

**PESTİSİTLER; İSTENMEYEN ETKİLER, PESTİSİT
MARUZİYETİNİN NÖROLOJİK, ÜREME ve GELİŞİM
SİSTEMİNE OLASI ETKİLERİ**

PESTICIDES, ADVERSE EFFECTS, THE POSSIBLE EFFECTS OF
PESTICIDES ON NEUROLOGICAL, REPRODUCTIVE AND
DEVELOPMENTAL SYSTEM

Nurşen Başaran

Atıf için: Başaran, Nurşen (2022). Pestisitler; İstenmeyen Etkiler, Pestisit Maruziyetinin Nörolojik, Üreme ve Gelişim Sistemine Olası Etkileri. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 65-80). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch04.

PESTİSİTLER; İSTENMEYEN ETKİLER, PESTİSİT MARUZİYETİNİN NÖROLOJİK, ÜREME VE GELİŞİM SİSTEMİNE OLASI ETKİLERİ

Prof. Dr. Nurşen Başaran
Hacettepe Üniversitesi

Özet

Pestisitler, özellikle haşereleri öldürerek kontrol altına almak üzere uygulanan çevresel kirleticilerdir. Pestisit uygulamalarının tarımsal kayıpların ve vektör kaynaklı hastalıkların önlenmesinde çok önemli işlevleri olmasına rağmen insan dahil hedef dışı organizmalarda olası toksik etkilerine ilişkin önemli endişeler bulunmaktadır. Pestisitlerin tarımda yaygın kullanımları insanların uzun süre çeşitli yollarla pestisit kalıntılarına maruz kalmasına neden olmaktadır. Son 50 yıldır dünya genelinde pestisit kullanımı artış göstermesine bağlı olarak insanlarda pestisitle ilişkili akut ve uzun süreli sağlık etkilerinin görüldüğü bildirilmektedir. Düşük dozda uzun süreli pestisit maruziyetinin, nörodejeneratif hastalık görülme riskini (özellikle de Parkinson ve Alzheimer hastalığı sıklığını) artırdığı ve sinirsel gelişimi etkilediği iddia edilmektedir. Pestisitlere maruziyetin, hayvanlarda ve insanlarda nörodavranışsal performanstaki bozukluklar ve sinir fonksiyonlarındaki farklılıkların yanı sıra endokrin sistemini etkileyerek üreme ve gelişimsel bozukluklarına neden olduğu da bildirilmektedir. Özellikle yağda çözünürlüğü fazla ve parçalanma hızı düşük pestisitlerin dişi ve erkek hayvanların üreme parametre ve fonksiyonlarını değiştirebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak pestisit maruziyeti ile nörolojik ve endokrin bozukluklar arasındaki ilişki olasılığını ve gücünü gösteren daha detaylı ve sistematik çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler

Pestisit, Nörodejenaratif Hastalıklar, Endokrin Bozucular

PESTICIDES, ADVERSE EFFECTS, THE POSSIBLE EFFECTS OF PESTICIDES ON NEUROLOGICAL, REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL SYSTEM

Abstract

Pesticides are unique environmental contaminants that are specifically introduced to control pests, often by killing them. Although pesticide application serves many important purposes, including protection against crop loss and against vector-borne diseases, there are significant concerns over the potentially toxic effects of pesticides on non-target organisms, including humans. The frequent use of pesticides in agriculture has led to the long-term exposure of humans to different pesticide residues. During the last five decades, acute and long-term chronic health effects related to pesticides have been reported in humans. Long-term, low dose exposure to pesticides has been suggested to change neural development and increase the risk of developing neurodegenerative diseases such as Parkinson and Alzheimer. Besides disturbances in neurobehavioral performance and differences in neural functions, it is also reported that pesticide exposure can induce disorders in the reproductive and developmental systems in animals and humans. Growing evidence exists for relations between lipophilic pesticides with low biodegradability and changes in reproductive functions and parameters of male and female animals. But more systematic and detailed evaluation is needed of the probability and strength of pesticide exposure-outcome relations regarding neurological and endocrine disorders.

Keywords

Pesticides, Neurodegenerative Diseases, Endocrine Disruptors

Giriş

Son 50 yıldır dünya genelinde yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerin başında pestisitler gelmektedir. Pestisitler; besin maddelerinin üretimi, tüketimi, depolanmaları sırasında besinlere zarar veren ve besin değerini bozan mikroorganizma ve zararlıları (pestleri) uzaklaştırmak, yok etmek ayrıca bitki büyümesini düzenlemek amacıyla kullanılan kimyasal ya da biyolojik ürünlerdir. Pestler; böcekler, kemirgenler (rodentler), yabani otlar ve istenmeyen diğer canlıların konakçıları olabilir. Her yıl tarımda, evlerde, okullarda ve iş yerlerinde çok fazla miktarlarda, çok sayıda aktif madde içeren pestisit, zararlılara ve haşerelere karşı kullanılmaktadır. Pestisit kullanımının büyük çoğunluğunu (%75-80) tarımda kullanım oluşturmaktadır, bahçe, ev, iş yerleri gibi tarım dışı mekanlarda da pestisit uygulamaları yapılmaktadır. Genellikle bu kullanımları sonucunda uzun süreli düşük ve bazen yüksek miktarda pestisit maruziyeti söz konusudur (Hayes & Laws, 1991). Pestisitler seçici (selektif) toksisite ilkelerine dayanılarak tasarlanan, sentezlenen maddelerdir. Amaç, insandaki toksisitenin az, kontrol edilen zararlıda ise toksisitenin fazla olmasıdır. Selektif toksisite; bir kimyasal maddenin belirli konsantrasyonda seçici olarak belirli bir hücre, doku veya türe özgül olarak toksisite göstermesidir. İnsanda tamamen güvenli olan pestisit bileşiği veya ürünü henüz geliştirilememiştir. Pestisitlerin sağlık ve ekonomi alanındaki yararları yanında yanlış ve kazai kullanımları gibi nedenlerle zararlı etkileri olabilmektedir. Pestisitlerin insan ve çevreye değişen oranlarda zararlı etkileri vardır. Bilinçsiz ve dikkatsiz kullanımları sonucu insanlarda akut zehirlenmelere neden olabilirler. Çevreyi kirlettikleri için çeşitli ekosistemler üzerine bozucu etkileri bulunmaktadır. Pestisitlerin kullanımında; elde edilecek yarar ile insan sağlığına olumsuz etkiler veya çevresel kalitenin bozulması gibi olası riskler arasındaki denge dikkate alınmalıdır (Costa, 2008).

Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler; etkili olduğu canlılara, etken maddenin kimyasal yapı ve grubuna ve toksisite derecelerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılırlar. Zirai mücadele ilaçları, bitki koruma ürünleri, orman ürünlerini korumak için kullanılan ürünler gibi birçok ürün pestisit kapsamında yer almaktadır. Pestisitler; etkili olduğu canlılar göz önüne alındığında, İnsektisitler (böcekler), rodendisitler (kemiriciler), fungusitler (mantarlar), bakterisitler (bakteriler), mitisitler (keneler), larvasitler (larvalar), nematositler (solucanlar), akarisitler (örümcekler), mollusitler (salyangozlar), herbisitler (yabani otlar) şeklinde sınıflandırılabilirler. Ayrıca kontrol amaçlı olarak bitki gelişimini düzenleyiciler, uzaklaştırıcılar ve cezbediciler (feromonlar) de pestisit sınıflandırılmasında yer alır. Pestisitler özellikle insektisitler etken maddelerin kimyasal yapılarına göre ise aşağıda gösterildiği şekilde gruplara ayrılırlar:

1. Organoklorlu İnsektisitler: Diklorofeniltrikloretan (DDT), aldrin, dieldrin, klordan vb.
2. Asetil Kolin Esteraz İnhibitörleri;
3. Organofosfatlı İnsektisitler: Malation, paration, diazinon, diklorvos vb.
4. Karbamat Grubu İnsektisitler: Aldikarb, dioksakarb, tiram vb.
5. Piretroid Grubu İnsektisitler: Permetrin, sipermetrin, fluvalinat vb.
6. Yabani otlara karşı kullanılan herbisitler de bipiridilyum bileşikleri (parakuat, dikuat vb.), dinitro türevleri (dinoseb, dinokep vb.), fenoksi türevleri (dimetilamin vb.), triazin türevleri (aminotriazol, simazin vb.) ve sübstütüe üre türevleri (diuron, linuron vb.) gibi sınıflara ayrılırlar (Akdoğan vd., 2012).

Pestisitlerin Yararları ve Olası İstenmeyen Etkileri

Pestisitlerin önemli yararları bulunmaktadır. Pestisitler; kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok ederken bu hayvanlarla taşınan sıtma, veba, sarı humma, viral ensefalit ve tifüs gibi vektör hastalıklarına karşı savaşta dolaylı olarak etkilidirler. Tarımda istenmeyen zararlılara karşı kullanılmaları sonucu, artan nüfusa karşı yetersiz olan tarım ürünlerini pestlerden koruyarak açlıkla savaşta etkili olmakta ve ekonomik yarar sağlamaktadır. Pestisitler, tarım alanları dışında kırsal alanlarda (ormanlarda) ve karayollarında yabani otlara karşı resmi kuruluşlar tarafından da kullanılmaktadır. Ayrıca kişisel olarak evlerde ve bahçe işlerinde geniş ölçüde uygulanmaktadır (Novak & Lampman, 2001; Costa, 2008). Ancak pestisitlerin ekonomik açıdan ve sağlık bakımından sağladıkları faydaları yanında yanlış ve özensiz kullanılmaları gibi nedenlerle zararları da bulunmaktadır. Pestisitlerin insan ve çevreye değişen oranlarda zararlı etkileri vardır. Bilinçsiz ve dikkatsiz kullanımları sonucu insanlarda akut zehirlenmelere neden olabilirler. Çevreyi kirlettikleri için çeşitli ekosistemler üzerine bozucu etkileri vardır. Pestisitlerin üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları, taşınmaları sırasında, kasıtlı ya da kazaen yanlış kullanımları sonucu akut ve kronik zehirlenmeler oluşabilir. Evlerde kullanılmaları ile ortaya çıkan istemsiz zehirlenmeler, pestisitlerin uygulama talimatına uymama, bitmiş ambalaj kutularının rastgele atılması veya tamamen yanlış bir kullanımı nedeni ile olabilir. Pestisit kalıntısı içeren besinlerin yenmesi ile akut ve kronik zehirlenmeler oluşabilir. Sebze ve meyvelere pestisit uygulanmasından sonra bekleme süresine dikkat edilmeden ve gerekli yıkama işlemi yapılmadan yenen besinlerle zehirlenmelere rastlanmaktadır. Pestisitler kasıtlı öldürme ve intihar amacı ile de kullanılabilir. Özellikle organik fosfat esteri yapısında olan insektisitler bu amaçla tercih edilmektedir. Yeterli kontrolü olmayan ülkelerde pestisitlerle zehirlenme ve ölüm olayları daha çok görülmektedir. Pestisitlerin üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları, taşınmaları sırasında, kasıtlı ya da kazaen yanlış kullanımları sonucu akut ve kronik zehirlenmeler oluşabilir. Pestisitlerle oluşan mesleki zehirlenmelere hem gelişmiş ülkelerde ve hem de gelişmekte olan ülkelerde rastlanmaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde gerekli koruyucu önlemlerin alınması,

maruziyet düzey limitlerinin konması ve bu değerlere uyulması, iş yeri ortamında ve maruz kalan işçilerde çevresel ve biyolojik izlemenin yapılması ile zehirlenme oranı azalmaktadır (Steven & Breckenridge, 2001; Costa, 2008).

Pestisitlere Maruziyet Yolları

Pestisitlere maruziyet; oral, inhalasyon ve dermal yolla olabilir. Ciddi zehirlenme ve ölüme neden olan yüksek oral dozlar, pestisitün intihar amacıyla veya uygun olmayan ambalajlarda depolanması gibi nedenlere bağlı kazaen alınması sonucu görülebilir. Diğer taraftan, pestisit kalıntısı içeren gıdalar toplum tarafından uzun süre düşük miktarlarda tüketilebilmektedir. Bu temasları önlemek için, tolerans limitlerinin konulması ve izlenip denetlenmesi gerekmektedir. Pestisit maruziyetinde en yüksek risk grupları; pestisitlerin üretimi, nakliyesi, karıştırma-yüklenmesi ve uygulanmasında çalışanlar ile pestisit püskürtülmüş ürünleri hasat eden işçilerdir. Pestisitlerin normal kullanımı veya uygulanması sırasında ya da kazaen dökülmesi halinde, koruyucu giysiyle korunmayan yüz veya eller gibi bölgelerde dermal yolla veya inhalasyon yoluyla da maruziyet görülür. Ayrıca maruziyet sonrasında giysiler değiştirilip yıkanmadığında, giysi üzerinde kalan pestisitler deriden geçebilir veya çevredeki diğer kişilerin de maruz kalmasına yol açabilir.

İnhalasyon yoluyla zehirlenmelerde aerosol şeklindeki pestisit preparatlarının toksisitesi hızlı ve fazladır. Endüstriyel ve tarımsal alanlarda deriden temas, inhalasyon yolundan daha fazladır. Formülasyon ve etkin maddenin boyutu dermal yolu etkiler, örneğin sıvı formülasyonlar emülsiyondan daha etkilidir. Bunun yanı sıra temas edilen cilt bölgesi de önemlidir. Hasarlı ciltten pestisit emilimi daha fazladır. Pestisitlerin gözden penetrasyonu da olasıdır ve gözlerde pestisit maruziyetine bağlı daha çok iritan etkiler gözlenir ve gözden penetrasyon da olasıdır (Barile, 2004; Costa, 2008).

Sıcak ve nemli havalarda püskürtme şeklinde uygulama yapılması, sıcak havalarda hızlı soluma, terleme ve koruyucu elbise giyilmemesi gibi nedenlerle, zehirlenme olasılığını artırır. Pestisitlerin safsızlıkları da zehirlenmeyi etkiler. Besinlerde, hava ve sudaki kalıntılarla temasta kronik toksisite söz konusudur. Yağmur sularının içme suyu olarak kullanılması da önemli bir sorundur. Havadaki kalıntılar uzun mesafelere gidebilir ve ilaçlama mevsiminde 1600 km uzağa kadar sürüklenebilmektedir. Topraktaki pestisit kalıntıları doğrudan toprağa veya ekinlere uygulanan pestisitlerden ileri gelir. Bitkinin kökleri ile alınıp bitkilerde yoğunlaşır veya buharlaşarak havaya karışabilir. Topraktaki pestisit kalıntıları hava, su ve besin için depo görevi görebilir (Steven & Breckenridge, 2001).

Pestisitlerin Çevreye Olan Etkileri

Pestisitler kullanıldıkları alanlardaki toprağı, suyu kirlettikleri gibi buldukları yerlerden biyolojik ve fiziksel yollarla çok uzak bölgelere kadar taşınmaktadır. Pestisitlerin çevresel etkilerini değerlendirirken formülasyonlarındaki kimyasal maddelerin dayanıklılık süresine göre yapılan sınıflandırma önemli olmaktadır. Pestisitlerin dayanıklılık sürelerine göre yapılan bu sınıflandırmaya göre; dayanıklı olanlar, 2-5 yıl, orta dayanıklı olanlar, 1-18 ay, dayanıksız olanlar 1-2 hafta çevrede bozulmadan kalabilmektedir. Dayanıklı olanlar çevreye etkileri en fazla olan, ekosisteme en büyük zararı verenlerdir. Pestisitler kullanıldığı andan itibaren ister havaya püskürtülsün ister toprağına karıştırılsın sonuçta toprakta birikecektir. Topraktaki pestisitler buharlaşabilir, yağmur ve rüzgârın sürüklenmesi sonucu rüzgarla taşınarak başka bölgelerde yeniden toprağına karışabilir. Topraktaki kil ve organik madde miktarı arttıkça adsorbsiyon artmaktadır. Bu nedenle özellikle killi ve organik yükü fazla olan topraklara pestisitler adsorbe olabilir. Toprağına karışan pestisit molekülleri, difüzyon ve yıkanma sonucunda toprağın alt katmanlarına doğru taşınabilir ya da kimyasal değişikliğe uğrayabilir. Bu kimyasal değişimde de en büyük etken toprağın asit yapısı, demir oksit içeriğı ve güneş ışınlarıdır. Pestisitler topraktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanabilirler, bitkilerin yapısına girebilirler. Bu değişimler sonucunda bir kısım pestisit zararsız hale dönüşüp çevreden temizlenmiş olur ancak bazı pestisitler çevrede, toprakta ve su kaynaklarında birikmeye devam eder. Özellikle çevrede dayanıklı olanlar (biyolojik parçalanma hızları yavaş olanlar) ve yağda çözünenler ekosistemde birikerek tüm canlılar için zararlı olmaktadır. Çevrede dayanıklı ve lipofil özellikleri nedeni ile birikebilen pestisitlere klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler örnek verilebilir (Marrs & Dewhurst, 2000; Costa, 2008; Akdoğan vd., 2012).

Pestisit Maruziyetinin Nörodejeneratif Sisteme Etkileri

Nörodejeneratif hastalıklar genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesiyle ortaya çıkan, çağımızın önemli hastalıklarındandır. Uzun süre düşük doz pestisit maruziyeti beyin hücrelerini etkileyebilir. Bu etkileşme beynin önemli bölgelerinde nöron kaybına yol açarak kognitif gerileme, hafıza, dikkat ve motor fonksiyon kaybı gibi bozukluklara neden olabilir. Pestisitler gibi çevresel stres faktörleri inflamasyon, oksidatif stres hatta apoptoza yol açarak bu etkilerin görülmesine neden olabilir (Kanthasamy vd., 2012).

Serbest radikal üretimi, lipit peroksidasyon artışı, toplam antioksidan kapasitenin bozulması organofosfat ve organoklorlu pestisitlerin, bipiridil grubu herbisitlerin başlıca toksisite mekanizmalarındandır. Bu bozukluklar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve ileri yaşlarda demans gibi sağlık sorunlarına yol açabilir. Beyinde antioksidan enzimlerin azlığı ve doymamış yağ asitlerinin fazlalığı nedeniyle, beyin dokusu oksidatif stresin etkilerine daha fazla açıktır.

Ayrıca beyin dokusunda demir gibi metallerin fazlalığı serbest radikal oluşumunun hızlanmasına neden olur. Nörodejeneratif hastalıkların ana nedenlerinden biri oksidatif strestir ve beyin dokusu oksidatif stres açısından risklidir. Pestisitler gibi oksidatif stres oluşturan etkenlerle karşılaşıldığında nörodejeneratif hastalıkların görülme olasılığı artabilir (Baltazar vd., 2014): Jukanovic, 2018).

Parkinson hastalığı; tremor, bradikinezi (hareketlerde yavaşlama), rijidite (kas sertliği) ve postural instabilite ile karakterize, ileri yaşlarda ortaya çıkan bir sinir sistemi hastalığıdır. Hastalığın temel patolojisinden özellikle substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı sorumludur Metil –fenil-tetrahidropiridin (MPTP) beyinde dopaminerjik nöronları öldüren bir toksin olup Parkinson hastalığına benzer belirtiler oluşturmaktadır. Paraquat (bipiridilyum türevi herbisit) da özellikle pamuk, ay çekirdeği tarlalarında sıklıkla kullanılan bir herbisittir. Paraquatın yapısı MPTP ye benzerlik gösterdiği için paraquat ve benzeri pestisitlerin Parkinson hastalığı gelişimde rol oynadıkları düşünülmektedir. Maneb ve parakuat herbisitlerine kombine maruziyet sonucunda Parkinson hastalığı riskinin 4.2 kat arttığı rapor edilmiştir. Tayvan’da yapılan bir çalışmada da parakuat içerikli pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı ile ilişkisinin kuvvetli olduğu ifade edilmektedir. Riskin paraquat kullananlarda %3.2, diğer herbisitleri kullananlarda da % 2.9 artığı gösterilmiştir (Berry vd., 2011).

Alzheimer hastalığı, son yıllarda en göze çarpan nörodejeneratif hastalıklardan biridir Beyinde senil plaklar ve nörofibriler yumakların oluşumu sonucu nöron kaybı ve beyin atrofisi gelişir. Görülme sıklığı yaşla artan, demansın en sık nedeni olan bir hastalıktır. Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile uzun süreli (kronik) insektisit ve herbisit maruziyeti arasında bir ilişkinin olabileceği iddia edilmektedir. Çalışmaların birçoğu bu bileşiklere mesleki maruziyetle ilişkili olup mesleki maruziyet haricindeki çevresel maruziyetle ilişkili çalışmalar sınırlıdır (Baldi vd., 2003). Yapılan diğer bazı çalışmalarda da Alzheimer ve Parkinson hastalıklarıyla ilişkili beyin bölgesinde hasar ile pestisit maruziyeti arasında ilişki saptanmıştır. Ancak bu hastalıklar yaşla ilişkili hastalıklar olup yaş artışı, bu hastalıkların görülme riskini de artırmaktadır (Migliore & Coppede, 2009). İspanya-Endülüs bölgesinde 1998-2005 yılları arasında incelenen 17.429 kişiyle yapılan bir çalışmada, pestisit kullanımının fazla olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde, pestisit kullanımı düşük olan bölgelerde yaşayan kişilere kıyasla Alzheimer, Parkinson ve Multiple Skleroz hastalıklarının ve intihar olgularının görülme sıklığı ve riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Parron vd., 2011).

Organik fosforlu (OP) bileşikler son yüzyılda özellikle tarımda en fazla kullanılan bileşiklerdendir. OP bileşikleri kolinerjik eksikliğe, oksidatif stress ve bununla indüklenmiş nöro-inflamasyonlara ve epigenetik değişikliklere yol açabilirler (Jukanovic, 2018). OP maruziyeti ile

Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), dikkat eksikliği gösteren hiperaktivite bozukluğu ve otizm patofizyolojilerinde bir ilişki olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarda Organofosfatlı pestisit zehirlenmelerinden sonra gecikmiş polinöropati görülebilmektedir. Kısıtlı sayıda da olsa kolinerjik toksisiteye neden olabildiğine ilişkin olgu raporları bulunmaktadır. Psikiyatri hastalarında yapılan bir çalışmada, çok düşük dozlarda organofosfatlı pestisit maruziyetinin psikoz belirtilerini artırdığı rapor edilmiş ve organofosfatlı pestisitlere uzun süre maruziyetin depresyon, anksiyete, agresif davranışlarda artma gibi psikiyatrik belirtilere yol açtığı iddia edilmiştir (London vd., 2005; Mostafalou & Abdollahi., 2018).

Diğer taraftan nörodejeneratif hastalıklar genellikle geç yaşlarda ortaya çıkan hastalıklardır ve hastalık ortaya çıktığında maruziyetler genellikle sonlanmış olmaktadır. Hastanın hikayesinin iyi alınması ya da başta tarım işçilerinin olası nörodejeneratif hastalıklara karşı izlenmesinin, neden-sonuç ilişkisinin ortaya çıkarılması açısından önemi büyüktür. Özellikle değişik zamanlarda, farklı pestisitlerle farklı maruziyetleri ve düşük dozlarda uzun süreli maruziyet sonuçlarını irdelemek gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların şimdilik kesin tedavisi yoktur bu nedenle oluşumunu önlemek tek çaredir.

Pestisitlerin Endokrin ve Üreme Sistemine Etkileri

Pestisitler farklı yapı ve toksik etkilere sahip bileşiklerdir. Bazı pestisitlerin sperm hareketliliğini ve yapısını değiştirerek, Sertoli ve olgunlaşmamış sperm hücrelerini (spermatogonia) bozarak, spermatogenezi etkileyebildikleri in vitro deneylerde ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Pestisitler erkek üreme dokularında yaygın olarak dağılan steroid hormonlarının nükleer östrojen ve androjen reseptörleriyle etkileşerek dolaylı olarak endokrin sistemini bozabilirler. Memelilerde sperm sitoplazmik membranları yüksek konsantrasyonlarda çoklu doymamış yağ asitleri içermektedir. Bu membranlarda ve hücrelerde antioksidan mekanizmalarının yetersiz olduğu iddia edilmektedir. Özellikle erkek üreme organları, lipid peroksidasyona çok duyarlı olabilir. Pestisitlerin pek çoğu serbest radikal ve lipid peroksidasyonu artırarak toksik etkilerini gösterirler. Pestisitlerin etkisiyle testosteron düzeylerinde ve plasmada follükül stimüle hormon (FSH) düzeylerinde ve antioksidan sistem aktivasyonunda değişimler gözlenebilir (Mnif vd., 2011; Ventura vd., 2017).

Diğer taraftan pestisitlerin insanlarda özellikle erkek üreme sisteminde olası istenmeyen etkileri tartışmalıdır. In vitro ve in vivo çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar alınmaktadır. Yapılan insan çalışmalarda, sperm sayısında ve kalitesinde ülkeler ve bölgeler arası oldukça farklı sonuçlar bulunmaktadır. Pestisit maruziyetinin yanısıra sorumlu olabilecek çevresel, diyetel ve yaşam tarzı faktörlerinin rolü tam anlaşılamamıştır. Ayrıca deneylerde kullanılan hayvan çeşitliliği,

hayvanlardaki metabolizma, üreme sistemi ve yaşam süresi farklılıkları, hayvan sonuçlarının insana uyarlamasını zorlaştırmaktadır. Hayvan çalışmalarında, genel popülasyonun ve tarım çalışanlarının maruz kalacağından çok yüksek dozlar kullanılmıştır. Pestisit temasına bağlı erkek ve dişi üreme sistemindeki değişiklikler arasında; temas düzeylerinde farklılıklar, tek bir pestisit yerine birden fazla çoklu pestisit maruziyeti ve bu pestisitler arası olası etkileşimler gibi nedenlerle kesin ve tam bir ilişki kurulamamaktadır (McKinlay vd., 2008).

Piretroidler son yıllarda çevrede çabuk parçalanmaları nedeniyle tarımda ve günlük yaşamda çok kullanılan pestisitlerdendir. Yağda çözünürlüğü fazla olan, sedimentlerde ve sucul canlılarda birikebilen piretroidler memelilerde ve balıklarda endokrin sinyallerini ve endojen hormonları taklit ederek, endokrin sistemin aktivitesini artırabilir ya da bozabilirler. Deltametrin ve tetrametrin gibi piretroidlerin östrojen metabolizmasını antagonize ederek, östrojenik aktiviteyi değiştirdikleri belirtilmektedir (Saito vd., 2017). Özellikle piretroid metabolitlerinin endokrin sistemi daha fazla etkiledikleri iddia edilmektedir. Sıçanlarla yapılan kronik toksisite çalışmalarında; testosteron düzeylerinde azalma, testislerde büzülme ve dejenerasyon, sperm kalite ve morfolojisinde değişiklikler gözlenmiştir (Brander vd., 2016). Piretroidlerin spermatosit morfolojisini ve Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak spermatogenezini inhibe ederek, sperm motilite, dansite ve yaşam süresini azaltarak erkek üreme sistemini etkiledikleri iddia edilmektedir (Marettova vd., 2017).

Atrazin, yeraltı ve yerüstü sularında ve toprakta kalıcılığı fazla olan bir herbisittir. Kurbağa ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda P450 aromataz aktivitesini artırarak, östrojen üretimini fazlaştırarak, hayvanların üreme işlevlerini değiştirerek, üreme sistemini bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca atrazinin plasentayı geçerek erken postnatal gelişim dönemlerinde erkek sıçanların üreme sistemini etkileyebildiği ve sperm oluşumunu azalttığı, testislerde apoptotik hücre sayısını artırdığı iddia edilmiştir (Quignot vd., 2012).

Klorlu hidrokarbon grubu pestisitler, 1940-1960'lı yıllarda tarım ve sağlık programlarında uzun süreli kalıcılıkları ve diğer bileşiklere kıyasla daha az akut toksisiteye sahip olmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmışlardır. Klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitlerden ilk sentezlenen Diklorodifeniltri-kloretan (DDT)'dir. Toz, sıvı, ıslanabilir toz şeklindeki çeşitli formülasyonları, 1944-1960 yılları arasında malarya, tifüs gibi vektör hastalıklarının kontrolünde de geniş ölçüde kullanılmıştır. Ancak çevrede kalıcılıkları sonucu besin zincirine karışıp konsantre olduklarından günümüzde pek çoğunun kullanımı yasaklanmıştır. Kuşlar başta olmak üzere birçok canlı türünün yağ dokusunda, karaciğer, böbrekler, sinir sistemi gibi yağ içeriği yüksek vücut dokularında birikip canlıların ölümüne yol açmışlardır. Ölümle sonuçlanmayan durumlarda da üreme sisteminde toksik etkiler meydana getirdikleri bildirilmiştir. Doğal hayatta yer alan canlılar

ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda klorlu hidrokarbonların çok güçlü östrojenik ve enzim indükleyici özellikte olduğu, doğrudan ya da dolaylı olarak doğurganlık ve üremeyi etkilediği gösterilmiştir (Shaw & Chadwick, 2002). Yağ dokusunda biriken, anne sütü ile bebeğe de geçebilen bu bileşikler hayvanlarda ve gıda zincirinde önemli miktarlarda bulunabilmektedir. Dünyada bazı bölgelerde, yaban yaşamındaki canlıların dokularında, üreme sistemlerinde bozukluklara neden olacak miktarlarda DDT gibi organik klorlu pestisit tespit edilmiştir. Organoklorlu pestisitlerin organizmada endojen hormon metabolizmasını bozarak, over siklusunu ve endometriyal transplantasyon mekanizmalarını değiştirerek fertilitiyi azalttığı ve östradiol aktivitesini bozabildiği iddia edilmiştir (Tiemann, 2008; Rattan vd., 2017). Organoklorlu bileşiklerden triazofosun sıçanlarda estradiol düzeylerini artırdığı ve progesteron düzeylerini azalttığı, aldrin, dieldrin endosulfan ve klordanın androjen reseptörüne bağlanabildiği, hücrelerde östrojen reseptör üretimini indüklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Mnif vd., 2011).

Bazı pestisitlerin; gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salımında azalma, GnRH cevabında ve folikül stimule hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) değişiklik yaptıkları ve endokrin sistemi bozabildikleri çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Pestisitler erkek üreme sistemini etkileyerek; testiküler ağırlıkta, testosteron düzeylerinde, sperm konsantrasyonunda ve motilitesinde azalmaya, sperm morfolojisinde bozulmalara, steroidogenez ve spermatogenezde değişikliklere ve Sertoli hücrelerinde hasara neden olabilir. Bu değişiklikler sonucu infertiliteye yol açabilir. Kadın üreme sistemini de etkileyerek; yumurtalık ağırlığında ve foliküllerde azalmaya, steroidojenik enzimlerde değişikliklere, anormal servikal mukus sonucu spermin oosite ulaşımında ve gebe kalmada sorunlara, infertiliteye, düşük ve ölü doğuma neden olabilirler (Roeland & Bretveld, 2008; Rattan vd., 2017).

Pestisitlerin erkek ve dişi üreme sistemini doğrudan etkileyebileceği ve endokrin dengesini değiştirebileceği ve istenmeyen çok sayıda etkiye neden olabileceği sonucu kullanımlarının kaldırılması veya azaltılması tartışmalıdır. Son yıllardaki bazı çalışmalarda pestisit temasının kötü semen kalitesine, erkek fertilitesinde azalmağa neden olabileceğini iddia etmesine rağmen mekanizmaların açıklanması ve spesifik bir pestisit temasına bağlanması için ileri multidisipliner çalışmalara gerek vardır. Yüksek doz hayvan çalışmalarına dayalı çok sayıda veri elde edildiğinden, pestisitlerin üreme ve gelişim üzerine etkilerini aydınlatmak için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya gerek vardır. Çoğu risk değerlendirme ve epidemiyolojik çalışmalarda tek bir bileşiğin temas ve toksikolojisine bakılmaktadır. Pestisit yan ürünleri ve pestisitlerin kümülatif maruziyetleri de değerlendirilmelidir (Combarnous, 2017).

Pestisitler ve Kanser İlişkisi

Yapılan kısıtlı sayıdaki hayvan çalışmalarında ve insan verilerinde, bazı pestisitlerin insanlarda muhtemel karsinojen olduğunu bildirilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları (International Agency of Cancer Research, IARC) tarafından, organik fosfat grubu pestisitlerden malation ve diazinon Grup 2A “insanlarda muhtemelen kanserojen” olarak sınıflandırılmıştır. Malation, tarım, kamu sağlığı ve yaşam alanlarının pestlerde arındırılmasında oldukça fazla miktarlarda kullanılmaktadır. İnsanlar üzerindeki kanserojen etkisine ilişkin veriler sınırlı olmasına rağmen organofosfatlılar başta olmak üzere bazı pestisitlerin prostat kanseri riskini arttırdığı iddia edilmektedir. Diazinonun akciğer kanserine ve non Hodgkin lenfome yaptığına dair veriler bulunmaktadır. Tetraklorvinfos, klorvinfos, paration, glifosat (herbisit) Grup 2B düzeyinde “muhtemel kanserojen” olarak sınıflandırılmıştır (Alavanja vd., 2003; Bassil vd., 2007; Mnif vd., 2011).

Sonuç

Pestisitlerin organizmada pek çok sistemde olası istenmeyen etkileri göz önüne alındığında, pestisit maruziyetini azaltmaya yönelik önlemlerin alınması önem kazanmaktadır. Öncelikle iyi tarım uygulamaları yapılırken kullanılan pestisitlerin hedefe yönelik olmasına, insan ve diğer canlılara zarar vermemesine, havadan uygulanan gaz veya sis formundaki pestisitlerin kullanımlarından kaçınılmasına özen gösterilmesi gerekir. Pestisit ambalajlarının üzerinde gerekli uyarılar olmalı ve pestisit uygulayıcılar, kişisel koruyucu önlemlerini alma gibi uygun eğitimlerden geçmelidirler. Ayrıca gıda ve sulardaki pestisit kalıntılarının azaltılmasına yönelik önlemler alınmalıdır.

Kaynakça / References

- Akdoğan, A., Divrikli, Ü., Elçi, L. (2012). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri, Akademik Gıda 10(1), 125-132.
- Alavanja, M.C., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C.F., Knott, C, Thomas, K., Hoppin, J.A., Barker, J., Coble, J., Sandler, D.P., Blair, A. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. American Journal . Epidemiology.157, 800-814.
- Baldi, I., Lebailly, P., Mohammed-Brahim, B., Letenneur, L., Dartigues, J.P., Brochard, P., (2003): Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly, American Journal Epidemiology, 157(5):409-414.
- Baltazar, M.T., Dinis-Oliveira, R. J., Bastos, M., Tsatsakis, A. M., Duarte, J. A., Carvalho, F., (2014) Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases – A mechanistic approach, Toxicology Letters, 230, 85-103
- Barile, F.A. (2004): Clinical Toxicology: Principles and Mechanisms. Florida: CRC Press, 441s.
- Bassil, K.L., Wakil, C., Sanborn, M., Cole, D.C., Kaur, J.S., Kerr, K.J. (2007). Cancer health effects of pesticides: systematic review. Canadian Family Physician, 53, 1704–1711.
- Berry,C., La Vecchia,C., Nicotera, P.(2010): Paraquat and Parkinson's disease, Cell Death Differentiation, 17(7):1115-25.

- Brander,S.M., Gabler,M.G., Fowler,N.L., Connon,R.E., Schlenk, D., (2016), Pyrethroid Pesticides as Endocrine Disruptors: Molecular Mechanisms in Vertebrates with a Focus on Fishes, *Environmental Science Technology*, 50, 8977–8992.
- Combarrous, Y. (2017) Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides: *Comptes Rendus Biologies*, 340, 406–409.
- Costa, L.G. (2008): Toxic Effects of Pesticides. Casarett and Doull's Toxicology, 7th Edition, Curtis D. Klaassen (Ed), McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 883-922.
- Hayes, W.J., Laws,E.R., (1991): Handbook of Pesticide Toxicology, San Diego Academic Press; 1576.
- Jokanovic, M., (2018): Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review; *Toxicology* 410 125-31.
- Kanthasamy, A., Anantharam, J.H., Sondarva, G., Rangasamy,V., Rana, A., (2012): Emerging neurotoxic mechanisms in environmental factors-induced neurodegeneration. *Neurotoxicology* 33, 833–837.
- London, L., Flisher, A. J., Wesseling,C., Mergler,D., Kromhout, H. (2005): Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? *American Journal of Industrial Medicine*, 47, 308-321.
- Marettova, E., Maretta, M., Legáth, J., (2017) Effect of pyrethroids on female genital system. Review; *Animal Reproduction Science*, 184, 132-38
- Marrs, T.C., Dewhurst, I., (2000): Toxicology of pesticides. General and Applied Toxicology, B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (Eds) 3. Cilt'de, Macmillian Reference Ltd., New York, 1993-2012.
- McKinlay,R., Plant,J.A., Bell,J.N.B., Voulvoulis, N.,(2008) Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment, *Environment International*, 34, 168-183.
- Migliore, L., Coppede, F. (2009): Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutation Research*, 667, 82–97.
- Mnif,W., Hadj Hassine,A.I., Bouaziz,A., Bartegi,A., Thomas,O., Roig,B.,(2011) Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review, *International Journal Environmental Research . Public Health*, 8, 2265-2303.
- Mostafalou, S., Abdollahi. M., (2018) The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms, *Toxicology* 409, 44-52.
- Novak, R.J., Lampman, R.L. (2001) Public Health Pesticides, Handbook of Pesticide Toxicology, R. Krieger (Ed), San Diego Academic Press; 181-201.
- Parron, T., Requena, M., Hernandez, A.F., Alarcon, R. (2011) Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256, (3), 379-385.
- Quignot N, Arnaud M, Robidel F, Lecomte A, Tournier M, Cren-Olive C, Barouki R & Lemazurier E. (2012) Characterization of endocrine-disrupting chemicals based on hormonal balance disruption in male and female adult rats. *Reproductive Toxicology*, 33 ,339–352.
- Rattan, S., Zhou,C., Chiang,C., Mahalingam,S., Brehm,E., Flaws,J.A. (2017) Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility, *Journal of Endocrinology*, 233,109-129.
- Roeleveld,N., Reini Bretveld,R.,(2008), The impact of pesticides on male fertility, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20:229–233.
- Saito, H., Hara, K., Tanemura, K. (2017) Prenatal and postnatal exposure to low level of permethrin exerts reproductive effects in male mice, *Reproductive Toxicology*, 74, 108-115.
- Shaw, I., Chadwick, J. (2002). Principles of Environmental Toxicology, Taylor & Francis Ltd., London, UK.
- Steven, J.T., Breckenridge C.B. (2001) Crop Protection Chemicals. Principles and Methods of Toxicology, A. Wallace Hayes (Ed), 4th Edition, Taylor & Francis, Philadelphia, USA, 565-639.
- Tiemann, U. (2008). In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: A review, *Reproductive Toxicology*, 25, 316-326.
- Ventura MI, Requena M, Hernández AF, et al. (2017) Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reproductive Toxicology*, 71,95-100.

**Prof. Dr. NURŞEN BAŞARAN | Hacettepe Üniversitesi |
nbasaran[at]hacettepe.edu.tr | ORCID: 0000-0001-8581-8933**

Dr. Nursen Basaran, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Avrupa Kayıtlı Toksikolog (ERT) ünvanına sahiptir. British Industrial Biological Research Association (İngiltere) Genetik ve Üreme Toksikoloji Departmanında, Karlsruhe Üniversitesi (Almanya) Gıda Kimyası Departmanında ve Dortmund Üniversitesi (Almanya) Fizyoloji Enstitüsünde doktora sonrası misafir araştırmacı olarak bulunmuştur. Türk Toksikoloji Derneği, Avrupa Toksikoloji Dernekleri Federasyonu (EUROTOX) ve Dünya Toksikoloji Birliği (IUTOX) gibi çok sayıda ulusal ve uluslararası derneklere üyedir. Türk Toksikoloji Derneğinin dönem başkanıdır. EUROTOX'da Karsinogenez çalışma grubu başkanlığı (2005-2011), Eğitim Alt komite başkanlığı (2008-2013), ve EUTOX yönetim kurulu üyeliği (2008-2014) yapmıştır. IUTOX'da 2013-2016 tarihleri arasında yönetim kurulu üyeliğinde bulunmuştur. 2016'dan beri IUTOX başkan yardımcısıdır.

**Prof. Dr. NURŞEN BAŞARAN | Hacettepe University |
nbasaran[at]hacettepe.edu.tr | ORCID: 0000-0001-8581-8933**

Dr. Nursen Basaran is a European Registered Toxicologist (ERT) and full professor of toxicology at the Faculty of Pharmacy in Hacettepe University, Ankara. She had been in British Industrial Biological Research Association (UK) at the Department of Genetic and Reproductive Toxicology as postdoctoral fellow, and in University of Karlsruhe (Germany), Department of Food Chemistry and in University of Dortmund (Germany), Institute of Physiology as visiting scientist. She is a member of numerous national and international scientific societies including Turkish Society of Toxicology, EUROTOX and IUTOX. She is the current president of Turkish Society of Toxicology. In EUROTOX, she served as the chair of the EUROTOX Speciality Section of Carcinogenesis (2005-2011), chair of the EUROTOX Subcommittee of Education (2008-2013), Executive Committee Member of EUROTOX (2008-2014). She served as the executive committee member of IUTOX (2013-2016) and has been serving as vice president of IUTOX since 2016.

