

# Pestisit maruziyeti ve nörolojik bozukluklar

Hakan İstanbulluoğlu, Recai Oğur, Mahir Güleç

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Bu derlemede özet olarak; günümüzde pestisit maruziyeti sonucu gelişen nörolojik etkilerin ve nörolojik hastalıklar ile pestisit maruziyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Ana Bulgular:** Bilinen pestisitlerin yüksek dozlarına akut olarak maruziyet iyi bilinen bir toksik tabloya sebep olmaktadır. Kronik maruziyetin de nörotoksik olduğu bilinmektedir, fakat ayrıntıları tam olarak anlaşılamamış bir konudur. Konu ile ilgili araştırmaların büyük kısmı pestisit maruziyetinin, nörolojik semptomların sıklığında ve nörodavranışsal değişikliklerde artışa sebep olduğunu söylemektedir. Söz konusu maruziyetin duysal ve motor nöron fonksiyon kayıpları ile periferik sinir iletimi bozukluğuna sebep olduğunu ifade eden sınırlı sayıda çalışma vardır. Pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığına sebep olduğunu ileri süren pek çok çalışma olsa da, nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili aynı şeyi söylemek mümkün değildir. **Sonuç:** Planlanacak yeni çalışmaların pestisit maruziyetinin kişisel ve intrauterin etkilerinin değerlendirilmesine yönelik olmasına ve organofosfatlar dışında diğer pestisit grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Pestisit, nörodavranışsal performans, Parkinson hastalığı, ALS, fetal gelişim.

## Pesticide exposure and neurologic failure

**Objective:** In this review, we summarize briefly what is known about the neurotoxic effects of pesticide exposure, and then discuss the relationship of pesticide exposure to neurological disease. **Main findings:** Poisoning by acute high-level exposure to certain pesticides has well-known neurotoxic effects, but whether chronic exposure to pesticides is also neurotoxic is more controversial. Most studies of pesticide exposure have found increased prevalence of neurological symptoms and changes in neurobehavioral performance. There is less evidence that exposure is related to deficits in sensory or motor function or peripheral nerve conduction, but fewer studies have considered these outcomes. Pesticide exposure may also be associated with increased risk of Parkinson disease. Studies of other neurodegenerative diseases are limited and inconclusive. **Conclusion:** Future studies will need to improve assessment of pesticide exposure in individuals and consider the role of intrauterine exposure. More studies of pesticides other than organophosphates are needed.

Key words: Pesticide, neurobehavioral performance, Parkinson disease, ALS, fetal development.

## Genel Tıp Derg 2009;19(4): 187-195

Pestisit olarak kullanılan ilk maddeler arsenik ve kükürttür. Nikotin gibi botanik kökenli maddeler 16. yy da kullanılmaya başlanmıştır. Bunu krizantemden elde edilen pyrethrum (19. yy), Colorado patates böceğine karşı ABD’de kullanılan Paris yeşili gibi

bakır arsenik bileşikleri izlemiştir. Civa ve kurşun gibi metal bileşiklerinin kullanıma sokulması daha sonra olmuştur (1).

Böceklerle karşı savaşta pestisitlerin yaygın kullanımı 1940’lı yılların ortalarında başladı. 1939 yılında İsviçreli kimyacı Paul Mueller diklorodifenil trikloroetamin yani DDT nin pestisit özelliklerini belirledi. 1942 yılında piyasaya çıkan DDT hızla yaygın kullanıma girdi (1).

Yazışma adresi: Dr. Hakan İstanbulluoğlu, GATA Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

E-posta: istanbulluoghakan@gmail.com.

Türkiye’de tarım ilacı (pestisit) tüketimi, 1979’a göre 2002 yılında yaklaşık % 45’lik bir artış göstermiştir. Bu artışa karşın ülkemizde pestisit tüketimi gelişmiş ülkelere göre oldukça düşüktür. Ancak, yoğun tarım yapılan Akdeniz, Ege gibi bölgelerin tüketimi Türkiye ortalamasının çok üzerindedir (2).

Pestisit böcek kontrolünde kullanılan tüm kimyasalları kapsamaktadır. Genellikle aktif oldukları etkene göre ensektisitler, herbisitler, fungusitler vb. şeklinde sınıflandırılmaktadırlar. Pestisitleri aynı zamanda kimyasal, fiziksel, kullanım alanlarına, kalıcılıklarına, etki ettikleri gelişim evrelerine göre gruplamak mümkündür (1).

Pestisitlerin nörotoksitesisi tipik olarak meslek hastalığı veya uzun dönem pestisit maruziyetinin sonuçlarını araştırılması şeklinde incelenmiştir. Pestisit uygulaması sırasında uygun koruma materyalleri maruziyeti engellemekte, uygun olmayan materyal ve giysiler maruziyet açısından rezervuar görevi yapmaktadırlar. Bunlara ek olarak toprağa ve bitkilere uygulanan pestisitlerin içme ve kullanma sularına bulaşması tarım çalışanları için pestisit maruziyetinin önemli bir boyutudur. Pestisit nörotoksitesisi özellikle tarım çalışanları ve medikal yardıma ulaşımı zor olanlarda uzun süre teşhis edilmeden kalabilir (Tablo 1) (4).

## Pestisitlerin sebep olduğu nörolojik bozukluklar

### Nörodavranışsal bozukluklar

Düşük dozlarda pestisit maruziyetinin bulguları özel değildir. Genellikle makinelerle insektisit uygulamaları sırasında gerçekleşmektedir. Düşük doz pestisit maruziyetinin akut ve kronik dönem bulgularını ayırmak güç olabilir. Akut ve kronik dönem maruziyet bulguları; daha sık olarak nörodavranışsal performansın bozulması ve duysal ve motor disfonksiyon şeklinde, daha nadir olarak ise denge bozukluğu ve tremor şeklinde görülmektedir (4).

California’da 1994 yılında organofosfat zehirlenmesi geçiren 128 hasta 18 nörolojik testten geçirilmiş ve zehirlenen kişilerde nörodavranışsal değerlendirme bozulmuş olarak bulunmuştur (15).

Tablo 1. Pestisitlerin sebep oldukları nörolojik bozukluklar

Belirtiler	Belirtilerin karakteristik olarak görüldüğü ajanlar	Belirtilerin görüldüğü diğer ajanlar	Kaynak
Parestezi	Organofosfatlar, Siyanopteroidler, Organoklorinler	Nikotin	(3-5)
Parestezi (ekstremitelerde)	İnorganik arsenik, Organik civa, Sodyum fluoroasetat	Piteroidler	(3-6)
Baş ağrısı	Organofosfatlar, Organoklorinler, Karbamat insektisitler, Nikotin, İnorganik arsenik, Organik civa	Organoklorinler, nitrofenoller, pentaklorofenol	(3-7)
Davranış, ruhsal durum değişiklikleri (mani, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon)	Organofosfatlar, Karbamat insektisitler, İnorganik arsenik, Organotin, Talyum, Nikotin, Sodyum fluoroasetat	Organofosfatlar, karbamat, insektisitler, pentaklorofenol, sodyum florit	(3-8)
Depresyon, stupor, koma, solunum durması	Organofosfatlar, Karbamat insektisitler, Sodyum florid	İnorganik arsenik, metaldehid, sülfürlü florid	(9)
Bazen komaya sebep olan konvüsyon atakları	Organoklorinler, Striknin, Sodyum fluoroasetat	Nitrofenol, pentaklorofenol, inorganik arsenik	(9, 10)
Kas seyirmeleri ve krampları	Organofosfatlar, Karbamat insektisitler, Nikotin	Organik civa	(9)
Tetani, kordopedal spasm	Fluorid, Fosfitler, Fosfor		(3-11)
Koordinasyon bozukluğu	Halokarbon fumigant, Organofosfatlar, Karbamat insektisitler, Karbon disülfid	Organoklorinler, organik civa	(9)
Paralizi	Organofosfatlar, Karbamat insektisitler, Nikotin	Organik civa	(12)
İşitme kaybı	Organik civa		(9)
Hipotansiyon	Fosfitler, Fosfor, Sodyum florid, Sodyum klorat	İnorganik arsenik, Nikotin	(13)
Hipertansiyon	Talyum, Nikotin	Organofosfatlar	(3-14)

İngiltere’de 2002 yılında yürütülen ve organofosfat kullanan koyun yetiştiricilerinin incelendiği bir çalışma yapılmış, organofosfat kullanımı ile kronik yorgunluk sendromu gelişimi arasında sınırlı bir ilişki olduğu hesaplanmıştır (16).

İlk körfez harekâtına katılan askerlerde görülen, “kronik yorgunluk sendromu” semptomlarına benzer belirtiler veren “Körfez Harekâtı sendromunda”, birçok araştırmacı sebebin; savaş sırasında kullanılan sinek kovucular nedeniyle gerçekleşen pestisit maruziyeti olduğunu ifade etmiştir (17, 18).

Muz bahçelerinde çalışan ve yaptıkları iş nedeniyle organofosfatlara ve karbamatlara maruz kalan işçilerde nörodavranışsal etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada, organofosfatların nörodavranışsal bozukluğa sebep olduğu tespit edilmiştir. Karbamatlarda ise sözkonusu ilişkinin organofosfatlar kadar kuvvetli olmasa da dışlanamadığı belirtilmiştir. (19).

ABD’de tarımsal alanda yaşayan ve pestisitlere maruz kalan Latin Amerika kökenlilerle tarımsal alandan uzak yaşayan, pestisitlerle karşılaşmamış Latin Amerika kökenliler karşılaştırılmış, pestisit maruziyeti yaşayanların, yaşamayanlara göre nörodavranışsal olarak yetersiz oldukları tespit edilmiştir (20).

ABD’de aynı etnik kökene mensup, tarımda çalışanlarla tarımda çalışmayan bireyler arasında çevresel pestisit maruziyetiyle nörodavranışsal bozukluklar arası ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Organofosfat metaboliti olan dialkil fosfat miktarının idrarda ölçüldüğü çalışmada idrar dialkil fosfat miktarı ile evlerde ölçülen toplam metil organofosfat (azinphos-metil, phosmet, malathion) seviyeleri birbiriyle ilişkili bulunmuştur. Tarımda çalışan ve pestisitlere maruz kalan bireylerin aynı etnik kökene mensup tarımda çalışmayan bireylere göre nörodavranışsal açıdan yapılan testlere daha kötü yanıtlar verdikleri tespit edilmiştir (21).

Pestisitlerle kirlenmiş somon balıklarının tüketildiği yerlerde, söz konusu balıkların insanlarda meydana getirdikleri kanser dışı etkileri incelenmiştir. Pestisitlerin kirlettiği balıklarla beslenenlerde endokrin ve nörodavranışsal bozuklukların beklenen sıklığın üzerinde olduğu vurgulanmıştır (22).

Sıçanlar üzerinde organofosfat pestisitlerden, chlorpyrifos maruziyetinin nörodavranışsal performans etkisi araştırılmıştır. Kronik düşük doz ve akut yüksek doz pestisit maruziyeti yaşayan sıçanlar nörodavranışsal açıdan değerlendirilmiştir. Akut olarak yüksek doza maruz kalan sıçanlarda hipotermi, duysal ve nöromotor bozukluklar geliştiği saptanmıştır. Tüm sıçan grubu deney sonunda Morris yüzme testiyle değerlendirilmiş, sıçanlarda bilişsel bozukluk geliştiği saptanmıştır (23).

Ekvator da, yoğun olarak organofosfat ve karbamat pestisit maruziyeti yaşayan çocuklarla bu tür bir maruziyeti yaşamayan veya düşük seviyede yaşayan çocuklar nörodavranışsal açıdan karşılaştırılmıştır. Yüksek maruziyet yaşayan grupta, diğer gruba göre motor becerilerin ve sosyal bireyselliğin gelişiminde gerilik olduğu saptanmıştır (24).

Pestisitlerin sebep olduğu nörolojik bozuklukların araştırıldığı hayvan deneylerinde genellikle kolinesteraz inhibitörlerinin (organofosfat ve karbamatlar) etkileri incelenmiştir. Asetil kolinin inhibe olduğu dozlarda bilişsel bozukluklar, pikolojik bozukluklar, kolinerjik ve nöromotor bozukluklar gözlemlenmiştir (25).

### **Duysal ve motor bozukluklar**

Organofosfatların neden olduğu polinöropati, nadiren gelişen klinik bir durumdur. Hem periferik hem de santral sinir aksonlarını tutarak distal dejenerasyona sebep olan polinöropati, 1-4 haftalık maruziyet sonucunda gerçekleşmektedir. Distal bölgelerde kramp sonucu gelişen ağrılara ve paresteziye sebep olmaktadır. Bu durumu ilerleyen güç kaybı ve derin tendon reflexlerinin kaybı izlemektedir. Gençlerde genellikle bulgular düzelebilmektedir. Söz konusu polinöropati genellikle, tri-ortho-cresyl fosfatların kullanımı sonucunda gerçekleşmektedir (26).

Organofosfat insektisitlere maruziyet sonucunda gelişen nöropatilerin araştırıldığı bir çalışmada; 11 kişilik çalışma grubundan üç kişide organofosfata bağlı polinöropati görülmüştür. Sadece sensöral nöropatinin geliştiği kimse olmamıştır. Polinöropati gelişenlerin tamamında sensöral komponent daha hafif, motor komponent daha ağır seyretmiştir (27).

### **Pestisit maruziyeti ve parkinson hastalığı**

Organofosfat, organoklorin, karbamat pestisitlerle meydana gelen zehirlenmenin hedefi doğrudan sinir

sistemidir. Aralarında fumigantların da bulunduğu diğer pek çok pestisit, diffuz olarak sinir sistemi de dahil olmak üzere vücuttaki dokuların tamamını etkiler, hedef doğrudan sinir sistemi değildir. Organofosfatlara ve fumigantlara maruziyet sonucunda kalıcı sinir sistemi zararlarının meydana geldiği saptanmıştır. Kalıcı zararın en sık meydana geldiği grup intrauterin etkilenenler ve çocukluk çağında maruziyet yaşayanlardır.

Birçok çalışmada pestisit maruziyetine bağlı gelişen kronik sinir sistemi hasarının en sık görülen şeklinin Parkinson olduğu söylenmektedir. Yeni kuşak nikotinoidler ve fiproniller gibi, yeni kullanıma giren pek çok pestisit merkezi sinir sistemi etkileri olduğu bilinmektedir (28).

Fransa'da yaşlı nüfus üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda mesleki pestisit maruziyetinin, maruziyetin yaşanmadığı durumlara göre, "düşük bilişsel performans" riskini artırdığı bulunmuştur. Aynı araştırmanın sonuçlarına göre; Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının gelişme riski mesleki pestisit maruziyeti olanlarda olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (29).

İnsektisitler insanların sinir sistemlerini etkilemektedirler. Bu kimyasal grup; organofosfatları, karbamatları, piretroitleri ve organoklorinleri içerirler. İnsektisitler nörotransmisyonu veya iyon kanallarından akımı engelleyerek nörotoksik etkilerini gösterirler. Bu etkilerin Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların sebebi olabilirler (30).

Poliklorlu bifenil (PCB)'in memelilerin sinir sisteminde gelişimsel defektlere neden olduğu düşünülmektedir. Sıçanlarda ve primatlarda prenatal ve perinatal PCB maruziyeti ile öğrenme, hafıza bozukluğu ve sinir hücrelerinde morfolojik değişiklikler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Prenatal dönemde PCB'lere maruz kalan çocuklarda baş ağrılarında ve bilişsel fonksiyon bozukluklarında artış ve psikomotor gelişimde gecikme tespit edilmiştir (31).

PCB'lere maruziyetin başta dopamin olmak üzere katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerini değiştirebileceği bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan birçok laboratuvar çalışmasında subletal doz PCB uygulamasının farklı beyin bölgelerinde dopamin, noradrenalin, serotonin ve bunların metabolitlerinin

düzeylerinde değişikliklere sebep olduğu belirlenmiştir (32-34).

Benzer şekilde, erkek balıklara 30 gün süreyle uygulanan A1254, (Poliklorlu bifenil bileşiği) dopamin ve serotonin düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır. Ancak, prenatal dönemde A1254 uygulanan sıçanların genç yavrularında noradrenalin değerlerinde azalma meydana gelirken, dopamin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmada test edilen düşük klor içeriğine sahip A1016'nın (Poliklorlu bifenil karışımı) ise katekolamin miktarlarını etkilemediği bildirilmiştir. PCB maruziyeti sonucu beyin katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür (35).

Sıçanlar üzerinde lipofilik özelliğe sahip pestisitlerden rotenon maruziyeti sonucu mitokondrial kompleks I'in inhibe olduğu ve bu inhibisyonun yüksek selektivitede nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyon yaptığı saptanmıştır. Sonuçlara göre pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığının nörokimyasal, anatomik, davranışsal ve nöropatolojik belirtilerinin gelişiminde etkili olduğu ifade edilmektedir (36).

Parkinson hastalığının patogeneğinde, xenobiotiklerin metabolize edilmesinde görevli enzim olan Glutatyon transferaz enzimi poliomorfizminin rolünü 95 vaka ve 95 kontrol üzerinde araştıran bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; pestisitlerin de metabolize edilmesini sağlayan Glutatyon transferaz enziminin GSTP1 genotipini taşıyanlarda Parkinson hastalığı gelişme riski yüksek bulunmuştur (37).

ABD'de yapılan bir araştırma sonucunda, insektisit ve herbisit maruziyetinin Parkinson hastalığı tanısı almışlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Fungusit maruziyetinde ise ilişki bulunamamıştır (38).

Pestisit maruziyetinin mitokondrilerdeki fonksiyon bozukluğuna, bu bozukluğun da Parkinson hastalığına sebep olduğundan yola çıkılan bir çalışmada; hücre kültürlerine rotenon uygulanmıştır. Hücre kültürlerinde rotenon sonrası mitokondriyal kompleks I'in inhibisyonu ve buna bağlı oksidatif

hasar meydana gelmiştir. Oksidatif hasarın Parkinson hastalığının sebebi olduğu vurgulanmıştır (39).

İskoçya, Malta, İtalya, İsveç, Romanya'yı kapsayan çok merkezli planlanmış bir vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. 767 vaka ve 1989 kontrolü kapsayan çalışmada pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığı ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı sıklığının arttırdığı değerlendirilmiştir (40).

Amerikan Kanser Kurumu'nun beslenme alışkanlıklarının tespitini amaçlayan çalışmasının sonuçlarına göre, süt ve süt ürünlerinin tüketim sıklığıyla Parkinson hastalığının gelişimi arasında bir ilişkinin var olduğu tespit edilmiştir. Araştırmanın sonuç bölümünde Parkinson hastalığı sıklığını artıran asıl etkenin sütlere bulaşan organofosfat ve diğer pestisit türleri olabileceği üzerinde durulmuş süt ürünlerinin böyle bir bulaşmaya maruz kalma durumunun araştırılması gerektiği bildirilmiştir (41).

İngiltere'de yapılan ve literatürdeki pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığı ilişkisini araştıran yayınların değerlendiren bir çalışmada konuyla ilgili pek çok yayının bulunduğu ifade edilmektedir. Fakat yayınların pestisit türlerine göre ayrı olarak değerlendirmeler yapmadıkları ve bu konuda prospektif kohort çalışmaları planlanmasının uygun olacağı bildirilmiştir (42).

### **Pestisit maruziyeti ve ALS (Amyotrophic lateral Sclerosis).**

ABD'de ALS tanısı konmuş 174 kişiyle kontrol olarak alınan 348 kişinin oluşturduğu iki grupta yapılan vaka-kontrol araştırması sonucunda tarımsal kimyasallara maruziyet yaşayanlarda yaşamayanlara göre ALS sıklığı yüksek bulunmuştur (43).

ALS'nin patogeneğinde hücre içi sinyal bozukluğunun rol oynadığının vurgulandığı bir çalışmada, ALS'nin en önde gelen sebebi olarak oksidatif distres gösterilmiş, olası pek çok sebepten birinin de pestisit maruziyeti olabileceği vurgulanmıştır (44).

ABD'de herbisit üreten bir fabrikada 1945-1994 arasında çalışanların çeşitli hastalıklara bağlı ölüm oranları aynı hastalıklara bağlı ABD ulusal ölüm oranlarıyla karşılaştırılmış, ALS'den ölüm sıklığı fabrika çalışanlarında yüksek bulunmuştur (45).

Ölüm raporlarından yapılan, mesleki maruziyetler ile nörodejeneratif hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; pestisit, solvent, elektromanyetik alan maruziyeti yaşayanlarda nörodejeneratif hastalıklardan ölüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (46).

Yaşlı nüfusta nörodejeneratif hastalık görülme sıklığının arttığının belirtildiği bir çalışmada, nörodejeneratif hastalık gelişme sıklığındaki artışın çevresel etkenlere maruziyetin artışıyla bağlantılı olduğu söylenmiştir. Diğer nörodejeneratif hastalıklarla beraber ALS sıklığındaki artışın da pestisit maruziyetiyle bağlantılı olduğu vurgulanmıştır (47).

ALS'deki risk faktörlerini ve ilerlemeyi hızlandıran etkenleri saptamayı amaçlayan bir çalışma planlanmıştır. ALS hastaları bir yıl izlenmiş, ALS'nin ilerleyişini hızlandıran faktörler tespit edilip beklenen normal ilerleme ile karşılaştırılmıştır. Pestisit maruziyetinin hastalığın gelişiminde ve ilerleyişinde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (48).

Bir çalışmada; organofosfat detoksifikasyonundan sorumlu "paraoksonase" enzimini kodlayan genlerdeki bozukluk ile ALS ilişkisi incelenmiştir. 143 vaka ve kontrolün dâhil olduğu çalışma sonucunda paraoksonase enzimini kodlayan genlerde meydana gelen bozuklukların ALS sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir (49).

### **İntrauterin nörotoksik hassasiyet**

Pestisitlerin gelişim üzerine etkileri ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmaları santral sinir sisteminin gelişiminin çeşitli basamaklarda etkilendiğini göstermiştir. Hayvanlarda prenatal dönemde bir pestisit olan klorpirifos ile etkilenen DNA sentezini durdurmakta, apoptozu tetiklemekte ve özellikle kolinerjik uyarımın çok olduğu beyin bölgelerindeki nöron topluluğunda azalma oluşturmaktadır. Prenatal dönemde ve erken postnatal dönemde tekrarlayan organofosfor etkilenimi de asetilkolinesteraz aktivitesinde azalma, öğrenme, hareket ve denge güçlüğüne yol açmaktadır. Prenatal dönemde sıçanların dielderin ile etkileniminin GABA reseptör alt ünitelerinin gelişimini azalttığı bulunmuştur (50).

Hamile sıçanların gruplara ayrılıp artan dozlarda organofosfat maruziyetine tabi tutuldukları bir

çalışmada, artan dozla birlikte kolinesteraz enziminin ve organofosfat zehirlenme bulgularının arttığı bulunmuştur. Ancak fetuslarının hiçbirinde fetotoksik, embriyotoksik, teratojenik bozukluğa rastlanmamıştır (51).

Fibroblast growth faktör süper ailesi nöral hücrelerin gelişiminde ve nöronal bağlantıların sağlıklı çalışmasında kritik role sahiptir. Sıçanların 1-4 günlük yavrularına sistemik zehirlenme sağlayacak miktardan düşük, ancak kolinesterazı inhibe edecek kadar pestisit uygulanmıştır. Sonuçta pestisit maruziyeti sonucunda fibroblast büyüme faktörünü kodlayan genlerin baskılandığı bulunmuştur (52).

Annelerinin hamilelik döneminde pestisit maruziyeti yaşadığı bilinen 79 çocuk üzerinde yapılan ve çocukların nörodavranışsal düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada; uygulanan beş testten yalnızca Stanford-Binet testi (bir tür zeka testi) sonuçları maruziyet yaşayan annelerin çocuklarında kontrollere göre nörodavranışsal düzeylerin düşüklüğüne işaret etmiştir (53).

Dünyanın farklı yerlerinde çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan değişik çalışmalarda özellikle kırsal alanda çalışan tarım işçilerinin çocuklarında intrauterin pestisit maruziyetinin doğumsal hipospadias sıklığını artırdığı bulunmuştur (54, 55).

Üçüncü trimesterde dikloro biklorofenil etilen maruziyeti yaşadıkları idrarlarındaki metabolitler vasıtasıyla saptanan anneler hamilelikleri boyunca takip edilmişlerdir. Maruziyet yaşayan anne çocuklarında doğum sonrası ölçümlerinde normalden düşük doğum tartısı ve kafa çevresi sıklığının arttığı gözlemlenmiştir(56).

Organofosfat pestisitlerden olan diazinona maruz bırakılan sıçanların yavrularında gelişen nörolojik bozuklukların araştırıldığı bir çalışmada, sıçan yavrularında duygusal reaktivasyon ölçülmüştür. Toplam dört ayrı test yapılmış ve testlerin tamamında erkek, dişi sıçanlar ayrı olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta her testte en az bir cinsiyette duygusal reaktivasyonun bozulduğu sonucuna ulaşılmıştır (57).

## **Sonuç ve öneriler**

Pestisitlerin nörotoksik etkilerini inceleyen pek çok çalışmanın sonuçları bir arada değerlendirildiğinde; söz konusu kimyasalların nörolojik semptomların

belirmesine sebep olduğu, bilişsel ve psikomotor fonksiyonları bozarak nörodavranışsal performansı etkiledikleri, duysal ve motor nöron hastalıklarını ortaya çıkaracak etkilerinin görece daha az olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum değişik açılardan yorumlanabilir.

Öncelikle; duysal ve motor nöron fonksiyonları ile ilgili olarak en sık olarak test edilmiş fonksiyon vibrasyon duyusudur ve diğer duysal ve motor fonksiyonların değerlendirdiği çalışma sayısı yeterli seviyede değildir. Konuyla ilgili çalışmaların sayılarının artmasının konuya katkı sağlayacağı düşünülmüştür (58,59).

Diğer bir değerlendirme; yapılan araştırmalarda elde edilen nörolojik semptomların belirmesi sıklığı ile ilgili bulguların, karıştırıcılardan kaynaklanabileceği şeklinde yapılabilir. Yapılan araştırmalar genelde kesitsel araştırmalardır ve maruziyet yaşayan insanların da çevreleri tarafından konuyla ilgili olarak yaşayabilecekleri hastalıklara karşı bilgilendirilerek veya uyarılarak motive edilmiş olmaları olasıdır. Duysal ve motor nöron fonksiyonları mekanik cihazlarla test edildiğinden bu noktada yukarıda bahsedildiği şekilde karıştırıcıların olmayacağı söylenebilir.

Pestisitlerin belirli beyin alanları tarafından idare edilen işlevlere ait etkilerinin mevcut literatürde ayrıntılı olarak incelenmediği, konunun planlanacak ayrıntılı çalışmalar kapsamında araştırılmasının katkı sağlayacağı değerlendirilmektedir.

Pestisitlere maruziyet ölçütlerinin de belli başlıklar altında standardize edilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir. Yapılan çeşitli faaliyetlerin sebep oldukları maruziyet ölçüsüne göre gruplandırılmaları, maruziyet süresinin de göz önünde bulundurularak ortak kullanıma açık bir standart oluşturulması farklı çalışmalarda yapılan değerlendirmeleri beraberce tartışabilmeyi mümkün kılacaktır.

Çalışmalarda genelinde kontrol grubu seçimi konusunun yeterince ayrıntılandırılmadığı değerlendirilmektedir. Aynı coğrafyada yaşayan, kültür ve yaş gibi benzer sosyodemografik özellikleri paylaşan bir kontrol grubunun seçilmesi, olası yanlışlıkları engelleyip daha sağlıklı sonuçların elde edilmesini sağlayabilecektir. Ancak, aynı ortamda bulunan insanlardan etkilenmedikleri düşünülenlerin

bile bir miktar etkilenmelerinin kaçınılmaz olduğu dikkate alınmalıdır.

İncelenen çalışmaların yaklaşık yarısında, çalışmaların küçük gruplar üzerinde yapıldığı (kişi sayısı genelde 100'den az) ve bu durumun kullanılan kimyasal ile incelenen hastalık ilişkisinin tam olarak yansıtılmasına engel teşkil edebileceği düşünülmüştür. Bulunan bazı zayıf ilişkilerin olası karıştırıcılardan kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmektedir.

Literatürde yer alan çalışmaların çoğunlukla çok bilinen ve kullanılan pestisitler üzerinden yürütüldüğü, örneğin "herbisit maruziyetinin nörodavranışsal bozukluklara sebep olma durumu" gibi özel incelemelere rastlanmadığı görülmektedir. Ayrıca birden çok pestisitlerin beraber kullanımından kaynaklanabilecek olası sinerjik etkilerin de, planlanacak yeni araştırmalarla incelenmesine ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığına sebep olduğu konusu pek çok araştırma tarafından elde edilen verilerle desteklenmektedir. Araştırma sonuçları arasındaki farklılıkların araştırmaların metodolojik yaklaşımlarındaki ve maruziyet değerlendirmelerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Pestisit maruziyetinin ALS hastalığına sebep olduğuna dair araştırmalardan çıkan veriler destekleyici nitelikte olsa da, konunun kesin olarak ifade edilebilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir.

İntrauterin dönemde fetus tarafından yaşanan pestisit maruziyetinin sebep olduğu bozukluklar, deneysel olarak test edilememektedir. Söz konusu çalışmalar hamilelik döneminde pestisit maruziyeti yaşadığını ifade eden annelerin çocukları değerlendirilerek yapılmıştır. Bu tarz çalışmaların da karıştırıcılara açık olduğu ve konunun net olarak aydınlanması için ayrıntılı insan ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç olduğu değerlendirilmektedir.

Bu yazımızda, birinci basamakta çalışan sağlık personelinin dikkatlerinin pestisitlerin yetişkin ve intrauterin dönem etkilerine çekilmesi ve pestisitler konusunda araştırma yapmak isteyenlere fikir verilmesi amaçlanmıştır.

Konu ile ilgili bilimsel çalışmaları teşvik etmek amacıyla;

Çevre sağlığıyla ilgilenen personelinin eğitiminde pestisitlerin önemi üzerinde daha fazla durulması,

Halk sağlığı laboratuvarlarının rutin işlevleri arasına pestisit izlemelerinin de alınması,

Gıdalarda pestisit analizlerinin rutin uygulamalar arasına alınması

gibi konulara öncelik verilebilir.

## Kaynaklar

1. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Pestisitler. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi. 1. Basım. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü yayını 1997; p. 9-10.
2. Delen N, Durmuşoğlu E, Güncan A, Güngör N, Turgut C, Burçak A. Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalış sorunları. Ankara: Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre yayını 2005; p. 1.
3. Reigart JR, Roberts JR. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. Edited by: Reigart JR, Roberts JR. Fifth Edition. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1999; p. 5.
4. Kamel F, Hoppin J. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. Environmental Health Perspectives. 2004;9:950-9.
5. Karasu M, Baransel IA, Özdil S, Dülger HE. Organofosfat zehirlenmesi (chlorpyrifos-dietil) sonrasında gelen subakut periferik sinir nöropatisi olgu sunumu. Akad Acil Tıp Derg 2007;5:37-8.
6. Baş L, Demet Ö. Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. Çevre Derg 1992;5:42-7.
7. Akkan G. Toksikolojik Sendromlar (Toksidromlar) ve ilaç Zehirlenmeleri-1. Editör: Akkan G. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 32. 2002; p. 21-53.
8. Sataloğlu N, Aydın B, Turla A. Pestisit Zehirlenmeleri. Kor Hek 2007;6:169-74.
9. Mollahaliloğlu S, Özbay H, Doğukan MN, Çelepçikay BL, Özger İlhan S, Gürsöz H. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri. Editör: Tunçok Y, Kalyoncu İ. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayını 2007; p. 178.
10. Yağmur F, Hancı H. Arsenik. Sted 2002;11:250-1.
11. Sertkaya A, Orhan Y. 43 yaşındaki kadın hastada terleme ve zayıflama. Endokrinolojide Diyalog 2006;3:121-5.
12. Akkan G. İ.Ü. Akut Zehirlenmelerde Farmakolojik Yaklaşım. Editör: Göksoy E. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Acil Hekimlik Sempozyumu. İstanbul: Sempozyum Dizisi Yayın No: 3 1997; p.145-66.
13. Öz H. Zehirlenmelerde Temel Tedavi İlkeleri. Editör: Göksoy E. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Acil Hekimlik Sempozyumu. Sempozyum Dizisi Yayın No: 3 İstanbul: 1997; p. 167-73.

14. Kielstein JT, Linnenweber S, Schoepke T, Fliser D. One for All - A Multi-Use Dialysis System for Effective Treatment of Severe Thallium Intoxication. *Kid Blood Pres Res* 2004;27:197-9.
15. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic Neurological Sequelae to Organophosphate Pesticide Poisoning. *Am J Public Health* 1994;84:731-7.
16. Slotkin TA, Oliver CA, Seidler FJ. Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Dev Brain Res* 2005;157:172-80.
17. Nisenbaum R, Barret DH, Reyes M, Reeves WC. Deployment stressors in a chronic multisymptom illness among Gulf War veterans. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:259-66.
18. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral Effects of Pesticides: State of the Art. *NeuroToxicology* 2003;24:577-91.
19. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon Jd, Rosenstock L, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with Organophosphate and n-Methyl Carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health*. 2002;8:27-34.
20. Rohlman DS, Bailey SR, Anger WK, McCauley L. Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of hispanic adolescents working in agriculture. *Environ Res Section* 2001;85:14-24.
21. Rothlein J, Rohlman D, Lasarev M, Phillips J, Muniz J, Linda McCauley L. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and nonagricultural hispanic workers. *Environ Health Perspect* 2006;114:691-6.
22. Huang X, Hites RA, Foran JA, Hamilton C, Knuth BA, Schwager JA, et al. Consumption advisories for salmon based on risk of cancer and noncancer health effects. *Environ Res* 2006;101:263-74.
23. Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, Marshall RS, Hunter DL, et al. Neurobehavioral effects of chronic dietary and repeated high-level spike exposure to Chlorpyrifos in rats. *Toxicological Sci* 2005;86:375-86.
24. Handal AJ, Lozoff B, Breilh J, Harlow SD. Effect of Community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador. *Environ Health Perspect* 2007;115:128-33.
25. Moser VC. Animal models of chronic pesticide neurotoxicity. *Hum & Exper Toxicol* 2007;4:321-32.
26. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* 2005;24:37-49.
27. Lotti M, Moretto A. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:463-8.
28. Keifer MC, Firestone J. Neurotoxicity of pesticides. *J Agromed* 2007 12:17-25.
29. Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidem* 2003;157:409-14.
30. Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Bioscience*. 2008;1:1240-9.
31. Schantz SL, Moshtaghian J, Ness DK. Spatial learning deficits in adult rats exposed to ortho-substituted PCB congeners during gestation and lactation. *Fund Appl Toxicol* 1995;26:117-26.
32. Seegal RF, Bush B, Brosch KO. Polychlorinated biphenyls induce changes in brain norepinephrine concentrations in adult rats. *Neurotoxicol* 1985;6:13-24.
33. Seegal RF, Brosch KO, Bush B. Regional alterations in serotonin metabolism induced by oral exposure of rats to polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicol* 1986;7:155-66.
34. Seegal RF, Bush B, Brosch KO. Sub chronic exposure of the adult rat to Aroclors 1254 yields regionally specific changes in central dopaminergic function. *Neurotoxicol* 1991;12:55-66.
35. Aydın M, Canpolat S, Seyran AD, Bulmuş Ö, Yılmaz B. Poliklorlu bifenillerin sıçan korteks, hipokampus, striatum ve hipotalamus dokusunda katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerine etkileri *Firat Tıp Derg* 2007;12:88-92
36. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov A, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2000;3:1302-8.
37. Menegon A, Board P, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 1998;352:1344-6.
38. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurol* 1998;50:1346-50.
39. Sherer TB, Richardson JR, Testa CM, Seo BB, Panov AV, Yagi A, et al. Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2007;100:1469-79.
40. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Env Med* 2007;64:666-72.
41. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Brit Med Bull* 2006;79-80:2-13.
42. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, Rodriguez C, Schwarzschild MA, Calle EE, et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;165:998-1006.
43. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway C, Morgan MS, et al. Occupational exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis. A population-based=Case-control study. *Am J Epidem* 1997;145:1076-88.
44. Poloni M, Micheli A, Facchetti D, Mai R, Ceriani F, Cattalini C. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: toxic clustering or chance? *Italian J Neurol Sci* 1997;18:109-12.
45. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: An update. *Occup Environ Med* 2001;58:24-30.
46. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson JJ. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*. 1996;86:1281-8.



47. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: An overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1250-6.
48. Qureshi M, Hayden D, Urbinelli L, Ferrante K, Newhall K, Myers D, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2006;7:173-82.
49. Morahan JM, Yu B, Trent DJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicol* 2007;28:532-40.
50. Tahmaz N, Soutar, A, Cherrie JW. Chronic fatigue and organophosphate pesticides in sheep farming: A retrospective study amongst people reporting to a UK pharmacovigilance scheme. *Brit Occup Hygiene Soc* 2003;4:261-7.
51. Clemens GR, Hartnagel RE, Bare JJ, Thyssen JH. Teratological, neurochemical, and postnatal neurobehavioral assessment of Metasystox-R, an organophosphate pesticide in the rat. *Toxicol Sci* 1990;1:131-43.
52. Slotkin TA, Seidler FJ, Fumagalli F. Exposure to organophosphates reduces the expression of neurotrophic factors in neonatal rat brain regions: Similarities and differences in the effects of Chlorpyrifos and Diazinon on the fibroblast growth factor superfamily. *Environ Health Perspect*. 2007;115:909-16.
53. Grandjean P, Harari R, Dana B, Debes BF. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in ecuadorian school children. *Pediatrics*. 2006;117:546-56.
54. Mayer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols TR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1589-95.
55. Carbone P, Giordano F, Nori F. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol*. 2006; 22:8-12.
56. Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum S, Siskind J, Barr DB, et al. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Ped Res* 2007;61:243-50.
57. Roegge CS, Timofeeva OA, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin DA. Developmental Diazinon neurotoxicity in rats: Later effects on emotional response. *Brain Res Bull* 2008;75:166-72.
58. Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001;58:702-10.
59. Kamel F, Rowland AS, Park LP, Anger KW, Baird DD, Gladen BC, et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect* 2003;111:1765-72.