً مع البشر، أن التعرض للـ BPA في مرحلة النمو يهدد نماء المبيض، وبنية الرحم، وانغراس الجنين (201-203). وقد ارتبطت مستويات الـ APB المرتفعة مع متلازمة تكيس المبايض (PCOS) ومستويات الأندروجين المرتفعة، وهي السمة المميزة لهذا الاضطراب الإنجابي الشائع لدى النساء. برغم أن الـ BPA ارتبط باضطرابات الخصوبة الأخرى لدى النساء بما في ذلك التهاب بطانة الرحم، والإجهاض، والولادة المبكرة، وانخفاض الوزن عند الولادة، فإن الأدلة غير حاسمة وتعالى الدراسات المتاحة من ضعف في التصميم بما في ذلك أحجام العينات الصغيرة وتأثير الأحجام. وبالمثل، تم ربط الـ BPA، لدى الرجال، بانخفاض جودة النطف والوظيفة الجنسية بعد التعرض لتلك المادة في جو مهني، ولكن ليس هناك أدلة كافية لإثبات ما إذا كانت للـ BPA آثار مماثلة في الجرعات التي يتعرض لها عموم الجمهور.

وقد أعرب العديد من الوكالات، بما في ذلك منظمة الصحة العالمية (WHO) وبرنامج علم السموم الوطني (National Toxicology Program) عن القلق بشأن تأثير ثنائي الفينول A (BPA) على نمو دماغ الجنين وعلى السلوك. وقد أظهرت الأدلة من العديد من النماذج الحيوانية أن التعرض للـ BPA عند النمو يزيد من القلق والعدوانية وغيرها من السلوكيات (204)، وهي الآثار التي تم الإبلاغ عنها حتى الآن لدى الأطفال (205-207). وقد أدى ذلك بالبعض إلى الافتراض بأن ثنائي الفينول A (BPA) قد يسهم في الاضطرابات السلوكية مثل ASD ADHD (205-207). كما لوحظت تأثيرات على التمايز الجنسي في الدماغ وعلى لدونة المشابك العصبية في الحيوانات.

تعتبر الروابط بين الـ BPA وأمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم قوية إلى حد ما، بحسب ما هو موثق في العديد من الدراسات الوبائية، وتدعمها الدراسات الميكانيكية في الحيوانات (198,209). والأهم من ذلك أن هذه هي نقطة النهاية مما يتعلق بأن هناك أدلة قوية تربط تعرض البالغين (وليس من هم في طور النمو) للـ BPA مع المرض. وتم الإبلاغ عن ارتباط ملموس (علاقة سببية) لدى مجموعة متنسقة من السكان عبر أ فواج منهم خضعت للدراسة، وهي الملاحظة التي تعزز الثقة في وجود تلك العلاقة. ولأن الارتباط بالسمنة يعتبر واهياً، تبدو تأثيرات القلب والأوعية الدموية مباشرة وليس نتيجة ثانوية للزيادة في وزن الجسم.

الملحق الأول

تم تبني قرار بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في المؤتمر الدولي الثالث حول إدارة المواد الكيميائية. تم تبني القرار التالي حول المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء من خلال الاتفاق بإجماع أكثر من 80 حكومة، إلى جانب مختلف المنظمات الحكومية الدولية والمنظمات غير الحكومية المعنية بالشأن العام والصناعة في المؤتمر الدولي الثالث حول إدارة المواد الكيميائية الذي عقد في نيروبي، كينيا، ما بين 17-21 سبتمبر/ أيلول 2012*.

المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء

وإذ يضع في اعتباره الهدف الشامل لخطة تنفيذ مؤتمر القمة العالمي للتنمية المستدامة، على النحو المبين في الفقرة 23، لضمان أنه بحلول عام 2020 سيتم إنتاج واستخدام المواد الكيميائية بطرق تحد من الآثار السلبية كبيرة على البيئة وصحة الإنسان،[†]

وإذ يضع في اعتباره أيضاً الطبيعة غير الملزمة والطوعية لأصحاب المصلحة المتعددين لـ "النهج الاستراتيجي للإدارة الدولية للمواد الكيميائية" (Strategic Approach to International Chemicals Management)، الذي يهدف إلى تحقيق الإدارة السليمة للمواد الكيميائية طوال دورة حياتها،

وإذ يسلم بالآثار السلبية المحتملة لاختلال الغدد الصماء على صحة الإنسان والبيئة،

وإذ يسلم أيضاً بالحاجة إلى حماية البشر، والنظم الإيكولوجية ومكوناتها المعرضة بوجه خاص، على النحو المبين، ضمن جملة أمور، في الفقرة 14 (ب) من "الاستراتيجية الجامعة لسياسات للنهج الاستراتيجي" (Overarching Policy)، (Strategy of the Strategic Approach)،

وإذ يأخذ في الاعتبار الاحتياجات الخاصة للبلدان النامية والبلدان التي تمر اقتصاداتها بمرحلة انتقالية،

وإذ يعترف بالجهود المستمرة لأصحاب المصلحة في "النهج الاستراتيجي" بما في ذلك الحكومات، والمنظمات الحكومية الدولية، والمجتمع المدني، والمجتمع العلمي، والمنظمات غير الحكومية المعنية بالشأن العام، والنقابات والقطاع الصحي، فإنه:

1. **يوافق** على أن التعاون الدولي لبناء الوعي والفهم وتعزيز الإجراءات بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء هي قضية مستجدة تتعلق بالسياسات؛
2. **يعتبر** أن نشر المعلومات وزيادة الوعي بشأن المواد الكيميائية ذات أهمية خاصة وأن تحسين توافر المعلومات عن هذه المواد الكيميائية والحصول عليها يمثل أولوية؛
3. **يسلم** بوجود الفجوات المعرفية الحالية حول التعرض، وآثار المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء؛

* Resolution III/2: Emerging policy issues; F: Endocrine-disrupting chemicals; 3rd International Conference on Chemicals Management, Nairobi, Kenya, 17-21 September 2012 http://www.saicm.org/images/saicm_documents/iccm/ICCM3/Meeting%20documents/iccm3%2024/K1283429e.pdf

† Report of the World Summit on Sustainable Development, Johannesburg, South Africa, 26 August-4 September 2002 (United Nations publication, Sales No. E.03.II.A.1 and corrigendum), chap. I, resolution 2, annex.

4. **يسلم** أيضا بالصعوبات الحالية التي تواجهها بعض البلدان في حشد الموارد اللازمة للتعامل مع المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء كقضية تتعلق بالسياسات المستجدة؛
5. **يقدر** تنفيذ الإجراءات التعاونية بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء مع الهدف العام المتمثل في زيادة الوعي والفهم بين أوساط واضعي السياسات وأصحاب المصلحة الآخرين؛
6. **يدعو** المنظمات المشاركة في البرنامج المشترك بين المنظمات للإدارة السليمة للمواد الكيميائية (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals)، ضمن إطار صلاحيتها كجزء من برامج عملها، لقيادة وتسهيل الإجراءات التعاونية بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء في أسلوب منفتح وشفاف وشامل بناء على الأنشطة القائمة من قبل جميع المشاركين في النهج الاستراتيجي الذي من شأنه:
- (أ) توفير أحدث المعلومات بالإضافة إلى مشورة الخبراء العلمية لأصحاب المصلحة ذوي الصلة بغرض تحديد، أو التوصية، بالتدابير المحتملة التي يمكن أن تسهم في خفض التعرض لآثار المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وخاصة بين الفئات الضعيفة من السكان، وذلك، ضمن جملة أمور، من خلال تحديات في الوقت المناسب لتقرير 2012 عن حالة علم المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، المنشور بالاشتراك مع برنامج الأمم المتحدة للبيئة ومنظمة الصحة العالمية، مع إيلاء اهتمام خاص لاحتياجات البلدان النامية والبلدان التي تمر اقتصاداتها بمرحلة انتقالية ؛
- (ب) زيادة الوعي وتسهيل تبادل المعلومات القائمة على العلم ونشرها والتواصل بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وذلك، ضمن جملة أمور، من خلال أنشطة على جميع المستويات، واستخدام غرفة تبادل المعلومات الخاصة ”بالنهج الاستراتيجي“؛
- (ج) توفير الدعم الدولي لأنشطة بناء القدرات في البلدان، ولا سيما البلدان النامية والبلدان التي تمر اقتصاداتها بمرحلة انتقالية، لتوليد المعلومات وتقييم القضايا ذات الصلة بالمواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء من أجل دعم عملية صنع القرار، بما في ذلك تحديد أولويات الإجراءات اللازمة لتقليل المخاطر؛
- (د) تيسير الدعم المتبادل في مجال البحوث، وتطوير دراسات القضية والمشورة بشأن ترجمة نتائج البحوث إلى إجراءات للتحكم والسيطرة؛
7. **يدعو** أيضا المنظمات المشاركة في ”البرنامج المشترك بين المنظمات للإدارة السليمة للمواد الكيميائية“ لوضع خطة عمل للإجراءات التعاونية بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وبالتشاور مع المشاركين في مكتب المؤتمر (Bureau of the Conference)، في وضع ونشر خطة على موقع غرفة تبادل المعلومات التابعة ”للنهج الاستراتيجي“ ؛
8. **يطلب** من جميع الجهات المعنية والمنظمات المهتمة تقديم الدعم، بما في ذلك الخبرة والموارد المالية والعينية، على أساس طوعي، لأجل إجراءات تعاونية، بما في ذلك عن طريق المشاركة في تطوير وتوفير المعلومات ذات الصلة والتوجيه؛
9. **يدعو** المنظمات المشاركة في ”البرنامج المشترك بين المنظمات للإدارة السليمة للمواد الكيميائية“ (إلى رفع تقرير عن الإجراءات التعاونية بشأن المواد الكيميائية المسببة لاختلال الغدد الصماء وإنجازاتها وتوصياتها لتنفيذ مزيد من الإجراءات التعاونية الممكنة لدراساتها في المؤتمر في دورته الرابعة.

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 2009; 30:293-342.
2. World Health Organization. 2012. State of the Science of Endocrine-Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
3. 2012 Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment.
4. 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
5. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153:4097-4110.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-881.
7. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2001; 22:319-341.
8. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial health* 2002; 40:237-244.
9. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiety-like behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64:432-439.
10. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del lavoro* 2006; 97:313-321.
11. World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.
12. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-1042.
13. 2013. *Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals*. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; In Press:
15. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental science & technology* 2013; 47:12477-12485.
16. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine-disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3056-3058.
17. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007; 16:1070-1076.
18. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON* 2008; v, vii-ix, 1-64 passim.
19. WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296.
20. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurosci Sci* 2011; 308:9-15.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S13-22.
22. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychological study. *Environ Health Perspect* 2005; 113:103-108.

logic analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117:7-16.

23. Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in) direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives* 2011; 119:900-907.
24. Paule MG, Green L, Myerson J, Alvarado M, Bachevalier J, Schneider JS, Schantz SL. Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicology and teratology* 2012; 34:263-273.
25. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
26. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818.
27. Gore AC, Dickerson SM. Endocrine Disruptors and the Developing Brain: Morgan & Claypool; 2012;
28. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
29. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:161-171.
30. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
31. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8:185-192.
32. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E439-440.
33. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1127-1134.
34. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011; 127:4-8.
35. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2007; 17:811-817.
36. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009; 16:385-391.
37. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster(R) 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27:124-136.
38. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environ Sci Technol* 2008; 42:6910-6916.
39. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ, Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility* 2008; 90:911-940.
40. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132:1019-1027.
41. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
42. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012; 143:247-260.
43. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and sterility* 2008; 89:e55-56.
44. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology* 2013; 42:224-231.
45. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 2013; 28:2735-2745.
46. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 4:338-347.
47. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive toxicology* 2009; 27:186-189.
48. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW.

- Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.
49. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.
 50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
 51. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayser von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S8.
 52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
 53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:267-275.
 54. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.
 55. Landrigan PJ, Etzel RA. *Textbook of children's environmental health*. New York: Oxford University Press; 2014;
 56. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect* 1994; 102:780-781.
 57. Sheehan DM, Willingham EJ, Bergeron JM, Osborn CT, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environ Health Perspect* 1999; 107:155-159.
 58. Sheehan DM. No threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: Findings and applications for risk assessment. *Environ Res* 2006; 100:93-99.
 59. Van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Amenshewa B, Mnzava A, Hii J, Dash AP, Ejay M. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577-582.
 60. Amoako PK, Kumah P, Appiah F. Pesticides usage in cabbage (*Brassica oleracea*) cultivation in the forest ecozone of Ghana. *Int J Res Chem Environ* 2012; 2:26-31.
 61. Sharma BM, Bharat GK, Tayal S, Nizetto L, Cupr P, Larssen T. Environment and human exposure to persistent organic pollutants (POPs) in India: A systematic review of recent and historical data. *Environ Int* 2014; 66:48-64.
 62. Mekonen S, Ambelu A, Spanoghe P. Pesticide residue evaluation in major staple food items of Ethiopia using the Quechers method: A case study from the Jimma zone. *Environ Toxicol Chem* 2014; DOI: 10.1002/etc.2554.
 63. Gebremichael S, Birhanu T, Tessema DA. Organochlorine pesticide residues in human and cow's milk in the towns of Asendabo, Serbo and Jimma in South-Western Ethiopia. *Chemosphere* 2013; 90:1652-1657.
 64. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007; 28:423-434.
 65. Bouwman H, Schutte CH. Effect of sibship on DDT residue levels in human serum from a malaria endemic area in northern Kwazulu. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50:300-307.
 66. Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA* 1981; 245:1926-1930.
 67. Eskenazi B, Chevri er J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, de Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1359-1367.
 68. Bouwman H, Becker PJ, Cooppan RM, Reinecke AJ. Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull World Health Organ* 1992; 70:241-250.
 69. Salone LR, Vann WF, Jr., Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:143-151.
 70. Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2013;
 71. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:726-728.
 72. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbuhler K. Assessment of nonoccupational exposure to

- DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:707-712.
73. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000; 289:1763-1766.
 74. Blais JM, Schindler DW, Muir DC, Sharp M, Donald D, Lafreniere M, Braekevelt E, Strachan WM. Melting glaciers: a major source of persistent organochlorines to subalpine Bow Lake in Banff National Park, Canada. *Ambio* 2001; 30:410-415.
 75. Macdonald RW, Harner T, Fyfe J. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment* 2005; 342:5-86.
 76. Jøensen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for Arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl 1):76-80.
 77. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158:327-339.
 78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
 79. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine* 2013; 11:228.
 80. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, Jacobs D, Kohrle J, Lee DH, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Tornero-Velez R, Turyk ME, Boyles AL, Thayer KA, Lind L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013; 121:774-783.
 81. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS. Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; 7:e43336.
 82. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-117.
 83. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
 84. Yau DT, Mennear JH. The inhibitory effect of DDT on insulin secretion in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:81-88.
 85. Kacew S, Singhal RL. Role of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in the action of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on hepatic and renal metabolism. *Biochemical Journal* 1974; 142:145-152.
 86. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014; 9:e103337.
 87. Racke KD. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; 131:1-150.
 88. Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1994; 55:1221-1228.
 89. Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1999; 55:1222-1228.
 90. NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines. Canberra. http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf.
 91. Bondarenko S, Gan J. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 2004; 23:1809-1814.
 92. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Kraye von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S5.
 93. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Berkowitz GS, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. Pesticides and inner-city children: Exposures, risks and prevention. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:431-437.
 94. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15:297-309.
 95. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE, Jr. Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its

- application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 52:131-134.
96. Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 1986; 11:15-22.
 97. Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. Atmospheric deposition of current use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 2006; 40:3174-3180.
 98. Landers DH, Simonish SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (US). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report. Corvallis.
 99. Salas JH, Gonzalez MM, Noa M, Perez NA, Diaz G, Gutierrez R, Zazueta H, Osuna I. Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51:4468-4471.
 100. Sanghi R, Pillai MK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:73-76.
 101. Casey KA. 2005. Chlorpyrifos in breast milk? : University of Tennessee.
 102. EPA C. 2008. Evidence on the Developmental and Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_id/zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf.
 103. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC. Meconium analysis to detect fetal exposure to neurotoxins. *Arch Dis Child* 2006; 91:628-629.
 104. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC, Corrión M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisee JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109:116-122.
 105. Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd Barr D, Eskenazi B, Holland N. Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 2012; 117:8-16.
 106. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, Steenland K, Barr DB, Levy K, Ryan PB, Alvarado S, Concha C. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int* 2012; 47:28-36.
 107. Lein PJ, Bonner MR, Farahat FM, Olson JR, Rohlman DS, Fenske RA, Lattal KM, Lasarev MR, Galvin K, Farahat TM, Anger WK. Experimental strategy for translational studies of organophosphorus pesticide neurotoxicity based on real-world occupational exposures to chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012; 33:660-668.
 108. Rodríguez T, Younglove L, Lu C, Funez A, Weppner S, Barr DB, Fenske RA. Biological monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:312-320.
 109. Jirachaiyabhas V, Visuthismajarn P, Hore P, Robson MG. Organophosphate pesticide exposures of traditional and integrated pest management farmers from working air conditions: a case study in Thailand. *International journal of occupational and environmental health* 2004; 10:289-295.
 110. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health* 2013;
 111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013; 272:608-615.
 112. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and Teratology* 2012; 34:311-322.
 113. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reproductive Toxicology* 2010; 29:74-79.
 114. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F. Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:515-520.
 115. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:1912-1918.

116. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbhone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of Agromedicine* 2008; 13:37-48.
117. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:293-300.
118. Watts M. 2013. Chlorpyrifos. Pesticide Action Network Asia & the Pacific.
119. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reproductive toxicology* 2011; 31:297-301.
120. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 2012; 424:351-355.
121. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36:284-287.
122. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicol Sci* 2009; 108:311-319.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* 2006; 220:189-202.
124. World Health Organization. 2010. Exposure to lead: A major public health concern. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
125. Hu H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106:961.
126. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003;
127. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
128. World Health Organization. 2009. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.
129. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89:e81-e94.
130. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2009; 12:206-223.
131. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GMB. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in periparturient US girls. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1782.
132. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:1156.
133. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. Fertility and sterility 2008; 89:e81-e94.
134. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1527-1536.
135. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111:737.
136. Eum K-D, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative Lead Exposure and Age at Menopause in the Nurses' Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;
137. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005; 113:478-484.
138. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED. Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environmental research* 2013;
139. DiGangi J, Blum A, Bergman A, de Wit CA, Lucas D, Mortimer D, Schecter A, Scheringer M, Shaw SD, Webster TF. San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:A516-518.
140. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out. *Environmental Science & Technology* 2012; 46:13432-13439.
141. United Nations. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants. 2010; UNEP/POPS/COP.5/15.
142. Zota AR, Linderholm L, Park J-S, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, Zoeller RT, Woodruff TJ. Tem-

- poral Comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the Serum of Second Trimester Pregnant Women Recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environmental Science & Technology* 2013; 47:11776-11784.
143. Geyer HJ, Schramm KW, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 2004; 66:3867-3872.
 144. Trudel D, Scheringer M, von Goetz N, Hungerbühler K. Total consumer exposure to polybrominated diphenyl ethers in North America and Europe. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:2391-2397.
 145. Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol 175 2002; 175:1-46.
 146. Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Kannan K, Lohmann N, Päpke O. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. *Science of the Total Environment* 2009; 407:3323-3329.
 147. Sindiku O, Babyemi J, Osibanjo O, Schlummer M, Schlupe M, Weber R. 2012. Assessing BFRs and POP-PBDEs in e-waste polymers in Nigeria. *DIOXIN*.
 148. Toxics Link. 2011. Brominated Flame Retardants Spreading the Fire.
 149. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food Additiv Contam Part A* 2013; <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.19442013.19829246>.
 150. Stapleton HM, Eagle S, Sjödin A, Webster TF. Serum PBDEs in a North Carolina Toddler Cohort: Associations with Handwipes, House Dust, and Socioeconomic Variables. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1049.
 151. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 2006; 40:6247-6254.
 152. Johnson PI, Stapleton HM, Sjödin A, Meeker JD. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 2010; 44:5627-5632.
 153. Rose M, Bennett DH, Bergman A, Fangstrom B, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:2648-2653.
 154. Zota AR, Adamkiewicz G, Morello-Frosch RA. Are PBDEs an environmental equity concern? Exposure disparities by socioeconomic status. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:5691-5692.
 155. Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environmental Science & Technology* 2004; 38:945-956.
 156. Zota AR, Rudel RA, Morello-Frosch RA, Brody JG. Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environmental Science & Technology* 2008; 42:8158-8164.
 157. Stapleton HM, Sjödin A, Jones RS, Niehüser S, Zhang Y, Patterson Jr DG. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environmental Science & Technology* 2008; 42:3453-3458.
 158. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjödin A, Hagmar L, Bergman Å. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46:709-716.
 159. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Yun SH, Wu Q, Liao C, Blum A, Stefani A, Kannan K. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-*a,h*-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere* 2013;
 160. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environmental Science & Technology* 2007; 41:5647-5653.
 161. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:400-408.
 162. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:11-53.
 163. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177:227-243.

164. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75:200-208.
165. Szabo DT, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PRS, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicological Sciences* 2009; 107:27-39.
166. Stapleton HM, Kelly SM, Pei R, Letcher RJ, Gunsch C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:197-202.
167. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56:95-104.
168. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, Sugihara K, Uramaru N, Shigematsu H, Fujimoto N, Ohta S. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *Journal of Health Science* 2008; 54:607-614.
169. Li F, Xie Q, Li XH, Li N, Chi P, Chen JW, Wang ZJ, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:602-606.
170. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjödin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.
171. Herbstman J, Sjödin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1376-1382.
172. Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905.
173. Abdellouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.
174. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:3-15.
175. Smallridge RC, Glinöer D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59.
176. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
177. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwicki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.
178. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.
179. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.
180. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:39-44.
181. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 2012; 33:1427-1433.
182. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1368-1372.
183. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect* 2011; 119:989-996.
184. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national

- reconnaissance. *Environmental science & technology* 2002; 36:1202-1211.
185. Cozar A, Echevarria F, Gonzalez-Gordillo JI, Irigoien X, Ubeda B, Hernandez-Leon S, Palma AT, Navarro S, Garcia-de-Lomas J, Ruiz A, Fernandez-de-Puelles ML, Duarte CM. Plastic debris in the open ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111:10239-10244.
 186. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.
 187. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:4252-4263.
 188. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2012; 33:23-36.
 189. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:111-118.
 190. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006; 147:3681-3691.
 191. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.
 192. Kundakovic M, Gudsnuk K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
 193. Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;
 194. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, Huang K, Nelles J, Ho SM, Walker CL, Kajdacsy-Balla A, van Breemen RB. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. *Endocrinology* 2014; en20131955.
 195. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
 196. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JJ, Lin K, Berry T, Kannan K, Mittelstadt ML, Ho SM, Walker CL. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012; 10:546-557.
 197. Leranath C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Nat Acad Sci* 2008; 105:14187-14191.
 198. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.
 199. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERRgamma isoform. *J Biochem* 2009; 146:113-122.
 200. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13:546-553.
 201. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, Wood CE, Hunt PA, Vandevoort CA, Williams CJ. Bisphenol A exposure alters developmental gene expression in the fetal rhesus macaque uterus. *PLoS One* 2014; 9:e85894.
 202. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, VandeVoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109:17525-17530.
 203. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
 204. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connelly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PloS one* 2011; 6:e25448.
 205. Braun JM, Yoltan K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol

- A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-1952.
206. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol a exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128:873-882.
207. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research* 2008; 87:470-474.
208. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1646-1653.
209. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



Hormone Science to Health

<http://endocrine.org>



a toxics-free future

<http://ipen.org>