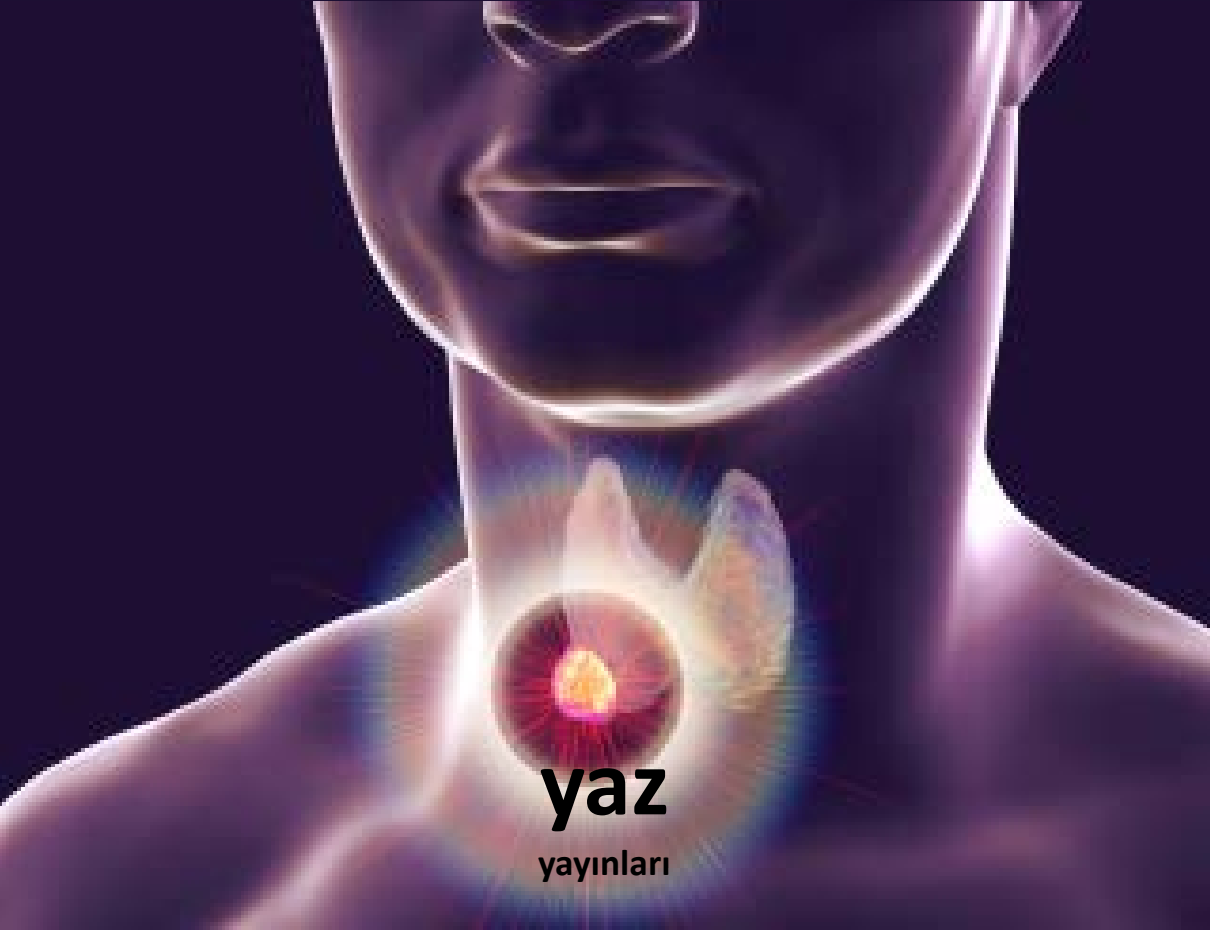


PESTİSİDLERİN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Editör:

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY



yaz
yayınları

PESTİSİDLERİN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

yaz
yayınları

2024

Pestisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Editör: Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

ORCID NO: 0000-0001-8256-7868

Editör: Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

ORCID NO: 0000-0002-2171-3996

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-47-7

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/ AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

YAZARLAR

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

Eczacı Hediye Gamze Nur ÇELEBİOĞLU

Veteriner Hekim Fatma AKPOLAT

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm

Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri.....1

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

2. Bölüm

Organik Fosforlu İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri...60

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

3. Bölüm

Karbamat İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri108

Veteriner Hekim Fatma AKPOLAT

4. Bölüm

Piretroid İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri151

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Veteriner Hekim Fatma AKPOLAT

5. Bölüm

Herbisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri203

Eczacı Hediye Gamze Nur ÇELEBİOĞLU

6. Bölüm

Fungisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri238

Eczacı Hediye Gamze Nur ÇELEBİOĞLU

7. Bölüm

Molluskisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri268

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

8. Bölüm

Rodentisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri.....292

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

ÖNSÖZ

Vücudun endokrin sistemi, metabolik süreçlerin kısa ve uzun vadeli düzenlenmesinde vazgeçilmez bir role sahiptir. Endokrin sistem büyüme, bağırsak, kardiyovasküler ve böbreklerin işleyişi ve her türlü strese verilen tepkiler dahil olmak üzere davranışsal, beslenme ve üreme süreçlerini kontrol eder. Endokrin fonksiyonunun bozukluğuyla ilişkili aşırı aktif ve yetersiz hormon salgılanması kaçınılmaz olarak çoğu zaman yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açar. Doğal hormon fonksiyonlarına müdahale eden birçok bileşik vardır. Bunlar içinde en önemli olanlarından biride pestisidlerdir. Modern tarımda pestisitlerin kullanımı iki ucu keskin bir kılıçtır. Pestisidler tarımsal üretkenliği ve gıda güvenliğini artırırken çevre ve insan sağlığı için önemli riskler oluşturmaktadırlar. Bu nedenle bu kitabımızın amacı etkiledikleri canlı türlerine ve kullanım alanlarına göre pestisidleri gruplandırıp, her bir pestisid çeşidinin endokrin sistem üzerindeki etkilerini bu alanda çalışmalar yapmış bilim insanlarının yorumlarına göre açıklamak ve pestisidlerin endokrin sistem üzerindeki etkilerini tek bir kitapta toplayarak ilgili araştırmacılara kolaylık sağlamaktır. Bu amaçla kitabımız 8 bölümden oluşmaktadır.

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

1. Bölüm

**Organik Klorlu
İnsektisidlerin Endokrin
Sistem Üzerindeki Etkileri**

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloj Anabilim Dalı, Van, Türkiye. umercan@yyu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8256-7868

1. Giriş

Böcekler, kemirgenler, mantarlar ve yabancı otlar gibi doğal zararlılara pestler, bunlarla mücadele etmek için kullanılan sentetik organik maddelere de pestisitler denir. Pestisit kullanımı ürünü hastalık, zararlı ve yabancı otların zararlarından koruyabilmek ve kaliteli ürün üretebilmek için kullanılan önemli bir tarımsal mücadele yöntemidir. Dünyada artan nüfusla birlikte artan gıda ihtiyacının karşılanabilmesi için pestisitlerin kullanılması zorunlu olmaya başlamıştır. Ancak artan pestisit kullanımıyla ürün artışı sağlanabilirken çevre ve insan sağlığı açısından bazı problemlere neden olacağı göz ardı edilmiştir (UNEP, 2009). Organik klorlu pestisitler (OKİ)'ler yapılarında klor atomları bulunan organik bileşiklerdir. Bunlar, esas olarak organizmaların yağ dokusunda olmak üzere, trofik zincir boyunca birikme kapasitesi olan yüksek lipofilik moleküllerdir (Pelletier ve ark., 2003). OKP'lerin genel etki mekanizması nöronlardaki voltaj kapılı sodyum kanallarının α -alt birimi aracılığıyla gerçekleşir. Özellikle, OKİ'ler kanal kapanmasını önler ve aksiyon potansiyellerinin tekrarlayan uyarılarına yol açar (Karami-Mohajeri ve Abdollahi, 2011).

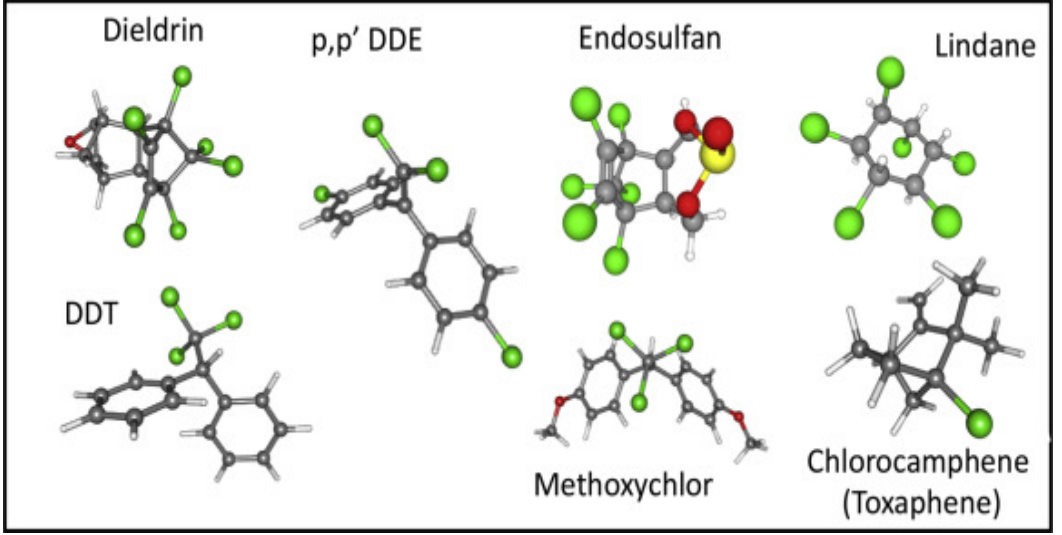
OKİ, pestisit uygulamalarından, kirli atıklardan ve bu kimyasalları sentezleyen endüstriyel birimlerden atık yolu ile çevreye yayılabilmektedir. Tarım işçileri, aileleri ve pestisit uygulanan bir bölgede yaşayanlarda, ölçülebilir miktarlarda pestisit solunum ve cilt yolu ile emildiği ve tarım çiftliklerindeki işçilerin plazmasında pestisit kalıntılarının olduğu tespit edilmiştir. Pestisitlere maruz kalmanın bir başka yolu da besinlerdir; besin öğeleri arasında et, balık, kümes hayvanları ve süt ürünleri gibi yağlı yiyecekler ana yiyeceklerdir (Jayaraj ve ark., 2016).

Yüksek lipid çözünürlüğü (lipofiliklik), daha az sulu çözünürlük ve daha az polarite özellikleri nedeniyle OKİ'ler besin zincirinde biyolojik olarak birikerek küresel çevre ve nihayetinde insanlar için önemli tehditlere neden

olabilir (Afful ve ark., 2010). Son 30 yıl boyunca DDT başta olmak üzere lindan, endosülfan, aldrin, metoksiklor ve heptaklor gibi birçok pestisit in üretim ve kullanımı çoğu ülkede yasaklanmış olmalarına rağmen hala kullanılmaktadır (Vallack ve ark., 1998; UNEP, 2009). Bu bileşiklere çevredeki kalıcılıkları nedeniyle günümüzde insan ve hayvanların çeşitli dokularında rastlanmaktadır. Anne sütü ve kan serumu gibi örneklerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda organoklorlu pestisitler bileşikleri belirlenmektedir (Çok ve ark., 2012; Ağuş ve ark., 2021).

OKİ'lerin: DDT, DDD, Dicofol, Eldrin, Dieldrin, Chlorobenziate, Lindane, BHC, metoksiklor, Aldrin, Klordan, HeptaKlor, Endosulfan, Isodrin, Isobenzan, Toksafen, kloro propilat gibi çeşitleri vardır. Kimyasal yapılarına göre 4 temel grupta incelenirler:

1. DDT grubu: DDT (diklorodifeniltrikloreten), DDD (diklorodifenildikloreten), metoksiklor, dikofol
2. BHC grubu: BHC (benzenheksaklorür), lindane
3. Siklodien grubu: Aldrin, endrin, dieldrin, heptaklor, endosülfan, isodrin, klordan, mireks, telodrin
4. Terpenler: Stroban, toksafen



Şekil 1. Bazı önemli organoklorlu pestisitlerin 3B yapıları. Yeşil, klorların pozisyonlarını, kırmızı, oksijeni ve sarı, kükürt grubunun pozisyonunu gösterir. Toksafen, klorun moleküldeki farklı pozisyonlardaki karbonlarla bağlanabildiği klorlu bileşiklerin bir karışımıdır. NCBI PubChem'den alınan görüntüler.

OKİ bileşiklerinin kalıcılığı, yaklaşık 60 günlük yarı ömür ile orta kalıcılıktan 10-15 yıla kadar yarı ömür ile yüksek kalıcılığa kadar değişir. Tarımsal uygulamada en yaygın kullanılan pestisit diklorodifeniltrikloroetandır (DDT), orta derecede tehlikeli, yüksek kalıcılık ve 2-15 yıllık yarılanma ömrü ile DDT kullanımı artık birçok ülkede yasaklanmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerin çoğunda yasa dışı olarak kullanılmaktadır. Bu aynı zamanda kaju üretiminde kullanılan, son derece tehlikeli ve orta düzeyde kalıcılığa sahip, elli günlük yarılanma ömrüne sahip bir insektisit olan endosülfan için de geçerlidir. OKİ üreme organlarında birikebilen ve üreme fizyolojisi ile cinsel davranışın çeşitli yönlerini değiştirebilen bilinen endokrin bozucu kimyasallardır (Barni ve ark., 2014 ; Martyniuk ve ark., 2020). Ayrıca OKİ'lerin diğer hormonlar üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada, OKİ'lerin endokrin sistem üzerindeki etkileri; ilişkin mevcut bilgilere, epidemiyolojik verilere ve hem *in*

vitro hem de *in vivo* deneysel çalışmaların sonuçlarına göre açıklanmaya çalışılmıştır.

2. Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

Vücudun endokrin sistemi, metabolik süreçlerin kısa ve uzun vadeli düzenlenmesinde vazgeçilmez bir role sahiptir. Endokrin sistem, büyüme, bağırsak, kardiyovasküler ve böbreklerin işleyişi ve her türlü strese verilen tepkiler dahil olmak üzere davranışsal, beslenme ve üreme süreçlerini kontrol eder. Endokrin sistem, hipofiz, pankreas, böbrek üstü bezleri ve testisler gibi bezlerden oluşur. Endokrin hormonlar üretildikten sonra vücudun farklı bölgelerine geçer ve birçok yaşam fonksiyonunu kontrol etmek ve düzenlemek için belirli reseptörlere bağlanır. Endokrin fonksiyonunun bozukluğuyla ilişkili aşırı aktif ve yetersiz hormon salgılanması kaçınılmaz olarak çoğu zaman yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açar. Doğal hormon fonksiyonlarına müdahale eden bileşikler endokrin bozucular olarak isimlendirilirler (USEPA, 1997). Endokrin bozucular, hormon yapısıyla doğrudan veya dolaylı olarak reaksiyona girerek işlevini değiştirebilir, hormon sentez düzenini değiştirebilir veya hormon reseptörlerinin sayısını ve belirli moleküllere olan afinitelerini düzenleyebilir (Tiemann, 2008) .

Yapılan birçok çalışma sonucunda, OKİ'lerin zayıf östrojenler (Das ve Thomas, 1999; Shanle ve Xu, 2011; Garcia-Reyero ve ark., 2018) veya anti-androjenler (Kelce ve ark., 1997) olarak işlev gördüğü ve ayrıca tiroid tarafından üretilenler de dahil olmak üzere diğer hormonal sistemleri bozabileceği bildirilmiştir (Brown ve ark., 2004; Langer, 2010). Bu bileşikler ayrıca normal metabolizmayı (Olsvik ve Softeland, 2018), mitokondriyal oksidatif solunumu (Cowie ve ark., 2017a ,Cowie ve ark., 2017b) ve bağışıklık fonksiyonunu (Martyniuk ve ark., 2016a ; Martyniuk ve ark., 2016b) da etkiler . Bu nedenle, OKİ'ler hormon sentezi ve

metabolizmasındaki ile ATP üretimindeki bozukluklar yoluyla endokrin sistemlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilirler.

OKİ, hayvan modellerinde üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olan östrojenik özelliklere sahiptir (Tiemann, 2008). OKİ'lerin endokrin aktivitesi, esas olarak steroid ve difenileter (tiroksin) yapısal gruplarının doğal hormonların reseptör bağlayıcı kısımlarıyla konformasyonel benzerlikleri nedeniyle hormon reseptörlerine doğrudan bağlanmalarından kaynaklanmaktadır. Bu, DDT ve yapısal benzerleri, endosülfan ve lindan gibi aromatik poliklorlu maddeler için geçerlidir. Diğer bileşikler, steroid hormonlarının öncüllerinin biyosentezinden sorumlu enzim aktivitelerini doğrudan inhibe ederek hormonal yolu dolaylı olarak değiştirir. Özellikle, kortizol üretimini baskılamak için kullanılan bir farmasötik ilaç olan DDT analogu mitotan, plazma kolesterol seviyelerinde de keskin bir artışa neden olur. OKİ'ler östrojen reseptör α ($ER\alpha$) üzerinde agonist ve/veya östrojen reseptör β ($ER\beta$) üzerinde antagonist ve ayrıca muhtemelen androjenik reseptörler üzerinde antagonist olarak etki eder..

Zayıf östrojenler olarak etki gösteren OKİ'ler, erkeklere özgü hormon ve proteinlerin üretimini değiştirebilirler. Vitellogenin (Vtg) yumurta sarısının öncüsüdür ve üreme dönemindeki dişilerin karaciğerde sentezlenerek kan yoluyla büyüyen oositlere protein ve biraz lipid taşır ve burada yumurta sarısının bir parçası haline gelir. Normalde sadece dişilerin kanında veya hemolenfinde bulunur ve bu nedenle omurgalılarda erkeklerde olduğu kadar dişilerde de yüksek seviyeleri uyaran çevresel östrojenlere maruz kalmanın bir biyobelirtici olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarla üreme dönemindeki erkek balıkların plazmasındaki Vtg artışı metoksiklor, dieldrin, p,p'-DDE, o,p'- DDT ve β -endosülfana maruz kalmayla ilişkilendirilmiştir (Hemmer ve ark., 2001; Larkin ve ark., 2002; Versonnen ve ark., 2004; Han ve ark., 2011). Dieldrin ve p,p'-DDE gibi OKİ'lere maruziyetin ardından erkek largemouth bass ve erkek zebra

balığının karaciğerlerinde vtg gen ifadesinin arttığı gözlemlenmiştir (Garcia-Reyero ve ark., 2006; Sun ve ark., 2016). Başka bir çalışmada, gonadal gelişim sırasında p,p'-DDE'ye maruz kalan gençlerde plazmada anormal derecede yüksek Vtg seviyeleri ifade edilmiştir (Monteiro ve ark., 2015).

OKİ'ler tiroid hormonları üzerinde de etki gösterirler. Danowski ve ark. (1964) ve Wassermann ve ark. (1971), insanlarda organoklorlu bileşiklere maruz kalmanın bir sonucu olarak tiroid fonksiyonunun değiştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca Capen (1992), klorlu hidrokarbonları (klordan, DDT ve PCB'ler) ve polibromlu bifenilleri (PBB'ler) tiroid hormonu yapısını bozan guatrojenik kimyasallar olarak belirtmiştir. Yapılan birçok çalışmada, OKİ'ler ile tiroid hormonları arasında yapısal benzerlikler olduğu tespit edilmiştir. Tiroid hormonuyla yapısal benzerlikler nedeniyle organoklorinler ve bunların metabolitleri, transtiretinle (plazma ve beyin omurilik sıvısında bulunan ve tiroid hormonu, tiroksin (T4) ve retinolü karaciğere taşıyan bir taşıyıcı protein) yarışmalı bir şekilde bağlanarak ve böylece dolaşımdaki T4 konsantrasyonunu azaltarak kemirgenlerde tiroid fonksiyonunu etkilerler (Brouwer ve Van den Berg, 1986; Lans ve ark., 1993; Darnerud ve ark., 1996).

Bu çalışmada OKİ'lerin endokrin sistem üzerindeki etkileri gruplara göre detaylı bir şekilde açıklanmaya çalışılmıştır.

3. Bazı Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

3.1. DDT grubu Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

3.1.1. DDT ve Türevleri

DDT, İkinci Dünya Savaşı sırasında sıtma ve tifüsün kontrolü için yaygın olarak kullanılan ilk sentetik böcek ilacıydı (Konradsen ve ark., 2004). 1970'lerde, çevre, insanlar ve hayvanlar üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle

DDT kullanımını yasaklanmıştır (Sudharshan ve ark., 2012). Ancak, biyolojik birikim kapasitesi nedeniyle DDT ve metabolitleri hala toprakta, suda ve deniz organizmalarında (Alaska'dakiler dahil) ve kan ve idrar insan örneklerinde belirlenebilmektedir. Teknik olarak DDT p.p'-DDT (%77.1), o.p'-DDT (%14.9), p.p'-TDE (%0.3), o.p'-TDE (%0.1), p.p'-DDE (%4), o.p'-DDE (%0.1) ve tanımlanmamış kısımdan (%3.5) oluşmaktadır. (Ahlborg ve ark., 1995). DDT'nin metaboliti olan 1,1-dikloro-2,2-bis(*p*-klorofenil)etilen (DDE), her yerde bulunur ve dünya genelinde insanların çeşitli dokularında bulunur (Turusov ve ark., 2002). Çevrede kalıcıdır ve Kuzey Amerika nüfusunun %90'ından fazlasının serumlarında tespit edilebilir düzeydedir (Gladen ve ark., 2000).

Endokrin hormonlar ve reseptörler arasındaki etkileşim, her bir hormonun tamamlayıcılığı nedeniyle reseptörlere uyum sağlayarak anahtar görevi gördüğü bir "anahtar-kilit" mekanizması olarak tanımlanmaktadır. DDT, muhtemelen anahtar-kilit mekanizması yoluyla membran reseptörlerine etki ederek çeşitli hormonların işlevini taklit eder ve böylece endokrin sistemini bozar (Boas ve ark., 2012). DDT'nin etkileri arasında karaciğer ve merkezi sinir sistemi toksisitesi, üreme kanserleri ve östrojenik, antiandrojenik ve epigenetik etkiler bulunur (Sifakis ve ark., 2017; Qi ve ark., 2022). DDT'ye maruz kalmanın ayrıca obezite, erken ergenlik başlangıcı, insülin direnci ve maruz kalan organizmaların yavrularında testis, yumurtalık ve böbrek patolojileri gibi kuşaklar arası etkileri de olabilir (Petrakis ve ark., 2017; Nilsson ve ark., 2022). Ataların DDT'ye maruz kalmasının sıçanlarda gelecek nesillerde polikistik overlerin ve rahim enfeksiyonlarının görülme sıklığını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (Brehm ve Flaws, 2019). DDT'ye fetal, neonatal veya ergenlik döneminde maruz kalma üreme fonksiyonunun bozulmasına neden olur. DDT ve metabolitleri kuş ve sürüngenlerin yumurtalarında birikerek yumurta kabuğu kalınlığını etkileyerek ve sonuç

olarak üreme başarısını azaltarak popülasyon boyutunda yaygın bir azalmaya neden olabilir (de Solla ve ark., 2023). Farelerde doğurganlığı azaltır, sperm kalitesinde ve miktarında düşüşe neden olur ve maruziyetten sonra onları kısır hale getirir (de Jager ve ark., 2021).

3.1.1.1. Östrojenik etki

DDT ve metabolitleri östrojenin etkisini taklit eden ve östrojen reseptörü (ER) yollarını bozan endokrin bozucu kimyasallardır (Amir ve ark., 2021). DDT ve benzeri kimyasalların östrojenik etkileri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Gellert ve ark., (1972) tarafından yapılan bir çalışmada, DDT homologlarının dişi farelerde östrojenik etkileriyle erken ergenliğe neden olduğu gösterilmiştir. 1980'lerde, Florida'daki Apopka Gölü'ne büyük miktarda DDT ve dikofol kazara döküldükten sonra, erkek timsahların daha küçük falluslara, daha düşük serum testosteron seviyelerine, anormal gonad yapılarına ve daha yüksek serum DDT seviyelerine sahip oldukları gözlemlenmiştir (Semenza ve ark., 1997).

DDT ve p,p'-DDE androjen ve östrojen reseptörleriyle nispeten güçlü bir afiniteye sahiptir. Mikromolar konsantrasyonlarda bile, bu reseptörlere bağlanabilir ve moleküler bir yanıtı tetikleyebilirler (Turusov ve ark., 2002). Ayrıca androjen reseptörü (AR) ile birlikte anti-androjenik etkiler gösterir (Lyche ve ark., 2010). Düşük dozlarda, op'-DDT, op'-DDE ve op'-DDD, östradiol (E2; yumurtalıklarda üretilir ve doğurganlık çağındaki gebe olmayan kadınlarda doğurganlıktan sorumludur) salgılanmasını azaltarak anti-östrojenik etki gösterirken, daha yüksek dozlarda östrojenik özellikler sergilerler. Öte yandan, pp'-DDT ve pp'-DDE, doza bağlı olmadan östrojenik etki gösterirler, ancak tekrarlanan maruziyetleri E2 seviyelerini azaltır (Wójtowicz ve ark., 2004). Op'-DDT'nin ER'ye bağlanıp onu aktive ettiği, östrojen bağımlı genlerin ekspresyonunu desteklediği ve in vitro meme kanseri hücreleri (MCF-7) gibi

ER-yetenekli hücrelerin çoğalmasını indüklediği gösterilmiştir (Soto ve ark., 1995). 10 μ M konsantrasyonda, Op'-DDT'nin hem ER α - hem de ER β -aracılı transkripsiyonu, estradiolün yaklaşık %0,1'i kadar bir güçle agonize ettiği bildirilmiştir (Lemaire ve ark., 2006). Aşırı östrojen üretimi nedeniyle testosteron ve östrojen üretimindeki dengesizlik, aktif olarak feminizasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca östrojenle ilişkili kanserleri ve kardiyovasküler bozuklukları tetikleyebilir (Interdonato ve ark., 2023; Mrema ve ark., 2013).

3.1.1.2. Anti-androjenik etki

DDT, özellikle de pp'-DDE anti-androjenik özelliklere sahiptir (Lyche ve ark., 2010). Bu nedenle Sitokrom P450 enzimleri için birincil substrat olan testosteron seviyelerini azaltır. Sitokrom P450 enzimleri, DDT gibi ksenobiyotiklerin oksidasyonundan ve androjenleri östrojenlere dönüştürmekten sorumludur. Böylece DDT, Er β reseptörü üzerindeki antagonistik etki yoluyla E2 sentezini azaltır, testosteron seviyelerini düşürür, bu da androjenlerin östrojenlere daha az dönüşmesine yol açar. DDT, hedef hücrelerde testosteronla rekabet ederek androjen reseptörüne (AR) bağlanır ve reseptör sinyalleme bozukluğuna neden olur. pp'-DDE'nin androjene bağımlı genlerin ifadesini değiştirerek sıçanlarda anti-androjenler gibi davranabileceği belirtilmiştir (Kelce ve ark., 1997). Sıçanların 50 veya 100 mg/kg vücut ağırlığında pp'-DDT ile tedavisi (on gün boyunca tekrarlanan dozlar) doza bağımlı bir şekilde epididimal spermatozoaların sayısı ve hareketliliğinde azalmaya ve testosteron metabolizmasını indükleyerek testosteron seviyelerinde azalmaya neden olmuştur (Rhouma ve ark., 2001). Torres-Sánchez ve ark. (2008), 37 genç erkek arasında yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasında yüksek DDE seviyelerinin anogenital mesafeyi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Bornman ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada ise anneleri DDT'ye maruz kalmış

yendoğan erkek bebeklerde ürogenital malformasyon oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, rahim içinde DDE'ye maruz kalmanın, erkek sıçan yavrularında anogenital mesafeyi (erkek yavruların feminizasyonunun morfolojik nicel göstergesi) azalttığı, erkek meme ucunun tutulmasını arttırdığı ve androjen reseptörü ekspresyonunda bir değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (Kelce ve ark., 1995), bu da anormalliklerin androjen reseptörü aracılığıyla ortaya çıktığını düşündürmektedir. Lyche ve ark. (2010), DDT ve metabolitlerinin androjen inhibisyonunun olası etkileri olarak gecikmiş ergenlik, çarpık cinsiyet oranı ve ergenlik gelişimi sırasında feminizasyonu bildirmişlerdir. McGlynn ve ark. (2008) ise testis germ hücreli karsinomlar ile DDE maruziyeti arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

3.1.1.3. Gelişimsel ve üreme sağlığı üzerine etkileri:

pp'-DDT, beta-arrestin 2 (B-arrestin 2) ve siklik 3',5'-monofosfat (cAMP) yollarının negatif allosterik modülasyonu yoluyla doza bağlı bir şekilde insan koryonik gonadotropin/luteinize edici hormon reseptörü (hCG/LHR) aktivitesini azaltır. Dolayısıyla, pp'-DDT, gebeliği desteklemek için gerekli olan hCG ve gebeliğe yönelik uterusun hazırlanmasında hayati önem taşıyan (LH) seviyelerini değiştirerek kendiliğinden düşük ve düşük riskini artırır (Munier ve ark., 2021).

DDT ve DDE, granüloza ve luteal hücrelerden oksitosin (OT) salgılanmasını artırır (Wrobel ve ark., 2009). Bu bulgu, Mlynarczuk ve ark., (2010), tarafından, özellikle 9-12. haftalarda gebe ineklerde Nörofizin-1 (NP-I)/oksitosin (OT) için artan mRNA ekspresyonunu gösteren transkriptom analizi yoluyla daha da desteklenmiştir. Aynı gebelik süresi boyunca, Prostaglandin A (PGA) için mRNA ekspresyonunun luteal hücrelerde de azaldığı gözlemlenmiştir, bu da DDT ve metabolitlerinin prostaglandin sentezi üzerindeki etkisini göstermektedir. Memelilerde, Prostaglandin F2 alfa (PGF2α)

ve Prostaglandin E2 (PGE2) erken gebeliğin kurulması ve östrus döngüsünün seyri için önemlidir. Oranlarındaki herhangi bir dengesizlik, özellikle döllenme ve embriyo implantasyonu için ciddi sonuçlar doğurabilir. Wrobel ve ark., (2009), DDT ve DDE'nin endometrial hücreleri daha fazla PGF2 α a ve daha az PGE2 salgılamaya etkilediğini belirtmişlerdir.

DDT'ye anne karnında veya erken çocukluk döneminde maruz kalmak, büyüme ve gelişim üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Örneğin, kız çocuklarında erken ergenlik, erkek çocuklarda genital anormallikler ve düşük doğurganlık riski görülebilir. Gelişimsel süreçteki bu etkiler, gelecekteki üreme sağlığını ve genel hormonal dengeyi de etkileyebilir. Östrojenik etkisi kanıtlanmış DDT ve onun metaboliti olan DDE ile ilgili çocuklardaki pubertal gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada DDT'nin genç kadınlarda adet döngüsünün uzunluğunu azaltabildiği bildirilmiştir. Ouyang ve ark., (2005), DDT maruziyetinin ilk adet görme yaşı ve adet döngüsü uzunluğu üzerindeki etkilerini incelemiştir. Serum DDT konsantrasyonunda 10 ng/g'lik bir artışın ilk adetin yaşandığı yaşı azalttığı gözlemlenmiştir. Bunun nedenini, androjenleri östrojenlere dönüştürerek vücuttaki östradiol miktarını artırmada rol oynayan ve buna bağlı olarak erken menarşe neden olan oositlerin olgunlaşmasını hızlandıran bir endokrin bozucu olarak pp'- DDE etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, pp'- DDE'nin FSH ile birlikte insan granüloza hücrelerinin aktivitesini artırabileceği de gözlemlenmiştir. Bu nedenle, androjenleri östrojenlere aromatize edebilen FSH'den etkilenen granüloza hücrelerinin etkisi nedeniyle vücuttaki östradiol miktarının artırabileceği belirtilmiştir. Vasilu ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada intrauterin dönemde DDT/DDE ile yüksek miktarda karşılaşan kızlarda anlamlı şekilde menarşın (adet kanaması) 1 yıl erken gözlemlendiğini saptamışlardır. Kretevska-Konstantinova ve ark. (2001) Belçika'ya dışarıdan göç edenlerin kız çocuklarında Belçika yerlilerinin kız çocuklarına göre 80 kat

fazla erken ergenlik vakası saptamışlar ve yapılan çalışmalarda dışarıdan göç eden kız çocuklarının serumlarında anlamlı şekilde yüksek DDE bulunmuştur. Çin’de tekstil işçilerinde yapılan bir çalışmada ise serum DDT/DDE konsantrasyonları ile erken menarş yaşı arasında ilişki bulunmuştur (Ouyang ve ark., 2005). Özen’in 2009 yılında İzmir ili Menderes ilçesinde, erken ergenlik saptanan 45 kız çocuğu üzerinde gerçekleştirdiği çalışmasında, çocuklar arasında 4,4’ DDE saptanan olgularda, bazal LH, uyarılmış en yüksek LH ve FSH, uterus uzun aksı, her iki overin uzun aksı daha yüksek saptanmıştır. Bulgular, 4,4’-DDE’nin erken ergenliğe neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Cohn ve ark., (2007) bir epidemiyolojik çalışma yürütmüş ve maruziyet ergenlik öncesi olduğunda DDT maruziyeti ile meme kanseri gelişimi arasında doz-cevapla alakalı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Doğumdan sonraki 2-4. günlerde günde 1 mg o’p-DDT enjekte edilen yeni doğmuş dişi sıçanlarda ergenlik erken başlamış ve doğurganlık kaybı hızlanmıştır.

3.1.1.4. Tiroid hormonlarına etkisi

DDT’nin tiroid hormonları üzerindeki etkileri, hem hormon üretimini hem de metabolizmasını bozarak tiroid bezi fonksiyonlarında ciddi dengesizliklere yol açar. Bu durum hipotiroidizm, gelişimsel bozukluklar, metabolik hastalıklar ve potansiyel olarak tiroid kanseri gibi sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle gebelik ve çocukluk dönemindeki maruziyet, tiroid hormonlarının hayati önem taşıdığı gelişim süreçlerini olumsuz etkileyebilir.

DDT'nin ve metaboliti DDE'nin tiroid hormonları üzerindeki etkileri, kimyasalın endokrin bozucu özelliklerinden kaynaklanır. Tiroid hormonları (özellikle T3 ve T4), vücuttaki enerji metabolizması, büyüme, gelişme ve sinir sistemi fonksiyonları için hayati öneme sahiptir. DDT, tiroglobulin adlı proteinle etkileşime geçerek tiroid bezindeki hormon üretimini azaltabilir. Bu

müdahale, T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin) hormonlarının kandaki seviyelerinin düşmesine neden olabilir ve hipotiroidizm (tiroid hormonu azlığı) riskini artırır. Özellikle tiroid hormonlarının sentezinde rol oynayan enzimlerden biri olan tiroperoksidaz (TPO) aktivitesini baskılayabilir, bu da hormonların üretim sürecini aksatır. DDT ve DDE, karaciğerdeki detoksifikasyon enzimlerini (ör. sitokrom P450 enzimlerini) aktive eder. Bu, T4'ün hızlı bir şekilde yıkılmasına neden olabilir ve vücuttaki toplam T4 seviyelerini azaltabilir (Turyk ve ark., 2006). DDT'nin tiroid hormonu metabolizmasını değiştirmesi, vücudun hormon seviyelerini düzenleme yeteneğini bozarak hormonal dengesizliğe yol açar. Tiroid hormonları, kandaki taşıma proteinleri (örneğin tiroksin bağlayıcı globulin veya TBG) ile taşınır. DDT, bu proteinlere bağlanarak tiroid hormonlarının taşınmasını engelleyebilir. Bu durum, tiroid hormonlarının dokulara ulaşamamasına ve hedef organların bu hormonlardan yeterince faydalanamamasına neden olabilir. Çalışmalar, DDT'ye maruz kalan bireylerde T4 ve T3 hormonlarının seviyelerinde azalma görülebileceğini göstermiştir. Tiroid hormonlarının azalması, hipofiz bezini daha fazla tiroid stimulan hormonu (TSH) salgılaması için uyarır. TSH yüksekliği, tiroid bezinin aşırı çalışmasına (hipertrofisi) veya guatr oluşumuna yol açabilir. (Meeker ve ark., 2007).

Van den Berg (1990), pp'-DDD, op'-DDD ve dikofol gibi birkaç DDT benzeri kimyasalın tiroid hormonu taşıyıcılarıyla etkileşime girdiğini bildirmiştir. Van den Berg ve ark. (1991) ayrıca farklı kimyasal yapıya sahip çeşitli halojenli pestisitlerin, insan ve deney hayvanlarında tiroid hormonu homeostazında değişikliğe yol açan tiroksin bağlanma bölgeleriyle etkileşime girebildiğini ve bunun sonucunda hipofiz tiroid ekseninin geri beslemeli düzenleyici mekanizması yoluyla plazma hormon seviyelerinin azaldığını ve TSH seviyelerinin arttığını bildirmiştir. İnsanda, op'-DDD'nin bir tiroid hormonu taşıyıcısına müdahale ederek serum bağlı iyotu düşürdüğü tespit

edilmiştir (Marshall ve Tompkins, 1968). Gebelik sırasında DDT'ye maruz kalan annelerin bebeklerinde tiroid hormon seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum, bebeğin nörolojik ve fiziksel gelişimini olumsuz etkileyebilir (Li ve ark., 2014).

DDT'nin uzun süreli maruziyeti, tiroid hücrelerinde anormal büyümeyi ve potansiyel olarak tiroid kanseri riskini artırabilir. Bu durum, DDT'nin genetik materyalde hasara neden olma potansiyeli ve hücre çoğalmasını artıran etkileriyle ilişkilendirilmiştir. DDT'nin tiroid metabolizmasını etkileyebileceğini savunan ilk kanıt, DDT'ye maruz bırakılan Çin hamster yumurtalık hücrelerinin gözlemlenmesinden elde edilmiştir. DDT'nin, Siklik adenozin monofosfatın (cAMP) hücre içi birikiminde uyarılan tiroid uyarıcı hormonu (TSH) inhibe ettiği gösterilmiştir (Santini ve ark., 2003). Diğer hücre modellerinde de benzer gözlemler elde edilmiş ve DDT'nin hem bazal hem de TSH reseptörü uyarılı aktiviteyi inhibe ettiği belirlenmiştir (Rossi ve ark., 2018). DDT'nin yüksek lipofilitesi nedeniyle TSH reseptörleri üzerinde dolaylı olarak etki ederek tiroid hücrelerinin zarındaki fosfolipitlerin bileşimini değiştirdiği varsayılmaktadır. Bu olgu, TSH reseptörünü içeren hücre dışı veziküllerin oluşumunun indüklenmesiyle açıklanmıştır (Rossi ve ark., 2018). Sıçanların 50 veya 100 mg/kg vücut ağırlığında pp'-DDT ile tedavisi (on gün boyunca tekrarlanan dozlar) sonucu tiroid hormonlarında artışa ve serum T4 seviyelerinde azalmaya ve hipotiroidizme yol açmıştır (Tebourbi ve ark., 2010).

3.1.1.5. Diğer steroid hormonlar

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenindeki endokrin bozulmasının potansiyel hedefleri arasında, hassas dokular üzerinde etki ederek kortizol ve kortikosteron salgılatan adrenokortikotropik hormon (ACTH) bulunur (Wendelaar Bonga, 1997). Glukokortikoid reseptörü(leri), bağışıklık sistemiyle ilgili genleri, ayrıca glikoz metabolizmasını, stres tepkisini, kan basıncını ve ozmoregülasyonu düzenler (Burnstein ve Cidlowski, 1989; Weyts

ve ark., 1999; Veillette ve ark., 2007; Aluru ve Vijayan, 2009). OKİ'lerin bağıışıklık yanıtını değıştirdiğı mekanizmalar hakkında yetersiz bilgi olmasına rağımen, o,p-DDD ve pp'-DDE'nin, çiklit balığı *Sarotherodon aureus*'ta böbrekler arası dokular tarafından ACTH'ye verilen yanıtı baskılayarak kortizol salgılanmasına ve kortizolün glukokortikoid reseptörünün birincil agonisti olması nedeniyle glukokortikoid sinyallemesine müdahale edebileceğı bildirilmiştir (İlan ve Yaron, 1980). Zebrafish'te sadece bir glukokortikoid reseptörü varken (Alsop ve Vijayan, 2008), diğere balıklarda bir yerine iki reseptör vardır (Meyer ve Van de Peer, 2005 ; Prunet ve ark., 2006), her biri alternatif ekleme varyantları içerir (Schaaf ve ark., 2008), bu da balık türleri arasında genelleme yapmayı zorlaştırır.

Perinatal DDT maruziyetinin diyabetle ilişkilendirildiğı birkaç çalışma vardır, ancak bazı kohort çalışmalarda doğrudan bir etki tanımlanmıştır (Cox ve ark., 2007; Al-Othman ve ark., 2015). Fareler üzerinde yapılan bir çalışma, perinatal DDT maruziyetinin dişi yetişkin yavrularında insülin direncine ve metabolik sendroma yol açtığını göstermiştir. Bu sonuçlar, bu hayvanlarda bozulmuş kahverengi yağ dokusu termojenezi ve azalmış enerji harcamasıyla ilişkilendirilmiştir (La Merrill ve ark., 2014).

Erken DDT maruziyetinin obezite ile ilişkisi epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda çocuklarda ve yetişkinlerde gözlemlenmiştir (Miranda ve ark., 2023). Verhulst ve ark. (2009), çocuklarda doğum öncesi DDE maruziyeti ile aşırı kilo durumu arasında pozitif bir ilişki tanımlamıştır. Başka bir çalışma, doğum öncesi DDT maruziyetinin erkek çocuklarda aşırı kilo durumu ile ilişkili olduğunu, DDE'nin ise 6,5 yaşındaki kız çocuklarında aşırı kilo ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Valvi ve ark., 2012). Salinas Anne ve Çocuk Sağlığı Değerlendirme Merkezi'nden (CHAMACOS) alınan veriler, doğum öncesi DDT maruziyetinin erkek çocukların 12 yaşındaki şişmanlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Warner ve ark., 2017). Ayrıca, 1959 ile 1967

yılları arasında hamilelik sırasında DDT'ye maruz kalan yaklaşık 44-53 yaşlarındaki kadınlarla yapılan bir kohort çalışmada gösterildiği gibi, yetişkinlikte artan obezite riski ile pozitif bir ilişkisi vardı (La Merrill ve ark., 2020). Bir kohort çalışmasında ortaya çıktığı üzere, büyükannenin perinatal DDT maruziyeti F2 neslinde yetişkin obezite ile ilişkilendirilmiştir (Cirillo ve ark., 2021). Perinatal DDT maruziyetinin nesiller arası etkisi sıçanlarda da tanımlanmıştır. F1 nesli yavruları obezite geliştirmezken, F3 neslinden hem erkek hem de dişi yavruların obez olduğu belirtilmiştir (Skinner ve ark., 2013).

3.1.2. Metoksiklorun Endokrin sistem üzerindeki etkileri

DDT'nin analogu olup aromatik halkaya bağlı klorlar yerine metoksi (OCH₃) grubunun geçmesiyle elde edilmiştir. Bu kimyasal DDT'nin yerini almak üzere geliştirilmiştir (Bal ve Mungkornkarn, 1978). Dolayısıyla bu bileşiğin memelilerde toksitesi daha düşük ve dayanıklılığı daha azdır. Ayrıca DDT'ye göre daha az çevre sorunu yaratmaktadır (Vural 1996). Ancak, memelilerde düşük biyoakümüasyonu nedeniyle zararsız olduğu düşünülen metoksiklorun (MXC) (Metcalf ve ark., 1970), daha sonra fareler, sıçanlar ve primatlar (Harvey ve ark., 2015) dahil olmak üzere birden fazla hayvan türünde üreme fonksiyonu üzerinde beklenmeyen yan etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Metoksiklor antifertilite etkileri olan bir endokrin bozucudur ve östrojen reseptörüne bağlanır (Tiemann ve ark., 1996). Metoksiklorun aktif metabolitleri 2,2-bis-(*p*-hidroksifenil)-1,1,1-trikloroetan (HPTE) ve 1,1,1-trikloro-2-(4-hidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)etandır (mono-OH) (Metcalf ve ark., 1970). Metoksiklorun östrojen reseptörü (ER) için çok düşük afinitesi vardır, mono-OH ve HPTE'nin ise daha yüksek afinitesi vardır (Bulger ve ark., 1978; Laws ve ark., 2000). Her iki metabolitin de ER α agonistleri ve ER β antagonistleri olduğu gösterilmiştir (Gaido ve ark., 1999; Gaido ve ark., 2000). Reseptör etkileşiminin özgüllüğü, Metoksiklorun *in vivo* gözlemlenen dokuya

özgü etkilerini açıklayabilir. Örneğin, Metoksiklorun, ESR₁'in (östrojen reseptörünü kodlayan bir gen) birincil ESR alt tipi olduğu fare uterusunda bir ESR₁ agonisti olarak etki eder ve doku büyümesini teşvik eder (Tiemann, 2008). Bunun aksine, Metoksiklor, ESR₂'nin daha baskın ESR alt tipi olduğu bir organ olan yumurtalıkta (Gupta ve ark., 2006; Armenti ve ark., 2008), inhibitör bir şekilde etki eder (Drummond ve Fuller, 2009). Farelerde yapılan doğum öncesi maruziyet çalışmalarında, Metoksiklorun düzensiz östrus döngülerine, progesteron seviyelerinin düşmesine, ölü doğumlara ve genetik materyale zarar veren oksidatif stresin indüklenmesine katkıda bulunduğu ve bunun sonucunda oositlerin yapısında anormalliklere yol açtığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2016). Metoksiklor, yumurtalık kütlelerinde azalmaya, yumurtlama bozukluklarına, yumurtalık folikül atrezisine ve granül hücre apoptozuna ve DNA hasarına yol açan hidrojen peroksit üretiminin artmasına neden olmuştur (Tannenbaum ve ark., 2019).

Basavarajappa ve ark., (2011) fare antral folikül kültür sistemi kullanarak, Metoksiklorun E2 seviyelerini azalttığını ve steroid üreten enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu inhibe ettiğini ve östrojeni metabolize eden bir enzim olan Cyp1b1 kodlayan genlerin ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Metoksiklorun steroid seviyeleri üzerindeki etkilerinin aromataz, 17 β -HSD, 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz, 3 β -HSD, P450_{scc} ve StAR proteini dahil olmak üzere östradiol biyosentez yolundaki anahtar faktörlerin ifadesini inhibe etme yeteneğinden ve östradiolü metabolize eden bir enzim olan Cyp1b1'in ifadesini indükleme yeteneğinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Basavarajappa ve ark., 2011). Başka çalışmalarda, gelişim sırasında metoksiklor ile tedavi edilen dişi sıçanların yumurtalık ESR₂ proteini düzeylerinin azaldığı ve yetişkinlikte bozulmuş foliküler olgunlaşma ve yumurtlama olduğunu gözlemlenmiştir (Armenti ve ark., 2008; Zama ve Uzun, 2009). Gebelik ve emzirme dönemlerinde dişi sıçanlara metoksiklor

uygulamasının, dişi yavrularında vajinal açılmaya ve ergenliğin çok erken yaşta ortaya çıkmasına yol açtığı gözlemlenmiştir (Gray, 1989). Yetişkin dişi sıçanlarda, fetal ve neonatal metoksiklor maruziyeti, ergenliğin ve ilk östrusun erken başlaması, düzensiz döngüsellik, yavru sayısının azalması ve yumurtalıklardaki korpus luteum sayısının azalması gibi birden fazla üreme işlev bozukluğuna yol açtığı belirlenmiştir (Armenti ve ark., 2008). Metoksiklor metaboliti HPTE ise CYP450-kolesterol yan zincir kesme aktivitesini inhibe etmiş ve bu da sıçan yumurtalık foliküler hücreleri tarafından progesteron üretiminin azalmasına yol açmıştır (Akgul ve ark., 2011). Ayrıca metoksiklor ve HPTE, granüloza hücrelerinde FSH kaynaklı cAMP üretimini inhibe etmiştir (Zachow ve Uzun, 2006; Harvey ve ark., 2009). Metoksiklorun diğer metaboliti mono-OH'da hem pregnenolonun kullanılabilirliğini azaltarak (Craig ve ark., 2013) hem de Cyp11a1, Cyp17a1 ve Cyp19 mRNA'nın in vitro fare antral foliküllerindeki ekspresyonunu inhibe ederek steroidogenezi inhibe etmiştir (Craig ve ark., 2010). Metoksiklorun erkek farelerde de östrojenik etkileri nedeniyle üreme davranışlarını ve işlevlerini bozduğu kanıtlanmıştır (Ostby ve ark., 1999)..

3.2. BHC grubu Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

3.2.1. Hekzaklorosikloheksan (HCH)

En eski organik klorlu pestisit olan heksaklorosikloheksan (HCH) (önceki ismi benzenheksaklorür (BHC) 1940 yılında geliştirilmiş ve öncelikle tarımda ve sıtma kontrolünde kullanılmıştır. Teknik olarak HCH; a-HCH (%65-70), b-HCH (%7-10), g-HCH (%14-15) ve diğer izomer ve bileşenleri (%10) içermektedir. Ağaçları koruma yanında tarımda pestisit olarak da kullanılmıştır. a-HCH ve b-HCH gerçekte böcek ilacı olmamasına rağmen teknik HCH'ın

kullanımından dolayı oluşan çevresel kontaminantlardır ve g-HCH'den daha stabildirler (Ahlborg ve ark., 1995). g-HCH oldukça büyük miktarda üretilmiş ve insektisit olarak kullanılmış ve günümüzde ektoparazitlere karşı hala kullanılmaktadır (Zietz ve ark., 2008). HCH çoğu diğer OKP'den farklı olarak daha hızlı bir şekilde metabolize olur ve kısa sürede parçalanır. Dolayısıyla uygulama sonrası gıdalarda kısa sürede tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en yüksek HCH seviyesi süt ürünlerinde bulunmuş olup, bunu et ve et ürünleri, kümes hayvanları ve balık izlemektedir (Ahlborg ve ark., 1995).

HCH'nin en önemli izomeri, γ -izomeri olan Lindan'dır. Lindan, ekimden önce depolama sırasında ve filizlenmeden önce toprağa ekilecek tohumları küf ve karıncalardan korumak için arpa, mısır, yulaf, çavdar, sorgum ve buğday için tohum ilacı olarak kullanılmıştır. 1950-2000 yılları arasındaki küresel üretim tahmini 600.000 ton olup çoğunluğu tarımda kullanılmıştır. Geçmişte, lindan akarları, bitleri ve diğer zararlıları kontrol etmek için veterinerlik ürünlerinde de kullanılmıştır, ancak son veriler, en azından Amerika Birleşik Devletleri'nde bu kullanım için şu anda kayıtlı hiçbir ürünün olmadığını göstermektedir. Ayrıca meyve, sebze, orman ürünleri, hayvanlar ve hayvan barınaklarını tedavi etmek için bir böcek ilacı olarak kullanılmıştır. Şu anda özellikle tropikal ülkelerde losyon, krem veya şampuan formunda insanlarda uyuz ve bit tedavisinde kullanılmaktadır (Ahlborg ve ark., 1995).

Lindan, Androjen reseptörü (AR), östrojenle ilişkili reseptör (ERR γ), progesteron reseptörü (PR) için bir antagonisttir ve ERR γ inhibisyonunu tersine çevirebilir (Li ve ark., 2008). Erkek farelerde lindan kaynaklı toksisitenin, CYP450 aracılı TST katabolizması modülasyonu nedeniyle bozulmuş steroid hormon homeostazisi ile ilişkili olduğu varsayılmıştır (Di Consiglio ve ark., 2009). Lemaire ve ark., (2004) lindanın hPXR transaktivasyonunun indükleyicisi ve insan karaciğer hücrelerinde CYP3A4 proteininin aktivatörü olduğunu belirtmiştir. Lindan ile

tedavi sıçanlarda östrus döngülerinin bozulmasına (Lahiri ve ark., 1985) ve embriyo kaybının artmasına neden olmuştur (Sircar ve Lahiri, 1989). Yumurtalık steroidogenezinin farelerde linden tarafından engellendiği (Sircar ve Lahiri, 1990) ve sıçanlarda görülen embriyo kaybının estradiol tarafından tersine çevrildiği görülmüştür (Sircar ve Lahiri, 1989). Lindanın dişi sıçanlar ve fareler için hafif östrojenik olduğu ve ayrıca erkek sıçanların testislerinin atrofisine neden olduğu bulunmuştur. Seminifer tübüller ve Leydig hücreleri (sperm üretimi için önemli), 10 günlük bir süre boyunca günde 8 mg/kg dozlarında linden uygulaması ile tamamen dejenerasyona uğramıştır (Roy Chowdhury ve ark., 1987). 8 ay boyunca günde yaklaşık 60 mg/kg linden ile beslenen erkek farelerde sperm hücresi üretiminde geri dönüşümlü azalmalar kaydedildi (Smith, 1991). Linden'in insan popülasyonlarında beklenen düşük maruziyet seviyelerinde benzer etkilere neden olması olası değildir. Ancak, linden tedavisi tavşanlarda serum kortizol konsantrasyonlarının artmasına (Anand ve ark., 1990) farelerde ise konsantrasyonların azalmasına (Lahiri ve Sircar, 1991) neden olmuştur. linden'in kedilerde hipoglisemiye neden olduğu ve hiperinsülinemik bir duruma yol açtığı gösterilmiştir (Agrawal ve ark., 1987).

HCH diğer bir önemli izomeri beta-izomeridir. β -HCH 1960'larda ve 1970'lerde pamuk bitkilerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu izomer insan vücudundan çok yavaş bir şekilde elimine edildiğinden, toplam HCH vücut yüküne önemli bir katkıda bulunur. β -HCH, endokrin bozucu bir kimyasalın özelliklerini gösterir ve AhR sinyallemesini aktive ederek hücrel metabolik değişimin aerobik glikolize ve oksidatif stres durumuna doğru ilerlemesine neden olur (Rubini ve ark., 2020). β -HCH'nin in vitro Neu (c-ErbB2) protein tirozin kinazının aktivasyonu yoluyla östrojenik olarak etki edebileceği de gösterilmiştir (Enan ve Matsumura, 1998). β -HCH de ER'ye bağlanmak için östradiol ile rekabet etmez (Coosen ve van Velsen, 1989; Steinmetz ve ark.,

1996; Hatakeyama ve ark., 2002). Kimyasal yapı özellikleri klasik ligand bağlanma alanına bağlanmasına izin vermeyebilir ve böylece çekirdekte ER'yi aktive etmeyi başaramayabilir, ancak Src/Ras/ERK yolunu tetikler (Silva ve ark., 2010). MCF-7 hücrelerinin 1×10^{-5} M β -HCH ile tedavisi Src kinaz, ERK1 ve ERK2'nin güçlü aktivasyonu ile sonuçlanmıştır (Silva ve ark., 2010). Hatakeyama ve ark. (2002), ER'ye bağlanamamasına rağmen β -HCH, diğer kimyasal ve biyokimyasal mekanizmalar yoluyla ER hedef genlerini ve östrojene duyarlı hücre hatlarının çoğalmasını aktive etme yeteneğine sahip olduğunu belirtmiştir (Steinmetz ve ark., 1996; Silva ve ark., 2007). Bu etki ilk olarak Steinmetz ve ark. çalışmasında MCF-7 hücrelerinde gözlemlenmiştir (Steinmetz ve ark., 1996). MCF-7 hücrelerinin β -HCH ile tedavisinin ayrıca ER α ve p44/42 MAP kinazının aşağı düzenlenmesinde ve c-ErbB2 seviyesinde önemli bir artışta etkisi olduğu, buna karşın E2 kaynaklı hücresel değişimin sadece ER ve p44/42 MAP kinaz seviyesinde düşüş ve MMP-9 seviyesinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür (Zou ve Matsumura, 2003). Fare ksenograftı ile yapılan *in vivo deney*, 10^{-8} M β -HCH'nin MCF-7 hücre sayısını önemli ölçüde artırdığını ve 10^{-5} M'de maksimum yanıtların elde edildiğini göstermiştir (Steinmetz ve ark., 1996). Dahası, β -HCH *pS2 gen* mRNA seviyesini arttırmıştır. Mussalo-Rauhamaa ve ark. (1990) tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada, β -HCH'nin meme kanseri hastalarının meme yağında sıklıkla $0,13 \pm 0,06$ mg/kg yağ ortalama konsantrasyonda bulunduğu belirlenmiştir.

3.2.2. Hekzaklorobenzen

Hekzaklorobenzen (HCB), benzen halkasının tamamen klor ile ikame edildiği klorlu mono-siklik aromatik bir bileşiktir (Reed ve ark., 2007). HCB bir zamanlar bir mantar ilacı olarak kullanılmış ve yasaklanmış olmasına rağmen hala önemli miktarlarda çevreye salınmaktadır. HCB tiroid, rahim ve meme bezinde endokrin bozucu olarak etki eder ve insanlarda muhtemelen kanserojen

olarak sınıflandırılmıştır. HCB, aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) zayıf bir şekilde bağlanarak hem membran (c-Src) hem de nükleer yolları aktive eder. c-Src uyarımı yoluyla AhR sinyalleme östrojen reseptörü- α , insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü, epidermal büyüme faktörü reseptörü ve dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 reseptörleri dahil olmak üzere diğer membran reseptörleriyle etkileşime girer (Miret ve ark., 2019). Genç sıçanlara (65 günlük yaşta) haftada üç kez 100 mg/kg HCB uygulanmış (45 günlük süre boyunca toplam 1800 mg/kg vücut ağırlığı dozu) ve HCB'nin sıçanlarda serum 17- β estradiol ve prolaktin içeriğini artırdı ve progesteron, FSH ve LH seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, HCB'nin meme bezinde östrojenik bir etki başlattığını, c-Src/HER1 ve ER α sinyal yollarını artırdığını göstermektedir (Peña ve ark., 2012). c-Src ve HER1 arasındaki sinerji, tümör oluşumunda rol oynayan HER1 alt akış efektörlerinin mitojenik aktivitesini yukarı düzenlemeye yarar (Biscardi ve ark., 2000). Ayrıca, hamilelik döneminde HCB'ye maruz kalmış kadınlardan doğan çocuklarda yüksek miktarda HCB'ye maruz kalan çocukların aşırı kilolu ve obez olma riskinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Smink et al., 2008). Foster ve ark. (1993), akut HCB maruziyetinin sıçanda T3 alımını değiştirmeden dolaşımdaki T4 seviyelerini bastırdığını tespit etmiştir. Bu sonuç, HCB tedavisinin sıçanda hipotiroid benzeri bir durum oluşturduğunu göstermektedir. Nitekim, Türkiye'de HCB ile kirlenmiş tahılla kazara zehirlenen insanlarda HCB zehirlenmesinin hipotiroidizmle bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (Peters ve ark., 1982).

3.3. Siklodien grubu Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

Bu gruba, aldrin, dieldrin, endrin, heptaklor, klordan örnek verilebilir(Vural 1996).

3.3.1. Aldrin

Aldrin, topraktaki ve pamuklardaki böceklere, mısırlardaki kök kurtlarına karşı kullanılırlar. Çok yüksek etkili bir insektisittir. Toprak yüzeyindeki aldrin ya yüzeyden buharlaşır ya da yavaş yavaş dieldrine dönüşür. Aldrinin kalıcılığı çok yüksektir ve yarılanma süresi 20–100 gün arasındadır (Geyikçi ve Büyükgüngör, 2011). Dieldrin, aldrinin epoksit şeklidir. Aldrin, androjenlerin reseptörlerine rekabetçi bir şekilde bağlanarak ve bunların başlattığı genetik transkripsiyonu inhibe ederek androjenlerin etkisini antagonize eder (Lemaire ve ark., 2004). Wistar sıçanlarına, yaklaşık bir (13 gün) veya iki (26 gün) siklus boyunca aldrin uygulanmasının ardından tüm germ hücresi çeşitlerinin yaygın dejenerasyonu, sperm sayısında azalma ve plazma LH ve testosteron konsantrasyonlarında önemli azalmalar gözlenmiştir (Chatterjee ve ark., 1988). Aldrin ve heptaklor oksidasyonla dieldrin ve heptaklor epoksida dönüşmektedir. Bu metabolitlerinde lipidlerde çözünürlüğü yüksektir. Kronik zehirlenmelerde başlıca etkilerini karaciğer hücreleri üzerinde gösterirler. DDT'ye benzer şekilde aldrin ve dieldrinin hayvanlarda hormonal dengeyi bozarak üremeyi azalttıkları gözlenmiştir (Vural 1996). Dieldrin, androjenlerin etkisini, reseptörlerine rekabetçi bir şekilde bağlanarak ve bunların indüklediği genetik transkripsiyonu engelleyerek antagonize eder. Reseptörlerinin üretimini uyararak östrojenlerin etkilerini dolaylı olarak taklit eder (McKinlay ve ark., 2008). Deneyisel veriler, 10 gün boyunca günde 3 ve 6 mg/kg dozda dieldrin maruziyetinin, epididimal spermatozoa sayısında ve hareketliliğinde doza bağlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Plazma testosteron konsantrasyonu, dieldrin'e maruziyetten sonra doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde düşerken, LH

ve FSH seviyeleri etkilenmemiştir. Bu nedenle, Dielddrin maruziyetinin yetişkin sıçanlarda hem testis gametogenezini hem de steroidogenezi bozabileceği sonucuna varılmıştır (Hallegue ve ark., 2003). Ayrıca, yapılan çalışmalarda hipotiroid kadınlarda T4 değerleri ile dielddrin arasında düşük derecede negatif korelasyon olduğunu ortaya koyarak, yüksek pestisit seviyelerinin bu kişilerdeki T4 değerlerinin azalmasından sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Leemans ve ark., 2019).

3.3.2. Endosülfan

Tarımda yaygın olarak kullanılan endosülfan ve türevlerinin antiandrojenik ve östrojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir (DenHond ve Schoeters, 2006; McLachlan ve ark., 2006; Nebesio ve Pescovitz, 2007; Buck Louis ve ark., 2008; Schoeters ve ark., 2008; Jacobson-Dickman ve Lee, 2009). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar endosülfanın östrojenik etki gösterdiğini ve FSH, LG ve testosteron düzeylerini inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Singh ve Pandley, 1990; Wade ve ark., 1997). Hindistan'da 10-19 yaş aralığındaki toplam 117 erkek çocukla yapılan farklı bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla yüksek düzeyde endosülfana maruz kalan erkek çocuklarda ergenlik gelişiminde belirgin gerilik ve beş kat daha fazla testis anormallliği (inmemiş testis, konjenital hidrosel ve konjenital kasık fıtığı) gözlenmiştir. Yazarlar, endosülfana maruz kalmanın cinsel olgunluğuyla geciktirdiği ve bu etkilerini seks hormonu sentezini bozarak gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Saiyed ve ark., 2003). Bu pestisit kız çocuklarında prematüre pubarşa neden olma olasılığı oldukça yüksekken, erkek çocuklarında antiandrojenik etki göstermektedir.

Yapılan *in vitro* deneylerde endosülfan, dielddrin ve lindan'ın androjen reseptörlerinin antagonistleri olarak hareket ettiğini belirlenmiştir (Andersen ve ark., 2002; Nativelle-Serpentini ve ark., 2003; Li ve ark., 2008). Endosülfan ve dielddrinin, aromatik olmayan öncül androstendiondan östrojen sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan aromataz enzimini (CYP19) inhibe ettiği gösterilmiştir.

Diğer organoklorinler gibi, endosülfan ve dieldrin de CYP1 enzimlerini indükleyerek östradiol metabolizmasını değiştirir (Bradlow ve ark., 1995; Badawi ve ark., 2000). Yine endosülfan ve dieldrinin androjen yanıtını 20 μ M'de inhibe ettiği ve böylece çok zayıf antiandrojenler olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Ayrıca 50 μ M endosülfan, insan plasenta mikrozomlarındaki aromataz aktivitesini kontrol seviyesinin %87'sine düşürmüş ve dolayısıyla zayıf aromataz inhibe edici etki göstermiştir (Andersen ve ark., 2002). Endosülfanın etkilerini inceleyen *in vitro* çalışmalar, endosülfanın 20 μ M veya daha yüksek konsantrasyonda testis hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler sergilediğini gösterdiğini tespit etmişlerdir (Sinha ve ark., 1999; Sinha ve ark., 2001). Endosülfan çok yüksek dozlarda testis fonksiyonlarında değişikliklere neden olmuştur. Yetişkin sıçanlarına haftada 5 gün, 70 gün boyunca oral yoldan uygulanan 2,5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında, endosülfanın test edilen tüm dozlarda testis enzim aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir. Sperm sayısı doza bağlı bir şekilde azalmıştır (Sinha ve ark., 1995). Sütten kesilmiş sıçanları kullanılarak 90 gün boyunca yürütülen benzer bir çalışma, spermatid sayısının ve sperm üretim hızının azaldığı belirlenmiştir (Sinha ve ark., 1997). Üstelik, gebe sıçanların 12. günden doğuma kadar günde 1 mg/kg endosülfana maruz bırakılmasının, yavrularda spermatogenezi azalttığı tespit edilmiştir (Sinha ve ark., 2001). Bu dozların, insanların genellikle yaşam ortamlarında ve iş yerlerinde maruz kaldıkları dozlardan kat kat daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. 30 gün boyunca endosülfana maruz bırakılan ışın yüzgeçli balıklar, maruz kalmayan hayvanlara kıyasla testis dokularında önemli ölçüde daha düşük testosteron seviyeleri belirlenmiştir (Islam ve ark., 2017). Dutta ve ark., (2006), 2 hafta boyunca endosülfana maruz kalan mavi levrek balıklarında Sertoli hücrelerinde hasar ve Leydig hücrelerinin sayısında azalma bildirmiştir. Bu iki hücre tipi testosteron sentezinde önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, bu hücrelerdeki yapısal ve işlevsel hasarlar,

organoklorlu pestisidlere maruz kalan erkek balıklarda sıklıkla gözlenen plazma testosteron seviyelerindeki azalmayı açıklayabilir. Dolaşımdaki testosterondaki azalma, sırayla spermin olgunlaşmasını ve çoğalmasını azaltabilir. Bu hipotez, organoklorlu pestisidlerin çevresel karışımlarına maruz kalan yabancı yayın balığı ve tilapia'nın testislerinde düşük sayıda olgun spermatozoa ölçen Agbohessi ve arkadaşları tarafından desteklenmektedir (Agbohessi ve ark., 2015). Ancak, Da Cuña ve ark. (2011), *C. dimerus*'u düşük seviyelerde endosülfanla tedavi etmiş ve gonadlarda spermatozoa birikimi bulmuşlardır. Bu çalışma 4 gün boyunca yürütülmüş ve daha uzun maruz kalma sürelerinde sperm olgunlaşmasının ve sayısının azalması mümkün olabilmektedir. Das Neves ve ark. (2018), tarafından yürütülen bir çalışmada kanıtlandığı gibi endosülfana akut maruz kalma, düşük kalitede spermatozoalara yol açmıştır; Bazı laboratuvar çalışmalarında endosülfan gibi pestisitlere uzun süre maruz kalan erkek balıklarda testis lezyonları bildirilmiştir (Han ve ark., 2011; Sun ve ark., 2016). Testis lezyonlarının görülme sıklığının ve şiddetinin genellikle doza bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Endosulfan'ın östrojenik etki gösterdiği, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenini etkileyerek ovaryumlarda regresyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Senthilkumaran, 2015). Olgunlaşmamış sıçanlara 3 gün boyunca verilen endosülfan, yüksek dozda (10 μ M) östradiol bağlanmasını inhibe etmiştir (Wade ve ark., 1997). *In vitro* deneylerde, dieldrin (5 μ M) ve endosülfanın (1 μ M) MCF-7 hücrelerinde hücre çoğalmasını ve ER transaktivasyon gen yanıtını önemli ölçüde arttırmıştır (Soto ve ark., 1994; Andersen ve ark., 2002; Grünfeld ve Bonefeld-Jorgensen, 2004; Ibarluzea ve ark., 2004).

Organoklorlu pestisidlerin doğrudan GnRH ve gonadotropin hücre popülasyonlarını etkileyebilir, bu durum çiklit balığı *Cichlasoma dimerus*'ta gösterilmiştir (Piazza ve ark., 2011). *Cichlasoma dimerus* balığının

cinsel olarak farklılaşmamış larvalarında 30 günlük endosülfan maruziyetinin en yüksek ES konsantrasyonuna (0,1 µg/l) maruz kalan hayvanlarda, maruziyet üzerine GnRH I çekirdek/sitoplazma alan oranında bir azalma görülmüştür. 0,1 µg endosülfan/L'ye maruz kalan larva balıkları GnRH için azalmış sinyal (çekirdek/sitoplazma oranı) ve FSH beta pozitif hücrelerin çekirdek alanında artış gösterdi, bu da bazı OKİ'lerin nöroendokrin hücreleri doğrudan etkileyebileceği fikrini desteklemektedir.

3.3.3. Klordan

Klordan, ER- α için düşük agonist afinitesi gösteren bir endokrin bozucudur (Turusov ve ark., 2002; Nedellec ve ark., 2016; Nedellec ve ark., 2016). Düşük dozlarda klordanın, ER- α aktivasyonu yoluyla neovaskülarizasyonu ve anjiyogenezisi uyarma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Clere ve ark., 2012; Alibrahim ve ark., 2018). Klordan, ER- α protein ve RNA düzeylerini etkileyebilir ve embriyonik testiste ER- α 'nın hedefi ile bağlanmasını bozabilir (Gely-Pernot ve ark., 2018; Legoff ve ark., 2021). Fare erkek üreme sistemi üzerinde yapılan araştırmalar, klordanın bağımlı bir mekanizma olan ER- α kullanarak nesiller arası etkileri aracılık edebileceğini bulmuştur. Bu etkiler, hem doğrudan hem de doğrudan olmayan maruz kalan fare nesillerinde ER- α bağlanma için oldukça zenginleştirilmiş DNA bölgelerindeki histon metilasyon işaretlerindeki (H3K4me3) değişikliklerle ilişkilidir. Histon bazlı epigenetik işaretler, klordanın tetiklediği etkilerin erkeklerin üreme sistemi aracılığıyla gelecek nesillere aktarılmasını kolaylaştırabilir (Gely-Pernot ve ark., 2018). Bunun yanı sıra klordan, başka bir östrojen reseptörü olan ER- β 'ye bağlanma yeteneği de göstermektedir (Lemaire ve ark., 2006). Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, klordana maruz kalmanın, Star, ER- α , ER- β gibi östrojenik sinyal yolunda yer alan genlerin ve Smad4, Foxl2, Foxo3 dahil olmak üzere yumurtalık gelişiminin transkripsiyonel regülasyon genlerinin

değiştirilmiş ifadesiyle bağlantılı olan gecikmiş ergenliğe neden olabileceği belirlenmiştir. Klordan embriyonik ve yetişkin yumurtalıklarda epigenetik değişikliklerle bağlantılı olan morfolojik değişikliklere neden olur (Legoff ve ark., 2019).

Legoff ve ark., (2021a), klordana maruz kalmanın prostat dokusunda epigenetik değişikliklere neden olabileceğini göstermişlerdir. Yükselmiş bir prostat intraepitelyal neoplazi fenotipi (PIN), Hoxgenlerinin ve testosteron sentezinde rol oynayan genlerin (Srd5a1,Cyp17a1,Cyp11a1,Akr1b3) ve kendini yenilemeyle ilgili genlerin (Tbx3, Nanog ,Rb1,Sox2,Sox3) arttığı bildirilmiştir. Klordana maruz kalan farelerde, hormonal yollarda katılım ve neoplaziyi indüklemek için kendini yenileme genlerinin ifadesi ortaya çıktı (Legoff ve ark., 2021b).

Klordanın progesteron reseptörlerine bağlanma afinitesi yüksektir (Scippo ve ark., 2004). Ayrıca klordan TSH seviyesini düşürebilir (Santini ve ark., 2003; Cordier ve ark., 2015) veya artırabilir (Cordier ve ark., 2015). Doğum öncesi klordana maruz kalmanın tiroid hormonu ve TSH seviyelerini artırabileceği gösterilirken, doğum sonrası maruziyetin kadınlarda serbest tiroksin ve erkeklerde serbest tri-iyodotironin azalmasıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Cordier ve ark., 2015). Ayhan ve ark. (2021) , rahim içinde klordan maruz kalma ile hormon seviyeleri arasında doğrusal olmayan bir korelasyon keşfetmiş, kadınlar için ilişki yüksek TSH seviyeleri ile ve her iki cinsiyet için de toplam testosteron (TT), dihidrotestosteron (DHT), seks steroidi dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyeleri ile tespit edilmiştir.

Multigner ve ark. (2010) klordekon (Fransız Batı Hint Adaları'nda muz kök kurdunu kontrol etmek için 30 yıldan uzun süredir yaygın olarak kullanılan organoklorür pestisit) maruziyet ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi analiz etmiştir. Plazma klordekon konsantrasyonlarının artmasıyla prostat

kanseri riskinde önemli bir artış olduğunu göstermiş ve çevresel östrojenlere maruziyetin prostat kanseri riskini artırabileceği hipotezini desteklemiştir.

3.4. Terpen Grubu Organik Klorlu İnsektisidlerin Endokrin sistem üzerindeki etkileri

3.4.1. Toksafen

Toksafen, başta lindan olmak üzere, klorlanmış kamfenlerin bir karışımı durumundadır. Bu bileşik doğada biyolojik olarak çok bozunabilir değildir (yani yavaş biyotransformasyon ve bozunma), çevrede kalır ve biyolojik sistemlerde (örn., balık, kümes hayvanları, sığırların besin zinciri) birikir (Klaassen, 2001; Wong et al., 2015). Yapılan bir çalışmada toksafen maruziyeti, sıçan embriolarında hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir (Calciu ve ark., 2002).

Sonuç

OKİ endokrin sistem üzerindeki etkilerinin inceleyen çalışmalara göre DDT ve türevleri androjen ve östrojen reseptörleriyle nispeten güçlü bir afiniteye sahiptir. Böylece östrojenin etkisini taklit eder ve anti-androjenik etkiler gösterirler. Ayrıca tiroglobulin adlı proteinle etkileşime geçerek tiroid bezindeki hormon üretimini azaltabilir, kortizol seviyesini artırabilir, insülin direncine ve obeziteye neden olabilirler. Dolayısıyla, DDT ve türevlerinin önemli endokrin bozucular olduğu ve bunların endokrin sistem üzerindeki etkileri nedeniyle hormon dengesizliklerinden üreme bozukluklarına kadar geniş bir yelpazede ciddi sorunlara yol açtığı belirlenmiştir. Bu nedenle DDT'nin kullanımının yasaklanması önemli bir halk sağlığı önlemidir. Ancak, çevresel kalıcılığı nedeniyle bu kimyasala maruz kalma riskinin tamamen ortadan kalkması zordur. Çevresel toksik maddelere karşı daha fazla farkındalık ve koruma politikaları geliştirilmesi gereklidir. Tiroid hormonunun insanda ve diğer türlerde beyin olgunlaşmasında oynadığı önemli rol göz önüne

alındığında, klorlu hidrokarbonların neden olduğu tiroid hormonu seviyeleri ve metabolizmasındaki değişiklik anormal beyin gelişimine de yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Afful, S., Anim, A. K., & Serfor-Armah, Y. (2010). Spectrum of organochlorine pesticide residues in fish samples from the Densu Basin. *Res J Environ Earth Sci*, 2(3), 133-138.
2. Agbohessi, P. T., Toko, I. I., Ouédraogo, A., Jauniaux, T., Mandiki, S. N. M., & Kestemont, P. (2015). Assessment of the health status of wild fish inhabiting a cotton basin heavily impacted by pesticides in Benin (West Africa). *Science of the Total Environment*, 506, 567-584.
3. Agrawal, D., Khanna, R. N., Anand, M., Gupta, G. S. D., & Ray, P. K. (1987). Lindane-induced changes in glucose and glutathione levels in cats. *Toxicology letters*, 38(1-2), 77-82.
4. Ahlborg, U. G., Lipworth, L., Titus-Ernstoff, L., Hsieh, C. C., Hanberg, A., Baron, J., ... & Adami, H. O. (1995). Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Critical Reviews in Toxicology*, 25(6), 463-531.
5. Akgul, Y., Derk, R. C., Meighan, T., Rao, K. M. K., & Muroño, E. P. (2011). The methoxychlor metabolite, HPTE, inhibits rat luteal cell progesterone production. *Reproductive Toxicology*, 32(1), 77-84.
6. Alibrahim, E. A., Andriantsitohaina, R., Hardonnière, K., Soleti, R., Faure, S., & Simard, G. (2018). A redox-sensitive signaling pathway mediates pro-angiogenic effect of chlordecone via estrogen receptor activation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 97, 83-97.
7. Al-Othman, A. A., Abd-Alrahman, S. H., & Al-Daghri, N. M. (2015). DDT and its metabolites are linked to increased risk of type 2 diabetes

among Saudi adults: a cross-sectional study. *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 379-386.

8. Alsop, D., & Vijayan, M. M. (2008). Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(3), R711-R719.
9. Aluru, N., & Vijayan, M. M. (2009). Stress transcriptomics in fish: a role for genomic cortisol signaling. *General and comparative endocrinology*, 164(2-3), 142-150.
10. Amir, S., Shah, S. T. A., Mamoulakis, C., Docea, A. O., Kalantzi, O. I., Zachariou, A., ... & Tsatsakis, A. (2021). Endocrine disruptors acting on estrogen and androgen pathways cause reproductive disorders through multiple mechanisms: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1464.
11. Anand, M., Gulati, A., Gopal, K., Gupta, G. S., Khanna, R. N., Ray, P. K., and Chandra, S. V. 1990. Hypertension and myocarditis in rabbits exposed to hexachlorocyclohexane and endosulfan. *Vet. Hum. Toxicol.* 32:521–523.
12. Andersen, H. R., Vinggaard, A. M., Rasmussen, T. H., Gjermansen, I. M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 179(1), 1-12.
13. Armenti, A. E., Zama, A. M., Passantino, L., & Uzumcu, M. (2008). Developmental methoxychlor exposure affects multiple reproductive parameters and ovarian folliculogenesis and gene expression in adult rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 233(2), 286-296.
14. Ashby, J., & Lefevre, P. A. (2000). The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection

of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 20(1), 35-47.

15. Ayhan, G., Rouget, F., Giton, F., Costet, N., Michineau, L., Monfort, C., ... & Multigner, L. (2021). In utero chlordecone exposure and thyroid, metabolic, and sex-steroid hormones at the age of seven years: a study from the TIMOUN mother-child cohort in guadeloupe. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 771641.
16. Badawi, A. F., Cavalieri, E. L., & Rogan, E. G. (2000). Effect of chlorinated hydrocarbons on expression of cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 and 2-and 4-hydroxylation of 17 β -estradiol in female Sprague–Dawley rats. *Carcinogenesis*, 21(8), 1593-1599.
17. Bal, H. S., & Mungtokornkarn, P. (1978). Chronic toxicity effects of methoxychlor on the reproductive system of the rat. *Proc Int Cong Toxicol*, 1, 446-447.
18. Barni, M. F. S., Gonzalez, M., & Miglioranza, K. S. (2014). Assessment of persistent organic pollutants accumulation and lipid peroxidation in two reproductive stages of wild silverside (*Odontesthes bonariensis*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 99, 45-53.
19. Basavarajappa, M. S., Craig, Z. R., Hernández-Ochoa, I., Paulose, T., Leslie, T. C., & Flaws, J. A. (2011). Methoxychlor reduces estradiol levels by altering steroidogenesis and metabolism in mouse antral follicles in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 253(3), 161-169.
20. Bornman, R., De Jager, C., Worku, Z., Farias, P., & Reif, S. (2010). DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU international*, 106(3), 405-411.
21. Bradlow, H. L., Davis, D. L., Lin, G., Sepkovic, D., & Tiwari, R. (1995). Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone: a

- biologic marker of breast cancer risk. *Environmental Health Perspectives*, 103(suppl 7), 147-150.
22. Brehm, E., & Flaws, J. A. (2019). Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on male and female reproduction. *Endocrinology*, 160(6), 1421-1435.
23. Brouwer, A., & Van den Berg, K. J. (1986). Binding of a metabolite of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl to transthyretin reduces serum vitamin A transport by inhibiting the formation of the protein complex carrying both retinol and thyroxin. *Toxicology and applied pharmacology*, 85(3), 301-312.
24. Brown, S. B., Adams, B. A., Cyr, D. G., & Eales, J. G. (2004). Contaminant effects on the teleost fish thyroid. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 23(7), 1680-1701.
25. Buck Louis, G. M., Gray Jr, L. E., Marcus, M., Ojeda, S. R., Pescovitz, O. H., Witchel, S. F., ... & Euling, S. Y. (2008). Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*, 121(Supplement_3), S192-S207.
26. Bulger, W. H., Muccitelli, R. M., & Kupfer, D. (1978). Interactions of methoxychlor, methoxychlor base-soluble contaminant, and 2, 2-bis (p-hydroxyphenyl)-1, 1, 1-trichloroethane with rat uterine estrogen receptor. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 4(5-6), 881-893.
27. Burnstein, K. L., & Cidlowski, J. A. (1989). Regulation of gene expression by glucocorticoids. *Annual review of physiology*, 51(1), 683-699.
28. Calciu, C., Kubow, S., & Chan, H. M. (2002). Interactive dysmorphogenic effects of toxaphene or toxaphene congeners and hyperglycemia on cultured whole rat embryos during organogenesis. *Toxicology*, 175(1-3), 153-165.

29. Capen, C. C. (1992). Pathophysiology of chemical injury of the thyroid gland. *Toxicology letters*, 64, 381-388.
30. Chadwick, R. W., Cooper, R. L., Rehnberg, G. L., McElroy, W. K., & Chang, J. (1988). Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *Journal of Biochemical Toxicology*, 3(3), 147-158.
31. Chatterjee, S., Ray, A., Ghosh, S., Bhattacharya, K., Pakrashi, A., & Deb, C. (1988). Effect of aldrin on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone, and testicular testosterone in the rat. *Journal of endocrinology*, 119(1), 75-81.
32. Cirillo, P. M., La Merrill, M. A., Krigbaum, N. Y., & Cohn, B. A. (2021). Grandmaternal perinatal serum DDT in relation to granddaughter early menarche and adult obesity: three generations in the child health and development studies cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(8), 1480-1488.
33. Clere, N., Lauret, E., Malthiery, Y., Andriantsitohaina, R., & Faure, S. (2012). Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis*, 15, 745-760.
34. Cocco, P. (2002). On the rumors about the silent spring: review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cadernos de Saúde pública*, 18, 379-402.
35. Cohn, B. A., Wolff, M. S., Cirillo, P. M., & Sholtz, R. I. (2007). DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environmental health perspectives*, 115(10), 1406-1414.
36. Cooper, R. L., Chadwick, R. W., Rehnberg, G. L., Goldman, J. M., Booth, K. C., Hein, J. F., & McElroy, W. K. (1989). Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 99(3), 384-394.

37. Coosen, R., & Van Velsen, F. L. (1989). Effects of the β -isomer of hexachlorocyclohexane on estrogen-sensitive human mammary tumor cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 101(2), 310-318.
38. Cordier, S., Bouquet, E., Warembourg, C., Massart, C., Rouget, F., Kadhel, P., ... & Multigner, L. (2015). Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: the Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environmental research*, 138, 271-278.
39. Cowie, A. M., Sarty, K. I., Mercer, A., Koh, J., Kidd, K. A., & Martyniuk, C. J. (2017a). Molecular networks related to the immune system and mitochondria are targets for the pesticide dieldrin in the zebrafish (*Danio rerio*) central nervous system. *Journal of proteomics*, 157, 71-82.
40. Cowie, A. M., Sarty, K. I., Mercer, A., Koh, J., Kidd, K. A., & Martyniuk, C. J. (2017b). The pesticide dieldrin disrupts proteins related to oxidative respiration and mitochondrial stress in the central nervous system. *Data in brief*, 11, 628-633.
41. Cox, S., Niskar, A. S., Narayan, K. V., & Marcus, M. (2007). Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982–1984. *Environmental health perspectives*, 115(12), 1747-1752.
42. Craig, Z. R., Hannon, P. R., & Flaws, J. A. (2013). Pregnenolone co-treatment partially restores steroidogenesis, but does not prevent growth inhibition and increased atresia in mouse ovarian antral follicles treated with mono-hydroxy methoxychlor. *Toxicology and applied pharmacology*, 272(3), 780-786.

43. Craig, Z. R., Leslie, T. C., Hatfield, K. P., Gupta, R. K., & Flaws, J. A. (2010). Mono-hydroxy methoxychlor alters levels of key sex steroids and steroidogenic enzymes in cultured mouse antral follicles. *Toxicology and applied pharmacology*, 249(2), 107-113.
44. Crisp, T. M., Clegg, E. D., Cooper, R. L., Anderson, D. G., Baetcke, K. P., Hoffmann, J. L., ... & Touart, L. W. (1997). Special report on environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. *Washington DC: US Environmental Protection Agency*.
45. Da Cuna, R. H., Vazquez, G. R., Piol, M. N., Guerrero, N. V., Maggese, M. C., & Nostro, F. L. L. (2011). Assessment of the acute toxicity of the organochlorine pesticide endosulfan in *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Perciformes). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(4), 1065-1073.
46. Danowski, T. S., Sarver, M. E., Moses, C., & Bonessi, J. V. (1964). Op' DDD therapy in Cushing's syndrome and in obesity with Cushingoid changes. *The American Journal of Medicine*, 37(2), 235-250.
47. Darnerud, P. O., Morse, D., Klasson-Wehler, E., & Brouwer, A. (1996). Binding of a 3, 3', 4, 4'-tetrachlorobiphenyl (CB-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice. *Toxicology*, 106(1-3), 105-114.
48. Das Neves, J., Barnhoorn, I. E. J., & Wagenaar, G. M. (2018). The effects of environmentally relevant concentrations of aldrin and methoxychlor on the testes and sperm of male *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822) after short-term exposure. *Fish physiology and biochemistry*, 44, 1421-1434.
49. Das, S., & Thomas, P. (1999). Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma

membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology*, 140(4), 1953-1956.

50. de Jager, C., Patrick, S. M., Aneck-Hahn, N. H., & Bornman, M. S. (2021). Environmental Toxicants and Sperm Production in Men and Animals. In *XIIIth International Symposium on Spermatology* (pp. 47-59). Springer International Publishing.
51. de Solla, S. R., King, L. E., & Gilroy, È. A. (2023). Environmental exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs and potential contribution to eggshell thinning in birds. *Environment International*, 171, 107638.
52. Den Hond, E., & Schoeters, G. (2006). Endocrine disrupters and human puberty. *International journal of andrology*, 29(1), 264-271.
53. Di Consiglio, E., De Angelis, G., Traina, M. E., Urbani, E., & Testai, E. (2009). Effect of lindane on CYP-mediated steroid hormone metabolism in male mice following in utero exposure. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 29(8), 648-655.
54. Drummond, A. E., & Fuller, P. J. (2009). The importance of ERbeta signalling in the ovary. *The Journal of endocrinology*, 205(1), 15-23.
55. Dutta, H. M., Misquitta, D., & Khan, S. (2006). The effects of endosulfan on the testes of bluegill fish, *Lepomis macrochirus*: a histopathological study. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 51, 149-156.
56. Enan, E., & Matsumura, F. (1998). Activation of c-Neu tyrosine kinase by o, p'-DDT and β -HCH in cell-free and intact cell preparations from MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 12(2), 83-92.
57. Gaido, K. W., Maness, S. C., McDonnell, D. P., Dehal, S. S., Kupfer, D., & Safe, S. (2000). Interaction of methoxychlor and related compounds

with estrogen receptor α and β , and androgen receptor: structure-activity studies. *Molecular Pharmacology*, 58(4), 852-858."

58. Gaido, K. W., Leonard, L. S., Maness, S. C., Hall, J. M., McDonnell, D. P., Saville, B., & Safe, S. (1999). Differential interaction of the methoxychlor metabolite 2, 2-bis-(p-hydroxyphenyl)-1, 1, 1-trichloroethane with estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, 140(12), 5746-5753
59. Garcia-Reyero, N., Barber, D. S., Gross, T. S., Johnson, K. G., Sepúlveda, M. S., Szabo, N. J., & Denslow, N. D. (2006). Dietary exposure of largemouth bass to OCPs changes expression of genes important for reproduction. *Aquatic toxicology*, 78(4), 358-369.
60. Garcia-Reyero, N., Jayasinghe, B. S., Kroll, K. J., Sabo-Attwood, T., & Denslow, N. D. (2018). Estrogen signaling through both membrane and nuclear receptors in the liver of fathead minnow. *General and comparative endocrinology*, 257, 50-66.
61. Gellert, R. J., Leroy Heinrichs, W., & Swerdloff, R. S. (1972). DDT homologues: estrogen-like effects on the vagina, uterus and pituitary of the rat. *Endocrinology*, 91(4), 1095-1100.
62. Gely-Pernot, A., Hao, C., Legoff, L., Multigner, L., D'Cruz, S. C., Kervarrec, C., ... & Smagulova, F. (2018). Gestational exposure to chlordecone promotes transgenerational changes in the murine reproductive system of males. *Scientific Reports*, 8(1), 10274.
63. Geyikçi, F., & Büyükgüngör, H. (2011). Monitoring of organochlorine pesticides in the surface waters from Mid-Black Sea Region, Turkey. *Environmental monitoring and assessment*, 173, 127-137.
64. Gladen, B. C., Ragan, N. B., & Rogan, W. J. (2000). Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated

biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *The Journal of pediatrics*, 136(4), 490-496.

65. Gray Jr, L. E., Ostby, J., Ferrell, J., Rehnberg, G., Linder, R., Cooper, R., ... & Laskey, J. (1989). A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat. *Toxicological Sciences*, 12(1), 92-108.
66. Grünfeld, H. T., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2004). Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor α and β mRNA levels. *Toxicology letters*, 151(3), 467-480.
67. Gupta, R. K., Miller, K. P., Babus, J. K., & Flaws, J. A. (2006). Methoxychlor inhibits growth and induces atresia of antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicological Sciences*, 93(2), 382-389.
68. Hallegue, D., Rhouma, K. B., Tebourbi, O., & Sakly, M. (2003). Impairment of testicular endocrine and exocrine functions after dieldrin exposure in adult rats. *Polish Journal of Environmental Studies*, 12(5), 557-562.
69. Han, Z., Jiao, S., Kong, D., Shan, Z., & Zhang, X. (2011). Effects of β -endosulfan on the growth and reproduction of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(11), 2525-2531.
70. Harvey, C. N., Esmail, M., Wang, Q., Brooks, A. I., Zachow, R., & Uzumcu, M. (2009). Effect of the methoxychlor metabolite HPTE on the rat ovarian granulosa cell transcriptome in vitro. *Toxicological sciences*, 110(1), 95-106.
71. Harvey, C. N., Chen, J. C., Bagnell, C. A., & Uzumcu, M. (2015). Methoxychlor and its metabolite HPTE inhibit cAMP production and expression of estrogen receptors α and β in the rat granulosa cell in vitro. *Reproductive Toxicology*, 51, 72-78.

72. Hatakeyama, M., Zou, E., & Matsumura, F. (2002). Comparison of the characteristic of estrogenic action patterns of β -HCH and heregulin β 1 in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 16(5), 209-219.
73. Hemmer, M. J., Hemmer, B. L., Bowman, C. J., Kroll, K. J., Folmar, L. C., Marcovich, D., ... & Denslow, N. D. (2001). Effects of p-nonylphenol, methoxychlor, and endosulfan on vitellogenin induction and expression in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 20(2), 336-343.
74. Ibarluzea, J. M., Fernandez, M. F., Santa-Marina, L., Olea-Serrano, M. F., Rivas, A. M., Aurrekoetxea, J. J., ... & Olea, N. (2004). Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes & Control*, 15, 591-600.
75. Ilan, Z., & Yaron, Z. (1980). Suppression by organochlorines of the response to adrenocorticotrophin of the interrenal tissue in *Sarotherodon aureus* (Teleostei). *Journal of Endocrinology*, 87(2), 185-193.
76. Interdonato, L., Siracusa, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., & Di Paola, R. (2023). Endocrine disruptor compounds in environment: Focus on women's reproductive health and endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5682.
77. Islam, F. U., Jalali, S., Shafqat, M. N., & Shah, S. T. A. (2017). Endosulfan is toxic to the reproductive health of male freshwater fish, *Cyprinion watsoni*. *The Science of Nature*, 104, 1-10.
78. Jacobson-Dickman, E., & Lee, M. M. (2009). The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 16, 25-30.

79. Jayaraj, R., Megha, P., & Sreedev, P. (2016). Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary toxicology*, 9(3-4), 90–100.
80. Karami-Mohajeri, S., & Abdollahi, M. (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Human & experimental toxicology*, 30(9), 1119-1140.
81. Kelce, W. R., Stone, C. R., Laws, S. C., Gray, L. E., Kemppainen, J. A., & Wilson, E. M. (1995). Persistent DDT metabolite p, p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532), 581-585.
82. Khan, P. K., & Sinha, S. P. (1996). Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis*, 11(1), 33-36.
83. Klaassen CD 2001. Casarett&Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th Ed.USA: McGraw-Hill, 763-774.
84. Konradsen, F., van der Hoek, W., Amerasinghe, F. P., Mutero, C., & Boelee, E. (2004). Engineering and malaria control: learning from the past 100 years. *Acta Tropica*, 89(2), 99-108.
85. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*. 2001; 16:1020-1026.
86. La Merrill, M. A., Krigbaum, N. Y., Cirillo, P. M., & Cohn, B. A. (2020). Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *International journal of obesity*, 44(8), 1723-1732.
87. La Merrill, M., Karey, E., Moshier, E., Lindtner, C., La Frano, M. R., Newman, J. W., & Buettner, C. (2014). Perinatal exposure of mice to

the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PloS one*, 9(7), e103337.

88. Lahiri, P., Chakravarty, S., Mondal, A., & Sircar, S. (1985). Effect of lindane on cytology and cytochemistry of exfoliated vaginal cells. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 85(03), 303-308.
89. Lahiri, P. U. L. A. K., Chakravarty, J., & Sircar, S. I. P. R. A. (1990). Residue accumulation in mice chronically fed lindane (γ -HCH).
90. Lahiri, P., & Sircar, S. (1991). Suppression of adrenocortical function in female mice by lindane (γ -HCH). *Toxicology*, 66(1), 75-79.
91. Langer, P. (2010). The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(4), 497-518.
92. Lans, M. C., Klasson-Wehler, E., Willemsen, M., Meussen, E., Safe, S., & Brouwer, A. (1993). Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls,-dibenzo-p-dioxins and-dibenzofurans with human transthyretin. *Chemico-biological interactions*, 88(1), 7-21.
93. Larkin, P., Sabo-Attwood, T., Kelso, J., & Denslow, N. D. (2002). Gene expression analysis of largemouth bass exposed to estradiol, nonylphenol, and p, p'-DDE. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 133(4), 543-557.
94. Legoff, L., D'cruz, S. C., Bouchekhchoukha, K., Monfort, C., Jaulin, C., Multigner, L., & Smagulova, F. (2021a). In utero exposure to chlordecone affects histone modifications and activates LINE-1 in cord blood. *Life science alliance*, 4(6).

95. Legoff, L., D'Cruz, S. C., Lebosq, M., Gely-Pernot, A., Bouchekhchoukha, K., Monfort, C., ... & Smagulova, F. (2021b). Developmental exposure to chlordecone induces transgenerational effects in somatic prostate tissue which are associated with epigenetic histone trimethylation changes. *Environment International*, 152, 106472.
96. Laws, S. C., Carey, S. A., Ferrell, J. M., Bodman, G. J., & Cooper, R. L. (2000). Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicological Sciences*, 54(1), 154-167."
97. Legoff, L., Dali, O., D'cruz, S. C., Suglia, A., Gely-Pernot, A., Hémery, C., ... & Smagulova, F. (2019). Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features. *Epigenetics & Chromatin*, 12, 1-21.
98. Lemaire, G., de Sousa, G., & Rahmani, R. (2004). A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides. *Biochemical pharmacology*, 68(12), 2347-2358.
99. Lemaire, G., Mnif, W., Mauvais, P., Balaguer, P., & Rahmani, R. (2006). Activation of α -and β -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life sciences*, 79(12), 1160-1169.
100. Leemans, M., Couderq, S., Demeneix, B., & Fini, J. B. (2019). Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Frontiers in endocrinology*, 10, 743.
101. Li, C., Cheng, Y., Tang, Q., Lin, S., Li, Y., Hu, X., ... & Jin, Y. (2014). The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. *Environmental Research*, 129, 47-51.
102. Li, J., Li, N., Ma, M., Giesy, J. P., & Wang, Z. (2008). In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicology letters*, 183(1-3), 65-71.

- 103.**Liu, Y., Wang, Y. L., Chen, M. H., Zhang, Z., Xu, B. H., Liu, R., ... & Wang, H. L. (2016). Methoxychlor exposure induces oxidative stress and affects mouse oocyte meiotic maturation. *Molecular reproduction and development*, 83(9), 768-779.
- 104.**Lyche, J. L., Nourizadeh-Lillabadi, R., Almaas, C., Stavik, B., Berg, V., Skåre, J. U., ... & Ropstad, E. (2010). Natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female zebrafish. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(15), 1032-1057.
- 105.**Marshall, J. S., & Tompkin, L. S. (1968). Effect of o, p'-DDD and similar compounds on thyroxine binding globulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(3), 386-392.
- 106.**Martyniuk, C. J., Doperalski, N. J., Feswick, A., Prucha, M. S., Kroll, K. J., Barber, D. S., & Denslow, N. D. (2016a). Transcriptional networks associated with the immune system are disrupted by organochlorine pesticides in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) ovary. *Aquatic Toxicology*, 177, 405-416.
- 107.**Martyniuk, C. J., Doperalski, N. J., Prucha, M. S., Zhang, J. L., Kroll, K. J., Conrow, R., ... & Denslow, N. D. (2016b). High contaminant loads in Lake Apopka's riparian wetland disrupt gene networks involved in reproduction and immune function in largemouth bass. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, 19, 140-150.
- 108.**Martyniuk, C. J., Mehinto, A. C., & Denslow, N. D. (2020). Organochlorine pesticides: Agrochemicals with potent endocrine-disrupting properties in fish. *Molecular and cellular endocrinology*, 507, 110764.

109. McGlynn, K. A., Quraishi, S. M., Graubard, B. I., Weber, J. P., Rubertone, M. V., & Erickson, R. L. (2008). Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(9), 663-671.
110. McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B., & Voulvoulis, N. (2008). Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environment international*, 34(2), 168-183.
111. McLachlan, J. A., Simpson, E., & Martin, M. (2006). Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(1), 63-75.
112. Meeker, J. D., Altshul, L., & Hauser, R. (2007). Serum PCBs, p, p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environmental research*, 104(2), 296-304.
113. Metcalf, R. L., Kapoor, I. P., Nystrom, R. F., & Sangha, G. K. (1970). Comparative metabolism of methoxychlor, methiochlor, and DDT in mouse, insects, and in a model ecosystem. *Journal of agricultural and food chemistry*, 18(6), 1145-1152.
114. Meyer, A., & Van de Peer, Y. (2005). From 2R to 3R: evidence for a fish-specific genome duplication (FSGD). *Bioessays*, 27(9), 937-945.
115. Miller, K. P., Gupta, R. K., & Flaws, J. A. (2006). Methoxychlor metabolites may cause ovarian toxicity through estrogen-regulated pathways. *Toxicological Sciences*, 93(1), 180-188.
116. Miranda, R. A., Silva, B. S., de Moura, E. G., & Lisboa, P. C. (2023). Pesticides as endocrine disruptors: programming for obesity and diabetes. *Endocrine*, 79(3), 437-447.
117. Miret, N. V., Pontillo, C. A., Zárate, L. V., Kleiman de Pisarev, D., Cocca, C., & Randi, A. S. (2019). Impact of endocrine disruptor

hexachlorobenzene on the mammary gland and breast cancer: The story thus far. *Environmental research*, 173, 330–341.

118. Mlynarczuk, J., Wrobel, M. H., & Kotwica, J. (2010). Effect of environmental pollutants on oxytocin synthesis and secretion from corpus luteum and on contractions of uterus from pregnant cows. *Toxicology and applied pharmacology*, 247(3), 243-249.
119. Monteiro, M. S., Pavlaki, M., Faustino, A., Rêma, A., Franchi, M., Gediel, L., ... & Mortágua Velho Maia Soares, A. (2015). Endocrine disruption effects of p, p'-DDE on juvenile zebrafish. *Journal of Applied Toxicology*, 35(3), 253-260.
120. Mrema, E. J., Rubino, F. M., Brambilla, G., Moretto, A., Tsatsakis, A. M., & Colosio, C. (2013). Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*, 307, 74-88.
121. Multigner, L., Ndong, J. R., Giusti, A., Romana, M., Delacroix-Maillard, H., Cordier, S., ... & Blanchet, P. (2010). Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of clinical oncology*, 28(21), 3457-3462.
122. Munier, M., Ayoub, M., Suteau, V., Gourdin, L., Henrion, D., Reiter, E., & Rodien, P. (2021). In vitro effects of the endocrine disruptor p, p' DDT on human choriogonadotropin/luteinizing hormone receptor signalling. *Archives of Toxicology*, 95, 1671-1681.
123. Mussalo-Rauhamaa, H., Häsänen, E., Pyysalo, H., Antervo, K., Kauppila, R., & Pantzar, P. (1990). Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer*, 66(10), 2124-2128.
124. Nativelle-Serpentini, C., Richard, S., Séralini, G. E., & Sourdain, P. (2003). Aromatase activity modulation by lindane and bisphenol-A in

human placental JEG-3 and transfected kidney E293 cells. *Toxicology in vitro*, 17(4), 413-422.

- 125.** Nebesio, T. D., & Pescovitz, O. H. (2007). The role of endocrine disruptors in pubertal development. In O. H. Pescovitz & E. C. Walvoord (Eds.), *When puberty is precocious: Scientific and clinical aspects* (p. 468). Totowa, NJ: Humana press.
- 126.** Nedellec, V., Rabl, A., & Dab, W. (2016). Public health and chronic low chlordecone exposure in Guadeloupe, Part 1: hazards, exposure-response functions, and exposures. *Environmental Health*, 15, 1-20.
- 127.** Nilsson, E. E., Ben Maamar, M., & Skinner, M. K. (2022). Role of epigenetic transgenerational inheritance in generational toxicology. *Environmental epigenetics*, 8(1), dvac001.
- 128.** Olsvik, P. A., & Søfteland, L. (2018). Metabolic effects of p, p'-DDE on Atlantic salmon hepatocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 38(4), 489-503.
- 129.** Ostby, J., Cooper, R. L., Kelce, W. R., & Gray Jr, L. E. (1999). The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicology and industrial health*, 15(1-2), 37-47.
- 130.** Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X, Wang X. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med*. 2005; 62:878-884.
- 131.** Ouyang, F., Perry, M. J., Venners, S. A., Chen, C., Wang, B., Yang, F., ... & Wang, X. (2005). Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(12), 878-884.

- 132.**Özen, S. (2009). Tarımda kullanılan pestisitlerin erken ergenlik gelişimi üzerine olan etkisi. *Pediatric Endocrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
- 133.**Özen, S., & Darcan, Ş. (2011). Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 3(1), 1–6.
- 134.**Pelletier, C., Imbeault, P., & Tremblay, A. (2003). Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obesity reviews*, 4(1), 17-24.
- 135.**Peña, D., Pontillo, C., García, M. A., Cocca, C., Alvarez, L., Chiappini, F., ... & Randi, A. (2012). Alterations in c-Src/HER1 and estrogen receptor α signaling pathways in mammary gland and tumors of hexachlorobenzene-treated rats. *Toxicology*, 293(1-3), 68-77.
- 136.**Peters, H. A., Gocmen, A., Cripps, D. J., Bryan, G. T., & Dogramaci, I. (1982). Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey: clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Archives of neurology*, 39(12), 744-749.
- 137.**Petrakis, D., Vassilopoulou, L., Mamoulakis, C., Psycharakis, C., Anifantaki, A., Sifakis, S., ... & Tsatsakis, A. M. (2017). Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. *International journal of environmental research and public health*, 14(10), 1282.
- 138.**Piazza, Y. G., Pandolfi, M., & Lo Nostro, F. L. (2011). Effect of the organochlorine pesticide endosulfan on GnRH and gonadotrope cell populations in fish larvae. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 61, 300-310.
- 139.**Prunet, P., Sturm, A., & Milla, S. (2006). Multiple corticosteroid receptors in fish: from old ideas to new concepts. *General and comparative endocrinology*, 147(1), 17-23.

- 140.**Qi, S. Y., Xu, X. L., Ma, W. Z., Deng, S. L., Lian, Z. X., & Yu, K. (2022). Effects of organochlorine pesticide residues in maternal body on infants. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 890307.
- 141.**Randi, A. S., Cocca, C., Carbone, V., Nunez, M., Croci, M., Gutiérrez, A., ... & Kleiman de Pisarev, D. L. (2006). Hexachlorobenzene is a tumor co-carcinogen and induces alterations in insulin-growth factors signaling pathway in the rat mammary gland. *Toxicological Sciences*, 89(1), 83-92.
- 142.**Rhouma, K. B., Tebourbi, O., Krichah, R., & Sakly, M. (2001). Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. *Human & experimental toxicology*, 20(8), 393-397.
- 143.**Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., Koong, S. L., Shih, L. Y., Taylor, J. S., ... & Hsu, C. C. (1988). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*, 241(4863), 334-336.
- 144.**Rossi, M., Taddei, A. R., Fasciani, I., Maggio, R., & Giorgi, F. (2018). The cell biology of the thyroid-disrupting mechanism of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Journal of Endocrinological Investigation*, 41, 67-73.
- 145.**Roy Chowdhury, A., Venkatakrishna-Bhatt, H., & Gautam, A. K. (1987). Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 38(1), 154-156.
- 146.**Rubini, E., Paglia, G., Cannella, D., Macone, A., Di Sotto, A., Gulli, M., ... & Eufemi, M. (2020). β -Hexachlorocyclohexane: A small molecule with a big impact on human cellular biochemistry. *Biomedicines*, 8(11), 505.

- 147.**Saiyed, H., Dewan, A., Bhatnagar, V., Shenoy, U., Shenoy, R., Rajmohan, H., ... & Lakkad, B. (2003). Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environmental Health Perspectives*, *111*(16), 1958-1962.
- 148.**Santini, F., Vitti, P., Ceccarini, G., Mammoli, C., Rosellini, V., Pelosini, C., ... & Pinchera, A. (2003). In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *Journal of endocrinological investigation*, *26*, 950-955.
- 149.**Schaaf, M. J., Champagne, D., van Laanen, I. H., van Wijk, D. C., Meijer, A. H., Meijer, O. C., ... & Richardson, M. K. (2008). Discovery of a functional glucocorticoid receptor β -isoform in zebrafish. *Endocrinology*, *149*(4), 1591-1599.
- 150.**Schoeters, G., Den Hond, E., Dhooge, W., Van Larebeke, N., & Leijs, M. (2008). Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *102*(2), 168-175.
- 151.**Scippo, M. L., Argiris, C., Van De Weerd, C., Muller, M., Willemsen, P., Martial, J., & Maghuin-Rogister, G. (2004). Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and bioanalytical chemistry*, *378*, 664-669.
- 152.**Semenza, J. C., Tolbert, P. E., Rubin, C. H., Guillette Jr, L. J., & Jackson, R. J. (1997). Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. *Environmental Health Perspectives*, *105*(10), 1030-1032.
- 153.**Senthilkumaran, B. (2015). Pesticide-and sex steroid analogue-induced endocrine disruption differentially targets hypothalamo-hypophyseal-gonadal system during gametogenesis in teleosts—A review. *General and comparative endocrinology*, *219*, 136-142.

- 154.**Shanle, E. K., & Xu, W. (2011). Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chemical research in toxicology*, 24(1), 6-19.
- 155.**Sifakis, S., Androutopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M., & Spandidos, D. A. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental toxicology and pharmacology*, 51, 56-70.
- 156.**Silva, E., Scholze, M., & Kortenkamp, A. (2007). Activity of xenoestrogens at nanomolar concentrations in the E-Screen assay. *Environmental health perspectives*, 115(Suppl 1), 91-97.
- 157.**Silva, E., Kabil, A., & Kortenkamp, A. (2010). Cross-talk between non-genomic and genomic signalling pathways—distinct effect profiles of environmental estrogens. *Toxicology and applied pharmacology*, 245(2), 160-170.
- 158.**Singh, S. K., & Pandey, R. S. (1990). Effect of sub-chronic endosulfan exposures on plasma gonadotrophins, testosterone, testicular testosterone and enzymes of androgen biosynthesis in rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 28(10), 953-956.
- 159.**Sinha, N., Narayan, R., Shanker, R., & Saxena, D. K. (1995). Endosulfan-induced biochemical changes in the testis of rats. *Veterinary and human toxicology*, 37(6), 547-549.
- 160.**Sinha, N., Narayan, R., & Saxena, D. K. (1997). Effect of endosulfan on the testis of growing rats.
- 161.**Sinha, N., Adhikari, N., Narayan, R., & Saxena, D. K. (1999). Cytotoxic effect of endosulfan on rat Sertoli-germ cell coculture. *Reproductive Toxicology*, 13(4), 291-294.

- 162.**Sinha, N., Adhikari, N., & Saxena, D. K. (2001). Effect of endosulfan on the enzymes of polyol pathway in rat sertoli-germ cell coculture. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*, 67(6).
- 163.**Sircar, S., & Lahiri, P. (1989). Lindane (γ -HCH) causes reproductive failure and fetotoxicity in mice. *Toxicology*, 59(2), 171-177.
- 164.**Skinner, M. K., Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Haque, M., & Nilsson, E. E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine*, 11, 1-16.
- 165.**Smink, A., Ribas-Fito, N., Garcia, R., Torrent, M., Mendez, M. A., Grimalt, J. O., & Sunyer, J. (2008). Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 97(10), 1465–1469.
- 166.**Smith A. G. (1991) Chlorinated hydrocarbon insecticides. In *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 2. Edited by W. J. Hayes, Jr and E. R. Laws, Jr. pp. 731-1416. Academic Press Inc., San Diego, CA.
- 167.**Soto, A. M., Chung, K. L., & Sonnenschein, C. (1994). The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental health perspectives*, 102(4), 380-383.
- 168.**Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N., & Serrano, F. O. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental health perspectives*, 103(suppl 7), 113-122.
- 169.**Steinmetz, R., Young, P. C., Caperell-Grant, A., Gize, E. A., Madhukar, B. V., Ben-Jonathan, N., & Bigsby, R. M. (1996). Novel estrogenic action of the pesticide residue β -hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer research*, 56(23), 5403-5409.

- 170.Sudharshan, S., Naidu, R., Mallavarapu, M., & Bolan, N. (2012). DDT remediation in contaminated soils: a review of recent studies. *Biodegradation*, 23, 851-863.
- 171.Sun, J., Wang, C., Peng, H., Zheng, G., Zhang, S., & Hu, J. (2016). p, p'-DDE induces gonadal intersex in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) at environmentally relevant concentrations: comparison with o, p'-DDT. *Environmental science & technology*, 50(1), 462-469.
- 172.Tannenbaum, L. V., Gao, L., & Flaws, J. A. (2019). Ovarian follicle resilience in mice orally dosed with methoxychlor: Are reproductive impacts possible in mammals as ecological receptors?. *Ecological Indicators*, 106, 105502.
- 173.Tebourbi, O., Driss, M. R., Sakly, M., & Rhouma, K. B. (2006). Metabolism of DDT in different tissues of young rats. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 41(2), 167-176.
- 174.Tiemann, U., Schneider, F., & Tuchscherer, A. (1996). Effects of organochlorine pesticides on DNA synthesis of cultured oviductal and uterine cells and on estrogen receptor of uterine tissue from heifers. *Archives of toxicology*, 70, 490-496.
- 175.Tiemann, U. J. R. T. (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(3), 316-326.
- 176.Tiemann, U., Schneider, F., & Tuchscherer, A. (1996). Effects of organochlorine pesticides on DNA synthesis of cultured oviductal and uterine cells and on estrogen receptor of uterine tissue from heifers. *Archives of toxicology*, 70, 490-496.
- 177.Torres-Sanchez, L., Zepeda, M., Cebrián, M. E., Belkind-Gerson, J., Garcia-Hernandez, R. M., Belkind-Valdovinos, U., & López-Carrillo,

- L. (2008). Dichlorodiphenyldichloroethylene exposure during the first trimester of pregnancy alters the anal position in male infants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1140(1), 155-162.
- 178.** Turusov, V., Rakitsky, V., & Tomatis, L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environmental health perspectives*, 110(2), 125–128. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110125>
- 179.** Turyk, M. E., Anderson, H. A., Freels, S., Chatterton Jr, R., Needham, L. L., Patterson Jr, D. G., ... & Great Lakes Consortium. (2006). Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environmental research*, 102(3), 299-307.
- 180.** UNEP, (2009). Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs).
- 181.** Valvi, D., Mendez, M. A., Martinez, D., Grimalt, J. O., Torrent, M., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2012). Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environmental health perspectives*, 120(3), 451-457.
- 182.** Van den Berg, K. J. (1990). Interaction of chlorinated phenols with thyroxine binding sites of human transthyretin, albumin and thyroid binding globulin. *Chemico-biological interactions*, 76(1), 63-75.
- 183.** Van den Berg, K. J., Van Raaij, J. A. G. M., Bragt, P. C., & Notten, W. R. F. (1991). Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Archives of toxicology*, 65, 15-19.

- 184.**Vasiliu, O., Muttineni, J., & Karmaus, W. (2004). In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*, 19(7), 1506-1512.
- 185.**Veillette, P. A., Merino, M., Marcaccio, N. D., Garcia, M. M., & Specker, J. L. (2007). Cortisol is necessary for seawater tolerance in larvae of a marine teleost the summer flounder. *General and comparative endocrinology*, 151(1), 116-121.
- 186.**Verhulst, S. L., Nelen, V., Hond, E. D., Koppen, G., Beunckens, C., Vael, C., ... & Desager, K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental health perspectives*, 117(1), 122-126.
- 187.**Versonnen, B. J., Roose, P., Monteyne, E. M., & Janssen, C. R. (2004). Estrogenic and toxic effects of methoxychlor on zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 23(9), 2194-2201.
- 188.**Vural, N., 1996, "Toksikoloji", Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No.73, Ankara.
- 189.**Wade, M. G., Desaulniers, D., & Leingartner, K. (1997). Interactions between endosulfan and dieldrin on estrogen-mediated processes in vitro and in vivo. *Reproductive Toxicology*, 11(6), 791-798.
- 190.**Warner, M., Ye, M., Harley, K., Kogut, K., Bradman, A., & Eskenazi, B. (2017). Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: The CHAMACOS study. *Environmental research*, 159, 606-612.
- 191.**Wassermann, D., Wassermann, M., Djavaherian, M., Gorin, I., Barish, M., & Tavor, R. (1971). Effect of organochlorine insecticides on serum PBI level in occupationally exposed people. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 6, 85-88.

- 192.**Wendelaar Bonga, S. E. (1997). The stress response in fish. *Physiological reviews*, 77(3), 591-625.
- 193.**Weyts, F. A. A., Cohen, N., Flik, G., & Verburg-van Kemenade, B. M. L. (1999). Interactions between the immune system and the hypothalamo-pituitary-interrenal axis in fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 9(1), 1-20.
- 194.**Wójtowicz, A. K., Gregoraszcuk, E. L., Ptak, A., & Falandysz, J. (2004). Effect of single and repeated in vitro exposure of ovarian follicles to o, p'-DDT and p, p'-DDT and their metabolites. *Polish journal of pharmacology*, 56(4), 465-472.
- 195.**Wong ML, Rosen CL, Pope JV 2015. Organochlorine Pesticide Toxicity. In: Medscape (ed. A Tarabar, M Skurky-Thomas) [<http://emedicine.medscape.com/article/815051-> Erişim tarihi: 09.12.2024.
- 196.**Wrobel, M., Mlynarczuk, J., & Kotwica, J. (2009). The adverse effect of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its metabolite (DDE) on the secretion of prostaglandins and oxytocin in bovine cultured ovarian and endometrial cells. *Reproductive Toxicology*, 27(1), 72-78.
- 197.**Zachow, R., & Uzumcu, M. (2006). The methoxychlor metabolite, 2, 2-bis-(p-hydroxyphenyl)-1, 1, 1-trichloroethane, inhibits steroidogenesis in rat ovarian granulosa cells in vitro. *Reproductive Toxicology*, 22(4), 659-665.
- 198.**Zama, A. M., & Uzumcu, M. (2009). Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*, 150(10), 4681-4691.
- 199.**Zietz, B. P., Hoopmann, M., Funcke, M., Huppmann, R., Suchenwirth, R., & Gierden, E. (2008). Long-term biomonitoring of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk from mothers

living in northern Germany. *International journal of hygiene and environmental health*, 211(5-6), 624-638.

- 200.** Zou, E., & Matsumura, F. (2003). Long-term exposure to β -hexachlorocyclohexane (β -HCH) promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells. *Biochemical pharmacology*, 66(5), 831-840.

2. Bölüm

*Organik
Fosforlu İnsektisidlerin Endokrin Sistem
Üzerindeki Etkileri*

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, umercan@yyu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8256-7868

1. Giriş

Pestisit zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için kullanılan madde ya da maddelerden oluşan karışımlardır. Dünya Sağlık Örgütünün raporlarında, her yıl yaklaşık 3 milyon insanda pestisit zehirlenmesi meydana geldiği ve bu zehirlenmelerin 220.000'inin ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir. Bazı kanser hastalıkları, allerjik rahatsızlıklar, nörolojik bozukluklar ve üreme sistemi ile ilgili hastalıkların pestisit maruziyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Ahmad ve ark., 2024).

İnsektisit istenmeyen böceklerin öldürülmesini sağlayan kimyasal ilaçların genel ismidir. Günümüzde kullanılan böcek ilaçları (insektisit) grubu üyelerinin büyük çoğunluğu organofosfatlı bileşiklerdir. Organofosfatların çoğu biyolojik ayrışma eğilimi yüksek olan bileşiklerdir. Bu nedenle organofosfatlar, DDT gibi organoklorlu pestisitlerin yerini almışlardır. Organofosfatlar genellikle kolinesteraz inhibitörü olarak da sınıflandırılırlar (Hamilton ve Dennis, S., 2004). Bu pestisitler pamuk, tütün, şeker kamışı, bağcılıkta ve sebzeler gibi çok geniş bir alanda kullanılmaktadırlar. Bağcılıktaki uygulaması son yıllarda son bulmuştur (Zhu ve ark., 2005).

OP pestisitler tüm hayvanlar ve insanlar için toksik özellik göstermektedir. İnsanların organofosfatlara maruziyeti için birçok yol vardır. Organofosfatlar insanlarda kan dolaşımında, idrarda ve anne sütünde saptanmıştır. Bu pestisitlere maruziyet sonucu iskelet kasındaki nöromusküler kavşakta ve sinapslarda aşırı miktarda asetilkolin birikir ve asetilkolin postsinaptik sinirlerin, kasların ve ekzokrin bezlerin aşırı uyarılmasına neden olur. Ayrıca hipofiz bezi, tiroid bezi ve üreme sisteminin fonksiyonlarını etkiler. Organofosfat maruziyeti nedeniyle oluşan kolinerjik overstimülasyon santral sinir sistemi düzeyinde TSH salınımını inhibe eder. OP pestisitlere maruziyet luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), inhibin

B, prolaktin (PRL), estradiol ve testosteron gibi hormonlardaki değişikliklerle ilişkilidir. Kadın ve erkek üreme fonksiyonlarında normal seksüel farklılaşma, ovarian fonksiyonlar, sperm üretimi ve gebelik üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Ayrıca organofosfatlar kısırlık ve erektil disfonksiyona yol açabilir. Düşük doz organofosfat maruziyeti sıklıkla obezite ve diyabetes mellitus gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (Sikka ve Gürbüz 2006; Joshi ve Sharma, 2011; Leemans, 2019).

Bu çalışmanın amacı, OP pestisidlerin endokrin sistem üzerindeki etkilerini yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre açıklamaktır.

2. Organofosforlu İnsektisidlerin Özellikleri

Organofosforlu pestisitler (OP'ler) ilk olarak 1937'de fosforik asitten sentezlenmiştir. OP'ler, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin iki ana sınıfından biridir. II. Dünya Savaşı sırasında, OP'ler insan sinir gazı ajanı olarak savaşta kullanılmış, nöbetlere ve yüksek dozlarda solunum durmasına neden olmuştur (Vale, 2015). Bu pestisitler geniş spektrumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, suda çözünür, polar, lipofilik olmayan ve daha yüksek pestisit potansiyeline sahip olup, kalıcı organoklorlu pestisitlere daha ekolojik bir alternatif olarak geliştirilmiştir. OP'ler üçe ayrılır: alifatikler (örn. malathion), aromatikler (örn. parathion) ve heterosiklikler (örn. fosalon). Aromatik ve kükürt içeren OP'lerin çoğu organoklorlu pestisitler kadar stabil değildir. Parathion, Malathion, Diazinon, dimetoat, klorpirifos, diklorvos ve fenthion, glifosfat en yaygın kullanılan organofosforlu pestisitlerdir. Sanayileşmiş ülkelerde ev içi kullanımının yasaklanmasına rağmen, klorpirifos, malathion ve diazinon bitki koruma için yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (Trasande, 2017). Yutulduktan sonra, çoğu OP pestisiti metabolize edilir ve 24 saat içinde idrar yoluyla atılabilen farklı dialkil fosfat (DAP) metabolitleri üretir. DAP metabolitleri farklı OP'lerden kaynaklanabileceğinden, idrar DAP seviyeleri belirli bir OP'nin spesifik bir biyobelirteci olmaktan ziyade genel OP

maruziyetinin bir genel görünümünü verir (Margariti ve ark., 2007; Spaan ve ark., 2015).

3. Organofosforlu İnsektisidlerin Endokrin sistem Üzerindeki Etkileri

Endokrin sistemler, hipotalamus, hipofiz ve endokrin bezlerinin homeostazı sürdürmesi ve büyüme, gelişme, üreme, metabolizma, enerji kullanımı, ozmotik basınç ve kan basıncını düzenlemesi için önemli mekanizmalardır. Endokrin sistemler tarafından salgılanan hormonlar esas olarak ön hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonu (LH) içerir. Böbreküstü bezinden salgılanan hormonlar glukokortikoidler, tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları ve gonadlardan salgılanan androjenler ve östrojenlerdir (Rosol ve ark., 2013; La Perle ve Dintzis, 2018; Wallig, 2018). Endokrin hormonlarının önemli fizyolojik rolünden dolayı, bunlar genellikle ekzojen çevresel kimyasallar ve diyetle alınan kirleticiler gibi endokrin bozucular tarafından bozulur ve bunlar insan ve hayvanların büyümesini, gelişimini, üremesini ve hayatta kalmasını etkiler (Evans, 2017).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 66 zehir kontrol merkezinden alınan veriler, OP'lerin diğer herhangi bir pestisit sınıfından daha fazla zehirlenmeye neden olduğunu göstermiştir (Litovitz ve ark., 1998). En büyük risk altında olan kişiler, formülatörler, uygulayıcılar, çiftçiler ve ev bahçıvanları gibi bu bileşikler en sık kullanan kişilerdir. OP maruziyetiyle ilişkili birincil toksisite, asetilkolinesteraz inhibisyonundan kaynaklanan kolinerjik kriz olsa da, bu bileşiklerin gecikmiş polinöropati, immünotoksisite, gelişimsel, üreme ve endokrin toksisitesi dahil olmak üzere çok sayıda başka spesifik kronik etkileri vardır.

Son zamanlarda, birçok çalışma pestisitlerin endokrin bozucu etkisini, özellikle hipotalamus-hipofiz-tiroid ve hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini bildirmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla OP'ler ve kısırlık arasındaki ilişkinin ortaya konulması nedeniyle (Mehrpour ve ark., 2014; Melgarejo ve ark., 2015; Cremonese ve ark., 2017; Chiu ve ark., 2018; Hu ve ark., 2018), araştırmacılar OP'lerin üreme sistemi üzerindeki toksisitesini değerlendirmeye başlamışlardır. Bazı OP'lerin etkisi kuşlarda yumurta üretiminin azalması ve serum LH düzeyinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, birkaç hayvan türünün erkeklerinde, belirli OP'lerin sperm üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Bazı organofosfatlı pestisitlerin ise adet düzensizliğine, adet görmemeye ve erken menopoza neden olduğu ileri sürülmüş ve bu etkilerin yine hipofizden LH salınımının bozulmasıyla bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (Nair ve Sujatha, 2012).

OP pestisidlerle zehirlenmelerde akut hormonal etkiler, kolinesteraz seviyeleriyle ilişkili TSH, ACTH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) hormonunun seviyesinin azalmasıdır. OP ile ilişkili hormon eksikliği olan hastaların çoğu 3 aylık takipte iyileşir (Dutta ve ark., 2015). Zehirlenmelerde kronik etkiler ise nörolojik etkiler (Franco ve ark., 2010), bazı kanserler (Bonner ve ark., 2010), olumsuz üreme etkileri (Moreno-Banda ve ark., 2009) ve endokrin bozukluklarıdır (Blanco-Muñoz ve ark., 2010; Lacasaña ve ark., 2010). Üreme sistemleriyle ilişkili OP'lerin iyi bilinen kronik endokrin olumsuz etkileri arasında düşük semen ve sperm kalitesi, adet döngüsü bozuklukları, daha uzun gebelikler, kendiliğinden düşüklükler, ölü doğumlar ve yavrularda bazı gelişimsel etkiler bulunur (Samarawickrema ve ark., 2008).

OP'lerin olumsuz etkileri 1970'lerden beri yaygın olarak incelenmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, çeşitli OP'lere, özellikle klorpirifosa düşük düzeyde doğum öncesi maruziyet bile normal fetal beyin gelişimini

engellediği belirtilmiştir (Qiao ve ark., 2002; Rauh ve ark., 2012). Birçok OP ve metabolitlerinin kanserojen endokrin bozucular olduğu gösterilmiştir. Cabello ve ark. (2001), OP'lerin sıçanlarda meme dokusu karsinogenezine neden olabileceğini gösteren ilk kişiydi. İnsan epidemiyolojik çalışmaları, yaygın olarak kullanılan bir organofosfat herbisiti olan 2,4- diklorofenoksiasetik asidi (2,4-D) endokrin ilişkili kanserlerle ilişkilendirmiştir (Goldsmith, 2000; Mills ve ark., 2005). İn vitro çalışmalar, 2,4-diklorofenoksi asetik asitin (2,4-D) ana metaboliti olan 2,4-diklorofenol (DCP) ile sinerjik olarak etki ederek androjene duyarlı hücrelerin çoğalmasını desteklediğini doğrulamıştır (Kim ve ark., 2005).

Beyin kolinesteraz aktivitesini inhibe eden OP ve karbamat insektisitler muskarinik ve nikotinik reseptörler yoluyla hipotalamusu ve hipofizi etkileyebilir (Smallridge ve ark., 1991), bu da tiroid fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, beyin kolinesteraz inhibisyonuna neden olmayan doz seviyelerinde bile klorpirifos maruziyetinin T4 seviyelerini azalttığını (De Angelis ve ark., 2009) ve dimetioatın T4'ün T3'e ekstratiroidal deiyodinasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Maiti ve Kar, 1997).

3.1. Organik Fosforlu İnsektisidlerin Üreme Hormonları Üzerindeki Etkileri

OP'lerin bazıları östrojenik ve/veya anti-androjenik aktivite gösterebilir ve CYP19 (aromataz) ve CYP17 (Andersen ve ark., 2002; Kojima ve ark., 2004) dahil olmak üzere seks steroidi sentezleyen enzimleri bozabilir. İn vitro çalışmalarda bazı pestisitlerin güçlü doğal steroid hormonlarının etkilerini düzenleme yeteneğine sahip olabildiği belirlenmiştir. Hormon reseptörleriyle etkileşim, hormon bozucu etkinin olası mekanizmalarından biridir. Steroid hormon sentezinde yer alan enzim aktivitelerinin aktivasyonu veya inhibisyonu da endojen hormon seviyelerini değiştirebilir. Alman Federal

Çevre Ajansı, organofosfatlı böcek ilacı klorpirifos, dimetoat ve triklorfonu potansiyel endokrin bozucular olarak listelemiştir (ENDS, 1999). Organofosfatlı böcek ilaçları muhtemelen hipofiz-gonad eksenini hormonlarına müdahale ederek üreme etkilerine yol açmaktadır (Bretveld ve ark., 2006).

3.1.1. Östrojen İlgili Endokrin Etkiler

In vitro tarama testlerinden elde edilen birçok sonuç test edilen OP'lerin östrojenik olmadığını göstermektedir. Sonnenschein ve Soto (1998), MCF-7 insan meme kanseri hücreleri kullanılarak östrojen proliferatif tarama deneyinde (E-tarama deneyi) ne malathionun ne de parathionun östrojenik olmadığını göstermiştir. Chen ve ark. (2002), OP pestisitlerin (foksim, malathion, monokrotofos, dimetoat ve opunal) östrojen analizlerinde 1×10^{-11} ila 1×10^{-6} M konsantrasyon aralığında negatif olduğunu belirtmiştir. Ancak, Klorpirifos ve tolklofos-metilin, 1×10^{-5} ile 5×10^{-5} M konsantrasyon aralığında MCF-7 hücreleri kullanılarak hücre çoğalması deneyinde ve transaktivasyon deneyinde östrojenik aktivite sergilediğini bildirilmiştir. Bu araştırmacılar ayrıca 9 pozitif östrojenik pestisit (prokloraz, fenarimol, endosülfan, dieldrin, tolklofos-metil, klorpirifos, pirimikarb, propamokarb ve metiokarb) memeli kanser fibroblast MCF-7BUS hücrelerindeki östrojen reseptörü alfa (ER- α) ve östrojen reseptörü beta'nın (ER- β) mRNA düzeyleri üzerindeki etkisini çevrimiçi ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (Grunfeld ve Bonefeld-Jorgensen, 2004) kullanarak incelemiş ve bu pestisitlerin ER- α ve ER- β mRNA sabit durum düzeylerine müdahale ettiğini, özellikle tolklofos-metil'in ER- α ve ER- β mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırdığını tespit etmişlerdir. Kojima ve ark. (2004), hamster yumurtalık hücrelerini kullanarak yaptığı *in vitro* gen deneyinde 56 OP pestisitinin östrojenik aktivitesini incelemiş, bunlardan 16'sının insan östrojen reseptörü- α 'ya (hER- α 'ya) afinitesi olduğunu bildirmişlerdir. Prothiofos, bromophos-methyl, tolclofos-methyl, quinalphos,

leptophos, siyanofenfos, diklofention, etil-p-nitrofenil tiyonobenzenfosfonat (EPN), etion ve bromofos-etil, ER- α ve ER- β 'ya afinite göstermiş, ancak butamifos, izoksation, pirimifos-metil, izofenfos, fenoat ve klorpirifos ER- β 'ya afinite göstermemiştir. Butamifosun, ER- α için pozitif bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi gösteren bileşik olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, test edilen pestisitlerin hiçbirinde antiöstrojenik aktivite gözlenmemiştir (Jeong ve ark., 2001). Nishihara ve ark. (2000), EPN, etil parathion, fenitrothion, fensulfothion, fenthion, maloxon, malathion veya metidathionun daha yüksek bir konsantrasyonda, 1×10^{-4} M'de östrojenik aktivite göstermediğini bildirmiş, buna karşın 17- β -estradiol (E₂) bir maya iki hibrit deneyinde 3×10^{-10} M'de aktif olduğunu belirtmişlerdir.

3.1.2. Androjenle İlgili Endokrin Etkiler

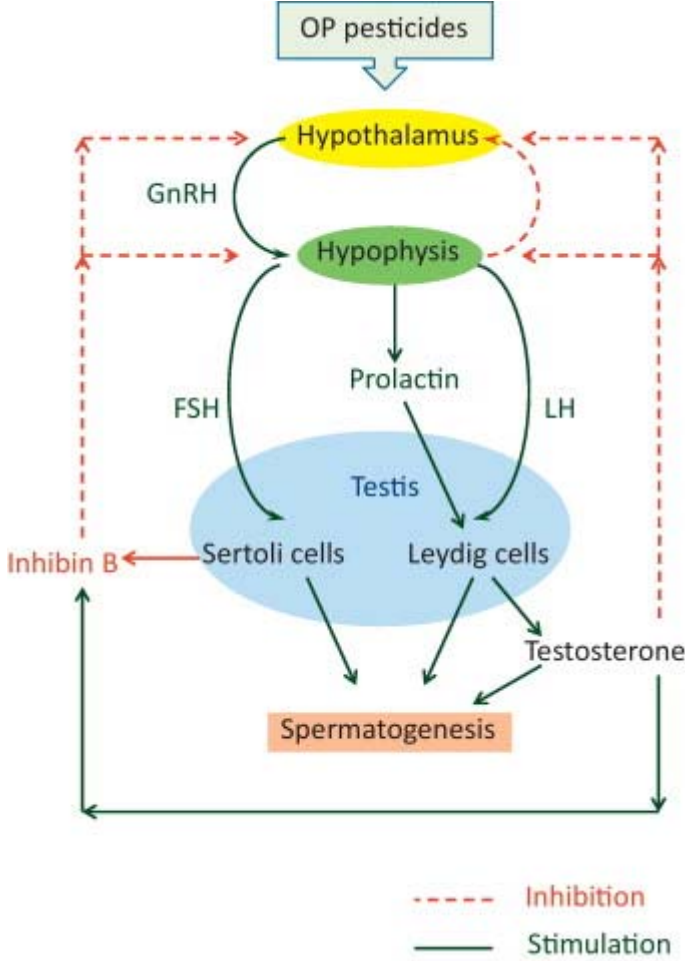
OP'lerin antiandrojen mekanizması açıkça testosteronla rekabet halinde androjen reseptörüne (AR) bağlanma veya agonist olarak östradiol reseptörüne (ER) bağlanma yeteneklerine dayanmaktadır. Ancak, başka mekanizmalar da söz konusudur. Yapılan çalışmalarda Diklorvos, pirimifos-metil, azinfos-metil ve fenitrotiyon gibi OP'lerin *in vitro* anti-androjenik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Andersen ve ark., 2002; Orton ve ark., 2011). İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda ise OP pestisitlerine maruz kalmanın erkek üreme hormonlarının dolaşımdaki seviyelerini değiştirdiğini ileri sürülmüştür (Recio ve ark., 2005; Meeker ve ark., 2006a; Yucra ve ark., 2006; Meeker ve ark., 2008; Blanco-Muñoz ve ark., 2010; Aguilar-Garduño ve ark., 2013; Melgarejo ve ark., 2015; Omoike ve ark., 2015; Panuwet ve ark., 2018), ancak sonuçları tutarsızdır. DAP veya klorpirifos metaboliti 3,5,6-trikloro-2-piridinolün (TCPy) idrar seviyeleri, tarım işçilerinde (Yucra ve ark., 2006; Aguilar-Garduño ve ark., 2013) ve mesleki olarak maruz kalmayan erkeklerde (Meeker ve ark., 2006b; Omoike ve ark., 2015) azalmış testosteron seviyeleri ile

ilişkilendirilmiştir; buna karşın diğer çalışmalarda OP maruziyeti ve erkek testosteron arasında pozitif veya sıfır ilişki bulunmuştur (Recio ve ark., 2005; Blanco-Muñoz ve ark., 2010; Melgarejo ve ark., 2015; Panuwet ve ark., 2018). Ayrıca, OP pestisid idrar biyobelirteçlerinin LH, FSH, prolaktin, inhibin B ve estradiol ile ilişkileri de çalışmalar arasında tutarsızlık göstermiştir. Bu çalışmalarda TCPy ve DETP düzeyi ile FSH, AMH ve prolaktindeki azalmalar arasında ilişkili bulunmuştur ve bunun muhtemelen nedeninin klorpirifos ve diazinon içeren DETP'nin ana bileşikleri tarafından hipofiz hormonu salgılanmasının engellenmesi olarak ifade edilmiştir. Ancak, diğer OP pestisitlerinde DETP'ye metabolize edilmesi sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmıştır. (Meeker ve ark., 2006a; Recio ve ark., 2005; Yucra ve ark., 2006; Meeker ve ark., 2008; Blanco-Muñoz ve ark., 2010; Aguilar-Garduño ve ark., 2013; Melgarejo ve ark., 2015). Venezuelalı çiftçi işçileri ve maruz kalmayan kontrol grubu arasında yapılan kesitsel bir çalışma sonuçları, OP pestisitlerine maruz kalmanın sperm konsantrasyonu, morfolojisi ve canlılığı ile negatif korelasyon gösterdiğini, dolaşımdaki testosteron, LH ve FSH seviyesini ise değiştirmedığını ortaya koymuştur (Miranda ve ark., 2013). Perulu pestisit püskürtücüler arasında yapılan başka bir kesitsel çalışmada, OP'ye maruz kalan işçilerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük ejakülat hacmi, sperm hareketliliği ve normal morfoloji ile serum LH ve testosteron seviyeleri gözlemlenmiştir (Yucra ve ark., 2006). Padungtod ve ark. (2000), Çinli pestisit fabrikası işçileri arasında OP pestisitlerine maruz kalmanın sperm konsantrasyonunda ve hareketliliğinde azalmaya yol açtığını belgelemiştir. Ayrıca Recio-vega ve ark. (2005), OP pestisitlerine maruz kalmanın ejakülat hacmini ve sperm sayısını önemli ölçüde azalttığını, ancak hareketliliği ve canlılığı azaltmadığını gözlemlemiştir. Hossain ve ark. (2010), OP pestisitlerine maruz kalmanın sperm konsantrasyonunu, hareketliliğini, canlılığını ve normal morfolojisini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

Ghafouri Khosrowshahi ve ark. (2019) ise OP pestisitlerinin sperm sayısını ve hareketliliğini önemli ölçüde azalttığını ancak serum testosteronunu artırdığını, boşalma hacminin, semen pH'ının ve normal sperm morfolojisinin önemli ölçüde etkilenmediğini bildirmişlerdir. Kamijima ve ark. (2004) OP pestisitleri kullanıcıları arasında serum testosteron seviyelerinde belirgin bir artış tespit etmişlerdir. Multigner ve ark. ise (2008), OP pestisitlerine maruz kalan muz plantasyonu işçilerinde ve maruz kalmayan meslektaşlarında sperm parametrelerinde ve serum erkek üreme hormonlarında herhangi bir önemli fark gözlemlenmemişlerdir, ancak muz plantasyonlarında yakalanan sıçanlarda kontrol sıçanlarına kıyasla önemli ölçüde azalmış testosteron seviyeleri tespit etmişlerdir. 766 erkek birey ile yapılan bir çalışmada (349'u OP pestisitlerine maruz kalmış ve 417'si maruz kalmamış kontrol) OP'e maruz kalan bireylerde maruz kalmayanlara kıyasla serum FSH, LH ve testosteron konsantrasyonları arasında fark bulunmamıştır. Ancak, maruz kalan bireylerde maruz kalmayanlara kıyasla sperm sayısı, sperm konsantrasyonu, progresif sperm hareketliliği, toplam sperm hareketliliği ve normal sperm morfolojisinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Dolayısıyla çalışmada OP pestisitlere maruz kalmanın muhtemelen testosterondan bağımsız bir mekanizma yoluyla sperm sayısını, konsantrasyonunu, toplam ve progresif hareketliliğini ve normal sperm morfolojisini azalttığı belirtilmiştir (Hamed ve ark., 2023). Toplam DAP düzeyleri, mevcut katılımcılardan daha yüksek idrar DETP düzeylerine sahip tarım işçilerinde artmış FSH ve prolaktin (Aguilar-Garduño ve ark., 2013) ve azalmış LH (Recio ve ark., 2005; Blanco-Muñoz ve ark., 2010) ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan İn vitro testlerde, OP oestisidler ile androjenik aktivite gözlenmezken, anti-androjenik aktivitesi tespit edilmiştir. Kojima ve ark. (2004), 19 OP'nin (fenitrothion, anilofos, EPN, prothiofos, parathion, metil parathion, tolclofos-metil, piperofos, etion, butamifos, fosalon, diklofenthion,

fenthion, siyanofos, leptofos, bromofo-etil, kinalfos, izofenfos ve MEP okson) hAR ile transfekte edilmiş CHO hücreleri kullanılarak yapılan bir raporlayıcı gen deneyinde Dihidrotestosteronun androjenik aktivitesi üzerinde inhibe edici etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir.



Şekil 1. OP'lerin Hipotalamus -hipofiz ekseninin üzerindeki etkisi

3.1.3. Tiroid Hormonuyla İlgili Endokrin Etkiler

Kolinesterazı inhibe eden pestisitler (OP ve karbamatlar) beyin nörotransmitter seviyelerini değiştirir ve bu da daha sonra tiroid fonksiyonunu etkiler. Bazı OP insektisitlerine veya metabolitlerine maruz kalma HPT eksenini

bozabilir (Meeker ve ark., 2006b). İlginç bir şekilde, kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilen Alzheimer hastalarında tiroid fonksiyonunda bir değişiklik gözlemlenmiştir (Kapaki ve ark., 2003), dolayısıyla bu ajanlar ile tiroid bozucu etkiler arasında nedensel bir bağlantı olduğunu düşünülmüştür.

OP insektisitlerden etil-paratıyon, malatıyon ve etil-bromofos in vivo Transtiretini (TTR) engellemiştir (Van den Berg ve ark., 1991). Transtiretin (TTR veya TBPA) , plazma ve beyin omurilik sıvısında bulunan ve tiroid hormonu tiroksin (T4) ve retinolü karaciğere taşıyan bir taşıyıcı proteindir (Liz ve ark., 2020).

OP pestisidlerin Tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. TSH düzeylerinin OP pestisit maruziyetiyle ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar arasında üçünde hipotiroidizmle tutarlı hormonal değişiklikler olduğunu ileri sürülmüştür (Zaidi ve ark., 2000; Meeker ve ark., 2006b; Lacasaña ve ark., 2010a). Ancak bu çalışmalardan biri OP pestisid maruziyetini idrar DAP metabolitlerinin analizi yoluyla değerlendirmiştir (Lacasaña ve ark., 2010a), bu çok sayıda OP pestisitine maruziyeti yansıtabilirken, bir başka çalışma hem OP hem de kalıcı OC pestisitlerine maruz kalan formülâtörlerle yürütülmüştür (Zaidi ve ark., 2000). Elde edilen sonuçlar şunları göstermiştir: erkek ergenlerin OP pestisitlerine maruz kalması üreme ve tiroid hormonu seviyelerinde değişikliklere yol açabilir ve bu değişikliklerden bazıları steroidogenez ve hipofiz hormonlarının salgılanmasının inhibisyonundan veya deiyodinyasyona müdahaleden kaynaklanabilir, diazinonun bir metaboliti olan 2-izopropil-6-metil-4-pirimidinol (IMPy) ve OP pestisitlerin spesifik olmayan metabolitleri olan dietiltiyofosfat (DETP) dehidroepiandrosteron sülfat ve testosteron seviyeleri üzerindeki etkisi, PON1 55MM genotipine sahip olmaları nedeniyle OP pestisitlere genetik olarak daha duyarlı olan ergenler arasında daha

yüksektir ve IMPy, klorpirifos ve klorpirifos-metilin bir metaboliti olan 3,5,6-trikloro-2-piridinol (TCPy) ve DETP'nin PON1 192QR/RR veya 55MM genotipi taşıyan ergenlerde tiroid hormonu seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğu gösterilmiştir. DETP ile TSH arasındaki pozitif ilişki, mesleki ve mesleki olmayan yollarla maruz kalan erkeklerde daha önce yapılan gözlemlerle tutarlıdır ve OP pestisid maruziyetinin hipotiroidizmle uyumlu hormonal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir (Meeker ve ark., 2006b; Toft ve ark., 2006; Lacasaña ve ark., 2010a). Deiyodinasyonun uyarılması en olası mekanizmadır, çünkü DETP ile ilişkili gözlenen TT3 artışıyla uyumludur. Lacasaña ve ark. (2010b), Meksika çiçekçilik işçilerinde organofosfatlı bileşiklere maruz kalma ile serum tiroid hormonları seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada serumdaki hem TSH hem de T4 hormonlarında artışın idrar içindeki toplam dimetilfosfat düzeylerinde (ΣDMP) artışla ve idrar içindeki ΣDMP düzeylerinde artışla toplam T3 serum düzeylerinde azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Yapılan başka çalışmalarda OP pestisid maruziyeti ile erkek tarım işçileri (Toft ve ark., 2006; Lacasana ve ark., 2010) ve genel popülasyondaki yetişkinler (Meeker ve ark., 2006b; Fortenberry ve ark., 2012; Jain, 2017) arasında serum TSH ve tiroid hormonu seviyelerindeki değişiklikler arasında ilişki bulunmuştur. Mesleki çalışmaların sonuçları, OP pestisitlerine maruz kalmanın hipotiroid benzeri etkilere, yani T4 ve/veya T3 seviyelerinde azalma, artış veya değişiklik olmaksızın TSH'da artışa neden olduğu göstermiştir (Campos ve Freire, 2016). Endonezya'daki çocuklar üzerinde yürütülen küçük bir kesitsel çalışmada (n=66) idrar örneklerini analiz edilmiş ve potansiyel olarak 28 OP pestisidin bozulmasından kaynaklanan altı farklı metabolit (DAP), sabah spot idrar örneklerinde ölçülmüştür. DAP pozitif çıkan çocuklarda ortalama TSH seviyesinin, DAP seviyeleri tespit edilemeyen

çocuklara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Suhartono ve ark., 2018). OP bileşiklerinin hipotiroid benzeri etkisinin altında yatan olası mekanizmalar şunlardır: tiroid bezi tarafından T4 üretimi/salgılanmasının değişmesi, tiroid hormonlarının hepatik metabolizmasında rol oynayan enzimler olan üridin difosfo-glukuronoziltransferaz ve sülfotransferazın indüksiyonu ve T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünün uyarılmasıdır (Ghisari ve Bonefeld-Jorgensen, 2005; Jeong ve ark., 2006; De Angelis ve ark., 2009). Önerilen bir diğer mekanizma ise hipotalamusta nikotin reseptörlerinin (kolinerjik) varlığıdır. OP zehirlenmesinden sonra, bu reseptörler uyarılır, bu da somatostatin salgılanmasını uyarır, tirotropin salgılatıcı hormon ve TSH salgısını baskılar (Smallridge ve ark., 1991).

OP pestisidlerin kadınlarda TSH düzeyleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalarından Çin'de yürütülen bir çalışmada (n=325), hamile kadınların idrarındaki DAP düzeylerinin FT4 konsantrasyonu ile pozitif ve TSH düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2017). Kapsamlı bir prospektif sağlık çalışmasında ise tarımla uğraşan kadınlar izlenmiş ve OP pestisidlere maruz kalmanın meme, tiroid, yumurtalık ve lenfoma (Lerro ve ark., 2015) dahil olmak üzere çeşitli hormonal olarak ilişkili kanserlerin gelişimi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Hayvan çalışmaları OP pestisitlerin hipotalamusu ve hipofizi de etkileyerek tiroid bozulmasına neden olabileceğini göstermiştir (Campos ve Freire, 2016; Leemans ve ark., 2019), ancak bulgular kesin değildir. Yetişkin hayvanlarda yapılan bazı çalışmalar, dimetoat veya malatasyon maruziyetinden sonra artmış (Maiti ve Kar, 1997) veya azalmış (Yadav ve Singh, 1987) serum toplam tiroksin (TT4) konsantrasyonu bildirilirken, klorpirifos metil, malatasyon veya monokrotofos TT4 konsantrasyonlarını etkilememiştir (Sinha ve ark.,

1992; Jeong ve ark., 2006; Zhang ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2014). Serum TSH konsantrasyonlarının monokrotofos maruziyetinden sonra daha düşük olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2014), ancak dimetoat veya klorpirifos metil maruziyetinden sonra farklılık göstermediği bildirilmiştir (Maiti ve Kar, 1997; Jeong ve ark., 2006). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, proklorazın maruz kalan sıçanların serumunda tiroksin (T4) ve TSH konsantrasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Vinggaard ve ark., 2002).

3.2. Bazı Organik Fosforlu İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

3.2.1. Fenthionun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Fenthion (*O,O*-dimetil-*O*-(4-metilmerkapt)-3-metilfeniltio-fosfat, $C_{10}H_{15}O_3PS_2$) geniş spektrumlu bir organofosforlu insektisittir (Çınkılıoğlu, 2007). Fenthion, 1960 yılında üretime sunulmuş olup ülkemizde 1966 yılından beri üretilmekte ve kullanılmaktadır. Fenthion'dan bahçe ve tarlalarda zararlı böcekleri öldürmek amacıyla yararlanılır. Ayrıca sığır, domuz ve evcil hayvanlarda kene, bit ve pire gibi dış parazitlere karşı deriye uygulanarak kullanılmaktadır. Süs balığı üretilen havuzlarda zararlı sineklerin larvalarını öldürmek için sulu çözeltileri kullanılır. Etkili bir avisid olan fenthion tarımsal faaliyetlere zararlı olduğu kabul edilen bazı kuşlara karşı geçmişte kullanılmıştır (Wexler, 2005). Ekim 2014'te fenthion kullanımı yasaklanmıştır (Anonim, 2024).

Fenthionun endokrin sistem üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda; fenthion ve oksitlenmiş ürünleri, fenthion sülfoksit ve fenthion sülfon, MCF-7 hücrelerinde östrojenik veya antiöstrojenik aktivite göstermiştir (Kitamura ve ark ., 2003a). Aslında, fenthion fenthion sülfoksit'e metabolik dönüşümden sonra antiandrojenik aktivitesini kaybetmektedir. Ancak, Sohoni ve ark. (2001), fenitrothionun (3 gün boyunca 15 mg/kg/gün) olgunlaşmamış fare

uterotrofik deneyinde östrojenik aktiviteye sahip olmadığını bildirmiştir.

Balıklarda vitellogenin (balıklarda östrojenlerin bir biyobelirteci) deneyi de negatif sonuç vermiştir. Fenthion'un östrojenik aktivitesi olmadığı, fenthion veya oksidasyon ürünleri olan fenthion sülfoksit ve fenthion sülfon (3 mg/litre) içeren suda 5 gün boyunca tutulan erkek veya dişi japon balıklarının (*Carassius auratus*) kanındaki vitellogenin düzeylerinin artmadığı bulgusuna dayanmaktadır (Kitamura ve ark., 1999).

Literatürde organofosforlu pestisitlerden olan O -etil O -4 -nitrofenil fenilfosfonotiyoatın (EPN) ve fenitrothionun yanı sıra fenthionun da antiandrojenik olduğu bildirilmektedir. Fenthion, NIH3T3 (fare embriyonik fibroblast hücreleri) hücreleri kullanılarak yapılan bir deneyde dihidrotestosteronun (DHT) androjenik aktivitesine karşı antiandrojenik aktivite göstermiştir (Kitamura ve ark., 2003a). Antiandrojenik aktiviteye ilişkin olarak, fenthion, hadım edilmiş erkek sıçanlar (Kitamura ve ark., 2003b) kullanılarak yapılan Hershberger deneyinde (Hershberger ve ark., 1953) in vivo olarak pozitif tespit edilmiştir. Fenthion (25–50 mg/kg/gün) 7 gün boyunca testosteron propionat (0,5 mg/kg/gün) ile birlikte deri altına uygulandığında, testosteronun prostat ve seminal vezikül ağırlıkları üzerindeki etkisi önemli ölçüde baskılamıştır (Kitamura ve ark., 2003b). Ayrıca, fenthionun androjene bağlı cinsel farklılaşma üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştırmak için, rahim içi maruziyetin etkileri sıçanlarda daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Gebe Sprague-Dawley sıçanlarına gebelik günlerinin 12'sinden 21'ine kadar gavaj yoluyla fenitrothion uygulanmıştır. 25 mg/kg/gün dozunda maternal olarak fenitrothiona maruz kalan erkek yavrularda, doğum sonrası gün (PND) 1'de anogenital mesafede bir azalma görülmüştür, ancak etki geçici olmuş ve PND 100'de erkek organ gelişiminde herhangi bir anormallik kaydedilmemiştir (Turner ve ark., 2002).

3.2.2. Fenitrothionun (sumithrin) Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Fenitrothion [O , O -dimetil O -(3-metil-4-nitrofenil) fosforotiyoat], meyve, sebze, pirinç ve tahıllardaki zararlıların popülasyon kontrolü için kullanılan bir böcek ilacıdır. Yüksek verimliliği ve düşük maliyeti nedeniyle, Fenitrothion çeşitli tarım alanlarında geniş bir uygulama alanı bulmuştur (Durdic ve ark., 2024). Yapılan bazı çalışmalar fenitrotiyonu bir androjen reseptör antagonisti olarak tanımlamıştır (Curtis, 2001). Bu etki hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır. Fenitrothion, dihidrotestosteron bağımlı insan androjen reseptör aktivasyonunu rekabetçi bir şekilde inhibe etmiştir ve fenitrothionun gücü, iyi bilinen çevresel antiandrojenler olan p,p' - DDE ve linuron'dan yaklaşık 8 ila 35 kat daha yüksek ve farmasötik bir antiandrojen olan flutamidin yaklaşık %50'si kadar olduğu tespit edilmiştir (Maness ve ark., 1998; McIntyre ve ark., 2000). İn vitro olarak fenitrothionun test edilen OP'ler arasında en yüksek antiandrojenik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Kitamura ve ark., 2003b; Kojima ve ark., 2004). Fenitrothionun in vitro önemli antiandrojenik aktivitesi, antiandrojenik özelliklere ilişkin in vivo bulgularını desteklemektedir. Buna karşılık, yapılan Hershberger deneylerinde fenitrothionun antiandrojenik aktivitesi üzerinde hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (Ashby ve Lefevre, 2000; Sunami ve ark., 2000; Sohoni ve ark., 2001; Tamura ve ark., 2001). Hershberger biyolojik testi, in vivo kısa süreli bir tarama testidir. Bir kimyasalın androjen agonistleri, antagonistleri veya 5 α -redüktaz inhibitörleriyle tutarlı biyolojik aktiviteler ortaya çıkarma yeteneğini değerlendirir. Mevcut biyolojik test, kastre-peripubertal erkek sıçandaki beş androjene bağlı dokunun ağırlığındaki değişikliklere dayanmaktadır: ventral prostat, seminal vezikül (artı sıvılar ve pıhtılaşma bezleri), levator ani-bulbocavernosus kası, eşleştirilmiş Cowper bezleri ve glans penis. Bir test maddesinin androjenik veya antiandrojenik etkiye sahip olup olmadığını belirlemek için, test maddesinin iki - sırasıyla üç - doz grubu, artı

pozitif ve taşıyıcı (negatif) kontroller normalde yeterlidir. Test maddesi, 10 ardışık gün boyunca her gün gavaj veya deri altı enjeksiyonla uygulanır. Antiandrojenleri test etmek için, test maddesi bir referans androjen agonisti ile birlikte uygulanır. Her tedavi edilen ve kontrol grubunda en az 6 hayvan bulunmalıdır. Hayvanlar, test maddesinin son uygulanmasından yaklaşık 24 saat sonra otopsi edilir. Dokular çıkarılır ve taze ağırlıkları belirlenir. Beş dokudan ikisinin ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (androjenik) veya azalma (antiandrojenik) bu testte pozitif bir yanıt olduğunu gösterir (Hershberger, 1953). Fenitrothionun antiandrojenik aktivitesi, kastre edilmiş erkek sıçanlar kullanılarak yapılan Hershberger deneyinde tespit edilmiştir (Tamura ve ark., 2001). Fenitrothion, testosteron propionat (50 mg/gün, sc) ile birlikte 7 gün boyunca günde 15–30 mg/kg gavaj yoluyla uygulandığında, ventral prostat, seminal vezikül ve levator ani ile bulbokavernöz kasların doku ağırlıkları, mısır yağı dozlu kastre edilmiş erkek sıçanlara kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Çalışma, fenitrothionun aktivitesinin, farmasötik antiandrojen flutamidin aktivitesine kıyasla güç açısından karşılaştırılabilir olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, hadım edilmiş erkek sıçanlar kullanılarak yapılan Hershberger testlerinde fenitrothionun antiandrojenik aktivite göstermediğini belirtilmiştir (Sunami ve ark., 2000; Sohoni ve ark., 2001). Ayrıca Ashby ve Lefevre (2000), Hershberger deneyine bir alternatif olan peripubertal erkek sıçan deneyinde fenitrothionun antiandrojenik aktivitesi için negatif sonuç bildirmiştir.

Laboratuvar hayvanları ile yapılan deneyde yüksek dozlarda fenitrothion uygulamasının (3 gün boyunca 55 mg/kg) sitokrom b5 veya NADPH- sitokrom c redüktazı etkilemeden testis sitokrom P450'sini azalttığı bildirilmiştir (Clos ve ark., 1994). Bu dozda serum testosteron seviyelerinde de bir azalma tespit edilmiştir.

3.2.3. Parathionun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Parathionlar (metil ve etil), özellikle pamuk, soya fasulyesi, mısır, buğday, yonca, sebzeler, meyve ağaçları ve evsel faaliyetlerde yaygın olarak kullanılan ve farklı tehlikelere yol açan bir grup oldukça toksik bileşiklerdir. Metil paration, $C_8H_{10}NO_5PS$, metafos olarak da bilinir, esas olarak uçak veya yer püskürtme ekipmanı kullanılarak püskürtme yoluyla çevreye salınan geniş spektrumlu bir tarımsal böcek ilacı ve akarısittir. Etil paration, $C_{10}H_{14}NO_5PS$, tiyofos olarak da bilinir, yeraltı suyu kirliliği için çok az veya hiç potansiyele sahip değildir (Tabassum ve ark., 2014).

Parathionun, sıçanlarda erkek yardımcı organlarındaki androjen metabolizmasını ve alımını etkileme yeteneği 1960'larda ve 1970'lerde tanımlanmıştır (Kupfer, 1967; Thomas ve Schein, 1974; Schein ve Thomas, 1976). Parathionun oral yoldan uygulanması (1,3–5,2 mg/kg/gün), farelerde testosteron metabolizmasında önemli değişikliklere neden olmuştur. Parathionun, memelilerde doğum öncesi toksisitesiyle ilişkili olabilecek fare spermatogenezini engellediği bildirilmiştir. Fare testislerinin organ kültürü çalışması, parationun normal testis farklılaşmasını doğrudan baskıladığını ortaya koymuştur (Rojas ve ark., 1998). Bu pestisit tarafından spermatogonia'daki apoptozda bir artış da bildirilmiştir (Bustos-Obregon ve ark., 2001). Parathion'a maruz bırakılan genç ve yetişkin farelerde, spermatogonial proliferasyon sırasında spermatidlerin apoptozunun arttığı gözlemlenmiştir (Masoud ve ark., 2003). Parathionun, sıçan ventral prostatında dihidrotestosteronun (DHT) AR'ye bağlanmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (Kojima ve ark., 2004). Metil parationun antiandrojenik aktivitesi de bir ön çalışmada tespit edilmiştir. Fang ve ark. (2003) metil paration, paration ve trifenil fosfatın AR'ye karşı karşılaştırmalı bir bağlanma deneyinde pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Bu pestisitlerin hidrofobik etkileşimlerinin AR bağlanması için önemli olduğunu ileri sürmüştür.

Parathion, meme MCF-7 ve endometrial (Ishikawa) kanser hücrelerinde östrojen veya progesterona duyarlı haberci genleri, progesterona duyarlı bir genin zayıf aktivasyonu dışında aktive etmemiş olmasına rağmen, E2 veya progesteron kaynaklı aktiviteyi azaltmıştır (Klotz ve ark., 1997).

3.2.4. Kinalfos'un Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Olgunlaşmamış ve yumurtalıkları alınmış olgun sıçanlarda 3 gün boyunca 1 mg/kg/gün kinalfos uygulaması vajinal boynuzlaşmada östrojen benzeri etki göstermiş ve uterus ıslak ağırlığını artırmıştır (Clark ve ark., 1980), ancak kinalfos'un bu aktivitesi aldrininkinden daha zayıf olduğu belirtilmiştir (Chatterjee ve ark., 1992).

Kinalfos'un sıçanlarda testis ve erkek aksesuar bezleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (Ray ve ark., 1991 , 1992). Wistar sıçanlarına bu bileşik 26 gün boyunca günde 0,25 mg/kg (ip) verildiğinde, testisteki germ hücrelerinde yoğun dejenerasyon, sperm sayısında azalma ve plazma FSH seviyesinde azalmanın belirgin olduğu bildirilmiştir (Ray ve ark., 1992). İnsan koryonik gonadotropinin uygulanması bu toksikolojik etkileri kısmen önlediğinden, kinalfos muhtemelen gonadotropin salınımını baskılamak için hipotalamus-hipofiz ekseninde etki ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, kinalfosun yüksek dozda uygulanması sıçanlarda endokrin sistemi farklı şekilde etkileyebilir. Sıçanlara 15 gün boyunca günde 7-14 mg/kg'lık kinalfos'un subletal dozlarla tedavisi, serum LH/FSH ve testosteron seviyelerinde artışa, testis ağırlığında azalmaya ve spermatogenezin ciddi şekilde bozulmasına neden olmuştur (Sarkar ve ark., 2000).

3.2.5. Klorpirifos'un Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Avrupa Birliği'nde (AB), klorpirifos uzun yıllar boyunca çok sayıda üründe böcekleri kontrol etmek için yaygın olarak kullanılmıştır, ancak ticarileştirilmesi ve kullanımı 31 Ocak 2020'de yasaklanmıştır (European

Union, 2020). 2018'de İspanyol kontrol programından elde edilen gıdalardaki pestisit kalıntılarına ilişkin verilere göre meyve, sebze, baharat, tahıllar, et, fasulye, tohumlar ve işlenmiş gıdalarda yaygın olarak klorpirifos bulunduğunu bildirmiştir (AESAN, 2018). Klorpirifos bir nörotoksindir ve düşük konsantrasyonlara maruz kalınması sıçanlarda beyin gelişimini etkilemiştir (Johnson ve ark., 1998; Roy ve ark., 1998). Hem insan hem de hayvan modellerinde klorpirifosun tiroid ve adrenal bez homeostazını bozduğu (John ve Shaike, 2015; Chebab ve ark., 2017) ve seks hormonları üzerindeki inhibe edici etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Peiris ve Dhanushka, 2017; Adedara ve ark., 2018). Klorpirifosun testosteron metabolizmasına müdahale ederek potansiyel olarak hormonal dengesizliğe yol açabileceği bildirilmiştir (Usmani ve ark., 2003). Ayrıca Klorpirifosun östrojenik aktiviteye sahip olduğu (Andersen ve ark., 2002; Orton ve ark., 2011) ve karaciğerde estradiol , estron ve testosteronu metabolize eden ana P450 enzimleri olan CYP1A2 ve CYP3A4'ü güçlü bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir (Usmani ve ark., 2003 , Usmani ve ark., 2006). Yapılan hayvan çalışmalarında, klorpirifos veya klorpirifos-metil maruziyetinden sonra serum E2 seviyelerinde bir düşüş olduğu gösterilmiş (Jeong ve ark., 2006; Manjunatha ve Philip, 2016; Ventura ve ark., 2016) ve bu çalışmaların birinde klorpirifosun östrojen reseptörü (ER) aktivitesinin eş-baskılayıcılarının ifadesini azalttığı ve bunun daha düşük E2 seviyelerine yol açtığı tespit edilmiştir (Ventura ve ark., 2016). OP pestisidler ile ilgili yapılan bir çalışmada, TCPy (Klorpirofos metaboliti) ile E2 arasındaki ters bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin olası mekanizması olarak TCPy, klorpirifos veya klorpirifos-metil tarafından aromatisasyonun Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve androjenler gibi steroid öncüllerini E2'ye dönüştüren sürecin engellenmesi olabileceği belirtilmiştir. Erkeklerde, dolaşımdaki E2 ve testosteronun yaklaşık yarısı Dehidroepiandrosteronun (DHEA) periferik dönüşümü ile üretilir. Dolayısıyla, DHEA'nın testosteroon dönüşümünden

sorumlu olan aromatazin veya testosteronun E2'ye dönüşümünden sorumlu olan 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın (3 β -HSD) inhibisyonu, E2'nin azalmasına ve DHEAS seviyelerinin artmasına yol açabilir. çünkü klorpirifosun in vitro aromataz, 3 β -HSD ve 17 β -HSD dahil olmak üzere önemli steroidojenik enzimlerin ekspresyonunu azaltarak anti-androjenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Viswanath ve ark., 2010).

İn vitro çalışmalarda klorpirofos ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Klorpirifos-metil, olgunlaşmamış sıçan uterotrofik deneyinde 20 gün boyunca 250 mg/kg/gün dozunda verildiğinde non-estrojenik etki göstermiştir (Kang ve ark., 2004). Klorpirifos-metil in vitro deneylerde östrojen ve androjen reseptörlerine karşı zayıf veya hiç afinite göstermese de (Jeong ve ark., 2001), sıçanlar üzerinde yapılan Hershberger testinde 10 gün boyunca günde 50 mg/kg gavaj yoluyla verildiğinde antiandrojenik aktivite göstermiştir (Kang ve ark., 2004). Klorpirifos-metilin, insan steroid hormon reseptörleri ve steroid hormon tepki elemanları ifade eden maya transformantlarında östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerine karşı zayıf bir afiniteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Jeong ve ark., 2001).

Klorpirifos, hipotalamik bir hücre hattı olan GT1-7'de gonadotropin salgılatıcı hormonun gen ekspresyonunu indüklemiştir ve bu da hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür (Gore, 2002; Kojima ve ark., 2004). Ayrıca, sıçan çalışmaları klorpirifosun hipofiz bezinde oksidatif strese neden olduğunu, LH ve FSH salgılanmasını engellediğini göstermiştir (Joshi ve ark., 2007).

Klorpirifosun tiroid bezini bozma ve hipotiroidizmi tetikleme potansiyeli birkaç deneysel çalışmada gösterilmiştir (Ghisari ve Bonefeld-Jorgensen, 2005, Jeong ve ark., 2006; De Angelis ve ark., 2009). Klorpirifos, tiroid bezinin T4 üretimini veya salgılanmasını değiştirerek, TH hepatik

metabolizmasını artırarak ve üridin difosfat-glukuronozil-transferaz (UDPGT) ve sülfotransferaz (SULT) enzimlerini indükleyerek anti-tiroid etkiyi tetikleyebilir. Sıçanlarda, klorpirifos maruziyetine yanıt olarak T4'te azalma gözlemlenmiştir (Ghisari ve Bonefeld-Jorgensen, 2005). Klorpirifos metile uzun süreli maruziyet ise hipotiroidizme (azalmış T4 ve artmış TSH) neden olmuştur (Jeongve ark., 2006). Haftada üç kez 43 gün boyunca sırasıyla 12,5 ve 0,2 mg/kg dozlarında Klorpirifos ve dimetoat uygulanan koyunlarda serum T4 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, gebelik ve doğum sonrası klorpirifosa maruz kalma, annelerde ve F1 farelerinde serum T4'ün azalmasına neden olmuştur (De Angelis ve ark., 2009). Klorpirifosa doğum öncesi maruz kalmanın sıçanlarda beyin T4 seviyelerinde küçük ve anlamlı bir azalmaya yol açtığı, bunun gelişmekte olan beyinde tiroid hormonlarını (TH) bozma potansiyeli olduğunu düşündürmüştür. Slotkin ve ark., (2013) İn vivo olarak farelere beyin asetilkolesterinazının inhibisyonu için gereken konsantrasyonun altındaki dozlarda 3 günlük bir klorpirifos uygulamasının, annelerde hipotiroidizme yol açan histolojik ve histomorfometrik tiroid etkilerine neden olabileceği bildirmiştir. F1'de, doğum öncesi (3 gün) ve doğum sonrası (ek 3 gün) dönemlerde maruz kalındığında, erkeklerde serum T4 seviyelerinde uzun vadeli azalmalar doğumdan 150 gün sonra ölçülmüştür (De Angelis ve ark., 2009). Ayrıca klorpirifos, tiroid hormonuna bağlı bir süreç yoluyla cerrah balığının (*Acanthurus triostegus*) olgunlaşmasına müdahale etmiş ve TH seviyelerini inhibe ederek metamorfozu bozmuştur (Holzer ve ark., 2017). Başka bir çalışmada, klorpirifosun TH bozucu GH3 hücre çoğalma testi (T-ekranı) kullanarak araştırılmış ve klorpirifosun GH3 hücre çoğalmasının TH benzeri uyarılmasını sağlayabildiğini göstermiştir (Ghisari ve Bonefeld-Jorgensen, 2005). Klorpirifosun ayrıca koyunlarda tiroid sistemini etkileyerek kan tiroksin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (Rawlings ve ark., 1998). OP maruziyetinin tiroid hormon

seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada düşük seviyelerde TCPy (Klorpirifos metaboliti) ile FT4 arasındaki pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerine göre 12-18 yaşlarındaki erkeklerde TCPy ve TT4 arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Fortenberry ve ark., 2012). TCPy'nin yükselmiş FT4 ile ilgili düşündürücü ilişkilerinin altında yatan olası mekanizmanın, klorpirifos'un T4'ü aktif T3'e dönüştürmede rol oynayan tip II 5'-deiyodinaz gibi tiroid dışı enzimleri inhibe etmesi olabileceğini ifade etmişlerdir. Deiyodinasyonun inhibisyonu serum T4 seviyelerini artırabilir. Ancak başka bir çalışmada yetişkin erkeklerde TCPy ve FT4 arasında ters bir ilişki olduğunu ifade edilmiştir. Buna karşılık, klorpirifosun bir metaboliti olan 5,6-trikloro-2-piridinolün (TCPy) daha yüksek idrar seviyeleri, kısırlık kliniğine giden erkeklerde daha düşük FT4 ve daha yüksek TSH konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Meeker ve ark., 2006b). Ayrıca, genel popülasyondaki erkeklerde daha yüksek idrar TCPy seviyeleri daha düşük FT4 ve TSH ile ilişkilendirilmiştir, oysa TCPy seviyeleri yalnızca 60 yaş üstü kadınlarda daha yüksek TSH ile ilişkilendirilmiştir (Fortenberry ve ark., 2012).

3.2.6. Malatyon'un Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Malatyon renksiz-hafif sarı renkte, suda çok az; asetonitril, diklorometan gibi organik çözücülerde serbestçe çözünen, yüksek ısıda parçalanmış bir maddedir (Şanlı, 2002) Malatyon balıklar için nispeten yüksek bir toksisite gösterir. Malathion tiroid aktivitesini bozabilir. *In vitro* deneyler sırasında malathion, tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesini uyarmış, T3 seviyelerini artırmış, T4'ü azaltmış ve T4'ün *in vitro* T3'e ekstratiroidal dönüşümünü uyarmıştır (Yadav ve Singh, 1987), buna karşın *in vivo* deneylerde dolaşımdaki T4 seviyesini değiştirmeden T3 ve T3/T4 oranını azaltmıştır (Sinha ve ark., 1992). Genç yetişkin sıçanlarda, 21 gün boyunca günde 60 µg/sıçan

malathion uygulanması serum T3 ve T4 düzeylerinde düşüşe ve tiroid uyarıcı hormon düzeylerinde artışa neden olmuştur (Akhtar ve ark., 1996). Kurbağa yavrularında malathion gelişimi etkiler. 1 mg/litre malathion içeren suda kurbağa yavrularında önemli bir büyüme gecikmesi gözlenmiş ve bunun tiroid fonksiyonunda bir azalmadan kaynaklandığı belirtilmiştir (Fordham ve ark., 2001). Tatlı su yayın balığında (*Clarias batrachus*), malathion serum T3 düzeyini düşürmüştü, ancak faringeal tiroide T4 sentezini hızlandırmış ve T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümü engellemiştir (Sinha ve ark., 1992). Malathion, Japon bildiricini transtiretininin ve tiroid reseptörünün rekombinantının kullanıldığı bir çalışmada T3'ün transtiretin'e bağlanmasını inhibe etmiş, ancak tiroid hormonu reseptörü β 'nin ligand bağlama alanına bağlanmamıştır (Ishihara ve ark., 2003). Transtiretin için bu afinite, malathionun *in vivo* serum tiroid hormonu seviyeleri üzerindeki etkisini açıklayabileceği belirtilmiştir. Qiu ve ark. (125), malathionun TH biyosentezi üzerindeki etkilerini araştırmak için FRTL-5 hücrelerini kullanmış ve TSH reseptör ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir.

3.2.7. Diazinon'un Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Triazofos (O,O-dietil-O-(1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il, TAP) geniş spektrumlu bir insektisit, nematisit ve akarisit ve Asya'da yaygın olarak kullanılan bir OP pestisittir (Duan ve ark., 2016). Yüksek toksisitesi ve uzun yarı ömrü nedeniyle Avrupa Birliği tarafından tarımda TAP'ın ilk yasaklanmasından bu yana giderek daha fazla ülke aşırı kalıntı bırakması ve diyet risk oluşturmaları nedeniyle sebzeler ve meyveler gibi farklı ürünlerde TAP kullanımını yasaklamaya başlamıştır (Wang ve ark., 2020). Ancak, gıdalarda hala yaygın olarak tespit edilmekte ve genellikle belirlenen düzeyi maksimum kalıntı limitlerini aşmaktadır (Carazo-Rojas ve ark., 2018; Li ve

ark., 2018). Zhang ve ark. (2011), elma, lahana, pirinç ve buğdaydaki TAP kalıntılarının akut alım riskinin Çin'de kabul edilemez bir aralığa ulaştığını bildirmiştir. Bu nedenle, gıda zincirleri aracılığıyla insanlara TAP'a maruz kalma riski hala yüksektir (Li ve ark., 2018 ; Liu ve ark., 2018).

TAP'ın toksisitesi yaygın olarak incelenmiştir. Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin geri dönüşümsüz inhibisyonunun yanı sıra (JMPR, 2002), TAP karaciğer, böbrek, beyin ve yumurtalık gibi organlarda oksidatif strese neden olarak sıçanlarda histopatolojik yaralanmalara yol açabilir (Jain ve ark., 2011; Jain ve ark., 2013; Sharma ve Sangha, 2014; Sharma ve Sangha, 2018). TAP'nin ayrıca gebe dişi sıçanların doğurganlığını ve üreme performansını etkilediği ve yavruların gelişim sürecini (Sharma ve ark., 2015), özellikle erkek yavrularda testislerin gelişimini ve işlevlerini (Bhanot ve Sangha, 2019) değiştirdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TAP'nin üreme sistemi üzerinde endokrin bozucu etkileri olabileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçanları 24 hafta boyunca 0,164 ve 1,64 mg/kg vücut ağırlığı dozunda (LD50'nin 1/500'ü ve 1/50'si) TAP'a maruz bırakılmış ve serum hormon içerikleri ölçülmüştür. TAP maruziyeti, sıçanlarda adrenokortikotropik hormon, kortikosteron ve epinefrin serum içeriklerini önemli ölçüde azaltmış, bu da insülin tolerans testi sırasında glikoz homeostazında gecikmeye ve toplam kolesterol , trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein serum içeriklerinde azalmaya yol açmıştır. Moleküler çalışma sonuçları, TAP'ın sıçan karaciğerinde 11 β - hidroksisteroid dehidrogenaz 1 ve PEPCK1 ekspresyonunun azalmasına neden olan bir glukokortikoid reseptör antagonisti olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışma, TAP'ın özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal sisteminde potansiyel bir endokrin bozucu olduğunu ve glukokortikoid reseptörünü etkileyerek metabolizmayı bozabileceğini ortaya koymuştur (Yang ve ark., 2019). TAP'ın tiroid üzerindeki etkileri yalnızca zebra balığı embriyolarında tiroid

hormonlarının mRNA düzeyini ölçerek incelenmiştir (Wu ve ark., 2018) ve memeli modellerde kanıt bulunmamaktadır.

3.2.8. Triazofosun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Triazofos (O,O-dietil-O-(1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il, TAP) geniş spektrumlu bir insektisit, nematodisit ve akarisit ve Asya'da yaygın olarak kullanılan bir OP'tir (Duan ve ark., 2016). Yüksek toksisitesi ve uzun yarı ömrü nedeniyle Avrupa Birliği tarafından tarımda TAP'ın ilk yasaklanmasından bu yana giderek daha fazla ülke aşırı kalıntı bırakması ve diyet risk oluşturması nedeniyle sebzeler ve meyveler gibi farklı ürünlerde TAP kullanımını yasaklamaya başlamıştır (Wang ve ark., 2020). Ancak, gıdalarda hala yaygın olarak tespit edilmekte ve genellikle belirlenen düzeyi maksimum kalıntı limitlerini aşmaktadır (Carazo-Rojas ve ark., 2018; Li ve ark., 2018). Zhang ve ark. (2011), elma, lahana, pirinç ve buğdaydaki TAP kalıntılarının akut alım riskinin Çin'de kabul edilemez bir aralığa ulaştığını bildirmiştir. Bu nedenle, gıda zincirleri aracılığıyla insanlara TAP'a maruz kalma riski hala yüksektir (Li ve ark., 2018 ; Liu ve ark., 2018).

TAP'ın toksisitesi yaygın olarak incelenmiştir. Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin geri dönüşümsüz inhibisyonunun yanı sıra (JMPR, 2002), TAP karaciğer, böbrek, beyin ve yumurtalık gibi organlarda oksidatif strese neden olarak sıçanlarda histopatolojik yaralanmalara yol açabilir (Jain ve ark., 2011; Jain ve ark., 2013; Sharma ve Sangha, 2014; Sharma ve Sangha, 2018). Son zamanlarda, birçok çalışma pestisitlerin endokrin bozucu etkisini, özellikle hipotalamus-hipofiz-tiroid ve hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini bildirmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla OP'ler ve kısırılık arasındaki ilişkinin ortaya konulması nedeniyle (Mehrpour ve ark., 2014; Melgarejo ve ark., 2015; Cremonese ve ark., 2017; Chiu ve ark., 2018; Hu ve ark., 2018), araştırmacılar OP'lerin üreme sistemi üzerindeki toksisitesini değerlendirmeye

başlamışlardır. TAP'nin ayrıca gebe dişi sıçanların doğurganlığını ve üreme performansını etkilediği ve yavruların gelişim sürecini (Sharma ve ark., 2015), özellikle erkek yavrularda testislerin gelişimini ve işlevlerini (Bhanot ve Sangha, 2019) değiştirdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TAP'nin üreme sistemi üzerinde endokrin bozucu etkileri olabileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçanları 24 hafta boyunca 0,164 ve 1,64 mg/kg vücut ağırlığı dozunda (LD50'nin 1/500'ü ve 1/50'si) TAP'a maruz bırakılmış ve serum hormon içerikleri ölçülmüştür. TAP maruziyeti, sıçanlarda adrenokortikotropik hormon, kortikosteron ve epinefrin serum içeriklerini önemli ölçüde azaltmış, bu da insülin tolerans testi sırasında glikoz homeostazında gecikmeye ve toplam kolesterol , trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein serum içeriklerinde azalmaya yol açmıştır. Moleküler yerleştirme sonuçları, TAP'ın sıçan karaciğerinde önemli ölçüde azalan ve 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 1 ve PEPCCK1 ekspresyonunun azalmasına neden olan bir glukokortikoid reseptör antagonisti olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışma, TAP'ın özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal sisteminde potansiyel bir endokrin bozucu olduğunu ve glukokortikoid reseptörünü etkileyerek metabolizmayı bozabileceğini ortaya koymuştur (Yang ve ark., 2019). TAP'ın tiroid üzerindeki etkileri yalnızca zebra balığı embriyolarında tiroid hormonlarının mRNA düzeyini ölçerek incelenmiştir (Wu ve ark., 2018) ve memeli modellerde kanıt bulunmamaktadır.

3.2.9. Diğer Organofosfatların Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Monokrotofosun (MCP) endokrin sistem üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada; japon balıkları (*Carassius auratus*) 21 günlük süreyle 0,01, 0,10 ve 1,00 mg/L monokrotofosa maruz bırakılmıştır. Maruziyet sonrasında HPT eksenine duyarlı genlerin ifade profillerinin karaciğerde, beyinde ve böbreklerde değiştiği ve plazma T3 seviyelerinin azaldığı

belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2014). Bu çalışma 2018'de daha düşük MCP konsantrasyonları (0, 4, 40 ve 400 µg/L) ve farklı bir maruziyet protokolü (2, 4, 8 ve 12 günlük maruziyet) kullanılarak tekrarlanmış (Zhang ve ark., 2018) ve MCP'nin TH bozucu özellikleri doğrulanmıştır. Suda 2–4 ppm cythion'a maruz bırakılan teleost balık *Channa punctatus* (Bloch), foliküler epitelde hipertrofi ve hiperplazi ve tiroiddeki kolloid içeriğinde azalma geliştirmiştir (Ram ve ark., 1989). Tiroid iyot alımında da önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Isoda ve ark. (2005) yüksek östrojenik MCF-7 meme hücrelerinin diklorvos varlığında çoğaldığını ve bu kimyasala maruz kalmanın meme kanseri riskini artırdığını tespit etmişlerdir. Linuron ile tedavi edilen cinsel olarak olgunlaşmamış ve olgun sıçanlarda cinsel organ ağırlıkları azalmış, ayrıca olgun sıçanlarda serum estradiol (E2) ve LH düzeyleri artmıştır (Cook ve ark., 1993). Dimetoatın yetişkin erkek sıçanlara verildiğinde testis hasarına ve sperm üretimine zarar verdiği, testosteron seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Afifi ve ark., 1991). Dimetoat ayrıca koyunlarda tiroksin konsantrasyonlarının azalmasına neden olmuş (Rawlings ve ark., 1998) ve farelerde tiroid metabolizmasını etkilemiştir (Maiti ve Kar, 1997). Triklorfonun meme bezi tümörlerine neden olduğu ve sperm ve yumurta üretimini etkilediği bildirilmiştir (ENDS, 1999).

4. Sonuç

Organik fosforlu insektisidlerin hormonlara üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar özellikle bu kimyasalların tiroid üzerindeki etkisine dikkat çekmektedir. Bu insektisidlerin çoğu kullanımdan kaldırılmış olsa bile halen günümüzde kullanılmakta olan sayılı bileşiğin tiroid üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Ayrıca yapılan in vivo, in vitro, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarında bu insektisidlerin seks hormonlarını ve diğer steroid hormonları da olumsuz etkileyebileceği ifade edilmektedir. Ancak bazı çalışmalarında tam tersi sonuçlar elde edilmesi yani bu çalışmalar arasında çelişki bulunması

organik fosforlu insektisidlerin endokrin sistem üzerindeki etkilerini yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Birçok çalışmaya göre değerlendirildiğinde bu insektisidlerin endokrin sistemi bozma riski bulunmaktadır. Bundan dolayı bu insektisidlerin kullanımı ile ilgili koruyucu tedbirlerin alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adedara, I. A., Owoeye, O., Ajayi, B. O., Awogbindin, I. O., Rocha, J. B., & Farombi, E. O. (2018). Diphenyl diselenide abrogates chlorpyrifos-induced hypothalamic-pituitary-testicular axis impairment in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 503(1), 171-176.
2. AESAN (2018). Pesticide Residue Control Results National Summary Report Year: 2018 Country:Spain. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/control_oficial/Pesticide_Residue_Control_Results_2018. Erişim Tarihi: 12.10.2024
3. Afifi, N. A., Ramadan, A., El-Aziz, M. I., & Saki, E. E. (1991). Influence of dimethoate on testicular and epididymal organs, testosterone plasma level and their tissue residues in rats. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 98(11), 419-423.
4. Aguilar-Garduño, C., Lacasaña, M., Blanco-Muñoz, J., Rodríguez-Barranco, M., Hernández, A. F., Bassol, S., ... & Cebrián, M. E. (2013). Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. *Toxicology*, 307, 55-65.
5. Ahmad, S. N., Nasir, M., Naureen, A., Andleeb, S., Raees, K., Abbas, T., ... & Ahmad, K. R. (2018). Histopathological and micrometric studies of Diazinon exposure on thyroid and parathyroid tissues in mice.
6. Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Alsayegh, A. A., Zeyaulah, M., AlShahrani, A. M., Muzammil, K., ... & Hussain, S. (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*.
7. Akhtar, N., Kayani, S. A., Ahmad, M. M., & Shahab, M. (1996). Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16(5), 397-400.
8. Andersen, H. R., Vinggaard, A. M., Rasmussen, T. H., Gjermansen, I. M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 179(1), 1-12.

9. Anonim (2024). Fenthion Chemical Review, <https://www.apvma.gov.au/chemicals-and-products/chemical-review/listing/fenthion>, Erişim Tarihi: 12.10.2024
10. Ashby, J., & Lefevre, P. A. (2000). The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 20(1), 35-47.
11. Bhanot, R., & Sangha, G. K. (2019). Effect of in utero and lactational exposure of triazophos on reproductive system functions in male offsprings, *Rattus norvegicus*. *Drug and Chemical Toxicology*, 42(5), 519-525.
12. Bisson, M., & Hontela, A. (2002). Cytotoxic and endocrine-disrupting potential of atrazine, diazinon, endosulfan, and mancozeb in adrenocortical steroidogenic cells of rainbow trout exposed in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180(2), 110-117.
13. Blanco-Munoz, J., Morales, M. M., Lacasana, M., Aguilar-Garduno, C., Bassol, S., & Cebrian, M. E. (2010). Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. *Human Reproduction*, 25(7), 1787-1795.
14. Bretveld, R. W., Thomas, C. M., Scheepers, P. T., Zielhuis, G. A., & Roeleveld, N. (2006). Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 4, 30
15. Bustos-Obregon, E., Diaz, O., & Sobarzo, C. (2001). Parathion induces mouse germ cells apoptosis. *Italian Journal of Anatomy and Embryology= Archivio Italiano di Anatomia ed Embriologia*, 106(2 Suppl 2), 199-204.
16. Cabello, G., Valenzuela, M., Vilaxa, A., Durán, V., Rudolph, I., Hrepic, N., & Calaf, G. (2001). A rat mammary tumor model induced by the organophosphorous pesticides parathion and malathion, possibly through acetylcholinesterase inhibition. *Environmental health perspectives*, 109(5), 471-479.
17. Campos, É., & Freire, C. (2016). Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health*, 219(6), 481-497.

18. Carazo-Rojas, E., Pérez-Rojas, G., Pérez-Villanueva, M., Chinchilla-Soto, C., Chin-Pampillo, J. S., Aguilar-Mora, P., ... & Vryzas, Z. (2018). Pesticide monitoring and ecotoxicological risk assessment in surface water bodies and sediments of a tropical agro-ecosystem. *Environmental pollution*, 241, 800-809.
19. Chatterjee, S., Ray, A., Bagchi, P., & Deb, C. (1992). Estrogenic effects of aldrin and quinalphos in rats.
20. Chebab, S., Mekircha, F., & Leghouchi, E. (2017). Potential protective effect of Pistacia lentiscus oil against chlorpyrifos-induced hormonal changes and oxidative damage in ovaries and thyroid of female rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 1310-1316.
21. Chen, H., Xiao, J., Hu, G., Zhou, J., Xiao, H., & Wang, X. (2002). Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 65(19), 1419-1435.
22. Chiu, Y. H., Williams, P. L., Gillman, M. W., Gaskins, A. J., Mínguez-Alarcón, L., Souter, I., ... & EARTH Study Team. (2018). Association between pesticide residue intake from consumption of fruits and vegetables and pregnancy outcomes among women undergoing infertility treatment with assisted reproductive technology. *JAMA internal medicine*, 178(1), 17-26.
23. Clark, J. H., Watson, C., Upchurch, S., McCormack, S. H. I. R. L. E. Y., Padykula, H., Markaverich, B., & Hardin, J. W. (1980). Estrogen action in normal and abnormal cell growth. In *Estrogens in the Environment* (pp. 53-67). Elsevier.
24. Cook, J. C., Mullin, L. S., Frame, S. R., & Biegel, L. B. (1993). Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 119(2), 195-204.
25. Cremonese, C., Piccoli, C., Pasqualotto, F., Clapauch, R., Koifman, R. J., Koifman, S., & Freire, C. (2017). Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men. *Reproductive Toxicology*, 67, 174-185.
26. Curtis, L. R. (2001). Organophosphate antagonism of the androgen receptor. *Toxicological Sciences*, 60(1), 1-2.
27. Çinkiloğlu, E. (2007). Cyprinus carpio’da beyin dokusunda fenthionun antioksidant savunma sistemi, lipid peroksidasyonu ve asetilkolinesteraz

- enzim aktivitesine N-asetilsistein modülatörlüğünde etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü
28. De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., Eusepi, A., Di Virgilio, A., Chiarotti, F., ... & Mantovani, A. (2009). Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in Cd1 mice. *Toxicological Sciences*, 108(2), 311-319.
 29. Duan, Y., Guan, N., Li, P., Li, J., & Luo, J. (2016). Monitoring and dietary exposure assessment of pesticide residues in cowpea (*Vigna unguiculata* L. Walp) in Hainan, China. *Food Control*, 59, 250-255.
 30. Đurđić, S., Vlahović, F., Ognjanović, M., Gemeiner, P., Sarakhman, O., Stanković, V., ... & Švorc, L. (2024). Nano-size cobalt-doped cerium oxide particles embedded into graphitic carbon nitride for enhanced electrochemical sensing of insecticide fenitrothion in environmental samples: An experimental study with the theoretical elucidation of redox events. *Science of The Total Environment*, 909, 168483.
 31. Dutta, P., Kamath, S. S., Bhalla, A., Shah, V. N., Srinivasan, A., Gupta, P., & Singh, S. (2015). Effects of acute organophosphate poisoning on pituitary target gland hormones at admission, discharge and three months after poisoning: A hospital based pilot study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(1), 116-123.
 32. ElMazoudy, R. H., & Attia, A. A. (2012). Endocrine-disrupting and cytotoxic potential of anticholinesterase insecticide, diazinon in reproductive toxicity of male mice. *Journal of Hazardous Materials*, 209, 111-120.
 33. ENDS (1999). Industry glimpses new challenges as endocrine science advances. *ENDS Report*, 290, 26-30.
 34. European Union (2020) Commission implementing regulation (EU) 2020/17. Of J Eur Union L 7:11–13
 35. Evans, T. J. (2018). Reproductive toxicity and endocrine disruption. In *Veterinary toxicology* (pp. 273-316). Academic Press.
 36. Fang, H., Tong, W., Branham, W. S., Moland, C. L., Dial, S. L., Hong, H., ... & Sheehan, D. M. (2003). Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chemical research in toxicology*, 16(10), 1338-1358.

37. Fordham, C. L., Tessari, J. D., Ramsdell, H. S., & Keefe, T. J. (2001). Effects of malathion on survival, growth, development, and equilibrium posture of bullfrog tadpoles (*Rana catesbeiana*). *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 20(1), 179-184.
38. Fortenberry, G. Z., Hu, H., Turyk, M., Barr, D. B., & Meeker, J. D. (2012). 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. *Science of the total environment*, 424, 351-355.
39. Franco, R., Li, S., Rodriguez-Rocha, H., Burns, M., & Panayiotidis, M. I. (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-biological interactions*, 188(2), 289-300.
40. Ghafouri-Khosrowshahi, A., Ranjbar, A., Mousavi, L., Nili-Ahmadabadi, H., Ghaffari, F., Zeinvand-Lorestani, H., & Nili-Ahmadabadi, A. (2019). Chronic exposure to organophosphate pesticides as an important challenge in promoting reproductive health: A comparative study. *Journal of education and health promotion*, 8(1), 149.
41. Ghisari, M., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2005). Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244(1-2), 31-41.
42. Goldsmith, D. F. (2000). Linking environmental cancer with occupational epidemiology research: the role of the International Agency for Research on Cancer (IARC). *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 19(1-2), 171-175.
43. Gore, A. C. (2002). Organochlorine pesticides directly regulate gonadotropin-releasing hormone gene expression and biosynthesis in the GT1-7 hypothalamic cell line. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 192(1-2), 157-170.
44. Grünfeld, H. T., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2004). Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor α and β mRNA levels. *Toxicology letters*, 151(3), 467-480.
45. Hamed, M. A., Akhigbe, T. M., Adeogun, A. E., Adesoye, O. B., & Akhigbe, R. E. (2023). Impact of organophosphate pesticides exposure on human semen parameters and testosterone: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1227836.

46. Hamilton, D., and Dennis, S., 2004. Pesticide Residues in Food and Drinking Water. John Wiley & Sons Ltd, England.
47. Hershberger, L. G., Shipley, E. G., & Meyer, R. K. (1953). Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 83(1), 175-180.
48. Holzer, G., Besson, M., Lambert, A., François, L., Barth, P., Gillet, B., ... & Laudet, V. (2017). Fish larval recruitment to reefs is a thyroid hormone-mediated metamorphosis sensitive to the pesticide chlorpyrifos. *Elife*, 6, e27595.
49. Hossain, F., Ali, O., D'souza, U. J., & Naing, D. K. S. (2010). Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *Journal of occupational health*, 52(6), 353-360.
50. Hu, Y., Ji, L., Zhang, Y., Shi, R., Han, W., Tse, L. A., ... & (Shanghai Birth Cohort Study). (2018). Organophosphate and pyrethroid pesticide exposures measured before conception and associations with time to pregnancy in Chinese couples enrolled in the Shanghai birth cohort. *Environmental health perspectives*, 126(7), 077001.
51. Ishihara, A., Nishiyama, N., Sugiyama, S. I., & Yamauchi, K. (2003). The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *General and comparative endocrinology*, 134(1), 36-43.
52. Isoda, H., Talorete, T. P., Han, J., Oka, S., Abe, Y., & Inamori, Y. (2005). Effects of organophosphorous pesticides used in china on various mammalian cells. *Environmental Sciences: An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, 12(1), 9-19.
53. Jain, S., Ahmed, R. S., Arora, V. K., & Banerjee, B. D. (2011). Biochemical and histopathological studies to assess chronic toxicity of triazophos in blood, liver and brain tissue of rats. *Pesticide biochemistry and physiology*, 100(2), 182-186.
54. Jain, S., Banerjee, B. D., Ahmed, R. S., Arora, V. K., & Mediratta, P. K. (2013). Possible role of oxidative stress and brain derived neurotrophic factor in triazophos induced cognitive impairment in rats. *Neurochemical Research*, 38, 2136-2147.

55. Jain, R. B. (2017). Association between thyroid function and urinary levels of 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol: data from NHANES 2007–2008. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(3), 2820-2826.
56. Jeong, S. H., Kim, B. Y., & Cho, J. H. (2001). Studies on the assessment of endocrine disruption effects of animal feed additives and environmental contaminants in animal feeds. *Annual Research Reports of National Veterinary Research and Quarantine Service*, 43-108.
57. Jeong, S. H., Kim, B. Y., Kang, H. G., Ku, H. O., & Cho, J. H. (2006). Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology*, 220(2-3), 189-202.
58. John, E. M., & Shaik, J. M. (2015). Chlorpyrifos: pollution and remediation. *Environmental Chemistry Letters*, 13, 269-291.
59. Johnson, D. E., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1998). Early biochemical detection of delayed neurotoxicity resulting from developmental exposure to chlorpyrifos. *Brain research bulletin*, 45(2), 143-147.
60. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR), 2002. Pesticide Residues in Food - 2002 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Triazophos. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr14.htm>. Erişim tarihi:18.10.2024
61. Joshi, S. C., Mathur, R., & Gulati, N. (2007). Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat. *Toxicology and Industrial Health*, 23(7), 439-444.
62. Joshi, S. C., & Sharma, P. (2011). Male reproductive toxicity of organophosphorous compounds: a review. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 93(7), 1486-1507.
63. Kamijima, M., Hibi, H., Gotoh, M., Taki, K. I., Saito, I., Wang, H., ... & Takeuchi, Y. (2004). A survey of semen indices in insecticide sprayers. *Journal of occupational health*, 46(2), 109-118.
64. Kang, H. G., Jeong, S. H., Cho, J. H., Kim, D. G., Park, J. M., & Cho, M. H. (2004). Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*, 199(2-3), 219-230.
65. Kapaki, E., Paraskevas, G. P., Zalonis, I., & Zournas, C. (2003). CSF tau protein and β -amyloid (1–42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. *European Journal of Neurology*, 10(2), 119-128.

66. Katuli, K. K., Amiri, B. M., Massarsky, A., & Yelghi, S. (2014). Impact of a short-term diazinon exposure on the osmoregulation potentiality of Caspian roach (*Rutilus rutilus*) fingerlings. *Chemosphere*, 108, 396-404.
67. Kim, H. J., Park, Y. I., & Dong, M. S. (2005). Effects of 2, 4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicological Sciences*, 88(1), 52-59.
68. Kitamura, S., Yoshida, M., Sugihara, K., Ohta, S., & Hara, A. (1999). Effect of fenthion on the level of vitellogenin in goldfish, *Carassius auratus*. *Journal of health science*, 45(5), 262-265.
69. Kitamura, S., Suzuki, T., Kadota, T., Yoshida, M., Ohashi, K., & Ohta, S. (2003a). In vitro metabolism of fenthion and fenthion sulfoxide by liver preparations of sea bream, goldfish, and rats. *Drug metabolism and disposition*, 31(2), 179-186.
70. Kitamura, S., Suzuki, T., Ohta, S., & Fujimoto, N. (2003b). Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds. *Environmental Health Perspectives*, 111(4), 503-508.
71. Klotz, D. M., Arnold, S. F., & McLachlan, J. A. (1997). Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60(17), 1467-1475.
72. Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., & Kobayashi, K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental health perspectives*, 112(5), 524-531.
73. Kupfer, D. (1967). Effects of some pesticides and related compounds on steroid function and metabolism. *Residue Reviews/Rückstandsberichte*, 11-30.
74. La Perle, K. M. D., & Dintzis, S. M. (2018). Endocrine system. In *Comparative anatomy and histology* (pp. 251-273). Academic Press.
75. Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., ... & Cebrian, M. E. (2010a). Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicology and applied pharmacology*, 249(1), 16-24.
76. Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., ... & Cebrian, M. E. (2010b).

Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicology and applied pharmacology*, 243(1), 19-26.

77. Leemans, M., Couderq, S., Demeneix, B., & Fini, J. B. (2019). Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data. *Frontiers in endocrinology*, 10, 743.
78. Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., ... & Freeman, L. E. B. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and environmental medicine*, 72(10), 736-744.
79. Li, Z., Nie, J., Yan, Z., Cheng, Y., Lan, F., Huang, Y., ... & Li, A. (2018). A monitoring survey and dietary risk assessment for pesticide residues on peaches in China. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 97, 152-162.
80. Litovitz, T. L., Klein-Schwartz, W., Dyer, K. S., Shannon, M., Lee, S., & Powers, M. (1998). 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *The American journal of emergency medicine*, 16(5), 443-497.
81. Liu, B., Gong, H., Wang, Y., Zhang, X., Li, P., Qiu, Y., ... & Zhang, C. (2018). A gold immunochromatographic assay for simultaneous detection of parathion and triazophos in agricultural products. *Analytical Methods*, 10(4), 422-428.
82. Liz, M. A., Coelho, T., Bellotti, V., Fernandez-Arias, M. I., Mallaina, P., & Obici, L. (2020). A narrative review of the role of transthyretin in health and disease. *Neurology and therapy*, 9(2), 395-402.
83. Maiti, P. K., & Kar, A. (1997). Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3, 3', 5-triiodothyronine in mice: the possible involvement of the lipid peroxidative process. *Toxicology letters*, 91(1), 1-6.
84. Maness, S. C., McDonnell, D. P., & Gaido, K. W. (1998). Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 151(1), 135-142.

85. Manjunatha, B., & Philip, G. H. (2016). Reproductive toxicity of chlorpyrifos tested in zebrafish (*Danio rerio*) Histological and hormonal end points. *Toxicology and Industrial Health*, 32(10), 1808-1816.
86. Margariti, M. G., Tsakalof, A. K., & Tsatsakis, A. M. (2007). Analytical methods of biological monitoring for exposure to pesticides: recent update. *Therapeutic drug monitoring*, 29(2), 150-163.
87. Maxwell, L. B., & Dutta, H. M. (2005). Diazinon-induced endocrine disruption in bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 60(1), 21-27.
88. McIntyre, B. S., Barlow, N. J., Wallace, D. G., Maness, S. C., Gaido, K. W., & Foster, P. M. (2000). Effects of in utero exposure to linuron on androgen-dependent reproductive development in the male Crl: CD (SD) BR rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 167(2), 87-99.
89. Meeker, J. D., Ryan, L., Barr, D. B., & Hauser, R. (2006a). Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*, 17(1), 61-68.
90. Meeker, J. D., Barr, D. B., & Hauser, R. (2006b). Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22(3), 437-442.
91. Meeker, J. D., Ravi, S. R., Barr, D. B., & Hauser, R. (2008). Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Reproductive Toxicology*, 25(2), 184-191.
92. Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A. M., & Abdollahi, M. (2014). Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicology letters*, 230(2), 146-156.
93. Melgarejo, M., Mendiola, J., Koch, H. M., Moñino-García, M., Noguera-Velasco, J. A., & Torres-Cantero, A. M. (2015). Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environmental research*, 137, 292-298.
94. Mills, P. K., Yang, R., & Riordan, D. (2005). Lymphohematopoietic cancers in the United farm workers of America (UFW), 1988–2001. *Cancer Causes & Control*, 16, 823-830.
95. Miranda-Contreras, L., Gómez-Pérez, R., Rojas, G., Cruz, I., Berrueta, L., Salmen, S., ... & Osuna, J. A. (2013). Occupational exposure to organophosphate and carbamate pesticides affects sperm chromatin

- integrity and reproductive hormone levels among Venezuelan farm workers. *Journal of Occupational Health*, 55(3), 195-203.
96. Moreno-Banda, G., Blanco-Muñoz, J., Lacasaña, M., Rothenberg, S. J., Aguilar-Garduño, C., Gamboa, R., & Pérez-Méndez, O. (2009). Maternal exposure to floricultural work during pregnancy, PON1 Q192R polymorphisms and the risk of low birth weight. *Science of the total environment*, 407(21), 5478-5485.
97. Multigner, L., Kadhel, P., Pascal, M., Huc-Terki, F., Kercret, H., Massart, C., ... & Jégou, B. (2008). Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environmental Health*, 7, 1-10.
98. Nair, P. A., & Sujatha, C. H. (2012). Organic pollutants as endocrine disruptors: organometallics, PAHs, Organochlorine, organophosphate and carbamate insecticides, phthalates, dioxins, phytoestrogens, alkyl phenols and bisphenol A. *Environmental chemistry for a sustainable world: Volume 1: Nanotechnology and health risk*, 259-309.
99. Nishihara, T., Nishikawa, J. I., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., ... & Utsumi, H. (2000). Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *Journal of health science*, 46(4), 282-298.
100. Omoike, O. E., Lewis, R. C., & Meeker, J. D. (2015). Association between urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides and serum reproductive hormones in men from NHANES 1999–2002. *Reproductive Toxicology*, 53, 99-104.
101. Orton, F., Rosivatz, E., Scholze, M., & Kortenkamp, A. (2011). Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. *Environmental health perspectives*, 119(6), 794-800.
102. Padungtod, C., Savitz, D. A., Overstreet, J. W., Christiani, D. C., Ryan, L. M., & Xu, X. (2000). Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 42(10), 982-992.
103. Panuwet, P., Ladva, C., Barr, D. B., Prapamontol, T., Meeker, J. D., D'Souza, P. E., ... & Robson, M. G. (2018). Investigation of associations between exposures to pesticides and testosterone levels in Thai

- farmers. *Archives of environmental & occupational health*, 73(4), 205-218.
104. Peiris, D. C., & Dhanushka, T. (2017). Low doses of chlorpyrifos interfere with spermatogenesis of rats through reduction of sex hormones. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 20859-20867.
105. Qiao, D., Seidler, F. J., Padilla, S., & Slotkin, T. A. (2002). Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period?. *Environmental health perspectives*, 110(11), 1097-1103.
106. Qiu, Y., Xiong, J., Zhang, H., Tian, L., Wu, M., Wang, J., Sun, D. (2017). Evaluation on the thyroid disrupting mechanism of malathion in Fischer rat thyroid follicular cell line FRTL-5. *Drug Chemical Toxicology*, 41:501–8.
107. Ram, R. N., Joy, K. P., & Sathyanesan, A. G. (1989). Cythion-induced histophysiological changes in thyroid and thyrotrophs of the teleost fish, *Channa punctatus* (Bloch). *Ecotoxicology and environmental safety*, 17(3), 272-278.
108. Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., ... & Peterson, B. S. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(20), 7871-7876.
109. Rawlings, N. C., Cook, S. J., and Waldbillig, D. (1998). Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, trillate, trifluran, 2,4-D and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 54(1), 21-36.
110. Ray, A., Chatterjee, S., Ghosh, S., Kabir, S. N., Pakrashi, A., & Deb, C. (1991). Suppressive effect of quinalphos on the activity of accessory sex glands and plasma concentrations of gonadotrophins and testosterone in rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 21, 383-387.
111. Ray, A., Chatterjee, S., Ghosh, S., Bhattacharya, K., Pakrashi, A., & Deb, C. (1992). Quinalphos-induced suppression of spermatogenesis, plasma gonadotrophins, testicular testosterone production, and secretion in adult rats. *Environmental research*, 57(2), 181-189.

112. Recio, R., Ocampo-Gómez, G., Morán-Martínez, J., Borja-Aburto, V., López-Cervantes, M., Uribe, M., ... & Cebrián, M. E. (2005). Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environmental Health Perspectives*, 113(9), 1160-1163.
113. Recio-Vega, R., Ocampo-Gómez, G., Borja-Aburto, V. H., Moran-Martínez, J., & Cebrian-Garcia, M. E. (2008). Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *Journal of applied toxicology*, 28(5), 674-680.
114. Roca, M., Miralles-Marco, A., Ferré, J., Pérez, R., & Yusà, V. (2014). Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain. *Environmental research*, 131, 77-85.
115. Rojas, M., Bustos-Obregón, E., Martínez-García, F., Contreras, H., & Regadera, J. (1998). The effect of parathion on mouse testicular and epididymal development cultured in chicken allantochorion. *Reproductive Toxicology: In Vitro Germ Cell Developmental Toxicology, from Science to Social and Industrial Demand*, 201-206.
116. Rosol, T. J., Brändli-Baiocco, A., Hoenerhoff, M. J., & Vahle, J. L. (2024). Endocrine system. *Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology*, 517-631.
117. Roy, T. S., Andrews, J. E., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1998). Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology*, 58(2), 62-68.
118. Samarawickrema, N., Pathmeswaran, A., Wickremasinghe, R., Peiris-John, R., Karunaratna, M., Buckley, N., ... & De Silva, J. (2008). Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. *Clinical Toxicology*, 46(6), 489-495.
119. Sarabia, L., Maurer, I., & Bustos-Obregon, E. (2009). Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on mouse sperm DNA. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(2), 663-668.
120. Sarkar, R., Mohanakumar, K. P., & Chowdhury, M. (2000). Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-

- gonadal axis in adult male rats. *Journal of Reproduction and Fertility*, 118(1), 29-38.
121. Schein, L. G., & Thomas, J. A. (1976). Dieldrin and parathion interaction in the prostate and liver of the mouse. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 1(5), 829-838.
 122. Sharma, D., & Sangha, G. K. (2014). Triazophos induced oxidative stress and histomorphological changes in liver and kidney of female albino rats. *Pesticide biochemistry and physiology*, 110, 71-80.
 123. Sharma, D., Sangha, G. K., & Khera, K. S. (2015). Effect of preconceptional exposure of triazophos formulation on fertility and reproductive performance of female Wistar rats, *Rattus norvegicus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 85, 987-992.
 124. Sharma, D., & Sangha, G. K. (2018). Antioxidative effects of aqueous extract of broccoli sprouts against Triazophos induced hepatic and renal toxicity in female Wistar rats. *Journal of Applied Biomedicine*, 16(2), 100-110.
 125. Sikka, S. C., & Gurbuz, N. (2006). Reproductive toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. In *Toxicology of organophosphate & carbamate compounds* (pp. 447-462). Academic Press.
 126. Siavashpour, A., Ghasemi, Y., Khalvati, B., Jeivad, F., Azarpira, N., & Niknahad, H. (2018). Diazinon interrupts ovarian steroidogenic acute regulatory (StAR) gene transcription in gonadotropin-stimulated rat model. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 17(2), 535.
 127. Sinha, N., Lal, B., & Singh, T. P. (1992). Thyroid physiology impairment by malathion in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 24(1), 17-25.
 128. Slotkin, T. A., Cooper, E. M., Stapleton, H. M., & Seidler, F. J. (2013). Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos?. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 284-287.
 129. Smallridge, R. C., Carr, F. E., & Fein, H. G. (1991). Diisopropylfluorophosphate (DFP) reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone, and growth hormone and increases adrenocorticotropin and corticosterone in rats: involvement of

- dopaminergic and somatostatinergic as well as cholinergic pathways. *Toxicology and applied pharmacology*, 108(2), 284-295.
130. Sohoni, P., Lefevre, P. A., Ashby, J., & Sumpter, J. P. (2001). Possible androgenic/anti-androgenic activity of the insecticide fenitrothion. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 21(3), 173-178.
131. Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (1998). An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 65(1-6), 143-150.
132. Spaan, S., Pronk, A., Koch, H. M., Jusko, T. A., Jaddoe, V. W., Shaw, P. A., ... & Longnecker, M. P. (2015). Reliability of concentrations of organophosphate pesticide metabolites in serial urine specimens from pregnancy in the Generation R Study. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 25(3), 286-294.
133. Suhartono, S., Kartini, A., Subagio, H. W., Utari, A., Suratman, S., & Sakundarno, M. (2018). Pesticide exposure and thyroid function in elementary school children living in an agricultural area, Brebes District, Indonesia. *The international journal of occupational and environmental medicine*, 9(3), 137.
134. Sunami, O., Kunimatsu, T., Yamada, Yabushita, S., Sukata, T., Miyata, K., ... & Matsuo, M. (2000). Evaluation of a 5-day Hershberger assay using young mature male rats: methyltestosterone and p, p'-DDE, but not fenitrothion, exhibited androgenic or antiandrogenic activity in vivo. *The Journal of Toxicological Sciences*, 25(5), 403-415.
135. Şanlı, Y. (2002). *Veteriner klinik toksikoloji*. Medipres.
136. Tabassum, N., Rafique, U., Balkhair, K. S., & Ashraf, M. A. (2014). Chemodynamics of methyl parathion and ethyl parathion: adsorption models for sustainable agriculture. *BioMed Research International*, 2014(1), 831989.
137. Tamura, H., Maness, S. C., Reischmann, K., Dorman, D. C., Gray, L. E., & Gaido, K. W. (2001). Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion. *Toxicological Sciences*, 60(1), 56-62.

138. Thomas, J. A., & Schein, L. G. (1974). Effect of parathion on the uptake and metabolism of androgens in rodent sex accessory organs. *Toxicology and applied pharmacology*, 29(1), 53-58.
139. Toft, G., Flyvbjerg, A., & Bonde, J. P. (2006). Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environmental health*, 5, 1-8.
140. Trasande, L. (2017). When enough data are not enough to enact policy: The failure to ban chlorpyrifos. *PLoS Biology*, 15(12), e2003671.
141. Turner, K. J., Barlow, N. J., Struve, M. F., Wallace, D. G., Gaido, K. W., Dorman, D. C., & Foster, P. M. (2002). Effects of in utero exposure to the organophosphate insecticide fenitrothion on androgen-dependent reproductive development in the Crl: CD (SD) BR rat. *Toxicological Sciences*, 68(1), 174-183.
142. Usmani, K. A., Rose, R. L., & Hodgson, E. (2003). Inhibition and activation of the human liver microsomal and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(4), 384-391.
143. Usmani, K. A., Cho, T. M., Rose, R. L., & Hodgson, E. (2006). Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(9), 1606-1614.
144. Vale, A. (2015). Organophosphorus insecticide poisoning. *BMJ Clinical Evidence*, 2015.
145. Van den Berg, K. J., Van Raaij, J. A. G. M., Bragt, P. C., & Notten, W. R. F. (1991). Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Archives of toxicology*, 65, 15-19.
146. Ventura, C., Nieto, M. R. R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodriguez, H., Cao, G., ... & Núñez, M. (2016). Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 156, 1-9.
147. Vinggaard, A. M., Hnida, C., Breinholt, V., & Larsen, J. C. (2000). Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicology in vitro*, 14(3), 227-234.
148. Viswanath, G., Chatterjee, S., Dabral, S., Nanguneri, S. R., Divya, G., & Roy, P. (2010). Anti-androgenic endocrine disrupting activities of

- chlorpyrifos and piperophos. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 120(1), 22-29.
149. Wallig, M. A. (2018). Endocrine system. *Fundamentals of toxicologic pathology*, 565-624.
150. Wang, W., Jin, J., He, R., & Gong, H. (2017). Gender differences in pesticide use knowledge, risk awareness and practices in Chinese farmers. *Science of the Total Environment*, 590, 22-28.
151. Wang, G., Xiong, D., Wu, M., Wang, L., & Yang, J. (2020). Induction of time-and dose-dependent oxidative stress of triazophos to brain and liver in zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 228, 108640.
152. Wexler P. (2005) Encyclopedia of Toxicology. Vol 2, 2nd Ed., Academic Press, sy.325-328.
153. Wu, S., Li, X., Liu, X., Yang, G., An, X., Wang, Q., & Wang, Y. (2018). Joint toxic effects of triazophos and imidacloprid on zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, 235, 470-481.
154. Yadav, A. K., & Singh, T. P. (1987). Pesticide-induced changes in peripheral thyroid hormone levels during different reproductive phases in *Heteropneustes fossilis*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 13(1), 97-103.
155. Yang, F. W., Fang, B., Pang, G. F., & Ren, F. Z. (2019). Organophosphorus pesticide triazophos: A new endocrine disruptor chemical of hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Pesticide biochemistry and physiology*, 159, 91-97.
156. Yucra, S., Rubio, J., Gasco, M., Gonzales, C., Steenland, K., & Gonzales, G. F. (2006). Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *International journal of occupational and environmental health*, 12(4), 355-361.
157. Zaidi, S. S., Bhatnagar, V. K., Gandhi, S. J., Shah, M. P., Kulkarni, P. K., & Saiyed, H. N. (2000). Assessment of thyroid function in pesticide formulators. *Human & experimental toxicology*, 19(9), 497-501.
158. Zhang, Z., Yuan, Y., Zheng, W., Sun, C., Yang, G., Wang, Q (2011). Dietary intake and its risk assessment of triazophos residue. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 13(5), 485-495.
159. Zhang, X., Tian, H., Wang, W., & Ru, S. (2013). Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic–

- pituitary–thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). *General and comparative endocrinology*, 193, 158-166.
160. Zhang, X., Tian, H., Wang, W., & Ru, S. (2014a). Monocrotophos pesticide decreases the plasma levels of total 3, 3', 5-triiodo-l-thyronine and alters the expression of genes associated with the thyroidal axis in female goldfish (*Carassius auratus*). *PloS one*, 9(9), e108972.
161. Zhang, Y., Han, S., Liang, D., Shi, X., Wang, F., Liu, W., ... & Tian, Y. (2014b). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. *PloS one*, 9(2), e88491.
162. Zhang, X., Liu, W., Wang, J., Tian, H., Wang, W., & Ru, S. (2018). Quantitative analysis of in-vivo responses of reproductive and thyroid endpoints in male goldfish exposed to monocrotophos pesticide. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 211, 41-47.
163. Zhu, X., Yang, J., Su, Q., Cai, J., Gao, Y., (2005). Selective solid-phase extraction using molecularly imprinted polymer for the analysis of polar organophosphorus pesticides in water and soil samples. *Journal of Chromatography A*, 1092: 161-169.

3. Bölüm

Karbamat İnsektisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Fatma AKPOLAT¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye, ftmzrfgl22@gmail.com, Orcid ID: 0009-0007-2076-0524

1. Giriş

Dünya çapında en çok kullanılan pestisitler arasında karbamat pestisitleri yer alır (Lotti, 1992). Karbamik asitten türetilen bu bileşikler; kısa ömürlü, yani kolayca biyolojik olarak parçalanan ve organoklorlu ve organofosforlu pestisitlere karşı bağışıklık kazanmış zararlılara karşı pestisit aktivitesi gösteren geniş spektrumlu pestisitlerdir. Karbamatların genel kimyasal yapısı R-O-CO-N-CH (sub)-3 R' (burada R alkol, oksim veya fenol ve R' eter, H veya alkil grubudur) şeklindedir (Pujar ve ark., 2019; Stollberg ve ark., 2021). Kimyasal yapı bakımından karbamat pestisitler N-metilkarbamatlar ve N,N-dimetilkarbamatlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bunlardan 1956 yılında sentezlenen N-metilkarbamatların insektisidal etkinliği daha güçlüdür. Karbamat pestisitlerin üretimi ve ticari kullanımı 1970'lerde başlamıştır. Dimetan ilk sentetik karbamat pestisitidir (Şanlı, 2002; Ghosh ve Brindisi, 2015). Bu pestisitler mide, temas zehiri ve fümigant olarak kullanılır. Metilkarbamat pestisitler genel olarak memeliler için nispeten toksiktir. Yüksek akut toksisitelerinin nedenlerinden biri, asetilkolinesterazın doğrudan inhibitörleri olmaları ve örneğin malathion (Fukuto, 1990) gibi birçok güvenli organofosforlu insektisitte olduğu gibi metabolik aktivasyona gerek olmamasıdır (Vettorazzi, 1976). Günümüzde yaklaşık 50 karbamat pestisiti kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan karbamat pestisitleri karbaril, oksamil, karbofuran, aminokarb, aldikarb, karbendazim, fenobukarb, metomil ve propoksurdur. Karbamat pestisitleri sinir sistemindeki asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini inhibe eder, fotosentez elektron taşıma zincirini inhibe eder ve nükleer bölünmeyi engeller (Pujar ve ark., 2019; Stollberg ve ark., 2021).

Günümüzde karbamat pestisitler organofosfat ve organoklorlu pestisitlere göre daha fazla kullanılmaktadır. Karbofuran da dahil olmak üzere karbamatların bazıları son derece toksiktir. Bu karbamatların üretimi, taşınması

ve son kullanımında yer alan kişilerin aşırı maruz kalması ciddi olumsuz sağlık etkilerine yol açabilir. Tarla ürünlerinin üretimi, uygulanması ve hasadında yer alan işçiler daha büyük risk altında olsa da, bu pestisitlerin büyük miktarda kazara salınması veya yasadışı kullanımı durumunda genel halkın sağlığı ciddi şekilde etkilenebilir. Çoğu durumda maruziyet inhalasyon, dermal veya oral yolla gerçekleşir. Karbofuran, aldikarb ve diğer karbamatlara mesleki ve kazara maruz kalma, yüzlerce kişiyi etkileyen zehirlenmelere yol açmıştır (Goes ve ark., 1980 ; Lee ve Ransdell, 1984 ; Parks ve ark., 1987 ; Zweigner ve Ginsburg, 1988 ; Coleman ve ark.,1990 ; Goldman ve ark., 1990; Hussain ve ark., 1990).

Endokrin sistem, solunum, metabolizma, üreme, duyuşsal algı, hareket, cinsel gelişim ve büyüme gibi çok çeşitli fizyolojik süreçleri düzenlemek için hormon üreten ve salgılayan bir dizi bezden oluşur. Ana hormon üreten bezler hipotalamus, hipofiz, paratiroid, pankreas, tiroid, adrenal, epifiz, yumurtalıklar ve testistir. Yaşlanma, bazı hastalıklar, stres, çevre, genetik ve kimyasallar dahil olmak üzere endokrin organların işlevini etkileyebilecek çeşitli faktörler vardır (Liu ve ark., 2019). Karbamatlı pestisidler, sınırlı biyoakümülyasyon potansiyellerine ve kısa vadeli toksisitelerine rağmen, endokrin bozucu kimyasallar olarak sınıflandırılırlar (Amanullah ve Hari, 2011). Endokrin bozucu kimyasallar hormonların etkisini taklit edebilen, reseptörlerine bağlanabilen ve ilgili kaskadı ve Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini inhibe eden veya uyaran bileşiklerdir. Endokrin bozucu kimyasallar ayrıca hormonların bozunmasını, kullanılabilirliğini veya sentezini uyararak veya inhibe ederek konsantrasyonunu da etkileyebilir (Combarnous, 2017).

Birçok karbamat nörotoksin olarak etki eder, toksisitelerinin süresi 24 saatten azdır ve kolinesteraz enziminin miktarını azaltır (Morgan ve ark., 2005; Colovic ve ark., 2013). Karbamat toksisitesi, “sinir sistemlerinin

ganglionik sinapslarında ; parasempatik sinir sistemi hedef organlarındaki muskarinik reseptörlerde; merkezi sinir sisteminde; ve iskelet kası dokusundaki nikotinik reseptörlerde” yükselen asetilkolin seviyeleri sonrasında meydana gelir (Nasrabadi ve ark. 2024). Bu nedenle, karbamat pestisitleri, hipotalamus-hipofiz-fetal eksenine müdahale ederek karbamilasyon ve EDC'leri indükleyerek asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerinin özelliklerini paylaşır; sonuç olarak üreme sorunlarına neden olan çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkar (Jeong ve ark., 2023).

2. Karbamat İnsektisidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

İnsanlarda ve hayvanlarda, karbamatlı pestisidler kirlenmiş gıdaları tüketilmesi steroidogenez ve tiroid fonksiyonunun bozulmasına, üreme anormalliklerine neden olurlar (Moreira ve ark., 2022). Karbofuranın (1,5 mg/kg) erkek Sprague-Dawley sıçanlarının serumundaki endokrin hormon seviyeleri üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, hormon seviyelerinde 0,5 ila 3 saat içinde önemli değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, progesteron, kortizol ve estradiol seviyeleri önemli ölçüde artmış (%1279, %202 ve %150), testosteron seviyeleri ise %88 oranında azalmıştır. Ancak tiroid hormonlarında (T3, toplam T4 ve serbest T4) önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir (Goad ve ark., 2004). Karbofuranın 3 saat boyunca önemli bir hiperglisemiye neden olması, yüksek kortikosteron, katekolamin ve muhtemelen glukagon seviyeleri ve düşük insülin seviyeleri dahil olmak üzere birden fazla faktöre bağlı olabileceği bildirilmiştir (Fletcher ve ark., 1988 , Peoples ve ark., 1988).

2.1. Üreme İle İlgili Endokrin Etkiler

Karbamat pestisidler, steroid hormonlarını katabolizmalarını hızlandırarak, steroid akut düzenleyici (STAR) proteinini inhibe ederek, endokrin sistemini bozarak, testis dokusunu ve hormon üreten hücreleri doğrudan etkileyerek ve cAMP sinyal yolunu değiştirerek etkiler (Cheng ve

ark., 2006; Meeker ve ark., 2006). Karbamatlar estradiol ve prolaktinin kan seviyelerini düşürürler (Meeker ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda karbamatlar gibi anti-AChE pestisitlerin epididimal ve testiküler sperm sayısını azalttığı ve serum testosteron konsantrasyonunu düşürdüğü bulunmuştur (Mor ve Soreq, 2011). Karbamatların erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere ACh'nin birçok etkisi, muskarinik ACh reseptörleri (mAChR) veya nikotinik ACh reseptörleri (nAChR'ler) üzerindeki etkileriyle indüklenir (Dajas-Bailador ve Wonnacott, 2004; Harvey, 2012). mAChR'ler insan organizmasının her yerinde, özellikle ter ve tükürük bezleri de dahil ekzokrin bezler olmak üzere parasempatik sistem tarafından innerve edilen organlarda, ayrıca kalp, gastrointestinal sistem, göz ve testiste bulunur (Moreira ve ark., 2022). Bunlar beş farklı alt tip içerir (M_1 - M_5) ve bunların aktivasyonunun hücre çoğalması, farklılaşması, büyümesi ve diğer işlevlerde yer aldığı bilinmektedir. M_1 , M_3 ve M_5 mAChR'ler tercihen $G_{q/11}$ ailesinin G proteinlerine bağlanırken, M_2 ve M_4 mAChR'ler tercihen $G_{i/o}$ tipi G proteinlerini aktive eder (Han ve ark., 2021; Moreira ve ark., 2022), M_5 reseptörlerin baskılanmasının spermatogenezi bozduğunu ve kan-testis bariyerindeki ve ektoplazmik özelleşmelerdeki proteinlerin ifadesini etkilediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, M_5 baskılanması, hem germ hücrelerinde hem de Sertoli hücrelerinde pleckstrin homoloji benzeri alan, aile B, üye 2'nin (Phldb2) ifadesini azaltmıştır (Han ve ark., 2021). mAChR'lere benzer şekilde, nAChR'lerin yokluğu veya düşük ACh seviyelerinin varlığı sperm hareketliliğinin azalmasına ve dolayısıyla erkek doğurganlığının bozulmasına yol açar (Bray ve ark., 2005). Mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, Bray ve arkadaşları nAChR'lerin sperm hareketliliği ve hiperaktivasyonu için gerekli olan Ca^{2+} akışında rol oynadığını öne sürmüşlerdir (Bray ve ark., 2005). Öte yandan, Arıcan ve arkadaşları 90 gün boyunca erkek Sprague-Dawley sıçanlarına nAChR'lerin seçici bir agonisti olan asetamiprid (12.5, 25 ve 35 mg/kg/gün)

uygulamış ve en yüksek konsantrasyonda testislerde sperm sayısında azalma ve apoptotik indekste artış olduğunu bildirmişlerdir (Arıcan ve ark., 2020).

ACh, kolinerjik sistemin önemli bileşenleriyle birlikte, nöronlar tarafından innerve edilmeyen memeli hücrelerinde de tespit edilmiştir (Wessler ve Kirkpatrick, 2017). Bu nöronal olmayan ACh olarak isimlendirilmiştir. Nöronal olmayan ACh, tavşan, boğa ve insan sperminde de tespit edilmiştir (Saiko, 1969; Bishop ve ark., 1977). Üstelik, nöronal olmayan kolinerjik sistemin erkek sıçanların üreme kanalında yaygın olarak ifade edildiğine dair kanıtlar vardır (Schirmer ve ark., 2011). Önceki çalışmalar, ACh kaskadına müdahale etmenin erkek üreme potansiyelini etkilediğini bildirmiştir. Sliwa, yüksek konsantrasyonda ACh'nin (5 mg/mL) in vitro fare spermatozoa göçünü azalttığını gözlemlemiştir (Sliwa, 1995). Sastry ve ark., bir kolin asetiltransferaz inhibitörü olan 1 μ M 2-benzoiletiltrimetilamonyumun insan sperm hareketliliğini hızla azalttığını (5 dakikalık tedaviden sonra %80) bildirmiştir. Ayrıca, 1 saatlik tedaviden sonra sperm hareketliliğinde %95 oranında bir azalma gözlemlenmiştir. İlginç bir şekilde, bu yazarlar ACh'nin potansiyel olarak insan spermi tarafından sentezlendiğini ve otokrin ve/veya parakrin bir rol sergilediğini varsaymışlardır (Sastry ve ark., 1981). Bu şekilde, nöronal olmayan bölgelerde bulunan ACh, kasılmalarını indükleyebilir veya düzenleyebilir ve spermin testislerden doğru şekilde hareket etmesini sağlayabilir (da Silva Junior ve ark., 2013). Nieto-Cerón ve ark.'na göre. AChE'nin erkek üreme fizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterdiler, çünkü insan prostatında önemli düzeyler buldular (Nieto-Cerón ve ark., 2010). Karbamatlar normal nöronal ACh kaskadına müdahale edebilir, bu da teorik olarak, nöronal olmayan kolinerjik sistemin bir parçası olması nedeniyle, erkek üreme sisteminde nöronal olmayan ACh düzeylerinin düzenlenmesinde de rol oynayacakları anlamına gelir.

Karbamatlar da dahil olmak üzere AchE inhibitörleri genellikle gelişimsel toksiktirler ve çocukların gelişimsel sürecini etkilediği bilinmektedir (Campos ve Freire, 2016). Fiziksel gelişimsel etkinin makul bir mekanizması, AchE inhibitörlerinin nöral toksisitesinin özellikle korteks ve hipotalamusu olmak üzere beyin bölgelerini heterojen bir şekilde etkileyebileceğidir (Gupta, 2011). Nörotoksik etki, büyüme ve gelişme süreci üzerinde büyük bir etkiye sahip olan tiroksin seviyesi de dahil olmak üzere hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini nörohumoral homeostazını daha fazla etkileyebilir (Rawlings ve Waldbillig, 1998; Ibrahim ve Harabawy, 2014; Campos ve Freire, 2016).

Hindistan'da karbamat pestisitlerine mesleki maruziyet ile pestisit püskürtücülerinin semen kalitesi, üreme ve tiroid hormonları seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için 35 sağlıklı erkeğin (maruz kalmayan grup) ve 64 pestisit püskürtücüsü erkeğin (maruz kalan grup) dahil olduğu bir çalışma yürütülmüştür. Püskürtücülerin yer aldığı grubun %88,5'inde bazı semen parametrelerinde önemli azalma ile sperm DNA parçalanma indeksinde (DFI) önemli artışlar gözlemlenmiştir. DFI, bu pestisit püskürtücülerinde sperm konsantrasyonu, morfolojisi ve canlılığı ile negatif korelasyon göstermiştir. Tt, PRL, FT4 ve TSH seviyeleri normal görülsede maruz kalan işçilerde LH ve FSH seviyelerinde artış belirlenmiştir. Sonuçlar, karbamat pestisitlere kronik mesleki maruziyetin erkek üreme fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisini doğrulamıştır. Dolayısıyla karbamat pestisidler sperm kromatinine zarar verebilir, semen kalitesini düşürebilir ve üreme hormonlarında değişikliklere yol açarak olumsuz üreme sağlığı sonuçlarına yol açabilirler (Jamal ve ark., 2016).

2.1.1. Erkek Üreme sistemi ile ilgili endokrin etkiler

Karbamatlı pestisidlerin testis ve overler üzerindeki toksisitesinin mekanizmaları açık değildir. Toksisite, over veya hipotalamus-hipofiz-over eksenini üzerinde doğrudan bir etkiye bağlı olabilir ve hormonal dengesizliğe neden olabilir. Üreme üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkili erkek maruziyetleri karbaril, karbosülfan ve karbofuran ile ilişkilidir ve üretim işçilerinde sperm aneuploidisi ve anormal morfoloji (karbaril); kısırlik tedavisi gören erkeklerde DNA parçalanması (karbaril); fare spermatozoasında kromozom bozuklukları ve anormal baş morfolojisi (karbosülfan, karbofuran) ile ilişkilidir (Giri ve ark., 2002; Meeker ve ark., 2004; Xia ve ark., 2005). Erkek üreme sistemi ile ilgili endokrin etkilerin belirlenmesi için yapılan çalışmalar çoğu karbaril ve karbofuranla gerçekleştirilmiştir.

a. Karbaril

Kimyasal adı 1-naftol-N-metil karbamat olan karbaril, karbamik asitten türetilen karbamatların bir üyesidir. İlk olarak 1958'de tanıtilen beyaz kristal bir katıdır (Gunasekara ve ark., 2007). Karbaril, halk sağlığı ve tarım programlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkin sivrisinekler, pire ve bitlerle mücadelede de kullanılır (Mount ve Oehme, 1981).

Karbamatların en önemli üyesi olan karbaril endokrin sistemlerini tahrip ederek hormon seviyelerinin azalmasına veya artmasına neden olabilir. Örneğin, östradiol, testosteron ve progesteron seviyeleri karbaril toksisitesi nedeniyle azalır (Meeker ve ark., 2006). Shtenberg ve Rybakova (1968), 12 aya kadar günlük 7, 14 veya 70 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında karbaril verilen

sıçanların endokrin organlarında belirgin işlevsel ve morfolojik değişiklikler tespit etmişler ve karbarilin testisler ve yumurtalıklar üzerindeki etkilerinin, hipofiz gonadotropik fonksiyonunda gözlenen artışla açıklanabileceğini düşünmüşlerdir. Karbaril'in öldürücü olmayan dozları farklı

dokulara ve vücut organlarına, özellikle üreme sistemine zarar verir (Smulders ve ark., 2003). Karbaril ve kloropirifos gibi toksinlerin uyguladığı toksikolojik etkiler muhtemelen endokrin sistemi etkileyerek ve/veya hormonal fonksiyondaki değişikliklerle ortaya çıkar (Henkel ve ark., 2004; Meeker ve ark., 2004). Erkek sıçanlarda 10 ve 30 mg/kg karbaril'in intraperitoneal enjeksiyon yoluyla alan 35 gün boyunca uygulaması sonucunda deney gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında testis ağırlığında ve seminifer çaplarında anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kanda testosteron seviyelerinin azaldığı ve LH ve FSH seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. LH, spermatogenezin çeşitli aşamalarındaki inhibisyonunun başlatılması ve devam ettirilmesinde önemli bir rol oynar ve bu nedenle LH artışı, testis dokusunun hücre sayısını azaltabilir. Bu nedenle, germinal ve Leydig hücre sayılarına yol açan LH artışının yanı sıra, karbaril gibi toksinlerin testislerde konformasyonel değişiklikler uygulayarak ve üreme hücrelerini yok ederek ikincil bir kısırlığa yol açması mümkün olabilir. Bu çalışmada tespit edilen ortalama testosteron seviyesi, deney gruplarında sham ve kontrol gruplarına kıyasla önemli bir azalma göstermiştir. Ayrıca, testosteron salgılamaktan sorumlu Leydig hücrelerinin tedavi edilen hayvanlarda azaldığı bildirilmiştir (Fattahi ve ark., 2012). Yapılan benzer çalışmalarda da, karbaril hayvanlarda testosteron salgılamaktan sorumlu Leydig hücrelerinin azalmasına neden olmuştur. Leydig hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozulma, testosteron hormonu sentezi yapılamamasına neden olmuştur. Testosteron seviyelerinin düşmesi spermatogenez ve doğurganlığı etkileyebilir (Van den Beld ve ark., 2000; Amin ve ark., 2006).

Karbaril uzun vadede sperm sayısında ve sperm hareketinde azalma ve sperm malformasyon oranında artışa ve spermatogenezde değişikliklere neden olabilir (Bhavan ve Geraldine, 2009; Matos ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar, karbarilin çeşitli türlerin üreme sistemleri üzerinde, azalmış sperm sayısından

ve yavaşlamış sperm hareketinden sperm defeksiyonuna kadar uzanan yıkıcı etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Vashakidze, 1965; Shtenberg ve Rybakova, 1968; Vashakidze, 1967; Shtenberg ve Otovan, 1971; Shtenberg ve ark., 1973). Orlova ve Zhalbe (1968), sıçanlara 2,5 veya 5 mg/kg karbaril uygulamış ve çalışma sonunda testis ve yumurtalıklardaki enzimatik aktivitede bozukluklar, spermatogenez ve oögenesis inhibisyonu ve azalmış doğurganlık, F1 neslinde ise canlılıkta azalma tespit etmişlerdir. Shtenberg ve Otovan (1971), karbarilin bu etkisini 4 nesillik bir çalışmada daha ayrıntılı olarak incelemiştir. İncelenen doz seviyeleri 0, 2 ve 5 mg/kg vücut ağırlığı olmuş ve her nesilde 6 ay uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, testis ve yumurtalıkların işlevlerindeki bozukluklar hem 2 hem de 5 mg/kg'da bulunmuştur. Erkek sıçanlara yüksek dozda karbaril oral yoldan uygulandığında (100 mg/kg vücut ağırlığı, haftada 5 gün), spermatogenik hücrelerin dejenerasyonu ile birlikte testislerde belirgin histopatolojik değişiklikler görülmüştür. Bu etkiler, epididimal sperm sayısında ve sperm hareketliliğindeki düşüşler ve anormal sperm morfolojisinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Kitamura, ve ark ., 2006). Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlara 30 gün boyunca günde kg 50-150 mg/kg dozda karbarilin oral yoldan verilmesi sonucunda testis ve epididim ağırlıklarının önemli ölçüde azaldığı, epididimal sperm sayısında, canlılığında ve sperm hareketliliğinde önemli azalmalar olduğu, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitelerinin serum hipofiz LH, FSH ve testosteronun azalmasıyla birlikte önemli bir azalma gösterdiği tespit edilmiş, karbarilin testis steroidogenezi ve epididim fonksiyonları üzerine olumsuz etki ederek sıçanlarda sperm sayısının azalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Testis ağırlığındaki azalmanın, karbarilin testis dokusuna zarar vermiş olmasından ve azalmış hücre tiplerinin ve seminifer tübül çapının büyük olasılıkla testis atrofisine neden olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Chitra ve ark., 2011). Pant ve çalışma arkadaşları, Karbaril'in testis ağırlığını, epididimis ve ilgili

cinsel organları değiştirmediğini bildirmesini rağmen testis dokusunda histopatolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir (Pant ve ark., 1995).

Karbamatlar, antioksidan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek üreme sistemine zarar verir ve böylece serbest radikal oluşumunu hızlandırır ve peroksidasyona ve hücre içi makromoleküllerin yıkımına neden olur (Slaninova ve ark., 2009). Bu durum üreme hücrelerini ve dokularını doğrudan etkileyen, spermatogenez sırasında testis konformasyonuna ve çeşitli hücre tiplerine zarar veren ve üreme hormonlarının seviyelerini değiştiren Karbaril için de geçerlidir (Xia ve ark., 2005). Ayrıca karbaril gibi karbamat pestisitler, ATP üretiminin azalmasına neden olan mitokondriyal işlevi bozar, proteinlerin ve nükleik asitlerin metabolizmasını engelleyerek hücre ölümüne neden olurlar. Karbaril, büyümeyi engelleyerek ve hücre ölümünü indükleyerek spermleri ve germ hücrelerini olumsuz etkiler. Germ hücrelerinin azalması, spermatosit ve spermatid sayısındaki azalmasına ve sonuçta sperm sayısında azalmaya neden olur. Seminifer tübüllerin çapı, uzun süreli Karbaril maruziyetinden sonra önemli ölçüde azalma göstermiştir; bunun, spermatoginik hücrelerin azalması veya atrofiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (Moreno ve ark., 2007; Eraslan ve ark., 2009).

Karbaril'e maruz kalan sıçanlarda çiftleşme oranında azalma ve fetüs boyutunda azalmanın yanı sıra ölüm oranında artış tespit edilmiştir (Gupta ve Saxena, 2003; Meeker ve ark., 2004). Birkaç alışma Karbaril'in canlı hücrelerde genetik hasara neden olduğunu ve bu nedenle *in vitro* ve *in vivo* bir mutajen olarak kabul edildiğini göstermiştir (Xia ve ark., 2005). Sıçanlarda karbaril ile temaslarının ardından azalmış çiftleşme oranı, azalmış embriyo boyutu ve artmış fetal ölüm oranı gözlemlemiştir (Todd ve Van Leeuwen, 2002).

b. Karbofuran

Günümüzde karbamat pestisitleri arasında karbofuran, dünya çapında yaygın olarak böcek ilacı, akarisit ve nematisit olarak kullanılmaktadır. Karbofuran, hem AChE'nin hem de bütirilkolinesterazın (BChE) güçlü bir inhibitörüdür. Yapılan çalışmaların sonuçları karbofuranın erkek sıçanlarda endokrin bozucu olabileceğini ortaya koymaktadır. Oral olarak karbofurana maruz bırakılan sıçanlarda, maruziyetten 0,5-1 saat sonra kan kolinesterazlarının maksimum inhibisyonu görülür (Padilla ve ark., 2007). Bir gün sonra kolinesteraz aktivitesi, kazara maruz kalan omurgalılar için düşük toksisite yükünü gösteren orijinal seviyeye döner. Karbofuran, sitokrom P450 tarafından 3-hidroksikarbofurana metabolize edilir. Karbofuranın sitokrom P450 tarafından oksidasyonu, detoksifikasyon yollarının aktivasyonuna ve testosteronun artan metabolizmasına yol açar (Usmani ve ark., 2004). Hormon dengesi değiştiğinde, endokrin bozulması takip eder.

Karbofuran toksisitesinin enjeksiyondan sonraki 1 ila 6 saat içinde testosteron seviyelerinde önemli düşüşlere neden olduğu bildirilmiştir ve azalan testosteron seviyelerinin iki ana nedeni olduğu belirtilmiştir. Bu nedenlerden birincisi, azalmış sentezi ve salınımı; ve ikincisi, karbofuran toksisitesinin belirgin olduğu erken zaman aralıklarında görülen semen akıntısı olarak açıklanmıştır. Ayrıca, akut kolinerjik stres ve kortizol (stres hormonu) artışının serum testosteronundaki düşüşe katkıda bulunan ek faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Aşırı kortizolün testosteron üretiminin inhibisyonuna neden olduğu bilinmektedir (Goad ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, karbofuran uygulamasından (1,5 mg/kg) sonra, antikolinesteraz zehirlenmesinin şiddetli belirtilerinin de belirgin olduğu zaman periyodunda (yani 0,5 saat ila 3 saat) endokrin hormonlarda (progesteron, kortizol ve testosteron) önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Östradiol seviyelerinde önemli değişiklikler sadece 6 saatlik aralıkta gözlenmiş, tiroid hormonlarında ise hiçbir zaman

önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. Karbofuran kaynaklı endokrin değişikliklerin geçici olduğu ve hayvanların toksisite belirtilerinden kurtulmasıyla azaldığı bildirilmiştir. Hormonlarda gözlenen değişikliklerin hiperkolinerjik baskınlığın neden olduğu karbofuranın neden olduğu stresten kaynaklandığı görülmektedir.

Sıçanlarda akut karbofuran maruziyeti (1.5 mg/kg) progesteron, kortizol ve östradiolün artmasına ve testosteronun azalmasına neden olmuştur (Goad ve ark., 2004). Karbosulfanın LD50 dozunun 1/20'sine uzun süre maruz kalan sıçanların testis dokuları ışık ve elektron mikroskopik düzeyde değerlendirildiğinde, gelişme sürecindeki spermatositler ve spermatidlerde hücre ölümünü simgeleyen dejeneratif değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Karbosulfanın toksik etkilerinin apoptozisi de indükleyerek seminiferöz tübül epitelinin atretik hale gelmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında interstisyel alandaki steroid salgılayan Leydig hücrelerindeki değişiklikler de dikkate alındığında, karbosulfanın testisteki etkileri sonucunda spermatogenezi ve testosteron sentezini engellediği, bunun da infertiliteye neden olabileceği kanaatine varılmıştır (Gubari, 2008).

Yapılan bir çalışmada (Zhang ve ark., 2022), SMBCS veri tabanındaki doğum öncesi, 3 yaş ve 7 yaş idrar karbofuranfenol konsantrasyonu ve 7 yaş fiziksel indekslerine ait veriler temel alınarak karbofuranın fiziksel gelişim üzerindeki sağlık etkilerinin araştırılmış ve doğum öncesi ve sonrası karbofuran maruziyetinin fiziksel gelişim sürecini etkileyebileceği belirtilmiştir. Karbofuranın, endokrin bozucu etkilere sahip bir pestisit olduğundan gelişim üzerindeki etkilerinin hipotalamus-hipofiz-konodal (HPG) ekseninin fizyolojik süreçlerinin engellenmesinden kaynaklanmış olabileceği bildirmişlerdir (Sikka ve Gürbüz, 2006).

c. Benomil

Karbamat insektisid grubunda yer alan benomil, aslında benzimidazol ailesine ait koyu renkli ve berrak olan sistemik bir fungusittir. Benomil fungusit olarak ilk kez 1968’de isimlendirilmiş ve uluslararası DuPont şirketi tarafından 1971’de piyasaya sürülmüştür. Bu fungusit tarla ürünleri, meyveler, mantarlar ve çimlerdeki fungal hastalıkların önlenmesi için kullanılmıştır. Aynı zamanda sığır ve koyunlarda bazı mantarların neden olduğu toksik hastalıklarla mücadelede de kullanılmıştır (Terse ve ark., 1993). Torchinsky ve ark. (1976) tarafından yürütülen bir çalışmada, Wistar sıçanlara 12 aylık bir süre boyunca 62,5 mg/kg benomil uygulamasında testislerin en çok etkilenen organ olduğunu tespit etmişlerdir. Sprague Dawley sıçanları üzerinde 10 gün süreyle gavaj yoluyla 0, 200 ve 400 mg/kg benomil uygulanarak yapılan başka bir çalışmada, hem 200 hem de 400 mg/kg dozda benomil uygulamasının toplam epididimal sperm sayısında ve vas deferens'teki sperm konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 400 mg/kg dozda benomil uygulaması sonucu hipospermatogenez gözlemlenmiştir (Carter ve Laskey, 1982; FAO/WHO, 1985a). Pastushenko (1983), 0,5, 1,2, 5,0 veya 12,4 mg/m³ hava doz seviyelerine maruz kalan sıçanlarda benomilin gonadotoksik etkilerini incelemiş ve en yüksek 2 doz seviyesinde gonadlarda dozla ilişkili değişiklikler, yani morfolojik ve işlevsel durumlarda bozukluklar belirlemiştir. 1.0, 6.3 veya 203 ppm benomil içeren laboratuvar yemi ile beslenen yetişkin erkek Wistar sıçanlarında, ejakülat sperm sayılarında azalma, testis ağırlığında azalma ve erkek doğurganlık indeksinde düşüş tespit edilmiştir (Kitamura ve ark., 2006).

d. Karbendazim

Karbendazim (Metil-2-benzimidazolkarbamat) yaklaşık 50 ülkede 70 ürün üzerinde hasat öncesi sera ve süs bitkilerinde meydana gelen botritis sinera gibi patojenik fungal enfeksiyonların tedavisinde geniş kullanıma sahip benzimidazol grubuna ait kristalize katı sistemik fungusit olarak kullanılan

karbamat grubu bir pestisittir (Çatalgöl, 2008). Sprague Dawley sıçanlarına 28 gün boyunca 0, 2000, 4000 ve 8000 mg/kg karbendazim diyet içeren diyetler verildiğinde, 4000 ve 8000 mg/kg diyetle testis dokusu dejenerasyonu gözlemlenmiştir. Bu beslenme seviyelerinde spermatogenez ve oögenez etkilenmiştir (FAO/WHO, 1974). Ancak 90 gün boyunca diyetle karbendazim ile beslenen ChR-CD sıçan grupları üzerinde yapılan başka bir çalışmada testis ağırlıkları ve morfolojisi üzerinde hiçbir etki bulunmamıştır (FAO/WHO, 1985b). 8 hafta boyunca oral gavaj yoluyla günlük 100 mg/kg karbendazime maruz bırakılan sıçanların, seks hormonlarının serum seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, sertoli hücreleri tarafından salgılanan ve hipofizi negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenleyen bir glikoprotein hormonu olan inhibin B'nin serum seviyelerinde de azalma gözlemlenmiştir. Ancak, TSH konsantrasyonlarında önemli bir artış fark edilmiştir (Salem ve ark., 2021). Androjen reseptörleri de karbendazimden etkilenir. Erkek ve dişi sıçanların çiftleşmeden önce karbendazime maruz kalması, ortaya çıkan yavrularda androjen aracılı doğum kusurlarına neden olmuş ve bu durum, androjen reseptör antagonisti flutamid ile eş tedavi sonucu önlenebilmiştir (Rehnberg ve ark., (1989; McKinlay ve ark., 2008), erkek sıçanların karbendazim ile tedavisinin testosteron konsantrasyonunu ve interstisyel ve seminifer tübül sıvısındaki androjen bağlayıcı protein seviyelerini artırdığını göstermiştir. Bu, endokrin bozulması ve karbendazim toksisitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Toksikokinetik bir çalışma, erkek sıçanlara intraperitoneal veya intratestiküler karbendazim uygulamasının testis pestisit konsantrasyonu ile mikrotübül hasarı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Lim ve Miller, 1997).

e. Mankozeb

Mancozeb, etilen bisditiokarbamatın çinko ve magnezyum tuzlarının polimerik bir kompleksidir. Etkinliği ve düşük memeli toksisitesi nedeniyle

tarımda tohum koruyucu ve fungusit olarak yaygın olarak kullanılır (Edward ve ark., 1997). Elsharkawy ve ark., (2019), haftada iki kez 12 hafta boyunca oral olarak uygulanan 100 mg/kg mankozeb'e maruz kalan erkek tavşanların serum testosteron ve gonadotropin konsantrasyonlarında önemli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. ayrıca, laktat dehidrogenaz (LDH), prostat dışı asit fosfataz (ACP) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi testiküler androjene bağımlı enzimlerde önemli bir azalma kaydedilmiştir. Tüm bu değişiklikler sperm canlılığının azalmasına ve kauda epididimde yüksek sayıda anormal spermatozoa bulunmasına yol açmıştır.

f. Aldicarb

Aldicarb sistemik insektisid, akarısıd ve nematisid etkinliklere sahip bir karbamat türevidir. Yalnızca bazı zararlı böcekler, akarlar ve nematodlar gibi bazı tarım zararlılarının kontrolü amacıyla kullanılır. İnsan ve hayvan türleri için bilinen en zehirli maddeler arasında bulunur (Şanlı, 2002). Aldicarbın erkek üreme sistemi ile ilgili endokrin etkileri hakkında çalışmaya rastlanılmamıştır.

g. Metomil

Sistemik insektisit ve akarısit özelliğindeki bu pestisitın aynı zamanda kontak ve mide zehri etkisi de vardır. Özellikle Lepidoptera, Hemiptera, Homoptera, Diptera ve Coleoptera takımlarından çok sayıda böcek ve kırmızı örümcek türüne karşı meyve, bağ, zeytin, sebze, süs bitkisi ile keten, pamuk, soya fasulyesi gibi çok sayıda kültür bitkisinde kimyasal savaş maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunlara ilaveten aynı zamanda kümes ve ahırlarda sinek kontrolünde kullanıldığı da bilinmektedir (Tomlin 2006).

Yapılan bir çalışmada 28 gün boyunca (0,8 mg/kg) erkek ratlara oral yoldan uygulanan metomil FSH, LH ve testosteron seviyelerinde önemli ölçüde azalmaya yol açmış ve testis dokusunda ise seminifer tübüller ve intersitisiyel alanlarda dejenerasyonuna sebep olmuştur. Dolayısıyla metomil androjen reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi sonucu hormonları baskılamıştır.

Çünkü herhangi bir androjen reseptörü antagonisti gonadotropinlerin glikozilasyonunu değiştirebilir ve FSH ve LH seviyelerinin baskılanmasına neden olabilir. Başka bir çalışmada Erkek tilapyaalar 30 gün boyunca 0, 0.2, 2, 20 veya 200 µg/L'lik subletal metomil konsantrasyonlarına maruz bırakılmış ve daha sonra 18 gün boyunca metomil içermeyen suda kültüre edilmiştir. Çalışma sonucunda metomilin yüksek konsantrasyonları (20 ve 200 µg/L) endokrin sistemini bozmuş ve hipotalamusta GnRH2 , GnRH3, ERα ve ERβ genlerinin, hipofizde GnRHR ve FSHβ genlerinin, testiste CYP19a, FSHR ve ERα genlerinin ve karaciğerde VTG ve ERα genlerinin düzeylerinde önemli artışa neden olmuş, testiste LHR, StAR, 3β-HSD ve ARα genlerinin ve hipofizde LHβ geninin düzeylerini önemli ölçüde azaltmış , serumda seks steroid hormonu ve vitellogenin düzeylerinde değişikliklere ve dolayısıyla erkek tilapia balıklarında üreme bozukluğuna yol açmıştır.

h. Metiyokarb ve diğer karbamatlar

Metiyokarb, sistemik etkinlikten yoksun akarısit ve insektisit etkili bir karbamat türevidir. Tarımsal mücadelede başlıca sümüklü böcek kontrolü amacıyla ıslanabilir toz halinde hazırlanmak suretiyle kullanılır (Şanlı, 2002). Andersen ve ark. (2002), metiyokarb'ın bir AR antagonisti ve aynı zamanda bir ER agonisti olarak hareket ettiğini bildirmiştir. Metiyokarb, CHO hücreleri kullanılarak yapılan transaktivasyon deneyinde R1881'e karşı androjenik yanıtı inhibe etmiştir. Birkhoj ve ark. (2004), metiyokarb'ın tek başına veya yaygın olarak kullanılan diğer pestisitlerle birlikte antiandrojenik aktivitesini incelemiştir. Bu pestisit, *in vitro* deneyinde R1881 kaynaklı transkripsiyonel aktivasyonu (IC_{25,5,8} µM) *in vivo* Hersberger deneyinde negatif çıkmıştır. Kojima ve ark., (2004), metiyokarb ve tiyobenkarbın sırasıyla 2,8×10⁻⁶ ve 9,4×10⁻⁶ MIC₂₀'da hAR ile transfekte edilen CHO hücrelerinde dihidritestosteronun androjenik aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Metiyokarbın, stabil olarak transfekte edilmiş CHO-K1 hücreleri kullanılarak

yapılan bir *in vitro* raportör gen deneyinde 5 α -dihidrotestosteron tarafından uyarılan AR transkripsiyonel aktivitesi üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğu bildirmiştir.

Andersen ve ark. (2002), C19 steroidlerinin östrojenlere dönüşümünü katalize eden CYP 19-aromataz üzerindeki pirimikarb ve propamokarbın etkisini incelemiş ve 50 μ M konsantrasyonda aktiviteyi artırdıklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca metiyokarbın LH seviyelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir.

2.1.2. Dişi Üreme sistemi ile ilgili endokrin etkiler

Karbamat pestisitlerinin insanlarda yumurtalık hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik etkilere bağlı üreme bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (Li ve ark., 2015). Karbamatların memeli seks steroid reseptörleri üzerindeki etkileri *in vitro olarak* ölçülmüştür. İnsan yumurtalık granüloza benzeri tümör hücre hattı KGN, yüksek seviyelerde aromataz ifade eder ve bu da onu kimyasalların aromataz üretimi üzerindeki etkisinin incelenmesinde yararlı bir araç haline getirir. İnsan yumurtalık granüloza benzeri tümör hücre hattı KGN'den gelen hücreler, benomil ve ana metaboliti karbendazime maruz kaldığında, hücre içi mikrotübüllerinin depolimerizasyonu ile aromataz ifadesinde 3 katlık bir artış tetiklenir ve hücre birleşimine müdahale eder (McKenney ve ark., 2004). Yazarlar, bu bileşiklere akut veya kronik maruziyetin östrojenle ilişkili patolojilere önemli ölçüde katkıda bulunacak kadar bozucu olacağı sonucuna varmışlardır. Bu endokrin bozucu etkinin, steroid reseptörlerinden değil, mikrotübül oluşumuna müdahaleden kaynaklandığı, Yamada ve ark. tarafından fonksiyonel genomik kullanılarak doğrulanmıştır (Yamada ve ark., 2005).

Balıklarda, 0,5–1 mg/litre karbofuran tedavisi dişilerde oosit olgunlaşma süreçlerini engellenmiş (Chatterjee ve ark., 1997) ve leydig hücrelerinin nekrozu da dahil olmak üzere zararlı testis değişikliklerine neden olmuştur

(Ram ve ark., 2001). Buna karşılık, mankozeb ile tedavi edilen sıçanlarda östrus döngülerinin süresinde bir bozulma gözlemlenmiştir (Mahadevaswami ve ark., 2000). Başka bir çalışmada, östrus döngüsünün 18-20. günlerinde ineklerden servikal hücreler veya şeritler elde edilmiş ve karbaril veya tiram ile muamele edilmiştir. Karbamatların (10 veya 100 ng/ml) hiçbirisi servikal hücrelerde sitotoksik etki göstermemiştir.

Karbaril, servikal hücrelerin oksitosine (OXT) karşı alıcılığını artırmış, ancak bu sinyalin daha fazla iletilmesini (IP3) engellemiştir. Bu nedenle, servikal şerit kasılmasının doğrudan inhibisyonu meydana gelmiş olabilir. Buna karşılık, tiram çoğunlukla servikal hücrelerin OXT'ye karşı alıcılığını azaltırken, servikal şeritlerin kasılmasını uyarmıştır. Dahası, karbaril ile karşılaştırıldığında, tiram prostaglandinlerin sentezini ve salınımını daha fazla etkilemiştir. Bu sonuçlar, karbaril ve tiramın OXT sinyallemesini, PG salgılanmasını ve *in vitro* servikal kasılmayı bozduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, karbamatların ineklerde serviks fonksiyonunu bozmada önemli bir potansiyele sahip olduğunu ve sığır üreme bozukluklarına yol açtığı belirtilmiştir (Wrobel ve ark., 2024).

Karbaril, östrojen reseptörü (ER) α ve β agonistik aktivitesi sergilediği gösterilmiştir (Tange ve ark., 2016), buna karşın ineklerin serviksinde sitozolik α -ER bulunmuştur (Wrobel ve ark., 2024). Ayrıca, östrojen servikal epitelyumdaki oksitosin reseptörü (OXTR) seviyelerini önemli ölçüde artırır (Hafez, 1973).

Ancak bu pestisit, DDT, malathion (Wrobel ve Mlynarczuk, 2021) ve atrazinin (Wrobel ve ark., 2022) etkilerine benzer şekilde, ikinci haberci IP3 seviyelerini azalttığı için OXT sinyalinin daha fazla iletilmesini kısmen engelleme potansiyeli de göstermektedir.

Benzer şekilde, karbarilin fare makrofajları tarafından PGF2 α ve PGD'nin yanı sıra PGE2 salınımını azalttığı bulunmuştur (De Maroussem ve ark., 1986; Forge ve ark., 1990)

Bazı karbamat pestisitleri endokrin bozucu etki gösterirken, diğerleri göstermez. Bir karbamat pestisiti olan karbaril, sıçan uterusundan alınan östrojen reseptörüne bağlanma afinitesinden yoksundur (Blair ve ark., 2000). Metomil'in östrojenik aktivitesi 2×10^{-4} M'de gözlenmemiştir (Nishihara ve ark., 2000). Bendiokarb, karbofuran ve karbaril, E-ekran deneyinde östrojenik değildir (Sonnenschein ve Soto, 1998). Buna karşılık, Klotz ve ark. (1997), aldicarb, baygon, bendiocarb, karbaril, metomil ve oksamilin meme MCF-7 ve endometrial (Ishikawa) kanser hücrelerinde 1×10^{-7} M konsantrasyonunda östrojen veya progesterona duyarlı haberci genlerini zayıf bir şekilde aktive ettiği bildirilmiştir. Ancak bu karbamatlar 1×10^{-7} - 1×10^{-9} M konsantrasyonunda indüklenen östrojen veya progesteron kaynaklı haberci gen aktivitesini yaklaşık üçte birine düşürmüştür. Buna karşılık, Kojima ve ark. (2004), 22 karbamatlı pestisitinin östrojenik aktivitesini incelemiş ve metiyokarbın hER- α ve ER- β üzerinde agonistik bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Dahası, ER- β 'ye karşı aktivitenin ER- α 'ya karşı olandan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna karşılık, Andersen ve ark. (2002), metiokarbın MCF-7 insan meme kanseri hücreleri kullanılarak hücre çoğalma testi ve transaktivasyon testinde östrojenik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bazı kimyasalların E₂'nin östrojenik aktivitesini güçlendirdiği bilinmektedir. Primicarb ve propamocarb tek başlarına test edildiğinde östrojenik yanıt göstermemiş, ancak ER transkripsiyon analizinde E₂ (10 nM) aktivitesini 5×10^{-7} ile 5×10^{-5} M aralığında güçlendirmiştir. Grunfeld ve Bonefeld-Jorgensen (2004) östrojenik karbamatlar primicarb, propamocarb ve metiokarb'ın ER- α ve - β mRNA seviyeleri üzerindeki etkisini incelemiş, pirimicarbın ER- α mRNA seviyesini zayıf bir şekilde azalttığını, propamocarb

ve metiokarb'ın ise hiçbir etkisi olmadığını bildirmişler. Metiokarbın ER- α mRNA seviyesi üzerinde hiçbir etkisi olmamış, buna karşın ER- β mRNA seviyesini artırmıştır. Metiokarb östrojenik etkiyi yalnızca yüksek dozlarda ($3,91 \times 10^{-6}$ M'den başlayarak, 880.962,1 ng/L'ye karşılık gelen) indüklenmiştir. Bu dozlar, çevresel örneklerde bulunan bu pestisit konsantrasyonlarından daha yüksektir (İspanya yeraltı suyu = 300 ng/L; Meksika yeraltı suyu = 5400 ng/L; İspanya atık sularının efluantları = 4,73–14,92 ng/L), bu nedenle çevresel oluşumunun insan ve çevre için bir tehdit oluşturmadığı görülmektedir (Barbosa ve ark., 2016; Jurado ve ark., 2019). Kimyasal yapısında fenolik halka bulunan karbamat insektisitlerinden biri olan metiokarb, aromataz aktivitesini düzenleyerek östrojen biyosentezine müdahale etmediğini gösterirken, stabil olarak transfekte edilmiş MELN hücreleri kullanılarak yapılan gen muhabiri testinin sonuçları, metiokarbın östrojen sinyallemesini artırabildiğini göstermiştir (Gea ve ark., 2022). Dişi İsviçre farelerine oral yoldan 1 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunda uygulanan karbofuran, östrus döngülerinin sayısında ve her döngünün fazlarının süresinde önemli bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, sağlıklı folikül sayısında önemli bir azalma görülmüştür (Baligar ve Kaliwal, 2002).

Oosit boyutunda ve sayısında azalma, çeşitli aşamalarda oosit malformasyonu ve atritik folikül sayısında artış, yumurtalık üzerinde Karbaril aracılı toksisitenin diğer örnekleridir (Fattahi ve ark., 2012). Yayın balığında, karbaril maruziyeti oosit sayısında azalma, farklı evrelerdeki oositlerde deformite ve gonadosomatik indekste azalmaya neden olmuştur (Kulshrestha ve Arora, 1984). Bununla birlikte, karbaril ve karbofuranın sıçanlarda ve balıklarda üreme organlarının işlevini ve morfolojisini ve serum östrojen seviyelerini etkilediği bildirilmiştir.

Metomil 1997'de Dünya Doğayı Koruma Vakfı tarafından çevresel bir östrojen olarak kabul edilmiştir (Guo, 2006). Metomil Aromataz aktivitesini

zayıf bir şekilde destekleyerek östrojen üretimini artırır (Andersen ve ark., 2002; Cocco, 2002). Yapılan çalışmalarda bir başka karbamat aldıcabın 17 beta-estradiol ve progesteron aktivitesini inhibe ettiği ve zayıf östrojenik etki gösterdiği bildirilmiştir (Klotz ve ark.,1997; Cocco, 2002).

2.2. Tiroid Hormonuyla İlgili Endokrin Etkiler

Tiroid bezi metabolik homeostazın korunmasında son derece önemli olan hormonları salgılar. Organofosfatlar (OP), karbamatlar, ditiyokarbamatlar ve piretrinler gibi kalıcı olmayan pestisitlerin, çeşitli deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi farklı seviyelerde hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini etkileyerek tiroid bozucular olarak etki edebileceği bildirilmiştir (Peoples ve ark., 1988; Prakash ve ark., 1992). Karbamat pestisidlerin tiroiddeki histofizyolojik değişiklikler ve serum tiroid hormonu seviyelerindeki değişikliklere etkisi tiroid bezindeki iyodür taşıyıcısına veya organik iyot oluşum sürecine doğrudan müdahale etmesinin bir sonucu olabilir veya hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde herhangi bir noktada bozulma sonucu ortaya çıkabilir.

Karbamatlı pestisidler kemirgenlerde ve balıklarda serum tiroid hormonu seviyelerini bozar. İçme suyunda 10 ppb'de aldıcab, 10 ppm'de metribzin veya 1 ppm'de metomil ile beslenen sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (6-16 hafta), serum tiroksin seviyeleri önemli ölçüde artmıştır (Porter ve ark., 1999). Yayın balığının 96 saat boyunca karbaril maruziyeti (12 mg/litre) serum T4'ü baskılamış ancak serum T3 seviyelerini yükseltmiştir, buna karşın 16 gün boyunca maruziyet (5 mg/litre) hem T3'ü hem de T4'ü azaltmıştır (Sinha ve ark., 1991), koyunlara haftada 3 kez karbofuran (0,30 mg/kg) uygulamış ve 36 günlük tedaviden sonra karbofuranın, kontrol koyunlarına kıyasla serum tiroksin konsantrasyonlarında önemli bir artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir. Teleost balıklarda, *C. punctatus*,30 gün boyunca 1,7 ppm'de karbaril ile tedavi, T4'te bir düşüşe ve T3'te bir yükselmeye neden olmuştur

(Ghosh ve ark., 1989). Aynı türde, 4,5 ppm'de karbofuran uzun süreli maruz kalma (6 ay) hipertrofi, hiperplazi ve foliküler epitel hücrelerinin dejenerasyonu ve tiroid fonksiyonunun gerilemesiyle birlikte kolloid içeriğinde bir azalma dahil tiroid bezinin histolojik anormalliklerine yol açmıştır (Ram, 1988). Ancak, karbofuran toksisitesi progesteron, kortizol ve östradiol seviyelerinde önemli artışlara ve testosteron seviyelerinde belirgin düşüslere neden olurken, tiroid hormonlarının (T3, toplam T4 ve serbest T4) seviyeleri önemli ölçüde değişmeden kalmıştır (Goad ve ark., 2004). Başka bir çalışmada da, karbofuranın 24 saatlik zaman diliminde herhangi bir zamanda tiroid hormonlarında (T3, toplam T4 ve serbest T4) önemli değişikliklere neden olmadığı belirtilmiştir (Goad ve ark., 2004). Mankozebin tiroid fonksiyonunu bozabildiği ve bozunma ürünü olan etilen tiyoüre hayvanlarda tiroid kanseriyle nedensel olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir (Chhabra ve ark., 1992; Steenland ve ark., 1997).

2.3. Diğer Hormonlarla İlgili Endokrin Etkiler

Karbamat kullanımının diabetes mellitus insidansını etkilediği gösterilmiştir. Aşırı pestisit maruziyeti, vücutta glikoz metabolizmasının bozulmasına neden olabilir, böylece vücudun bozulmuş insülin direnci yaşamasına ve bu da diabetes mellitus hastalığına yol açabilir. Yapılan bir çalışmada karbofuran uygulanan sıçanlarda kan glikoz seviyelerinin arttığını göstermiştir (Isnaini ve ark., 2022). Hayvan çalışmalarında karbaril insektisitlerin (karbamat grubu) hayvanlarda glikoz ve insülin salgılanması dengesini etkilediği gösterilmiştir. Bu, kronik maruziyette karbamatlar potansiyel bir diabetes mellitus oluşumu neden olabilirler. Pankreas hücreleri tarafından insülin salgılanmasının azalması ve bozulmuş insülin fonksiyonu (insülin direnci) nedeniyle kan glikoz seviyelerinin artması ile karakterize bir glikoz metabolizması bozukluğu olan diabetes mellitusda, pankreas beta

hücreleri optimum şekilde çalışmaz, bunun sonucunda zayıf insülin salgılanması ve yüksek kan şekeri seviyeleri ortaya çıkar (Fatimah, 2015).

Karbofuranın farelerde ve sıçanlarda muhtemelen karaciğerdeki metabolizmayı inhibe ederek adrenal glukokortikoidlerin serum konsantrasyonlarını artırdığı dolayısıyla karbofuranın plazma kortikosteron seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Karaciğerin kortikosteroidleri metabolize etme yeteneğinin karbofuran tarafından engellenmesi, karaciğer metabolik fonksiyonunun genel olarak engellendiğini gösterebilir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini strese çok fazla etkilendiği için serum kortizol konsantrasyonları oldukça değişken olabilir (Waldbillig, 1998). Karbofuranın fare ve sıçanlarda adrenal glukokortikoidlerin serum konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Cranmer ve ark., 1978),

Kortizolün bir stres hormonu olduğu ve glukoneogeneze rol aldığı bilindiğinden ve bu nedenle karbofuran enjeksiyonunu (1,5 mg/kg, sc) takiben böbrek üstü bezlerinden dolaşıma hemen salınmasının ardından kan glikozunda önemli artışa neden olmaktadır (Cranmer ve ark., 1978). Karbofuran enjeksiyonu sonrası kortizolün yanı sıra, hiperkolinerjik aktivite ve adrenal medulla'dan glikojenolizi uyaran adrenal salınımı ile oluşan genel fiziksel strese hiperglisemiden sorumludur (Fletcher ve ark., 1988; Gupta ve ark., 1993). Ayrıca başka bir karbamat olan aldikarbın C57BL/6 J farelere uygulanması sonucu farelerin serum ve dışkılarındaki çeşitli safra asitleri, steroid hormonları ve oksilipinlerin seviyesinin bozulduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada aldicarb ile tedavi edilen farelerde karaciğerde kortizol düzeyi azalırken, kortikosteron seviyesi artmıştır (Liu ve ark. da (2024).

3. Sonuç

Karbamatlar düşük biyoakümülyasyon potansiyelleri ve kısa vadeli toksisite göstermelerine rağmen, çevre ve insan sağlığı için tehlikeli olarak kabul edilirler. Karbamatların endokrin sistem üzerine etkilerini inceleyen

çalışmalar genellikle karbaril ve karbofuran maruziyeti ile ilgilidir. Bu pestisidlerin özellikle erkek üreme sistemi ile ilgili endokrin etkileri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda karbamatların kronik uygulanması testosteron üretiminin inhibisyonuna, serum LH ve FSH seviyelerinde yükselmeye, sperm anomalilerine ve sonuçta üreme fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Ancak üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut literatür hala yetersizdir. Çünkü, literatürde bulunan çalışmaların çoğu kemirgen modelleri kullanılarak yapılan in vivo çalışmalardır. Bu çalışmalar çok bilgilendirici olsa da bazı sınırlamalara sahiptir. En büyük sınırlama seçilen konsantrasyonlarla ilgilidir. Bu çalışmalardan bazılarında, hayvan modelleri çok yüksek dozlarda karbamatlara (ve diğer pestisitlere) maruz bırakılır ve bazen maruz kalma süresi de çok uzundur. Çok az yazarın seçilen dozları haklı çıkardığı, hatta bazılarının tarımsal uygulamalar için önerilen dozları çok aştığı için gerçekçi olmadığı bile düşünülebileceği vurgulanmalıdır. Bu nedenle, çevresel olarak gerçekçi karbamat konsantrasyonları kullanan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, moleküler ve epigenetik düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut veriler karbamatların erkek üreme fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkilerine ışık tutsa da, moleküler mekanizmalar henüz açıklanmamıştır. Pestisitlerin ayrıca birkaç nesil boyunca devam edebilen epigenetik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla karbamatlara maruziyete bağlı epigenetik değişikliklerle ilgili herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Özetle, karbamat maruziyetinin endokrin sistem üzerindeki potansiyel etkileri henüz açıklanmamıştır. Karbamat pestisitlerinin endokrin sistem üzerindeki gerçek etkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Amanullah, M., & Hari, B. Y. (2011). Evaluation of carbamate insecticides as chemotherapeutic agents for cancer. *Indian Journal of Cancer*, 48(1), 74-79.
2. Amin, S., Zhang, Y., Felson, D. T., Sawin, C. T., Hannan, M. T., Wilson, P. W., & Kiel, D. P. (2006). Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *The American journal of medicine*, 119(5), 426-433.
3. Andersen, H. R., Vinggaard, A. M., Rasmussen, T. H., Gjermansen, I. M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 179(1), 1-12.
4. Arıcan, E. Y., Gökçeoğlu Kayalı, D., Ulus Karaca, B., Boran, T., Öztürk, N., Okyar, A., ... & Özhan, G. (2020). Reproductive effects of subchronic exposure to acetamiprid in male rats. *Scientific reports*, 10(1), 8985.
5. Arrowsmith, S., & Wray, S. (2014). Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *Journal of neuroendocrinology*, 26(6), 356-369.
6. 7. Aslantürk, A., & Kalender, Y. (2021). Methomyl-induced nephrotoxicity and protective effect of curcumin in male rats. *Toxicology research*, 10(5), 1003–1012.
7. Baligar, P. N., & Kaliwal, B. B. (2002). Reproductive toxicity of carbofuran to the female mice: effects on estrous cycle and follicles. *Industrial health*, 40(4), 345-352.
8. Barbosa, M. O., Moreira, N. F., Ribeiro, A. R., Pereira, M. F., & Silva, A. M. (2016). Occurrence and removal of organic micropollutants: An

overview of the watch list of EU Decision 2015/495. *Water research*, 94, 257-279.

9. Bhavan, P. S., & Geraldine, P. (2009). Manifestation of carbaryl toxicity on soluble protein and histopathology in the hepatopancreas and gills of the prawn, *Macrobrachium malcolmsonii*. *J Environ Biol*, 30(4), 533-8.
10. Blair, R. M., Fang, H., Branham, W. S., Hass, B. S., Dial, S. L., Moland, C. L., ... & Sheehan, D. M. (2000). The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54(1), 138-153.
11. Birkhoj, M., Nellemann, C., Jarfelt, K., Jacobsen, H., Andersen, H. R., Dalgaard, M., & Vinggaard, A. M. (2004). The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides. *Toxicology and applied pharmacology*, 201(1), 10-20.
12. Bishop, M. R., Sastry, B. R., & Stavinocha, W. B. (1977). Identification of acetylcholine and propionylcholine in bull spermatozoa by integrate pyrolysis, gas chromatography and mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 500(2), 440-444.
13. Bray, C., Son, J. H., Kumar, P., & Meizel, S. (2005). Mice deficient in CHRNA7, a subunit of the nicotinic acetylcholine receptor, produce sperm with impaired motility. *Biology of reproduction*, 73(4), 807-814.
14. Campos, É., & Freire, C. (2016). Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health*, 219(6), 481-497.
15. Carter, S. D., & Laskey, J. W. (1982). Effect of benomyl on reproduction in the male rat. *Toxicology Letters*, 11(1-2), 87-94.
16. Chatterjee, S., Dutta, A. B., & Ghosh, R. (1997). Impact of carbofuran in the oocyte maturation of catfish, *Heteropneustes fossilis*

- (Bloch). *Archives of environmental contamination and toxicology*, 32, 426-430.
17. Chhabra, R. S., Eustis, S., Haseman, J. K., Kurtz, P. J., & Carlton, B. D. (1992). Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18(3), 405-417.
 18. Cheng, S., Chen, J., Qiu, Y., Hong, X., Xia, Y., Feng, T., ... & Wang, X. (2006). Carbaryl inhibits basal and FSH-induced progesterone biosynthesis of primary human granulosa-lutein cells. *Toxicology*, 220(1), 37-45.
 19. Chitra, K. C., Manogem, E. M., Shibu, Y. V., Sebastian, C. D., & Jayakumar, K. (2011). Testicular and epididymal toxicity of carbaryl in Sprague-Dawley strain rats. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*, 2(2), 30-34.
 20. Coleman, A. M., Smith, A., & Watson, L. (1990). Occupational carbamate pesticide intoxication in three farm workers. Implications and significance for occupational health in Jamaica. *The West Indian Medical Journal*, 39(2), 109-113.
 21. Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, 11(3), 315-335.
 22. Combarous, Y. (2017). Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides. *Comptes Rendus. Biologies*, 340(9-10), 406-409.
 23. Cranmer, J. S., Avery, D. L., Grady, R. R., & Kitay, J. I. (1978). Postnatal endocrine dysfunction resulting from prenatal exposure to carbofuran, diazinon or chlordane. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2(2), 357-369.

24. Çatalgöl, S., Benzimidazol Grubu Pestisidlerden Benomyl Ve Carbendazimin Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Enzimler Üzerine Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi , İstanbul, 2008.
25. Da Silva Junior, E. D., de Souza, B. P., Rodrigues, J. Q. D., Caricati-Neto, A., Jurkiewicz, A., & Jurkiewicz, N. H. (2013). Functional characterization of acetylcholine receptors and calcium signaling in rat testicular capsule contraction. *European journal of pharmacology*, 714(1-3), 405-413.
26. Dajas-Bailador, F., & Wonnacott, S. (2004). Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends in pharmacological sciences*, 25(6), 317-324.
27. De Maroussem, D., Pipy, B., Beraud, M., Souqual, M. C., & Forgue, M. F. (1986). The effect of carbaryl on the arachidonic acid metabolism and superoxide production by mouse resident peritoneal macrophages challenged by zymosan. *International journal of immunopharmacology*, 8(2), 155-166.
28. Duchens, M., Fredriksson, G., Kindahl, H., & Aiumlamai, S. (1993). Effect of intracervical administration of a prostaglandin E2 gel in pregnant and non-pregnant heifers. *The Veterinary Record*, 133(22), 546-549.
29. Edwards IR, Ferry DG, Temple WA. Thio-dithiocarbamates. Pesticide Profiles (Toxicity, Environmental Impact and Fate). Ed. by Michael A. Kamrin. CRC lewis Publishers, Boca Raton. New York, 1997:91–132.
30. Elsharkawy, E. E., Abd El-Nasser, M., & Bakheet, A. A. (2019). Mancozeb impaired male fertility in rabbits with trials of glutathione detoxification. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 105, 86-98.

31. Eraslan, G., Kanbur, M., & Silici, S. (2009). Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: The ameliorative effect of bee pollen. *Food and Chemical Toxicology*, 47(1), 86-91.
32. FAO/WHO (1974). 1973 Evaluation of some pesticide residues in food, Geneva, World Health Organization (AGP 1973/M/9/1; WHO Pesticide Residues Series No. 3).
33. FAO/WHO (1985). 1983 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations.
34. Fattahi, E., Jorsaraei, S. G. A., & Gardaneh, M. (2012). The effect of Carbaryl on the pituitary-gonad axis in male rats. *Iranian journal of reproductive medicine*, 10(5), 419.
35. Fletcher, H. P., Akbar, W. J., Peoples, R. W., & Spratto, G. R. (1988). Effect of acute soman on selected endocrine parameters and blood glucose in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 11(4), 580-586.
36. Forgue, M. F., Pipy, B., Beraud, M., Souqual, M. C., & Combis, J. M. (1990). 1-naphthyl N-methyl carbamate effect on intra-and extracellular concentrations of arachidonic acid metabolites, and on the chemiluminescence generation by mouse peritoneal macrophages. *International journal of immunopharmacology*, 12(2), 155-163.
37. Fuchs, A. R., Ivell, R., Fields, P. A., Chang, S. T., & Fields, M. J. (1996). Oxytocin receptors in bovine cervix: distribution and gene expression during the estrous cycle. *Biology of reproduction*, 54(3), 700-708.
38. Fukuto, T. R. (1990). Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environmental health perspectives*, 87, 245-254.
39. Gea, M., Zhang, C., Tota, R., Gilardi, G., Di Nardo, G., & Schilirò, T. (2022). Assessment of five pesticides as endocrine-disrupting chemicals:

effects on estrogen receptors and aromatase. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 1959.

40. Ghosh, P., & Bhattacharya, S. (1989). Impact of nonlethal levels of Metacid-50 and carbaryl on thyroid function and cholinergic system of *Channa punctatus*. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 2(2), 92-97.
41. Ghosh, A. K., & Brindisi, M. (2015). Organic carbamates in drug design and medicinal chemistry. *Journal of medicinal chemistry*, 58(7), 2895-2940.
42. Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2), 629-683.
43. Giri, S., Giri, A., Sharma, G. D., & Prasad, S. B. (2002). Mutagenic effects of carbosulfan, a carbamate pesticide. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 519(1-2), 75-82.
44. Goad, R. T., Goad, J. T., Atieh, B. H., & Gupta, R. C. (2004). Carbofuran-induced endocrine disruption in adult male rats. *Toxicology mechanisms and methods*, 14(4), 233-239.
45. Goes, E. A., Savage, E. P., Gibbons, G., Aaronson, M., Ford, S. A., & Wheeler, H. W. (1980). Suspected foodborne carbamate pesticide intoxications associated with ingestion of hydroponic cucumbers. *American Journal of Epidemiology*, 111(2), 254-260.
46. Goldman, L. R., Beller, M., Oregon, H., & Jackson, R. J. (1990). Aldicarb food poisonings in California, 1985–1988: toxicity estimates for humans. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 45(3), 141-147.
47. Gubari, S. (2008). Karbosulfanla kontamine besin alımının sıçan testisi üzerine kronik etkilerinin ince yapı düzeyinde araştırılması. Çukurova

Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji–Embriyoloji Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, Adana.

48. Gunasekara, A. S., Truong, T., Goh, K. S., Spurlock, F., & Tjeerdema, R. S. (2007). Environmental fate and toxicology of fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32(3), 189-199.
49. Gupta, R. C., Goad, J. T., & Kadel, W. L. (1993). Protection and reversal by memantine and atropine of carbofuran-induced changes in biomarkers. *Drug development research*, 28(2), 153-160.
50. Gupta, R. C., Goad, J. T., & Kadel, W. L. (1994). Energy related metabolic alterations in diaphragm muscle resulting from acute methomyl toxicity. *Neurotoxicology*, 15(2), 321-330.
51. Gupta, S. K., & Saxena, P. N. (2003). Carbaryl-induced behavioural and reproductive abnormalities in the earthworm *Metaphire posthuma*: a sensitive model. *Alternatives to laboratory Animals*, 31(6), 587-593.
52. Gupta, R. C., Malik, J. K., & Milatovic, D. (2011). Organophosphate and carbamate pesticides. In *Reproductive and developmental toxicology* (pp. 471-486). Academic Press.
53. Gupta, R. C., Mukherjee, I. R. M., Doss, R. B., Malik, J. K., & Milatovic, D. (2017). Organophosphates and carbamates. Reproductive and developmental toxicology.
54. Hafez, E. S. E. (1973). Transport of spermatozoa in the female reproductive tract. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115(5), 703-717.
55. Han, X., Zhang, C., Ma, X., Yan, X., Xiong, B., Shen, W., ... & Zhao, Y. (2021). Muscarinic acetylcholine receptor M5 is involved in spermatogenesis through the modification of cell–cell junctions. *Reproduction*, 162(1), 47-59.
56. Harvey, R. D. (2012). Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function. *Muscarinic Receptors*, 299-316.

57. Henkel, R., Hajimohammad, M., Stalf, T., Hoogendijk, C., Mehnert, C., Menkveld, R., ... & Kruger, T. F. (2004). Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization and pregnancy. *Fertility and sterility*, 81(4), 965-972.
58. Hussain, M., Yoshida, K., Atiemo, M., & Johnston, D. (1990). Occupational exposure of grain farmers to carbofuran. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 19, 197-204.
59. Ibrahim, A. T. A., & Harabawy, A. S. (2014). Sublethal toxicity of carbofuran on the African catfish *Clarias gariepinus*: Hormonal, enzymatic and antioxidant responses. *Ecotoxicology and environmental safety*, 106, 33-39.
60. Isnaini, N. T., Soebiyanto, S., & Kresnadipayana, D. (2022). Effects of Carbamate Insecticides using Carbofuran Active Ingredients on Blood Glucose Levels of Wistar White Rats (*Rattus norvegicus*). In *Conference on Innovation in Health, Accounting and Management Sciences (CIHAMS)* (Vol. 2, pp. 74-80).
61. Jamal, F., Haque, Q. S., Singh, S., & Rastogi, S. K. (2016). The influence of organophosphate and carbamate on sperm chromatin and reproductive hormones among pesticide sprayers. *Toxicology and industrial health*, 32(8), 1527–1536.
62. Jeong, D. H., Jung, D. W., Jang, C. H., Kim, U. J., Park, Y., Park, Y., & Lee, H. S. (2023). Chlorpropham, a carbamate ester herbicide, has an endocrine-disrupting potential by inhibiting the homodimerization of human androgen receptor. *Environmental Pollution*, 325, 121437.
63. Jurado, A., Walther, M., & Díaz-Cruz, M. S. (2019). Occurrence, fate and environmental risk assessment of the organic microcontaminants included in the Watch Lists set by EU Decisions 2015/495 and 2018/840

in the groundwater of Spain. *Science of the Total Environment*, 663, 285-296.

64. Kitamura, S., Sugihara, K., & Fujimoto, N. (2006). Endocrine disruption by organophosphate and carbamate pesticides. In *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* (pp. 481-494). Academic Press.
65. Klotz, D. M., Arnold, S. F., & McLachlan, J. A. (1997). Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60(17), 1467-1475.
66. Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., & Kobayashi, K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental health perspectives*, 112(5), 524-531.
67. Lee, M. H., & Ransdell, J. F. (1984). A farmworker death due to pesticide toxicity: a case report.
68. Li, Q., Kobayashi, M., & Kawada, T. (2015). Carbamate pesticide-induced apoptosis in human T lymphocytes. *International journal of environmental research and public health*, 12(4), 3633-3645.
69. Lim, J., & Miller, M. G. (1997). The role of the benomyl metabolite carbendazim in benomyl-induced testicular toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 142(2), 401-410.
70. Liu, J., Zhang, P., Zhao, Y., & Zhang, H. (2019). Low dose carbendazim disrupts mouse spermatogenesis might be through estrogen receptor related histone and DNA methylation. *Ecotoxicology and environmental safety*, 176, 242-249.
71. Liu, X., Tu, P., Zhang, Y., Xu, W., Shan, J., & Gao, B. (2024). Aldicarb disturbed bile acid, steroid hormone and oxylipin homeostasis in C57BL/6 J mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 275, 116285.

72. Lotti, M. (1992). The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Critical reviews in toxicology*, 21(6), 465-487.
73. Mahadevaswami, M. P., Jadaramkunti, U. C., Hiremath, M. B., & Kaliwal, B. B. (2000). Effect of mancozeb on ovarian compensatory hypertrophy and biochemical constituents in hemicastrated albino rat. *Reproductive toxicology*, 14(2), 127-134.
74. Matos, P., Fontaı, A., Peixoto, F., Carrola, J., & Rocha, E. (2007). Biochemical and histological hepatic changes of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* exposed to carbaryl. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89(1), 73-80.
75. McKenney, C. L., Cripe, G. M., Foss, S. S., Tuberty, S. R., & Hoglund, M. (2004). Comparative embryonic and larval developmental responses of estuarine shrimp (*Palaemonetes pugio*) to the juvenile hormone agonist fenoxycarb. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 47, 463-470.
76. McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B., & Voulvoulis, N. (2008). Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environment international*, 34(2), 168-183.
77. Meeker, J. D., Ryan, L., Barr, D. B., Herrick, R. F., Bennett, D. H., Bravo, R., & Hauser, R. (2004a). The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1665-1670.
78. Meeker, J. D., Singh, N. P., Ryan, L., Duty, S. M., Barr, D. B., Herrick, R. F., ... & Hauser, R. (2004b). Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Human Reproduction*, 19(11), 2573-2580.

79. Meeker, J. D., Ryan, L., Barr, D. B., & Hauser, R. (2006). Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*, 17(1), 61-68.
80. Meeker, J. D., Ravi, S. R., Barr, D. B., & Hauser, R. (2008). Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Reproductive Toxicology*, 25(2), 184-191.
81. Meng, S., Qiu, L., Hu, G., Fan, L., Song, C., Zheng, Y., ... & Xu, P. (2016). Effects of methomyl on steroidogenic gene transcription of the hypothalamic-pituitary-gonad-liver axis in male tilapia. *Chemosphere*, 165, 152-162.
82. Mor, I., & Soreq, H. (2011). Cholinergic toxicity and the male reproductive system. In *Reproductive and developmental toxicology* (pp. 863-870). Academic Press.
83. Moreira, S., Silva, R., Carrageta, D. F., Alves, M. G., Seco-Rovira, V., Oliveira, P. F., & de Lourdes Pereira, M. (2022). Carbamate pesticides: shedding light on their impact on the male reproductive system. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8206.
84. Moreno, A. J., Serafim, T. L., Oliveira, P. J., & Madeira, V. M. (2007). Inhibition of mitochondrial bioenergetics by carbaryl is only evident for higher concentrations—relevance for carbaryl toxicity mechanisms. *Chemosphere*, 66(3), 404-411.
85. Morgan, M. K., Sheldon, L. S., Croghan, C. W., Jones, P. A., Robertson, G. L., Chuang, J. C., ... & Lyu, C. W. (2005). Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 15(4), 297-309.

86. Mount, M. E., & Oehme, F. W. (1981). Carbaryl: a literature review. *Residue Reviews: Residues of Pesticides and Other Contaminants in the Total Environment*, 1-64.
87. Nasrabadi, M., Nazarian, M., Darroudi, M., Marouzi, S., Harifi-Mood, M. S., Samarghandian, S., & Farkhondeh, T. (2024). Carbamate compounds induced toxic effects by affecting Nrf2 signaling pathways. *Toxicology Reports*.
88. Nieto-Cerón, S., Vargas-López, H., Pérez-Albacete, M., Tovar-Zapata, I., Martínez-Hernández, P., Rodríguez-López, J. N., & Cabezas-Herrera, J. (2010). Analysis of cholinesterases in human prostate and sperm: implications in cancer and fertility. *Chemico-biological interactions*, 187(1-3), 432-435.
89. Nishihara, T., Nishikawa, J. I., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., ... & Utsumi, H. (2000). Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *Journal of health science*, 46(4), 282-298.
90. Orlova, N. V., & Zhalbe, E. P. (1968). Experimental material contributive to the problem of maximal permissible amounts of sevin in food products. *Voprosy Pitaniia*, 27(6), 49-55.
91. Oyewopo, A. O., Dare, B. J., & Eweoya, G. O. (2022). Propoxur (PPx) exposure as hormonal disruptor and spermatocidal in rat model. *Morphologie*, 106(352), 23-27.
92. Padilla, S., Marshall, R. S., Hunter, D. L., & Lowit, A. (2007). Time course of cholinesterase inhibition in adult rats treated acutely with carbaryl, carbofuran, formetanate, methomyl, methiocarb, oxamyl or propoxur. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219(2-3), 202-209.

93. Pant, N., Srivastava, S. C., Prasad, A. K., Shankar, R., & Srivastava, S. P. (1995). Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Veterinary and human toxicology*, 37(5), 421-425.
94. Parks, P., Lipman, J. & Eidelman, J. (1987). Carbamate toxicity-a case report. *South African Medical Journal*, 72(3), 222.
95. Pastushenko, T. V. (1983). Gonadotoxic action of methyl-N-(2-benzimidazolyl) carbamate with a probability assessment of its effective concentrations. *Gigiena i sanitariia*, (7), 83-85.
96. Peoples, R. W., Spratto, G. R., Akbar, W. J., & Fletcher, H. P. (1988). Effect of repeated administration of soman on selected endocrine parameters and blood glucose in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 11(4), 587-593.
97. Prakash, N., Narayana, K., Murthy, G. S., & Moudgal, N. R. (1992). The effect of malathion, an organophosphate, on the plasma FSH, 17 beta-estradiol and progesterone concentrations and acetylcholinesterase activity and conception in dairy cattle. *Veterinary and human toxicology*, 34(2), 116-119.
98. Porter, W. R., Jaeger, J. W. & Carlson, I. H. (1999). Endocrine, immune, and behavioral effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at groundwater concentrations. *Toxicology and Industrial health*, 15(1-2), 133-151.
99. Pujar, N. K., Laad, S., Premakshi, H. G., Pattar, S. V., Mirjankar, M., & Kamanavalli, C. M. (2019). Biodegradation of phenmedipham by novel *Ochrobactrum anthropi* NC-1. *3 Biotech*, 9, 1-10.
100. Ram, R. N., & Singh, S. K. (1988). Carbofuran-induced histopathological and biochemical changes in liver of the teleost fish, *Channa punctatus* (Bloch). *Ecotoxicology and environmental safety*, 16(3), 194-201.

101. Ram, R. N., Singh, I. J., & Singh, D. V. (2001). Carbofuran induced impairment in the hypothalamo-neurohypophyseal-gonadal complex in the teleost, *Channa punctatus* (Bloch). *Journal of Environmental Biology*, 22(3), 193-200.
102. Rehnberg, G. L., Cooper, R. L., Goldman, J. M., Gray, L. E., Hein, J. F., & McElroy, W. K. (1989). Serum and testicular testosterone and androgen binding protein profiles following subchronic treatment with carbendazim. *Toxicology and applied pharmacology*, 101(1), 55-61.
103. Saiko, A. (1969). Physiological importance of acetylcholine in sperm cytoplasm. *Fiziol. Zhurnal*, 15, 537-542.
104. Salem, M. A., Ismail, R. S., Zaki, H. F., Arafa, H. M., & El-Khatib, A. S. (2021). L-carnitine extenuates endocrine disruption, inflammatory burst and oxidative stress in carbendazim-challenged male rats via upregulation of testicular StAR and FABP9, and downregulation of P38-MAPK pathways. *Toxicology*, 457, 152808.
105. Sastry, B. V., Janson, V. E., & Chaturvedi, A. K. (1981). Inhibition of human sperm motility by inhibitors of choline acetyltransferase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 216(2), 378-384.
106. Schirmer, S. U., Eckhardt, I., Lau, H., Klein, J., DeGraaf, Y. C., Lips, K. S., ... & Haberberger, R. V. (2011). The cholinergic system in rat testis is of non-neuronal origin. *Reproduction*, 142(1), 157.
107. Shtenberg, A. I., & Ozhovan, M. V. (1971). Influence of low sevin doses on the productive function of animals in a number of generations. *Vop Pitan*.
108. Shtenberg, A. I., Orlova, N. V., & Torchinsky, A. M. (1973). The action of pesticides of diverse chemical structure on the gonads and embryogenesis of experimental animals (Russian). *Гигиена и санитария*, (8), 16-20.

109. Sikka, S. C., & Gürbüz, N. (2006). Reproductive toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. In *Toxicology of organophosphate & carbamate compounds* (pp. 447-462). Academic Press.
110. Sinha, N., Lal, B., & Singh, T. P. (1991). Carbaryl-induced thyroid dysfunction in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 21(3), 240-247.
111. Slaninova, A., Smutna, M., Modra, H., & Svobodova, Z. (2009). REVIEWS Oxidative stress in fish induced by pesticides. *Neuroendocrinology Letters*, 30(1), 2.
112. Sliwa, L. (1995). Chemotaction of mouse spermatozoa induced by certain hormones. *Archives of andrology*, 35(2), 105-110.
113. Smulders, C. J., Bueters, T. J., Van Kleef, R. G., & Vijverberg, H. P. (2003). Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase. *Toxicology and applied pharmacology*, 193(2), 139-146.
114. Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (1998). An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 65(1-6), 143-150.
115. Steenland, K., Cedillo, L., Tucker, J., Hines, C., Sorensen, K., Deddens, J., & Cruz, V. (1997). Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis (dithiocarbamate)(EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental health perspectives*, 105(10), 1126-1130.
116. Stollberg, N., Kröger, S. D., Reininghaus, M., Forberger, J., Witt, G., & Brenner, M. (2021). Uptake and absorption of fluoranthene from spiked

microplastics into the digestive gland tissues of blue mussels, *Mytilus edulis* L. *Chemosphere*, 279, 130480.

- 117.Şanlı, Y. (2002). *Veteriner klinik toksikoloji*. Medipres.
- 118.Tange, S., Fujimoto, N., Uramaru, N., Wong, F. F., Sugihara, K., Ohta, S., & Kitamura, S. (2016). In vitro metabolism of methiocarb and carbaryl in rats, and its effect on their estrogenic and antiandrogenic activities. *Environmental toxicology and pharmacology*, 41, 289-297.
- 119.Terse, P. S., Sawant, S. G., & Dalvi, R. R. (1993). Benomyl toxicity in chickens. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 50, 817-822.
- 120.Todd, N. E., & Van Leeuwen, M. (2002). Effects of Sevin (carbaryl insecticide) on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 53(2), 267-272.
- 121.Tomlin C: A World Compendium, The Pesticide Manual, Incorporating The Agrochemicals Handbook, Fourteenth Edition, Ed. C. Tomlin. British Crop Publications, United Kingdom, 697-698 p 2006
- 122.Torchinskiĭ, A. M., Orlova, N. V., Smirnova, E. V., & Makarova, L. F. (1976). Data on the toxicological and hygienic characteristics of the carbamate group pesticide, benlate. *Gigiena i sanitariia*, (2), 35-39.
- 123.Usmani, K. A., Hodgson, E., & Rose, R. L. (2004). In vitro metabolism of carbofuran by human, mouse, and rat cytochrome P450 and interactions with chlorpyrifos, testosterone, and estradiol. *Chemico-biological interactions*, 150(3), 221-232.
- 124.van den Beld, A. W., de Jong, F. H., Grobbee, D. E., Pols, H. A., & Lamberts, S. W. (2000). Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *The Journal of clinical*

endocrinology and metabolism, 85(9), 3276–3282.
<https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6825>

125. Vashakidze, V. I. (1965). Some questions of the harmful action of Sevin on the reproductive functions of experimental animals. *Soobshch Akad Nauk Bruz SSR*, 39, 471-474.
126. Vashakidze, V. I. (1967). Mechanism of action of pesticides (Granosan, Sevin, Dinoc) on the reproductive cycle of experimental animals. *Soobshch. Akad. Nauk Gruz. SSSR*, 48, 219-224.
127. Vettorazzi, G. (1976). II Carbamate and organophosphorus pesticides used in agriculture and public health. *Residue Rev.*, 63, 1-76.
128. Waldbillig, N. R. S. C. D. (1998). Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2, 4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 54(1), 21-36.
129. Wang, H. P., Liang, Y. J., Long, D. X., Chen, J. X., Hou, W. Y., & Wu, Y. J. (2009). Metabolic profiles of serum from rats after subchronic exposure to chlorpyrifos and carbaryl. *Chemical research in toxicology*, 22(6), 1026-1033.
130. Wessler, I. K., & Kirkpatrick, C. J. (2017). Non-neuronal acetylcholine involved in reproduction in mammals and honeybees. *Journal of Neurochemistry*, 142, 144-150.
131. Wrobel, M. H. (2018). Do chlorinated insecticides (aldrin and DDT) or products of their transformations (dieldrin and DDE) impair signal transfer from regulators (oxytocin and relaxin) of bovine myometrium motility in vitro?. *Environmental research*, 167, 234-239.

- 132.**Wrobel, M. H., & Mlynarczuk, J. (2021). Chloroorganic (DDT) and organophosphate (malathion) insecticides impair the motor function of the bovine cervix. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 427, 115667.
- 133.**Wrobel, M. H., Mlynarczuk, J., & Kowalik, M. K. (2022). Do cypermethrin and fenvalerate disturb the function of the bovine cervix in vitro?. *Journal of Endocrinology*, 253(3), 133-142.
- 134.**Wrobel, M. H., Mlynarczuk, J., & Rekawiecki, R. (2024). Effects of commonly used carbamates (carbaryl and thiram) on the regulatory, secretory and motor functions of bovine cervixes in vitro. *Theriogenology*, 218, 183-192.
- 135.**Xia, Y., Cheng, S., Bian, Q., Xu, L., Collins, M. D., Chang, H. C., ... & Wang, X. (2005). Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicological Sciences*, 85(1), 615-623.
- 136.**Yamada, T., Sumida, K., Saito, K., Ueda, S., Yabushita, S., Sukata, T., ... & Seki, T. (2005). Functional genomics may allow accurate categorization of the benzimidazole fungicide benomyl: lack of ability to act via steroid-receptor-mediated mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205(1), 11-30.
- 137.**Zhang, J., Guo, J., Wu, C., Qi, X., Jiang, S., Lv, S., ... & Zhou, Z. (2022). Carbamate pesticides exposure and delayed physical development at the age of seven: Evidence from the SMBCS study. *Environment International*, 160, 107076.
- 138.**Zwiener, R. J., & Ginsburg, C. M. (1988). Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics*, 81(1), 121-126.

4. Bölüm

***Piretroid
İnsektisitlerin Endokrin Sistem
Üzerindeki Etkileri***

***Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL¹
Veteriner Hekim Fatma AKPOLAT²***

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, umercan@yyu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8256-7868

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye, ftmzrfgl22@gmail.com, Orcid ID: 0009-0007-2076-0524

1. Giriş

Piretroidler, krizantem çiçeklerinden izole edilen doğal bileşiklerin sentetik kimyasal versiyonlarıdır (Soderlund ve ark., 2002; Thiphom ve ark., 2014). Piretrotlerin geniş spektrum, yüksek böcek öldürücü potansiyel ve zararlılarda yavaş direnç gibi avantajları vardır. Ayrıca bu pestisidlerin zayıf dermal emilim, hızlı metabolizma, daha az doku birikimi ve çevresel kalıcılıkları nedeniyle insanlar için daha az toksik olduğu belirlenmiştir (Tang ve ark., 2018). Bu nedenle organoklorlu ve organofosforlu pestisitlerin kullanımdan kaldırılmasıyla piretrinler giderek daha fazla konut, tarım, bahçecilik ve halk sağlığı alanlarına uygulanmaktadır. En çok kullanılan 10 pestisitten biri olan piretrinler, küresel insektisit kullanımının %30'undan fazlasını oluşturmaktadır (Fenner ve ark., 2013).

Piretroidler, yaygın ve bilinçsiz uygulamalar nedeniyle toprak, su, hava ve tarım ürünleri de dahil olmak üzere tüm çevreye yaygın olarak dağılmış olup, her yerde bulunan kirleticiler olarak kabul edilmektedirler (Gan ve ark., 2005). İnsanlar ve hayvanlar pestisit kalıntıları içeren gıdaların tüketilmesi, kirlenmiş hava ve tozun solunması ve cilt teması dahil olmak üzere çeşitli yollarla piretroidlere maruz kalmaktadırlar (Saillenfait ve ark., 2015). Piretroidler ve metabolitleri sıklıkla anne sütü ve idrar gibi insan örneklerinde tespit edilmektedir (Barr ve ark., 2010; Ye ve ark., 2017).

Düşük toksisiteli olarak kabul edilmelerine rağmen, piretroidler insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturmaktadır. Sentetik piretroidlere maruz kalma yaygın olduğundan, hayvanlarda piretroid maruziyeti sonucu patolojik özelliklerin yanı sıra fizyolojik aktivitelerinde de değişiklikler belirlenmiştir, bu nedenle piretroid insektisitlerin memeli hayvanlardaki toksisitesi son yıllarda çok dikkat çekmektedir (Sakr, 1999). Bazı piretroidler (bifenthrin, cypermethrin, tetramethrin) U.S. EPA (2008) tarafından potansiyel insan kanserojenleri olarak sınıflandırılmıştır. Piretroidler, hormon benzeri aktiviteleri

ve normal üreme fonksiyonuna ve hormon sinyallemesine müdahale edebilme yetenekleri nedeniyle tipik endokrin bozucu kimyasalların (EDC) bir sınıfı olarak kabul edilirler (Ye ve Liu, 2019).

Bu çalışmanın amacı en sık kullanılan pestisidlerden olan piretroidlerin endokrin sistem üzerindeki etkilerini yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, epidemiyolojik ve kaboratuvar çalışmaları sonuçlarına göre açıklamaktır.

2. Piretrodilerin Özellikleri

Pek çok piretroid, toprak zararlılarına karşı kontakt olarak yüksek aktivite sergilemesine rağmen, genellikle yüksek uçuculuğa sahip olmadıkları için (empenthrin hariç) geniş tarımsal alanlarda çok etki gösterememektedir (Elliott, 1977; Khambay ve ark., 1999). Buna rağmen tarımsal alan uygulamalarında diğer üç temel insektisit grubunun, yani organoklorluların, organofosfatların ve karbamatların en güçlü bileşiklerinden on kat daha etkilidirler (Elliott, 1977). Birçok üründe cıvız larvalara, özellikle pamuktaki *Heliothis* (Lepidoptera: Noctuidae) ile *Spodoptera* (Lepidoptera: Noctuidae) türlerine ve orman ağaçlarındaki bazı böceklerle karşı oldukça etkilidirler. Ayrıca meyve, yağlı tohum, sebze gibi mahsullere zarar veren Coleoptera, Diptera ve Heteroptera türlerinin erginlerine, yumurtalarına ve larvalarına karşı da etkilidirler (Perry ve ark., 1998).

Sentetik piretroidler (SP'ler) Dünya Sağlık Örgütü tarafından orta derecede tehlikeli (Sınıf II) olarak sınıflandırılmaktadır (WHO, 2010). Piretroid pestisitler, bir alfa-siyano grubunun varlığına ve ürettikleri davranış değişikliklerine göre genel olarak tip I ve II olarak ikiye ayrılırlar (Sayim ve ark., 2005; Wolansky ve ark., 2006; Saka ve ark., 2011). Tip I piretroidler α -siyano grubu içermez ve allethrin, bifenthrin, d-phenothrin, permethrin, resmethrin ve tetramethrin ve bunlarla ilişkili analogları içerir. Tip II piretroidler α -siyano grubunu alır ve sipermetrin, deltametrin, cyhalothrin, cyfluthrin, fenvalerate ve farklı analogları gibi bileşikler içerir (Anadón ve ark.,

2009). Tip I piretroidler memeliler için tip II piretroidlerden daha az toksiktir. Piretroidlerin toksik etkisine sinir hücrelerinin sodyum kanallarını bozma yetenekleri aracılık eder. Tip I piretroidler tekrarlayan sinir deşarjları üretir ve huzursuzluk, hipereksitasyon ve vücut titremesine neden olur. Tip II piretroidler uyarana bağlı sinir depolarizasyonu ve blokajı üretir (Ecobichon, 1996; Soderlund ve Bloomquist, 1989). Zehirlenmenin klinik semptomlarının ortaya çıktığı doz aralıkları farklı piretroidler için büyük ölçüde değişmektedir (ATSDR, 2001; ATSDR, 2003). Vücuda girdikten sonra, çoğu piretroid çeşitli spesifik olmayan metabolitlere kolayca metabolize edilir ve çoğunlukla idrarla atılırlar. İdrarda çeşitli piretroidlerin majör metaboliti olan 3-fenoksibenzoik asit (3-PBA), çalışmalarda kullanılan piretroidlere maruziyetin en yaygın non-invaziv biyobelirtecidir (Xu ve ark., 2020). Diğer önemli metabolit ise 3-(2,2-diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan karboksilik asittir (DCCA) (Du ve ark., 2010).

Piretroid insektisitler, voltaj duyarlı sodyum kanalıyla etkileşime geçen nörotoksinlerdir (Ffrench-Constant ve Benedict, 2000; Smith ve ark., 2016). Sodyum kanalları aktivasyona (açılış) ve ardından etkisizleştirme ve devre dışı bırakmaya (kapanmaya) maruz kalmaktadır. Kapalı ve açık durumlar arasındaki geçit geçişleri, elektrik uyarılarının üretilmesi ve yayılması ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Voltaj-duyarlı sodyum kanalları, her uyarılabilir hücre tipinde bulunan ve elektriksel aksiyon potansiyelini oluşturarak sodyum iyon geçirgenliğini arttıran kanal yapılarıdır (Hille, 2001). Voltaj kapılı sodyum kanalları, sinir sistemi ve diğer uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve yayılması için gereklidir. Omurgalılarda sodyum kanalları nöron, glial, nöroendokrin, kalp ve iskelet kası hücrelerinde bulunurken, böceklerde sadece nöron hücrelerinde bulunmaktadır (Soderlund, 2005). Yeni sentetik piretrinlerin ana hedefi sodyum kanalları olmasına rağmen piretrinlerin in vitro etki ettiği dört toksik etki bölgesini belirlenmiştir. Bunlar; voltaj kapılı

sodyum kanalları, voltaj kapılı kalsiyum kanalları, voltaj ve ligand kapılı klorür kanalları ve γ -aminobütirik asit (GABA) reseptör-klorür iyonofor kompleksidir (GABA_A reseptörü). Piretroidlerin etkisinde rol oynayan potansiyel hedef bölgelerden yalnızca voltaj kapılı sodyum, kalsiyum ve klorür kanalları, nispeten düşük piretroid konsantrasyonlarından etkilenir (Clark ve Symington, 2012).

3. Piretroidlerin İnsektisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Son 20 yıldır piretroidler, organofosfatlar ve karbamatlar gibi çevreye daha zararlı ürünlerin yerine, farklı veteriner preparatları da dahil olmak üzere tarımda kullanılan önde gelen küresel insektisitler olmuştur (U.S. EPA, 2011). Piretroidlerin memeli vücudunda hızla metabolize olduğu ve bu nedenle toksisitelerinin çok sınırlı olduğu bildirilse de, memelilerdeki toksik etkileri hafife alınmamalıdır (Soderlund ve ark., 2002). Piretroidler, sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonuna ve/veya inhibisyonuna neden olarak toksisitelerinin artmasına ve diğer ilaçlarla etkileşime girmelerine yol açabilirler (Anadón ve ark., 2009). Birçok çalışma, piretroidlerin biyosentez, metabolizma veya hormon eylemine müdahale edebilen ve daha sonra anormal homeostatik kontrol, üreme veya gelişime neden olabilen endokrin bozucu kimyasal sınıfı olduğu ileri sürmüştür (Kojima, 2004; Ankley ve ark., 2009; Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009; Wang ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2014a). Bifenthrin, bioallethrin, cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, permethrin, pyrethrin, resmethrin ve sumithrin gibi piretroidler doğrudan veya dolaylı endokrin bozucular olarak tanımlanmıştır (Marettova ve ark., 2017). Çeşitli piretroidler ve metabolitleri hormon reseptörlerinin işlevini bozabilirler ve bu nedenle endokrin ve üreme sistemlerini etkileme potansiyeline sahiptirler (Bretveld ve ark., 2006). Memelilerde, piretroidlere maruz kalma ile ilgili olarak incelenen etkiler çoğunlukla erkek üreme bozuklukları (sperm kalitesi,

sperm DNA hasarı ve üreme hormonu bozuklukları) (Meeker ve ark., 2008; Issam ve ark., 2009; Sharma ve ark., 2014; Maretová ve ark., 2016) ile ilgilidir.

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar ve hayvan çalışmaları, piretroidlerin çeşitli hormonların, özellikle luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve androjenlerin üretimiyle üreme kapasitesini düzenleyen erkek hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini etkileyebileceği tespit edilmiştir. Önceki çalışmalar, androjen reseptör antagonizması, steroid sentezinin inhibisyonu, hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin modülasyonu, östrojen reseptör modülatörleri olarak etkileri ve oksidatif stresin indüklenmesi dahil olmak üzere piretroid toksisitesinin çeşitli yönlerini açıklığa kavuşturmuştur (Ye ve Liu, 2019). Özellikle, kanıtlar piretroid maruziyetinden sonra yumurtalık rezervinde bir azalma olduğunu göstermiştir (Jurewicz ve ark., 2020; Sheikh ve Beg, 2021). İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar, piretrinlerin hormon benzeri aktiviteye sahip olduğunu ve normal üreme işlevine müdahale edebileceğini göstermektedir (Saillenfait ve ark., 2015, 2016; Ye ve Liu, 2019). Piretroid maruziyeti dişi hayvanlarda steroid hormon seviyelerini, folikül büyümesini ve korpus luteum gelişimini etkileyebilir. Ayrıca erkek hayvanlarda testis ağırlığını, morfolojik ve histolojik olarak spermi ve testosteron salgılanmasını değiştirebilir ve in vitro germ hücrelerinin apoptozuna ve sitotoksitesine neden olabilir (Maretová ve ark., 2017; Saillenfait ve ark., 2016; Wang ve ark., 2020). Bazı deneysel çalışma bulgularıyla tutarlı olarak, epidemiyolojik veriler piretroidlere maruz kalmanın kızlarda ergenliğin gecikmesiyle (Castiello ve Freire, 2021) ve erkeklerde ergenliğin daha erken gelişmesiyle (Ye ve ark., 2017b) bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, erkeklerde piretroid maruziyeti, sperm konsantrasyonunda, hareketliliğinde ve kalitesinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Toshima ve ark., 2012; Wang ve ark., 2020). Dolayısıyla, piretroidlere çevresel maruziyetin, insan doğurganlığının azalmasına olası bir katkısı olduğu düşünülmektedir

(Saillenfait ve ark., 2015; Burns ve Pastoor, 2018; Hu ve ark., 2018). Epidemiyolojik bir çalışmada, yüksek piretrin maruziyetinin Çinli erkeklerde artan lüteinizan hormon seviyeleri ve azalan östrojen konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Han ve ark., 2008; Radwan ve ark., 2015). Ayrıca, çalışmalar yüksek 3-PBA piretroid metabolitlerine sahip erkeklerde FSH seviyelerinde artış ve serbest androjen indeksinde düşüş gözlemlenmiştir (Meeker ve ark., 2009). Yapılan diğer çalışmalarda, artan 3-PBA seviyelerine paralel olarak düşük sperm konsantrasyonları da bildirilmiştir (Meeker ve ark., 2008; Meeker ve ark., 2009). Ancak, piretrinlerin dişi doğurganlığı üzerindeki etkilerine ilişkin veriler nispeten seyrek. Az sayıda çalışma, piretrinler ile dişi üreme hormonu seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Özellikle, bir çalışmada iç mekan piretrin kullanımının plazma anti-Müllerian hormon (AMH) konsantrasyonlarında azalma ile ilişkili olduğu ve bunun da olası olumsuz üreme sonuçlarına işaret ettiği belirtilmiştir (Whitworth ve ark., 2015). Gebe kalmaya çalışan 615 Çinli kadını içeren bir kohort çalışmada, idrar piretrin metaboliti 3-PBA konsantrasyonunda artış, gebeliğe kadar geçen sürenin uzaması ve doğurganlıkta azalma arasında bir ilişki bulunmuştur (Hu ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi piretroidlerin artan kullanımı, artan insan maruziyetinin üreme sağlığı üzerindeki olası olumsuz etkilerinin ele alınmasına yönelik acil ihtiyacı vurgulamaktadır (Burns ve LaKind, 2022). Bu nedenle piretroidlerin insanlarda üreme sağlığı açısından oluşturduğu sağlık riskleri konusunda endişe duymak büyük önem taşımaktadır.

Yapılan son çalışmalarda, piretroidlerin hormon nükleer reseptörleri aracılığıyla endokrin ve üreme sisteminde olumsuz etkilere yol açacağı bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2014). Örneğin, fenvalerat, sipermetrin ve permetrin androjen reseptörü (AR) aracılığıyla etki edebilir ve daha sonra üreme sistemine zarar verebilir (Sun ve ark., 2007). Bifenthrin, trofoblast hücrelerinde östrojen reseptörü (ER) ile bağlanarak hormonal ağı bozabilir

(Zhao ve ark., 2014). Bir çalışmada 9 piretroidin ve metabolitlerinin ER, AR ve tiroid reseptörü (TR) aracılığıyla endokrin ve üreme sistemini etkileyebileceğini ortaya konulmuştur (Du ve ark., 2010). Ancak, *in vitro* ve *in vivo* deneylerden elde edilen son sonuçlar, bazı piretroidlerin çoklu mekanizmalar yoluyla östrojen (östrojen reseptörlerine bağlanır ve/veya östrojen sentezini veya sinyal yollarını uyarır), antiöstrojen (östrojen reseptörlerini bloke eder ve/veya östrojen sentezini veya sinyal yollarını inhibe eder) ve/veya antiandrojen (androjen reseptörlerini bloke eder ve/veya androjen sentezini veya sinyal yollarını inhibe eder) olarak etki edebileceğini ortaya koymaktadır (Chen ve ark., 2002; Sun ve ark., 2007).

Hayvan ve *in vitro* çalışmalarda, piretrin maruziyetinden sonra tiroid hormonlarında da önemli bozulmalar olduğu bildirilmiştir (Finch ve ark., 2006; Giray ve ark., 2010; Dai, 2015; Zhang ve ark., 2017).

3.1. Piretroidlerin Dışı Üreme Sistemi ile ilgili Endokrin Etkileri

Ksenoöstrojenler olarak adlandırılan sentetik piretroidler, doğal hormon 17B-östradiol (E2) ile herhangi bir yapısal benzerlik göstermeyen çeşitli maddeler grubudur. Bununla birlikte, östrojen reseptörlerine bağlanma yetenekleri sayesinde endojen östrojenlerin etkisini taklit ederek veya inhibe ederek ve dolayısıyla bir yanıtı indükleyerek veya zayıflatarak östrojenik etkiler gösterebilirler (Kojima ve ark., 2004). Go ve ark. (1999), Sumitrin, fenvalerat, d-trans allethrin ve permethrin'in östrojenik özelliklerini değerlendirmiş ve sumitrin ile fenvaleratın sırasıyla 10 pM ve 10 nM'den başlayarak doz bağımlı bir şekilde önemli düzeylerde hücre çoğalmasını indüklediğini tespit etmişlerdir. D-trans allethrin 10 pM'de hafifçe çoğalmayı indüklerken, permethrin 100 pM'de hücre çoğalması üzerinde fark edilir bir etkiye sahip olduğu belirtmişlerdir. Bu nedenle, hem sumitrin hem de fenvalerat önemli östrojenik özelliklere sahip olduğu ve hücre çoğalmasını indükleyebilirken, permethrin ve d-trans allethrin bu hücresel süreçler üzerinde minimal veya hiç

etkiye sahip olmadığını tespit etmişlerdir (Go ve ark.,1999). Başka bir çalışmada da, sumitrinin doza bağlı (en yüksek indüksiyon 10^{-5} M'de) bir hücre çoğalması üzerine etki gösterdiği belirlenmiştir.

Piretroidlerin potansiyel hormonal aktivitesini değerlendiren birkaç çalışma, bazı piretroidlerin ve metabolitlerinin endokrin sistem üzerinde çoklu etkileri olduğunu göstermiştir. İn vitro çalışmalardan elde edilen raporlar piretroidlerin östrojenik ve androjenik aktivitesi hakkında çelişkili bilgiler vermiştir (Marettova ve ark., 2017). Çeşitli piretroidlerle elde edilen çelişkili sonuçlar muhtemelen in vitro ve in vivo test sistemlerinin farklı hassasiyet ve özgülüğünden kaynaklanmaktadır (Brander ve ark., 2012). Rekombinant maya veya memeli hücreleri kullanılarak yapılan testlerde, piretroidlerin esasen negatif veya zayıf östrojenik olduğu bulunmuştur (Saillenfait ve ark., 2016). MCF-7 hücre proliferasyonu ve pS2 mRNA ekspresyonu deneylerinde bazı piretroidler östrojenik aktiviteler göstermiştir (Chen ve ark., 2002; Go ve ark., 1999; Zhao ve ark., 2008). Proliferasyon testlerinde östrojenik etkilerine ilişkin daha tutarsız sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar, bazı piretroidlerin potansiyel antagonist aktiviteye sahip olabileceğini öne sürmüştür (Saillenfait ve ark., 2016).

Piretroidler, anormal östrojenik sinyalleme endokrinle ilgili bozukluklarla ilişkilendirildiği için östrojen reseptörleriyle ($ER\alpha$ ve $ER\beta$) etkileşime girme kabiliyetleri açısından da araştırılmıştır (Taylor ve ark., 2010). Bazı piretrinlerin doğrudan östrojen reseptörlerine bağlanmadığını gösterilmiş olsa da, piretroidler östrojen seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynayan diğer reseptörlere bağlanma kabiliyetleri nedeniyle vücutta östrojenin etkilerini taklit edebilirler veya östrojen etkisini engelleyebilirler. Ancak piretroidlerin metabolitlerinin östrojenik potansiyelleri hakkında daha fazla çalışma mevcuttur, çünkü bunların balıklarda ve memelilerde, (örneğin; permetrin, sipermetrin, bifentrin) ana bileşiğe kıyasla östrojen reseptörleriyle etkileşime

girme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (Tyler ve ark., 2000; Sinclair ve Boxall 2003; Marettova ve ark., 2007; Jin ve ark., 2010; Nillos ve ark., 2010; DeGroot ve Brander 2014; Brander ve ark., 2016). Piretroidlerin bazı metabolitlerinin, özellikle permetrin ve sipermetrinin, ana piretroide göre hücresel östrojen reseptörüyle etkileşime girme olasılığı daha yüksek olan kimyasal yapılara sahip (17-estradiole benzer yapıya) olduğu belirtilmiştir (McCarthy ve ark., 2006; Jin ve ark., 2010). Sun ve ark. (2014), sık kullanılan üç piretroidin (fenvalerat, sipermetrin, permetrin) ve bunların metaboliti 3-fenoksibenzoik asidin (3-PBA) (anti)östrojenik aktivitelerini doğrulamıştır. Bu sonuçlar, piretroidlerin ve 3-PBA'nın insan östrojen reseptörü ve sıçan östrojen reseptörü aracılı muhabir gen deneyinde benzer yanıtlar verdiğini göstermiştir.

Permetrinin üç ana metaboliti (3-fenoksibenzaldehit, 3-fenoksibenzoik alkol ve 3-fenoksibenzoik asit) tüm analizlerde östrojenik aktivite göstermiştir. 3-fenoksibenzoik alkolün gücü, ana bileşik olan permetrinin gücünden 100 kat daha fazlaydı; bu, metabolizmanın sentetik piretrinlerin östrojenikliğinin nedenlerinden biri olabileceğini gösteriyordu. Sipermethrin, deltamethrin ve bunların metabolitleri (3-fenoksibenzoik alkol ve 3-fenoksibenzoik asit), MCF-7 insan meme karsinomu hücre hattında östrojenik aktiviteleri açısından değerlendirildiklerinde 17 β -estradiol (E2) ile karşılaştırılabilir önemli östrojenik aktiviteler sergilemiştir (Jin ve ark., 2010). Ancak, Laffin ve ark. (2010) tarafından yapılan deneyde, piretrin metabolitleri 3-fenoksibenzoik asit ve 3-fenoksibenzil alkol, MCF-7 insan meme karsinomu hücre hattında veya Sprague-Dawley sıçanlarında östrojenik aktivite göstermemiştir. Sentetik piretrinlerin yaygın kullanımı göz önüne alındığında, ana bileşiklerin ve metabolitlerinin toksikolojik etkileri, sentetik piretrinlerin risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Piretroidler, özellikle östrojen reseptörleriyle (ER) doğrudan etkileşim yoluyla östrojenleri taklit etme veya östrojen etkisini engelleme potansiyeline

sahip olabilir. Bazı piretroit böcek öldürücüler, doğrudan ER bağlanmasından başka yollarla hareket eden östrojen benzeri kimyasallar olarak düşünülebilir ve hem vahşi yaşamda hem de insanlarda endokrin modölatörleri olarak işlev görebilir (Kim ve ark., 2004a). Chen ve ark. (2002), test edilen piretroit böcek öldürücülerinin ER'ye özgü, agonist bir yanıt ürettiği fikrini destekleyen kanıtlar sunmaktadır. Bu kanıtlardan biri fenvalerat, sipermetrin, permetrin ve deltametrinin östrojenik aktivitelerinin üç in vitro yöntemle (E- Ekran testi, östrojen reseptörü (ER) rekabetçi bağlanma testi ve pS2 mRNA ekspresyon testi) değerlendirildiğinde östrojenik potansiyellerinin permetrin>fenvalerat>sipermetrin>deltametrin olarak sıralandığının belirlenmesidir (Chen ve ark., 2002). Başka bir çalışmada test edilen 11 piretroidden dördü çok zayıf ER agonistik aktiviteler ve altısı antiöstrojenik etkiler göstermiştir. Test edilen kimyasalların göreceli östrojenik aktivitelerinin sihalotrin>permetrin>fenvalerat>deltametrin olarak belirlenmiştir (Du ve ark., 2010). İnsan endometrial ve T47D insan meme kanseri hücre hatları kullanılarak fenvalerat, sumitrin, d-trans allethrin ve permethrin üzerinde yapılan in vitro çalışmalar herhangi bir progestinik veya antiöstrojenik aktivite göstermemiş, ancak fenvalerat ve sumitrinin 10 µmol/l'de östrojenik aktivite gösterdiği ve d trans-allethrin ile fenvaleratın T47D hücrelerinde progesteronun etkisini önemli ölçüde antagonize ettiği belirlenmiştir (Garey ve Wolff, 1988). Benzer şekilde Go ve ark. (1999), MCF-7 insan meme kanserine hücre hatlarında d trans-allethrin, fenvalerat, sumitrin ve permetrinin östrojenik ve antiprogestajenik aktiviteler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak başka bir çalışmada piretroid pestisitlerin (d trans-allethrin, sipermetrin, empenetrin, fenvalerat, imiprotrin, d-fenotrin, pralletrin) hiçbirinin 100 nM ile 10 µM arasındaki konsantrasyonlarda önemli östrojenik veya antiöstrojenik etkiler üretmediği bildirilmiştir (Saito ve ark., 2000). Bu nedenle piretroid insektisitlerin in vitro klasik hER aracılı aktivasyon yolunu etkilemediği belirlenmiştir.

Her ne kadar in vitro ve hayvan çalışmaları piretrinlere maruz kalmanın yumurtalık fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermiş olsa da bu yöndeki epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Ancak iki insan çalışmasında piretroid pestisitlerine maruz kalma ve kadın doğurganlığı değerlendirilmiştir (Li ve ark., 2018; Whitworth ve ark., 2015). Afrikalı kadınlar arasında yapılan bir başka çalışmada, sentetik piretroidler kullanılarak yapılan konut tipi ilaçlamaya maruziyet ve AMH seviyesi değerlendirilmiştir. Bu kimyasalları kullanarak ilaçlama yaptığını beyan eden kadınlarda, ilaçlama yapmadığını bildiren kadınlara kıyasla AMH seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir (Whitworth ve ark., 2015). Hu ve ark., 2018 Çin'de gebelik planlayan 615 kadında en yüksek çeyrekte piretroid metabolitlerinden biri olan 3PBA'ya maruz kalmanın gebe kalma süresinin uzaması ve kısırlıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hu ve ark., 2018). Dişi hayvanlar ile yapılan birçok çalışmada da, piretrinlere maruz kalmanın yumurtalık ve foliküler fonksiyon üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalarda, atretik ve dejenere foliküller ve dejenere oositlerle ilişkili hücre apoptozunda artış (Chen ve ark., 2005; Kotil ve Yön, 2015), yumurtlama noktalarının sayısında ve plazma estradiol konsantrasyonunda azalma (Khatib ve ark., 2016) gözlenmiştir.

Balıklarda yapılan bir çalışmada, balıklar 7, 14, 21 ve 28 gün boyunca 0.22, 0.44, 0.88 ve 1.76 µg/L'lik sipermetrin ve deltametrin konsantrasyonlarına maruz bırakılmış ve steroid hormon (estradiol-17β: E2, testosteron: T) düzeyleri analiz edilmiştir. Pestisitlere maruz kalan kontrol ile karşılaştırıldığında plazma E2 ve T seviyelerinde belirgin konsantrasyona ve zamana bağlı artış ve azalma gözlemlenmiştir. İlginç bir şekilde, E2 seviyelerindeki önemli artış, maruz kalan balıklarda gonadal ovo-testis (interseks) durumuyla paralellik göstermiş ve bu, östrojenik yolu destekleyen sipermetrin ve deltametrin'in endokrin bozucu etkilerinin yanı sıra, maruz kalan balıkların üreme, biyokimyasal ve fizyolojik sağlığı üzerinde belirgin olumsuz sonuçlara yol açmıştır. Ayrıca, bu çalışmada

gözlemlenen ovo-testis (interseks) durumu, sipermetrin ve deltametrinin endokrin bozucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir, çünkü ovo-testis vakaları balıkların endokrin bozucu potansiyeli olan çevresel kirleticilere maruz kalmasına bağlanmıştır (Eni ve ark., 2006). Ovo-testis durumu ve hücresel E2 seviyelerinin yükselmesi, tropikal balık türlerinde endokrin bozulmasının biyobelirteçleri olarak önerilmiştir (Adeogun ve ark., 2016; Ibor ve ark., 2016). Başka bir çalışmada, daha önce sipermetrin'e maruz kalan balıklarda doza bağlı gonadal değişiklikler bildirilmiştir (Ullah ve ark., 2006).

Hem α - hem de β -sipermetrin, östrojen sentezinde rol oynayan 17 β HSD ve CYP19'un ekspresyonunu önemli ölçüde uyarır. CYP19, E2 oluşumu için gerekli aromataz enzimini kodlayan tek gen dir ve bu tür sonuçlar, meme kanseri, endometriozis ve rahim kanseri dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilecek hücresel östrojen seviyelerinde bir artış olduğunu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2021). Başka bir çalışmada, 50 mg/kg sipermetrin ile iki haftalık tedaviden sonra dişi sıçanlarda 3- β HSD seviyelerinde %31,3'lük bir azalma bildirilmiştir (Sangha ve ark., 2013). Liu ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada bifentrinin StAR ve CYP19 dahil steroid oluşturan enzimler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kolesterol metabolizmasıyla ilişkili bir gen olan StAR'ın ekspresyonu sıçan yumurtalık granüloza hücrelerinde azalmıştır. Bu, bifentrinin steroid hormon üretiminin ilk adımına müdahale edebileceğini ve böylece steroidogenezi etkileyebileceğini göstermektedir. Dahası, CYP19a1 önemli ölçüde azalmıştır ve bu da östrojen biyosentezinde olası bir müdahaleyi düşündürmektedir. Ek olarak, bu çalışma bifentrinin hem in vitro hem de in vivo LH'ya yanıt veren yumurtlama genlerini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu bulgular bifentrinin dişilerde üreme işlevini bozma potansiyelini vurgulamaktadır (Liu ve ark., 2011). Öte yandan, Andersen ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, aromataz enzimi CYP19 aktivitesi insan plasenta mikrozomlarında deltametrin kullanımıyla

değerlendirilmiştir. Çalışmalarının sonuçları, bileşiğin 50 µM'de aromataz aktivitesi üzerinde inhibitör etki göstermediğini, bunun da seks hormonlarının işlevine müdahale etmeyebileceğini düşündürmektedir (Andersen ve ark., 2002).

3.1.1. Permetrin

Yapılan çalışmalar, permetrinin hayvanlar ve insanlar üzerinde nörotoksisite, immünotoksisite, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, üreme ve genotoksik etkiler, hematotoksisite, sindirim sistemi toksisitesi ve sitotoksisite gibi çeşitli toksik etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016b). Dişi üreme organı veya histopatolojisi üzerine kronik toksisite çalışmaları yayınlanmış olsa da, mevcut veriler çok yüksek dozlar dışında permetrinin çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığı belirtilmiştir. Sıçanlarda, permetrin dişilere enjeksiyon yoluyla 800 mg/kg/gün'e kadar dozlarda verilmesine rağmen sistemik toksisiteden bahsedilmemiştir (Kim ve ark., 2005a). Süperovüle sığır düvelerinde etiket dozunda permetrin uygulamasının progesteronu azaltma eğiliminde olduğu, ancak embriyo kalitesinin etkilenmediğini tespit edilmiştir (Dohlman ve ark., 2016). Permetrin sıçanlara 14 gün boyunca 20 ve 40 mg/kg/gün dozlarında gavaj yoluyla uygulandığında, permetrinin yumurtalıklarda olumsuz etkileri tespit edilmiştir (Kotil ve Yön, 2015). Permetrin 800 mg/kg/gün dozunda hem mutlak hem de göreceli uterus yaş ağırlığında artışa ve göreceli uterus yaş ağırlığında artışa neden olmuş ancak göreceli vajinal ağırlık üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (Kim ve ark., 2005a). Benzer etki permetrinin daha düşük dozunda (200 mg/kg) da gözlenmiştir. Günde 150 mg/kg'a kadar oral uygulamadan sonra uterus ağırlıkları üzerinde östrojenik veya anti-östrojenik etki gözlenmemiştir (Kunimatsu ve ark., 2002). Dişi sıçanların doğurganlığı, gebeliğin 6 ila 15. günlerinde 250 mg/kg permetrin oral dozları aldıklarında etkilenmiştir (NIOSH, 1986).

Permetrinin, metabolik ürünlerinin ana bileşikten daha büyük endokrin bozucu etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Tyler ve ark., (2000) , insan östrojeni ve insan androjen reseptörlerini ifade eden rekombinant maya model sistem kullanarak, permetrinin östrojenik aktiviteye sahip olduğunu ve zayıf bir östrojen agonisti olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak 3-fenoksibenzil alkol (bir permetrin metaboliti) hem östrojenik hem de antiandrojenik aktiviteye sahiptir ve bu aktivite ana bileşik permetrininkinden 100 kat daha fazladır. Ayrıca, üç permetrin türevinden ikisi (3-fenoksibenzoik asit (3PBA) ve permetrin siklopropan) ayrıca antiöstrojenik aktiviteye sahiptir ve potansiyelleri sırasıyla 4-OH-tamoksifeninkinden yaklaşık 100 kat ve 1000 kat daha düşüktür; bu da permetrin metabolizma ürünlerinin potansiyel olarak ana bileşiklerinden daha güçlü endokrin bozucu özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Jin ve ark., 2010).

3.1.2. Sipermetrin

Sipermetrin gelişimsel veya üreme ile ilgili bir toksik madde olmamasına rağmen (U.S. EPA 2006), sipermetrinin yaygın kullanımı hedef olmayan türler üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Dişi farelerin 6 ay boyunca günde 5,52 mg/kg/gün dozunda Beta-sipermetrine oral yoldan maruz bırakılması, estradiol ve FSH serum seviyelerini indüklemiş ancak progesteron ve LH seviyelerini düşürmüştür (Zhou ve ark., 2018). Tekrarlanan oral sipermetrin uygulaması (30 gün boyunca 5 ve 20 mg/kg/gün) hem erkek hem de dişi sıçanlarda değişen derecelerde hafif ila orta şiddette toksik semptomlara yol açmıştır. Dişilerde, çoklu oral sipermetrin uygulaması yumurtalık ve uterus üzerinde olumsuz etki göstermiş 20 mg/kg/gün dozunda yumurtalıklarda foliküler hücrelerin ve oositlerin kaybına neden olmuştur (Grewal ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, dört haftalık sipermetrin uygulamasından sonra yumurtalık ağırlığında bir azalma gözlenirken, 50 mg/kg dozunda 2 ve 4. haftalarda uterus ağırlığı ve uzunluğu ile myometriyum kalınlığı artmıştır.

Sipermetrin, foliküler atrezinin artması ve proteinlerin (%38), lipitlerin (%20), fosfolipitlerin (%18) ve kolesterolün (%37) azalması ile kanıtlandığı üzere yumurtalıklarda dejeneratif değişikliklere neden olmuştur. Asit ve alkalın fosfataz aktiviteleri artarken, laktat dehidrogenaz ve 3beta-HSDH azalmıştır (Sangha ve ark., 2013). İn vitro olarak kullanılan sipermetrin, luteal hücreler üzerindeki dramatik ve şiddetli dejeneratif ve toksik etkileri nedeniyle önemli ölçüde daha düşük progesteron konsantrasyonları üretmiştir. Dolayısıyla sığır korpus luteal hücrelerinin canlılığı, sipermetrin ile farklı dozaj ve sürelerde inkübe edildiğinde azalmıştır (Gill ve ark., 2011). Sipermetrinin sığır korpus luteumu üzerindeki toksik etkileri vakuolasyon, nekroz ve canlı hücre sayısında azalma ile sonuçlanmıştır. Tavşanlara intraperitoneal olarak 25, 50 ve 75 mg/kg vücut ağırlığı doz oranlarında farklı seviyelerde sipermetrin uygulandığında, korpora luteasayılarında ve yumurtalıklar ile üterilerdeki mikroskobik değişikliklerde önemli bir fark gözlenmiştir. Yumurtalıklar daha yüksek dozda kortekste bağ dokusu proliferasyonu göstermiştir. Uterusta glandüler atrofi, konjesyon ve muhtemelen sipermetrinin adenozin trifosfat yolu ile etkileşimine bağlı olarak uterus dokusunda bağ dokusu proliferasyonu tespit edilmiştir (Ullah ve ark., 2006).

3.1.3. Fenvalerat

Fenvalerat tedavisine bağlı olarak yumurtalıklarda ve uterusta morfometrik ve yapısal değişiklikler bildirilmiştir. Bazı deneysel koşullar altında, fenvalerat dişi yavruların üreme gelişimini bozabilir, bu da korpora lutea sayımındaki bozulmadan kaynaklanan düşük doğurganlık ve yumurtlama sayısı olarak kendini gösterir (Guerra ve ark., 2011). Gebe sıçanlar gebeliğin 12. gününden laktasyonun sonuna kadar fenvalerata (40 mg/kg b.w.) maruz bırakıldığında yumurtalık ağırlığı, preantral folikül sayısı ve korpora lutea sayısında azalma ve rezorpsiyon sayısında artış gözlenmiştir (Guerra ve ark., 2011). Fenvalerat foliküler çapların artmasını engellemiş, ancak foliküler

sağkalım oranları üzerinde olumsuz etkilere sahip olmamıştır (Fei ve ark., 2010). Gebe olmayan sıçanlara oral yoldan fenvalerat (40 mg/kg gūnaşırı) verildiğinde, iki aylık fenvalerat tedavisi yumurtalık foliküllerinde sayısal bir azalma gösterirken, foliküler hücreler kısmi nekroz ve hafif farklılaşma göstermiştir. Fenvalerat tedavisinden dört ay sonra yumurtalık foliküllerinin yerini hiyalin fibrotik doku almıştır. Uterusta fenvalerat endometriyal bezlerde veziküler atrofiye neden olmuştur ve bu bezler salgı yapmaz hale gelmiştir (Abou-Egla ve ark., 1993).

Piretroidlerin yüksek lipofilik doğası nedeniyle, foliküler ve oviduktal sıvılar bu aktif maddeleri veya metabolitlerini içerebilir ve böylece foliküler dinamikleri değiştirebilir ve oosit gelişimi ve steroid biyosentezi üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir (Hirshfield, 1997). İn vitro çalışmalar, farklı fenvalerat konsantrasyonlarında inkübe edildiğinde sıçan preantral foliküler büyümesinin inhibe edildiğini göstermiştir. Fenvalerat, primer kültürlenmiş sıçan yumurtalık foliküllerinin büyümesini inhibe etmiştir. Bununla birlikte, fenvalerat ile inkübasyon foliküler hayatta kalma oranlarını etkilememiştir (Fei ve ark., 2010). Sıçan preantral folikülleri 72 saat boyunca 0, 1, 5 ve 25 µmol/L fenvalerat ile kültüre edildiğinde fenvaleratın progesteron, testosteron ve estradiol gibi steroid hormonlarının seviyelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Fei ve ark., 2010; Chen ve ark., 2005). Fenvalerat, insan yumurtalık luteinize-granulosa hücreleri (hGLC'ler) tarafından FSH ile uyarılan progesteron üretimini inhibe etmiş ve hGLC'lerdeki kalsiyum homeostazına müdahale etmiştir (He ve ark., 2004). Olgunlaşmamış dişi sıçanlara uterotrofik test kullanılarak üç günlük oral fenvalerat (0.4, 1, 4, 8, 40 mg/kg) uygulamasından sonra östrojenik etki gözlenmemiştir (Arenas ve ark., 2008). Gebelik sırasında ve erken laktasyon döneminde intraperitoneal olarak fenvalerat (10 mg/kg) enjekte edilen dişi sıçan yavrularında, kontrol grubuna kıyasla herhangi bir

steroid konsantrasyonu farkı olmaksızın cinsel olgunlukta gecikme ve cinsel davranışta azalma meydana gelmiştir (Moniz ve ark., 2005).

3.1.4. Deltametrin

Deltametrin çok düşük konsantrasyonda son derece toksik bir madde olarak tanımlanmıştır ve böceklerin gelişimini ve üremesini baskılayabilmektedir (Meena ve Singh, 2014). Üç subletal dozda deltametrin uygulanan sıçanlarda yapılan analizler, her iki uygulamada da analiz edilen tüm organlarda histopatolojik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca subletal dozlarda uygulandığında sıçanların doğurganlığını azaltmış ve klinik zehirlenme belirtileri görülmemiştir (Lemos ve ark., 2012). Dişi sıçanlara uygulanan düşük dozlarla (0; 1.0; 2.0; ve 4.0 mg/kg) yapılan deneylerden elde edilen sonuçlar, test edilen dozlarda maternal toksisite olmadığını göstermiştir (Andrade ve ark., 2002). Oral deltametrin dozları alan dişi albino sıçanlarda implantasyon bölgelerinin azalmasıyla birlikte önemli histolojik anormallikler bildirilmiştir (Lemos ve ark., 2011). Deltametrin 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında uygulanan sıçanlarda ovaryumun morfometrik ve histopatolojik parametrelerinde değişikliklere neden olmuştur. Birincil ve ikincil foliküllerin yanı sıra korpus luteum sayısı önemli ölçüde azalma gösterirken, atretik foliküllerin sayısı önemli ölçüde artmıştır (Ali ve Farzaneh, 2014). Yetişkin domuz oositlerinde, deltametrin, sipermetrin ve fenvalerat mayotik olgunlaşmayı önemli ölçüde etkilemiştir ve in vitro olgunlaşma gecikmiştir (Petr ve ark., 2013).

3.1.5. Tetrametrin

Tetrametrin memeliler için çok düşük toksisiteye sahiptir, ancak bal arıları için oldukça toksiktir. Sıçanlarda tetramethrin ile yapılan perinatal ve post-natal üreme çalışmasında toksik etki bulunmamıştır (100 mg/kg vücut ağırlığı/gün). Sıçanlarda tetrametrin üzerinde yapılan bir nesil üreme çalışmasında ise 1000-6000 mg/kg diyet doz seviyeleri test edildiğinde,

gözlemlenmeyen etki seviyesi 1000 mg/kg diyet olmuştur. Gebelik oranında herhangi bir değişiklik gözlenmemesine rağmen, 1000 mg/kg'da yumurtlamayı engelleyici bir etki görülmüştür. Fetüslerde, 1000 mg/kg'da büyüme inhibisyonundan şüphelenilmiştir (Environmental Health Criteria, 1990). Sprague-Dawley cinsi 18 günlük dişi sıçanların kullanıldığı uterotrofik deneyde, 3 gün boyunca tetrametrin (5-800 mg/kg/gün) ile deri altı uygulama mutlak ve nispi uterus yaş ağırlıklarında önemli bir azalmaya yol açmıştır. Dahası, tetrametrin 17 β -Estradiol'ün (E2) uterus ağırlıkları üzerindeki etkisini bloke etmiştir. Buna ek olarak, tetrametrin mutlak ve göreceli vajinal yaş ağırlıkları azaltmış ve E2 tarafından üretilen vajinal ağırlık artışlarını da engellemiştir. Bu sonuçlar, tetrametrinin antiöstrojenik etki yoluyla dişi sıçanlar üzerinde endokrin bozucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark., 2005b).

3.1.6. Bifenthrin

Yapılan çalışmalar, bifenthrinin çevresel konsantrasyonlarının metabolik süreçleri, endokrin sinyalizasyonunu etkileme ve üremeyi azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Brander ve ark., 2016). Bifenthrin maruziyetinin in vivo ve in vitro LH sinyalizasyonunda bozucu etkisi vardır ve prostaglandin sentezinin bozulmasına neden olur. Bu nedenle bifenthrine maruziyet dişilerde yumurtlama disfonksiyonu riskini artırabilir (Liu ve ark., 2011). Memeli üremesi için kritik hormonların (progesteron, prostaglandin E2) sentezi bifenthrin izomerleri (1Scis-BF) tarafından bozulur. Bifenthrine kronik maruziyet hücre canlılığını konsantrasyon ve zamana bağlı bir şekilde azaltmıştır (Cui ve ark., 2009). Bifenthrin ve permethrin (veya metabolitleri) in vivo östrojen reseptörü (ER) agonisti olarak etki eder ve metabolize edilmemiş piretrinler, özellikle bifenthrin, kültürlenmiş memeli hücrelerinde ER antagonisti olarak etki eder (Brander ve ark., 2012). Bifenthrinin in vitro, ER-CALUX (östrojen reseptörü) hücre hattında anti-östrojenik olduğu

belgelenmiştir (DeGroot ve Brander, 2014). Yumurtlama gen ifadesi kalıpları ağı ve prostaglandin sentezi üzerindeki sistemik bozucu etkileri, bifenthrine maruz kalmanın dişilerde yumurtlama disfonksiyonu riskini artırabileceğini düşündürmektedir (Liu ve ark., 2011).

3.1.7. Sihalotrin

Tip II bir piretrin olan lambda-sihalotrin üzerinde yapılan bir in vivo çalışma, 14 günlük tedaviden (6,3 mg/kg ve 11,33 mg/kg) sonra östrojenle ilişkili genlerle birlikte estradiol ve progesteron hormonlarının seviyelerinde azalma olduğunu göstermiştir. Üstelik bu çalışma, lambda-sihalotrin maruziyetinin vücut ağırlığında ve gıda alımında azalma ve karaciğer ve böbrek toksisitesinde artışla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, lambda-sihalotrinin endokrin ve üreme bozukluklarına neden olduğunu göstermektedir (Ghosh ve ark., 2018).

3.2. Piretroidlerin Erkek Üreme Sistemi ile İlgili Endokrin Etkileri

Piretroidler, çeşitli karmaşık mekanizmalar aracılığıyla erkek üreme sistemi üzerinde toksik etkiler gösterirler. Piretroidler aracılığıyla oluşan erkek üreme toksisitesinin mekanizmaları, androjen reseptörü (AR) antagonizması, steroid sentezi inhibisyonu, hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksen etkileri, östrojen reseptörü (ER) agonizması veya antagonizması ve oksidatif stres indüksiyonunudur (Wang ve ark., 2020). Zhang ve ark., (2007) Permetrin'in fare testislerinde testosteron sentezinin başlangıç aşamalarını değiştirerek üreme hasarına neden olduğunu ve bunun da testislerde ve kanda testosteron üretimini azalttığını bulmuşlardır. Piretroidle tedavi edilen sıçanların (Elbetieha ve ark., 2001), insanların (Tan ve ark., 2002), farelerin (Zhang ve ark., 2007) ve tavşanların (Ahmad, 2010) semen veya testis/epididim dokularındaki sperm sayısının azaldığı bildirilmiştir. Daha spesifik olarak, bazı çalışmalar idrar piretroit metabolitleri ile genel popülasyondaki erkeklerde üreme hormonu seviyelerindeki (yani testosteron, FSH ve/veya LH) değişiklikler arasında bir

ilişki gözlemlemiştir. Bu çalışmalarda, piretoid insektisidlerin belirli erkek üreme hasarlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, piretroitlere çevresel maruziyetin yetişkin erkek deneklerin üreme sağlığını, özellikle sperm konsantrasyonunun, kalitesinin azalması ve sperm DNA'sının hasar görmesi açısından değiştirebileceğini bildirmiştir (Saillenfait ve ark., 2016). Bir çalışmada, endokrin bozucu aktiviteye sahip olduğundan şüphelenilen fenvalerat, sipermetrin ve permetrin olmak üzere en sık kullanılan üç piretroidi test edilmiş ve fenvaleratın testis ağırlığında, epididimal sperm sayısında, sperm hareketliliğinde ve testosteron biyosentezi için belirteç testis enzimlerinde önemli bir azalmaya neden olabileceğini göstermiştir (Sun ve ark., 2007). Sipermetrin'in 18,93 ve 39,66 mg/gün dozlarında alınması, seminer tübüllerin çevresi ve hücre katmanlarının sayısında önemli bir azalmaya yol açmıştır. Epididim ve testis sperm sayıları ile günlük sperm üretimi sipermetrin maruziyetindeki erkeklerde önemli ölçüde azalmıştır (Elbetieha ve ark., 2001). Bu sonuçlar fenvalerat ve sipermetrinin erkek sıçanlarda doğurganlık ve üreme üzerindeki olumsuz etkilerini göstermiştir. Tip I bir piretrin olan permetrin de Hershberger deneyinde antiandrojenik aktivite göstermiştir (Kim ve ark., 2005). Üç pestisit ve bunların majör metaboliti olan 3-fenoksibenzoik asidin AR aracılı muhabir gen deneyinde önemli antiandrojenik aktivitesini tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada, piretroidlere maruz kalan işçilerde serum testosteron seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir; bu bulgular, yaygın olarak kullanılan sentetik böcek ilacı Permethrin'in yetişkin erkek farelerde testosteron seviyelerini ve sperm sayısını önemli ölçüde azalttığını belirten Zhang ve ark., (2007) ile uyumludur. Mesleki olarak maruz kalmayan erkeklerde yapılan bir başka çalışmada, piretroid insektisit metabolit konsantrasyonları ile dolaşımdaki testosteron hormonu seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bildirilmiştir. Bu

bulguları, genel nüfus arasında yaygın maruziyete neden olan piretroid pestisitlerin artan kullanımına bağlamışlardır (Meeker ve ark., 2009). Bu çalışmanın sonuçları, steroid olmayan bileşiklerin bir sınıfı olarak piretroidlerin insan androjen reseptörleri ve seks hormonu bağlayıcı globulin ile rekabetçi bir şekilde etkileşime girebileceğini bildiren ve östrojenik ve/veya anti-androjenik aktivite gösterebileceğinden, piretroidlere kronik maruziyetin androjen etkisiyle ilgili endokrin etkilerde bozukluklara neden olabileceği bir mekanizma öneren Melissa ve ark. (2007) tarafından açıklanabilir. Aynı bulgular daha önce Eil ve Nisula, (1990) tarafından piretroid bileşikler (piretrin ve bioalletrin) insan genital deri fibroblastlarında test edildiğinde rapor edilmiştir.

Piretroid pestisitlerinin neden olduğu hasarlar erkek üreme sistemi ve özellikle androjenin işlevi ile ilişkilidir. Önceki bir çalışma, hem erkek hem de dişi yetişkinlerde piretrinlere maruz kalmanın ardından piretrinler ve seks hormonları arasındaki ilişkiye dair önemli epidemiyolojik kanıtlar sağlamıştır. Çalışmalar, piretrin maruziyetinin toplam testosteron (TT) ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuştur. Ek olarak, piretrin maruziyeti erkeklerde dolaşımdaki serbest testosteron seviyeleri ile negatif ilişkilidir. Genel olarak, bu bulgular piretrinlerin insan endokrin sistemine müdahale edebileceğini düşündürmektedir (Xu ve Bo, 2022). Yapılan bir çalışmada, 0,1 mM konsantrasyonlardaki bazı piretroidlerin androjen tarafından düzenlenen normal gen ifadesini baskılayabileceğini ve bunların zayıf antagonist aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle, sıçanların piretroidlerle kronik zehirlenmesinde, testosteron seviyelerinde bir azalma ile birlikte, testislerde şişme kıvrımlı tübül epitelinin dejenerasyonu ve nekrobiyozu kaydedilmiştir. Histokimyasal çalışmalar, etkilenen tübüllerin spermoblastlarında ve spermatositlerinde nükleik asitlerde bir azalma, toplam protein miktarında bir azalma olduğunu göstermektedir (Gerunova ve ark.,

2019). Hormon seviyelerindeki düşüş ya toksik maddenin testislerdeki androjenlerin biyosentezi üzerindeki doğrudan etkisiyle ya da hipotalamus-hipofiz sistemi üzerinden etkisiyle açıklanabilir. Bu nedenle, piretroid insektisitler Leydig hücrelerindeki mitokondriyal membranı değiştirebilir ve mitokondriye kolesterol iletimini azaltarak ve hücrelerde kolesterolün pregnenolona dönüşümünü bozarak testosteron biyosentezine müdahale edebilir. Böylece, daha sonra testosteron üretimini azaltırlar ve gonadların ve yardımcı üreme organlarının normal işleyişi için gerekli olan FSH ve LH glikoproteinlerinin seviyesini değiştirirler (Desai ve ark.,2016).

3.2.1. Sipermetrin

Androjenler, birincil erkek seks steroidleridir. Erkek fenotipinde ve cinsel olgunlaşmada, ayrıca erkek üreme işlevi ve davranışının sürdürülmesinde hayati bir rol oynarlar (Li ve Al-Azzawi, 2009). Testosteron, seminifer tübüllerde farklı nesil germ hücrelerinin sürekli üretimi için gereklidir. Bu nedenle, testosteron seviyesindeki bir azalma, germ hücrelerinin seminifer tübüllerin epitelinden ayrılmasına yol açabilir (Hu ve ark., 2013). Sipermetrine maruz kalan sıçanlarda seks hormonu seviyelerinde, sperm sayısında, sperm hareketliliğinde, testis sperm başı sayısında, testis ağırlığında ve epididim ağırlığında azalma ve sperm anormalliklerinde artış görülmüştür (Sharma ve ark., 2014; Alaa-Eldin ve ark. 2017). Sıçanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda, sipermetrin tedavisinin spermatogenezi bozduğu (Liu ve ark., 2010), seminifer tübülleri bozduğu ve germ hücrelerini önemli ölçüde azalttığı (Li ve ark., 2013) ve sperm sayısını azalttığı, bunun sonucunda da doğurganlığı etkileyerek yavru sayısının azaldığı görülmüştür (Katragadda ve ark., 2020). Farelerde, sipermetrin maruziyeti Leydig hücre sayısını azaltmış ve Leydig hücrelerinin çekirdeklerini deforme etmiştir (Li ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada, sipermetrinle tedavi edilen sıçanlarda Leydig hücrelerinin sayısının ve serum testosteron seviyelerinin azaldığı tespit

edilmiştir. Leydig hücreleri testosteronu sentezleyip erkeklerde kan dolaşımına salgıladığından, serum testosteron konsantrasyonlarının azalması Leydig hücrelerinin sayısındaki azalmadan veya bozulmasından kaynaklanmış olabilir. Yapılan başka bir çalışmada da, sipermetrin tedavisinin serum testosteron seviyelerini azaltabileceği ve serum FSH ve LH seviyelerini artırabileceğini göstermiştir. Bu olgular, testosteron ve diğer seks hormonları dahil olmak üzere testis hormonlarından gelen negatif geri bildirime bağlanmıştır. Seminifer tübüller sipermetrinin yan etkileri nedeniyle bozulduğunda, sertoli hücrelerinin daha az inhibin B ürettiği ve daha sonra hipofizden salgılanan FSH salgısının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, yükselen LH seviyeleri, hipotalamus-hipofiz ekseninin negatif geri bildirimi ile testosteron salgılanmasının azalmasına bağlanmıştır. Serum testosteron seviyesi düştükçe, testosteron üretimini uyarma girişimiyle ön hipofizden daha fazla LH salgınır ve bu da serum LH seviyesinde bir artışa neden olur (Hayes ve ark., 2001). Elbetieha ve ark. (2001), yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarını 12 hafta boyunca kademeli dozlarda sipermetrin içeren musluk suyuna maruz bırakmışlardır. Sonuç olarak daha düşük doz tüketen sıçanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek doz tüketenlerin serum testosteron, FSH ve LH seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla doğurganlık/gebelik oranı ve üreme, yetişkin erkek hayvanların sipermetrin'e maruz kalmasıyla büyük ölçüde etkilenmiştir.

Hem hayvanlar hem de insanlarda yapılan bir dizi çalışma, sipermetrine maruz kalmanın sperm konsantrasyonu (veya sayısı), hareketliliği ve morfolojisi dahil olmak üzere semen parametrelerini etkilediğini göstermiştir. Kumar ve ark. (2004), yetişkin erkek İsviçre albino farelerine sipermetrin uygulamasının daha yüksek doz gruplarında anormal şekilli sperm başlarının sayısında önemli bir artış bulmuştur. Erkek Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarıyla yapılan hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar, sipermetrin ile tedavinin

ejakülat hacminde, sperm konsantrasyonunda, toplam sperm çıkışında, sperm hareketliliğinde, ejakülat başına toplam hareketli spermde, paketlenmiş sperm hacminde, semen başlangıç fruktozunda ve plazma testosteronunda önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Yousef ve ark., 2003).

Çevresel olarak ilgili dozlarda sipermetrine (0,5, 5 ve 50 µg/kg) erken doğum sonrası maruz kalmanın erkek farelerde ergenliğin başlama yaşını önemli ölçüde hızlandırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada sipermetrin uygulaması, erkek farelerde LH, FSH ve testosteronun serum seviyelerinde doza bağlı bir artışa neden olmuştur. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda sipermetrin, hipotalamusta GnRH'yı uyarmıştır. Bu sonuçlar, sipermetrinin GnRH'yı uyarmak için hipotalamik nöronun sodyum kanallarına müdahale edebileceğini ve hipofiz gonadotroplarında gonadotropin alt birim genlerinin ve testis Leydig hücrelerinde steroidogenezele ilişkili genlerin ekspresyonunu indüklemek için kalsiyum kanalları aracılığıyla Ca^{2+} sinyalini aktive edebileceğini göstermiştir. Sipermetrin tarafından HPG ekseninin olgunlaşması daha sonra serum gonadotropinlerinin ve testosteron seviyelerinin artmasına yol açmış ve bu da erkeklerde hızlandırılmış cinsel olgunluğa neden olmuştur (Ye ve ark., 2017b).

Koku alma sistemi, hem davranışsal (serbest bırakıcı etki) hem de fizyolojik/endokrin (hazırlama etkisi) tepkileri düzenlediği için yumurtlama senkronizasyonunun hayati bir parçasıdır (Stacey ve Sorensen, 2002). Bozulmuş koku alma duyusu, birçok balık türünün üreme yeteneğini etkileyebilir. Bir balığın sudaki feromonları koklama yeteneği ile endokrin sisteminin aktivasyonu ve yumurtlama davranışlarının başlatılması arasındaki doğrudan ilişkiyi araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Dört yetişkin erkek ve iki yumurtlamış dişi, sekiz olgun erkek parr ile birlikte akvaryuma yerleştirilmiştir. Parrların dördü önceki 4 gün içinde iki konsantrasyonda (0,1 veya 1,0 µg/l) piretrin pestisit sipermetrin (koku alma reseptörü fonksiyonunu bozan bir

madde) ve parrların dördü çözücü etanole maruz bırakılmıştır. Tüm balıkların davranışı 24 saat boyunca takip edilmiş ve ardından kan ve sperm toplanmıştır. 1.0 µg/l konsantrasyonundaki sipermetrinin, alabalık parrların üreme davranışını bozmuş ve kan plazmasında kontrol grubuna göre önemli 11-ketotestosteron seviyesini önemli ölçüde düşürmüştür (Jaensson ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, düşük sipermetrin düzeylerinin olgun erkek somon parrında üremeye ilgili bir dizi husus üzerindeki etkisi incelenmiştir. İlk olarak, pestisit koku alma aracılı üreme endokrin fonksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve sipermetrin'e maruz kalan erkek balıkların somon astarlama feromonu PGF 2α'yı tespit etme ve buna yanıt verme yeteneği tespit edilmeye çalışılmıştır. 0,004 µg sipermetrinin olgun erkek Atlantik somonu parrının (Salmo salar L.) dişi astarlama feromonlarını koklama yeteneğini yok etmeye yeterli olduğu ve bunun da aynı astarlama feromonlarına karşı endokrin tepkisinde önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Moore ve Waring, 2001)

Önceki çalışmalarda, üreme açısından olgun dişi somon balıkları tarafından salgılanan feromonların erkeklerin koku alma sistemleri tarafından tespit edildiği ve bunun plazma üreme steroidleri ve ifade edilebilir süt düzeylerinde bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (Liley ve ark., 1993, Olsén ve Liley, 1993, Moore ve Waring, 1996b).

3.2.2. Fenvalerat

Tip II bir piretoid olan Fenvalerat, erkek sıçanlarda üreme anormalliklerine neden olur. Lifeng ve ark. (2006), bilgisayar destekli sperm hareketliliği analiziyle fenvalerata mesleki maruziyetin işçilerin semen kalitesini etkileyebileceğini bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada fenvaleratin erkek sıçanlarda sperm hareketliliğinde değişikliklere ve testis lezyonlarına neden olabileceği tespit edilmiştir (Xu ve ark., 2004). LC₅₀'nin beşte biri oranında fenvalerata maruziyet, erkek sıçanlarda testis ağırlıklarının

azalmasına, epididimal sperm sayısının azalmasına, sperm hareketliliğinin azalmasına ve serum testosteron seviyelerinin azalmasına yol açmıştır (Mani ve ark. 2002). 12 mg/kg dozunda fenvalerat erkek sıçanlarda serum FSH ve LH düzeyini arttırırken, testis homojenatlarındaki testosteron seviyesini azaltmıştır (Hu ve ark., 2002).

Sıçanlar, rekombinant maya ve insan hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli model sistemlerinde fenvaleratın potansiyel hormonal etkilerini in vitro belgelemiştir. Mani ve ark. (2002), testosteron biyosentezi için belirteç olan testis enzimlerinde, yani 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (17-beta-HSD) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenazda (G6PDH) bir azalma bulmuş ve bu da 3 ay boyunca subkronik olarak inhalasyon yoluyla (günde 4 saat, haftada 5 gün) fenvaleratın beşte bir LC50'sine (20% EC) maruz bırakılan bir grup sıçanda serum testosteron konsantrasyonunda net bir azalmaya yol açmıştır. Hu ve ark. (2002), yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarını 15 gün ve 30 gün boyunca farklı oral dozlarda (0, 2, 4, 12 ve 60 mg/kg) fenvalerata maruz bırakmıştır. 15. günde, fenvalerata ≤ 12 mg/kg maruz kalan sıçanlarda serum FSH seviyelerinin belirgin şekilde arttığı LH serum seviyelerinin ise 12 mg/kg grubunda arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, testis homojenatlarındaki testosteron seviyeleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ≥ 12 mg/kg doz gruplarında tedavi edildikten sonra azalmıştır. 30 gün içinde, FSH serum içeriği ≥ 12 mg/kg doz gruplarında önemli ölçüde yükselmiş ve düşük doz grubunda testosteron homojenat seviyeleri azalmıştır.

Fenvalerata maruz kalan sıçanlarda FSH ve LH'da artışlar ve testosteronda düşüşler bildirilmiştir (Meeker ve ark., 2009).

Mani ve ark. (2002), erkek sıçanları 3 ay boyunca haftada 5 gün, günde 4 saat boyunca inhalasyon yoluyla fenvalerata maruz bırakmışlardır. Maruziyetin testis ağırlığında, epididimal sperm sayısında ve sperm hareketliliğinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

3.2.3. Permetrin

Çevre Koruma Ajansı (EPA), Permetrin'i şüpheli bir endokrin bozucu olarak listelemiş olup, uzun süreli kullanımında farelerde testis ağırlığını azalttığını ve yetişkin erkek farelerde testosteron üretimini bozduğunu, dolaşımdaki LH'da doza bağlı bir artışa ve epididimal sperm sayısı ve sperm hareketliliğinde düşüslere neden olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2007). 10 gün boyunca oral yoldan permetrin uygulanması, 5 haftalık erkek sıçanlarda androjene bağlı seks aksesuarı doku ağırlıklarında azalma olarak ölçülen antiandrojen benzeri etkilere yol açmıştır (Kim ve ark., 2005). Hayvanlardan elde edilen cis-permetrin testis kalıntı konsantrasyonları testis testosteron seviyeleriyle güçlü bir şekilde ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Maruziyetle ilişkili mRNA ve periferik benzodiazepin reseptörü (PBR), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ve sitokrom P450 yan zincir kopması (P450scc) protein ekspresyon seviyelerinde azalmalar gözlemlenmiştir. Ayrıca Leydig hücre mitokondrilerinde yapısal değişiklikler belirlenmiş ve bu bozulmaların testis steroidogenezi için gerekli olan kolesterol taşınması ve dönüşümünde azalmaya yol açtığını düşündürmüştür. Cis veya trans permetrin izomerlerine maruziyetin etkilerini karşılaştıran çalışmada, Zhang ve ark., (2008) cis permetrinin seminifer tübüllerde yapısal anormalliklere neden olduğunu bildirmişlerdir.

3.2.4. Sihalotrin

Erkek sıçanlarda piretoid sihalotrinin, doğurganlık üzerinde tedaviyle ilişkili herhangi bir etki olmaksızın cinsel yeteneği ciddi şekilde bozduğu bildirilmiştir (Ratnasooriya ve ark., 2002). Örneğin, piretrin metabolitlerinin idrar seviyeleri genel nüfustaki erkeklerde (Meeker ve ark., 2009) ve kırsal kesimdeki erkeklerde (Han ve ark., 2008) daha yüksek LH ile ilişkilendirilmiştir. Diğer piretrinler arasında lambda-sihalotrin ve birkaç fungusit antiandrojenik kimyasallar olarak tanımlanmıştır (Kojima ve ark., 2004;

Orton ve ark., 2011). LH'nin rolü negatif geri bildirim düzenleme mekanizması altında testosteronun biyosentezini ve salgılanmasını başlatmak olduğundan, LH'deki artış antiandrojenik kimyasallara maruz kalmanın olası bir etkisidir.

3.3. Piretroidlerin Tiroid hormonu üzerindeki etkileri

Normal tiroid hormonu kan düzeyleri dokuların büyümesi ve gelişimi ile doku ve organ fonksiyonlarının sürdürülmesi için gereklidir. Çok sayıda çevresel kimyasalın tiroid hormonlarının üretimi, taşınması veya metabolizmasını etkilediği, bazılarının birden fazla mekanizma ile etki ettiği bildirilmiştir (Howdeshell, 2002; Zoeller ve ark., 2002; Brown, 2003). Memeliler üzerinde yapılan çalışmalar, piretroid insektisitlerinin değişen serum TH seviyelerinde rol oynadığını öne sürmüştür (Ghisari ve ark., 2015). Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler insanlarda ve hayvanlarda doğurganlığı, gebelik sonucunu ve doğum sonrası gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir (Liu, ve ark., 2006). Piretroidlerin tiroid hormonunu etkilediğine dair çalışma örnekleri şunlardır; Wang ve ark. (2002), 400 mg/kg permetrin'in oral yoldan uygulanmasının tiroid hormonları (TH) seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ve 12,5 ve 25 mg/kg deltametrin'e maruz kalmanın 15 gün sonra sıçan serumunda T₄ seviyelerinde belirgin bir azalmaya yol açtığını tespit etmişlerdir. Benzer şekilde, 100 ve 200 mg/kg fenvalerat uygulamasının sıçanlarda triiyodotironin (T₃) ve tiroksinde (T₄) önemli bir yükselmeyi tetiklediği gösterilmiştir (Kambe ve ark., 1996, Kaul ve ark., 1996). Zaidi ve ark. (2000), pestisit formülatörlerinde TSH'nin yükseldiğini, toplam T₃'ün baskılandığını ve T₄'ün hafifçe azaldığını tespit etmişlerdir. Maiti ve Kar (1997), fenvaleratın T₄'ün T₃'e dönüşümünü engellediğini bildirmiş ve Jaeger ve ark. (1999), karışık pestisit maruziyetinin, kullanılan maddelere, maruziyet seviyesine ve mevsime bağlı olarak tiroid hormonu seviyelerini (her iki yönde de) etkilediğini bulmuştur.

Piretroid maruziyeti olan işçilerin serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) serum seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Abou El-Magd ve ark., 2011). Farklı sentetik piretroid bileşiklerine maruz bırakılan sıçanlarda yapılan çalışmalarda da benzer şekilde hem T3 hem de T4 serum seviyelerinde azalma ve TSH serum seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Akhtar ve ark., 1996; Maiti ve Kar, 1998; Wang ve ark., 2002; Finch ve ark., 2006). Finch ve ark. (2006) gibi araştırmacılar TSH seviyelerindeki artışı, hepatik mikrozomal tiroksin UDP glukuronozil transferaz aktivitesinde piretroid kaynaklı artışa bağlamışlardır; bu da glukuronidasyonun artmasına ve tiroksinin elimine edilmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak, hipofiz bezi TSH üretiminde telafi edici bir artış ve ayrıca tiroid bezi tiroid hormonları üretiminde de eliminasyona ayak uydurmak için artış meydana gelmelidir.

In vitro ve in silico deneyler, zebra balığı gelişiminin erken evrelerinde bifenthrin ve lambda-sihalotrinin tiroid endokrin sistemini bozma potansiyeline sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Embriyonik zebra balıkları döllenmeden 72 saat sonrasına kadar çeşitli konsantrasyonlarda (1, 3 ve 10 µg/L) bifenthrin veya lambda-sihalotrin'e maruz bırakılmış ve vücut durumu, biyolojik birikim, tiroid hormon seviyeleri ve hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini boyunca ilgili genlerin transkripsiyonu incelenmiştir. Sonuçta bu piretroidlerin zebra balığı larvalarında birikim gösterdiği ve tüm vücuttaki T3 ve T4 seviyelerini ve HPT eksenini boyunca belirli genlerin transkripsiyonel seviyelerini önemli ölçüde değiştirdiği ve bu bileşikler tarafından tiroid bozulmasının indüklendiği belirtilmiştir. Bifenthrinin tiroid hormonu reseptörü (TR α) proteinine lambda-sihalotrin'den daha güçlü bağlandığını ve sonuç olarak HPT eksenini sinyal iletimini etkilediğini bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Zhang ve ark. (2015), 96 saat boyunca zebra balığı embriyolarına 2.5, 10, 25, 125, 500 nM'de lambda-sihalotrin, fenvalerat ve permetrinin uygulamış ve yüksek konsantrasyonlarda

lambda-sihalotrin ve fenvalerata maruz kalmanın T3 seviyelerini önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir. Bu sonuç, hem lambda-sihalotrin hem de fenvalerat maruziyetinin kemirgenlerin serumunda TH'lerin azalmasına yol açtığını gösteren önceki çalışmalarla tutarlı bulunmuştur (Maiti ve Kar, 1997, 1998; Ali ve ark., 2014). Sonuçlar ayrıca, tiroid hormonu reseptörlerinin (TR α ve TR β) inhibe olduğunu göstermiştir. TR ifadesinin inhibisyonunun tiroid hormonlarının azalmasına neden olabileceği ve ardından tiroid fonksiyonlarında yer alan diğer genleri bozabileceği varsayılabilir (Chen ve ark., 2012). Ayrıca, lambda-sihalotrin maruziyeti toplam T4'ün azalması ve erkek LH'nın artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Başka bir in vitro çalışmada, sipermetrin de dahil olmak üzere dokuz piretrin, CV-1 hücre hattında reseptör aracılı raportör gen analizleri kullanılarak TR'ler de dahil olmak üzere nükleer hormon reseptörleri aracılığıyla potansiyel endokrin bozucu aktiviteler açısından değerlendirilmiş ve test edilen bileşiklerin çoğunun TR antagonistik etkisi bulunduğu bildirilmiştir (Du ve ark., 2010).

Epidemiyolojik çalışmalarda, Kuzey Çin'deki 374 hamile kadında piretrin maruziyet seviyeleri ölçülmüş ve bunların tiroid hormonları üzerindeki potansiyel etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, Kuzey Çin'deki hamile kadınlarda piretroid maruziyetinin yaygın olduğunu ve serum FT3 konsantrasyonlarıyla negatif ilişkili olduğunu göstermiştir.

3.4. Piretroidlerin Steroid hormonları üzerindeki etkileri

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, kortizol ve diğer glukokortikoidlerin bağlandığı steroid hormon reseptörlerinden biri olan glukokortikoid reseptörünün (GR) için potansiyel bir hedef olduğunu göstermiştir. Piretroidler ve bunların metaboliti 3-PBA'yı potansiyel antiglukokortikoid bileşikleri olarak tanımlayan çalışmada altı piretrininden dördünün, özellikle sipermetrin ve resmetrin olmak üzere GR'ye karşı güçlü bir antagonistik aktivite sergilediğini, sırasıyla 43,9 ve 26,3 ppb ($1,05 \times 10^{-5}$

$7^{ve} 7,77 \times 10^{-8} M$) RIC_{20} değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 3-PBA da 384,7 ppb ($1,80 \times 10^{-6} M$) RIC_{20} değeri olan bir antiglukokortikoid bileşiğiydi. Her bir piretrin için tek RIC_{20} değeri bildirilen dahili maruziyet seviyelerinden daha yüksek olsa da, piretrinlerin ve bunların metabolitlerinin karışımlarına kümülatif maruziyetin ek veya sinerjik etkileri göz önüne alındığında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

4. Sonuç

Genel olarak piretroidlerin endokrin sistem üzerindeki etkilerini; farklı bileşiklerin östrojen reseptörü veya muhtemelen alternatif bir sinyal yolu üzerinde etki ederek östrojenin etkisini antagonize ettiği veya güçlendirdiği (permetrin ve sipmetrinin östrojenik etkiye sahipken, tetrametrin antiöstrojenik etki gösterir), ancak metabolitlerin östrojenik etkiye sahip olduğu, FSH ve LH hormonlarının seviyesinde artışa, testosteron seviyesinde düşüşe neden oldukları, progesteron üretimini inhibe ettikleri, hem T3 hem de T4 serum seviyelerinde azalma ve TSH serum seviyelerinde artışa yol açtıkları, antiglukokortikoid etkiye sahip oldukları şeklinde özetleyebiliriz. Bu nedenle günümüzde zararlı mücadelesinde en yaygın kullanılan insektisit gruplarından biri olan ve güvenilir olarak bilinen piretroidlere maruziyetin azaltılması, insan ve hayvanlarda özellikle üreme sağlığı açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abou-Egla, M., El-Sayyad, H. I., Ibrahim, H. A., & El-Sabagh, A. M. A. (1993). Effects of fenvalerate and phosfolan-treatment on the histological picture of some organs of non-pregnant and pregnant rats and their newborn. *J. KA. U. Sci*, 5, 77-94.
2. Abou El-Magd, S. A., Sabik, L. M., & Shoukry, A. (2011). Pyrethroid toxic effects on some hormonal profile and biochemical markers among workers in pyrethroid insecticides company. *Life Sci J*, 8(1), 311-22.
3. Adeogun, A. O., Ibor, O. R., Adeduntan, S. D., & Arukwe, A. (2016). Intersex and alterations in reproductive development of a cichlid, *Tilapia guineensis*, from a municipal domestic water supply lake (Eleyele) in Southwestern Nigeria. *Science of the Total Environment*, 541, 372-382.
4. Ahmad, L. (2010). Pathological effects of cypermethrin in rabbits. *PhD Diss, Dept Pathol, Univ Agric, Faisalabad, Pakistan*.
5. Ahmad, L., Khan, A., & Khan, M. Z. (2012). Pyrethroid-Induced reproductive toxico-pathology in non-target species. *Pakistan Veterinary Journal*, 32(1).
6. Akhtar, N., Kayani, S. A., Ahmad, M. M., & Shahab, M. (1996). Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16(5), 397-400.
7. Alaa-Eldin, E. A., El-Shafei, D. A., & Abouhashem, N. S. (2017). Individual and combined effect of chlorpyrifos and cypermethrin on reproductive system of adult male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 1532-1543.
8. Ali, P. M., & Farzaneh, R. (2014). The effect of vitamin C as antioxidant on the toxic effects due to deltamethrin pesticide on morphometric and

histopathological parameters of ovary in the rats. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia*, 11, 959-964.

9. Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. R., & Martínez, M. A. (2009). Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 182(1), 7-20.
10. Andersen, H. R., Vinggaard, A. M., Rasmussen, T. H., Gjermansen, I. M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 179(1), 1-12.
11. Andrade, A. J., Araújo, S., Santana, G. M., Ohi, M., & Dalsenter, P. R. (2002). Reproductive effects of deltamethrin on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 310-317.
12. Ankley, G. T., Bencic, D. C., Breen, M. S., Collette, T. W., Conolly, R. B., Denslow, N. D., ... & Watanabe, K. H. (2009). Endocrine disrupting chemicals in fish: developing exposure indicators and predictive models of effects based on mechanism of action. *Aquatic Toxicology*, 92(3), 168-178.
13. Arena, A. C., Fernandez, C. D., Porto, E. M., Bissacot, D. Z., Pereira, O. C., & Kempinas, W. G. (2008). Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(23), 1550-1558.
14. ATSDR, 2001. A Toxicological Profile for pyrethrins and pyrethroids. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
15. ATSDR, 2003. U.S. Centers for Disease Control Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

16. Barr, D. B., Olsson, A. O., Wong, L. Y., Udunka, S., Baker, S. E., Whitehead Jr, R. D., ... & Needham, L. L. (2010). Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general US population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Environmental health perspectives*, 118(6), 742-748.
17. Brander, S. M., He, G., Smalling, K. L., Denison, M. S., & Cherr, G. N. (2012). The in vivo estrogenic and in vitro anti-estrogenic activity of permethrin and bifenthrin. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(12), 2848-2855.
18. Brander, S. M., Gabler, M. K., 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(17), 8977-8992.
19. Bretveld, R. W., Thomas, C. M., Scheepers, P. T., Zielhuis, G. A., & Roeleveld, N. (2006). Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4, 1-14.
20. Brown, V. J. (2003). Disrupting a delicate balance: environmental effects on the thyroid. *Environmental Health Perspectives*, 111(12), A642-A649.
21. Burns, C. J., & Pastoor, T. P. (2018). Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Critical reviews in toxicology*, 48(4), 297-311.
22. Burns, C. J., & LaKind, J. S. (2022). Elements to increase translation in pyrethroid epidemiology research: A review. *Science of the Total Environment*, 813, 152568.
23. Castiello, F., & Freire, C. (2021). Exposure to non-persistent pesticides and puberty timing: a systematic review of the epidemiological evidence. *European Journal of Endocrinology*, 184(6), 733-749.

24. Clark, J. M., & Symington, S. B. (2012). Advances in the mode of action of pyrethroids. *Pyrethroids: From Chrysanthemum to Modern Industrial Insecticide*, 49-72
25. Chen, H., Xiao, J., Hu, G., Zhou, J., Xiao, H., & Wang, X. (2002). Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 65(19), 1419-1435.
26. Chen, J. F., Chen, H. Y., Liu, R., He, J., Song, L. I. N., Bian, Q., ... & Wang, X. R. (2005). Effects of fenvalerate on steroidogenesis in cultured rat granulosa cells. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 18(2), 108-116.
27. Cui, W. A. N. G., Fang, C. H. E. N., Zhang, Q., & Zhuo, F. A. N. G. (2009). Chronic toxicity and cytotoxicity of synthetic pyrethroid insecticide cis-bifenthrin. *Journal of Environmental Sciences*, 21(12), 1710-1715.
28. Dai, Bo, (2015). Effects of Exposure to Fenvalerate on Cognitive Behavior and Thyroid Signaling Pathway in Developing Brain in Mice (in Chinese). Anhui Medical University, school of public health.
29. DeGroot, B. C., & Brander, S. M. (2014). The role of P450 metabolism in the estrogenic activity of bifenthrin in fish. *Aquatic toxicology*, 156, 17-20.
30. Desai, K. R., Moid, N., Patel, P. B., & Highland, H. N. (2016). Evaluation of Deltamethrin induced reproductive toxicity in male Swiss Albino mice. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(1), 24-30.
31. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., ... & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342.
32. Dohlman, T. M., Jahnke, M., West, J., Phillips, P. E., & Gunn, P. J. (2016). Effects of Label-Dose Permethrin Administration on Reproductive

Function and Embryo Quality on Superovulated Beef Heifers. *Iowa State University Animal Industry Report*, 13(1).

33. Du GuiZhen, D. G., Shen OuXi, S. O., Sun Hong, S. H., Fei Juan, F. J., Lu ChunCheng, L. C., Song Ling, S. L., ... & Wang XinRu, W. X. (2010). Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays.
34. Ecobichon, D. J. (1996). Toxic Effects of Pesticides (ed Klaassen CD).
35. Eil, C., & Nisula, B. C. (1990). The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *Journal of steroid biochemistry*, 35(3-4), 409-414.
36. Elbetieha, A., Da'As, S. I., Khamas, W., & Darmani, H. (2001). Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 41, 522-528.
37. Elliott, M., 1977. Synthetic pyrethroids. In: Elliott M (ed) Synthetic pyrethroids. ACS Symposium Series, Washington, pp. 1-28
38. Eni, G., Ibor, O. R., Andem, A. B., Oku, E. E., Chukwuka, A. V., Adeogun, A. O., & Arukwe, A. (2019). Biochemical and endocrine-disrupting effects in *Clarias gariepinus* exposed to the synthetic pyrethroids, cypermethrin and deltamethrin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 225, 108584.
39. Environmental Health Criteria 98 Tetramethrin World Health Organization, Geneva, 1990.
40. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), 2006. Reregistration Eligibility Decision for Cypermethrin. (Available at URL: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/cypermethrin_red.pdf. Erişim tarihi: 10.10.2024

41. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), (2011). Pyrethrins/pyrethroid cumulative risk assessment. *US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs*.
42. Fei, J., Qu, J. H., Ding, X. L., Xue, K., Lu, C. C., Chen, J. F., ... & Wang, X. R. (2010). Fenvalerate inhibits the growth of primary cultured rat preantral ovarian follicles. *Toxicology*, 267(1-3), 1-6.
43. Fenner, K., Canonica, S., Wackett, L. P., & Elsner, M. (2013). Evaluating pesticide degradation in the environment: blind spots and emerging opportunities. *science*, 341(6147), 752-758.
44. Finch, J. M., Osimitz, T. G., Gabriel, K. L., Martin, T., Henderson, W. J., Capen, C. C., ... & Lake, B. G. (2006). A mode of action for induction of thyroid gland tumors by pyrethrins in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 214(3), 253-262.
45. Ffrench-Constant, R. H., & Benedict, M. Q. (2000). Resistance genes as candidates for insect transgenesis. *Insect Transgenesis Methods and Applications*. CRC Press, London, 109-121.
46. Gan, J., Lee, S. J., Liu, W. P., Haver, D. L., & Kabashima, J. N. (2005). Distribution and persistence of pyrethroids in runoff sediments. *Journal of Environmental Quality*, 34(3), 836-841.
47. Garey, J., & Wolff, M. S. (1998). Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(3), 855-859.
48. Gerunova, L. K., Bardina, E. G., Gerunov, T. V., & Sechkina, I. V. (2019). Pesticides as endocrine disruptors and neurotoxicants. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 315, No. 5, p. 052049). IOP Publishing.
49. Ghisari, M., Long, M., Tabbo, A., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2015). Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of

thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and applied pharmacology*, 284(3), 292-303.

50. Ghosh, R., Banerjee, B., Das, T., Jana, K., & Choudhury, S. M. (2018). Antigonadal and endocrine-disrupting activities of lambda cyhalothrin in female rats and its attenuation by taurine. *Toxicology and industrial health*, 34(3), 146-157.
51. Gill, S. A., Rizvi, F., Khan, M. Z., & Khan, A. (2011). Toxic effects of cypermethrin and methamidophos on bovine corpus luteal cells and progesterone production. *Experimental and Toxicologic pathology*, 63(1-2), 131-135.
52. Giray, B., Çağlayan, A., Erkekoğlu, P., & Hıncal, F. (2010). Fenvalerate exposure alters thyroid hormone status in selenium-and/or iodine-deficient rats. *Biological trace element research*, 135, 233-241.
53. Go, V., Garey, J., Wolff, M. S., & Pogo, B. G. (1999). Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*, 107(3), 173-177.
54. Grewal, K. K., Sandhu, G. S., Kaur, R., Brar, R. S., & Sandhu, H. S. (2010). Toxic impacts of cypermethrin on behavior and histology of certain tissues of albino rats. *Toxicology international*, 17(2), 94.
55. Guerra, M. T., de Toledo, F. C., & Kempinas, W. D. G. (2011). In utero and lactational exposure to fenvalerate disrupts reproductive function in female rats. *Reproductive Toxicology*, 32(3), 298-303.
56. Han, Y., Xia, Y., Han, J., Zhou, J., Wang, S., Zhu, P., ... & Wang, X. (2008). The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere*, 72(5), 785-790.
57. Hayes, F. J., DeCruz, S., Seminara, S. B., Boepple, P. A., & Crowley Jr, W. F. (2001). Differential regulation of gonadotropin secretion by

testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 53-58.

58. He, J., Chen, J., Liu, R., Wang, S., Song, L., Chang, H. C., & Wang, X. (2004). Alterations of FSH-stimulated progesterone production and calcium homeostasis in primarily cultured human luteinizing-granulosa cells induced by fenvalerate. *Toxicology*, 203(1-3), 61-68.
59. Hille, B., 2001. Ion Channels of Excitable Membranes. Sinauer, Sunderland, 814.
60. Hirshfield, A. N. (1997). Overview of ovarian follicular development: considerations for the toxicologist. *Environmental and molecular mutagenesis*, 29(1), 10-15.
61. Howdeshell, K. L. (2002). A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environmental health perspectives*, 110(suppl 3), 337-348.
62. Hu, J. Y., Wang, S. L., Zhao, R. C., Yang, J., Chen, J. H., Song, L., & Wang, X. R. (2002). Effects of fenvalerate on reproductive and endocrine systems of male rats. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*, 8(1), 18-21.
63. Hu, J. X., Li, Y. F., Li, J., Pan, C., He, Z., Dong, H. Y., & Xu, L. C. (2013). Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. *Journal of applied toxicology*, 33(7), 576-585.
64. Hu, Y., Ji, L., Zhang, Y., Shi, R., Han, W., Tse, L. A., ... & (Shanghai Birth Cohort Study). (2018). Organophosphate and pyrethroid pesticide exposures measured before conception and associations with time to pregnancy in Chinese couples enrolled in the Shanghai birth cohort. *Environmental health perspectives*, 126(7), 077001.

65. Ibor, O. R., Adeogun, A. O., Fagbohun, O. A., & Arukwe, A. (2016). Gonado-histopathological changes, intersex and endocrine disruptor responses in relation to contaminant burden in Tilapia species from Ogun River, Nigeria. *Chemosphere*, 164, 248-262.
66. Issam, C., Samir, H., Zohra, H., Monia, Z., & Hassen, B. C. (2009). Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following subcutaneous treatments. *The Journal of toxicological sciences*, 34(6), 663-670.
67. Jaensson, A., Scott, A. P., Moore, A., Kylin, H., & Olsén, K. H. (2007). Effects of a pyrethroid pesticide on endocrine responses to female odours and reproductive behaviour in male parr of brown trout (*Salmo trutta* L.). *Aquatic toxicology*, 81(1), 1-9.
68. Jin, M., Li, L., Xu, C., Wen, Y., & Zhao, M. (2010). Estrogenic activities of two synthetic pyrethroids and their metabolites. *Journal of Environmental Sciences*, 22(2), 290-296.
69. Jurewicz, J., Radwan, P., Wielgomas, B., Radwan, M., Karwacka, A., Kałużny, P., ... & Hanke, W. (2020). Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve. *Environment International*, 144, 106028.
70. Kamijima, M., Hibi, H., Gotoh, M., Taki, K. I., Saito, I., Wang, H., ... & Takeuchi, Y. (2004). A survey of semen indices in insecticide sprayers. *Journal of occupational health*, 46(2), 109-118.
71. Katragadda, V., Adem, M., Mohammad, R. A., Sri Bhasyam, S., & Battini, K. (2021). Testosterone recuperates deteriorated male fertility in cypermethrin intoxicated rats. *Toxicological Research*, 37, 125-134.
72. Khambay, B.P.S., Jewess. P.J., (2010). Pyrethroids. In: Gilbert LI, Gill SS (ed) *Insect Control: Biological and Synthetic Agents*. Elsevier, London, pp. 1-29.

73. Khatab, A. E., Hashem, N. M., El-Kodary, L. M., Lotfy, F. M., & Hassan, G. A. (2016). Evaluation of the effects of cypermethrin on female reproductive function by using rabbit model and of the protective role of Chinese propolis. *Biomedical and Environmental Sciences*, 29(10), 762-766.
74. Kim, I. Y., Shin, J. H., Kim, H. S., Lee, S. J., Kang, I. H., Kim, T. S., ... & Han, S. Y. (2004). Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using in vitro combination assays. *Journal of Reproduction and Development*, 50(2), 245-255.
75. Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., & Kobayashi, K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental health perspectives*, 112(5), 524-531.
76. Kotil, T., & Yön, N. D. (2015). The effects of permethrin on rat ovarian tissue morphology. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 67(3), 279-285.
77. Kumar, S., Gautam, A. K., Agarwal, K. R., Shah, B. A., & Saiyad, H. N. (2004). Demonstration of sperm head shape abnormality and clastogenic potential of cypermethrin. *Journal of environmental biology*, 25(2), 187-190.
78. Kunimatsu, T., Yamada, T., Ose, K., Sunami, O., Kamita, Y., Okuno, Y., ... & Nakatsuka, I. (2002). Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids (esfenvalerate, fenvalerate, and permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35(2), 227-237.
79. Laffin, B., Chavez, M., & Pine, M. (2010). The pyrethroid metabolites 3-phenoxybenzoic acid and 3-phenoxybenzyl alcohol do not exhibit

- estrogenic activity in the MCF-7 human breast carcinoma cell line or Sprague–Dawley rats. *Toxicology*, 267(1-3), 39-44.
80. Lemos, A. J. J. M., Wanderley-Teixeira, V., Teixeira, Á. A. C., Fernanda das Chagas, A. S., Oliveira, J. V., & de Siqueira, H. Á. A. (2011). Response of blastocyst–endometrium interactions in albino rats to sublethal doses of biological and synthetic insecticides. *Food and chemical toxicology*, 49(10), 2541-2547.
81. Lemos, A. J. J., Siqueira, H. A., Wanderley-Teixeira, V., Maia, F. C., Teixeira, Á. A., Silva, E. J., & Oliveira, J. V. (2013). Effect of sub-lethal doses of *Bacillus thuringiensis* subsp. *Aizawai* and deltamethrin with regard to fertility and organ toxicity in pregnant albino rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(5), 489-495.
82. Li, J., & Al-Azzawi, F. (2009). Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas*, 63(2), 142-148.
83. Li YanFang, L. Y., Pan Chen, P. C., Hu JinXia, H. J., Li Jing, L. J., & Xu LiChun, X. L. (2013). Effects of cypermethrin on male reproductive system in adult rats.
84. Li, C., Cao, M., Ma, L., Ye, X., Song, Y., Pan, W., ... & Zhou, J. (2018). Pyrethroid pesticide exposure and risk of primary ovarian insufficiency in Chinese women. *Environmental science & technology*, 52(5), 3240-3248.
85. Lifeng, T., Shoulin, W., Junmin, J., Xuezhao, S., Yannan, L., Qianli, W., & Longsheng, C. (2006). Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*, 73(1), 92-96.
86. Liley, N. R., Olsén, K. H., Foote, C. J., & Vanderkraak, G. J. (1993). Endocrine changes associated with spawning behavior in male kokanee salmon (*Oncorhynchus nerka*) and the effects of anosmia. *Hormones and behavior*, 27(4), 470-487.

87. Liu, P., Song, X., Yuan, W., Wen, W., Wu, X., Li, J., & Chen, X. (2006). Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, 80, 449-457.
88. Liu, L., Hu, J. X., Wang, H., Chen, B. J., He, Z., & Xu, L. C. (2010). Effects of beta-cypermethrin on male rat reproductive system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30(3), 251-256.
89. Liu, J., Yang, Y., Yang, Y., Zhang, Y., & Liu, W. (2011). Disrupting effects of bifenthrin on ovulatory gene expression and prostaglandin synthesis in rat ovarian granulosa cells. *Toxicology*, 282(1-2), 47-55.
90. Maiti, P. K., & Kar, A. (1998). Is triiodothyronine capable of ameliorating pyrethroid-induced thyroid dysfunction and lipid peroxidation?. In *Journal of Applied Toxicology: An International Forum Devoted to Research and Methods Emphasizing Direct Clinical, Industrial and Environmental Applications* (Vol. 18, No. 2, pp. 125-128). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd..
91. Mani, U., Islam, F., Prasad, A. K., Kumar, P., Kumar, V. S., Maji, B. K., & Dutta, K. K. (2002). Steroidogenic alterations in testes and sera of rats exposed to formulated fenvalerate by inhalation. *Human & experimental toxicology*, 21(11), 593-597.
92. Marettova, E., Maretta, M., & Legáth, J. (2017). Effect of pyrethroids on female genital system. Review. *Animal reproduction science*, 184, 132-138.
93. McCarthy, A. R., Thomson, B. M., Shaw, I. C., & Abell, A. D. (2006). Estrogenicity of pyrethroid insecticide metabolites. *Journal of Environmental Monitoring*, 8(1), 197-202.

94. Meeker, J. D., Barr, D. B., & Hauser, R. (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Human Reproduction*, 23(8), 1932-1940.
95. Meeker, J. D., Barr, D. B., & Hauser, R. (2009). Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reproductive Toxicology*, 27(2), 155-160.
96. Meena, S., & Singh, N. P. (2014). Ultrastructural changes in female reproductive organ of *Chrotogonus trachypterus* Blanchard induced by deltamethrin. *IOSR Journal of Agriculture and veterinary Science*, 7(5), 1-6.
97. Moniz, A. C., Cruz-Casallas, P. E., Salzgeber, S. A., Varoli, F. M. F., Spinosa, H. D. S., & Bernardi, M. M. (2005). Behavioral and endocrine changes induced by perinatal fenvalerate exposure in female rats. *Neurotoxicology and teratology*, 27(4), 609-614.
98. Moore, A., & Waring, C. P. (1996). Electrophysiological and endocrinological evidence that F-series prostaglandins function as priming pheromones in mature male Atlantic salmon (*Salmo salar*) parr. *Journal of Experimental Biology*, 199(10), 2307-2316.
99. Moore, A., Waring, C.P., (2001). The effects of a synthetic pyrethroid pesticide on some aspects of reproduction in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquat. Toxicol.* 52, 1-12.
100. NIOSH (1986). National Institute for Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). NIOSH, Cincinnati.
101. Nillos, M. G., Chajkowski, S., Rimoldi, J. M., Gan, J., Lavado, R., & Schlenk, D. (2010). Stereoselective biotransformation of permethrin to estrogenic metabolites in fish. *Chemical Research in Toxicology*, 23(10), 1568-1575.

- 102.**Olsén, K. H., & Liley, N. R. (1993). The significance of olfaction and social cues in milt availability, sexual hormone status, and spawning behavior of male rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *General and Comparative Endocrinology*, 89(1), 107-118.
- 103.**Perry, A.S., Yamamoto, I., Ishaaya I., &Perry. R.Y. (1998). Insecticides in Agriculture and Environment Retrospects and Prospects. Springer, Berlin, 261.
- 104.**Perry, M. J., Venners, S. A., Barr, D. B., & Xu, X. (2007). Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reproductive toxicology*, 23(1), 113-118.
- 105.**Petr, J., Chmelikova, E., Žalmanová, T., Tůmová, L., Kheilova, K., Kučerová-Chrpová, V., & Jilek, F. (2013). Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on in vitro maturation of pig oocytes at different stages of growth. *Animal*, 7(1), 134-142.
- 106.**Radwan, M., Jurewicz, J., Wielgomas, B., Piskunowicz, M., Sobala, W., Radwan, P., ... & Hanke, W. (2015). The association between environmental exposure to pyrethroids and sperm aneuploidy. *Chemosphere*, 128, 42-48.
- 107.**Ratnasooriya, W. D., Ratnayake, S. S., & Jayatunga, Y. N. (2002). Effects of pyrethroid insecticide ICON (lambda cyhalothrin) on reproductive competence of male rats. *Asian journal of andrology*, 4(1), 35-41.
- 108.**Saillenfait, A. M., Ndiaye, D., & Sabaté, J. P. (2015). Pyrethroids: exposure and health effects—an update. *International journal of hygiene and environmental health*, 218(3), 281-292.
- 109.**Saillenfait, A.M., Ndiaye, D., Sabat' e, J.P., (2016). The estrogenic and androgenic potential of pyrethroids in vitro. Review. *Toxicol. Vitr.* 34, 321–332. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.02.020>.

- 110.Saito, K., Tomigahara, Y., Ohe, N., Isobe, N., Nakatsuka, I., & Kaneko, H. (2000). Lack of significant estrogenic or antiestrogenic activity of pyrethroid insecticides in three in vitro assays based on classic estrogen receptor α -mediated mechanisms. *Toxicological sciences*, 57(1), 54-60.
- 111.Saka, W. A., Akhigbe, R. E., Azeez, O. M., & Babatunde, T. R. (2011). Effects of Pyrethroid insecticide Exposure on haematological and haemostatic profiles in rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 14(22), 1024-1027.
- 112.Sakr, S. A. (1999). Pyrethroid inhalation induced hepatotoxicity in albino rats. In *Oxford Res. Forum J* (Vol. 1, No. 1, pp. 27-31).
- 113.Sangha, G. K., Kaur, K., & Khera, K. S. (2013). Cypermethrin induced pathological and biochemical changes in reproductive organs of female rats. *Journal of environmental biology*, 34(1), 99.
- 114.Sayim, F., Yavasoglu, N. Ü. K., Uyanikgil, Y., Aktug, H., Yavasoglu, A., & Turgut, M. (2005). Neurotoxic effects of cypermethrin in Wistar rats: a haematological, biochemical and histopathological study. *Journal of health science*, 51(3), 300-307.
- 115.Sharma, P., Huq, A. U., & Singh, R. (2014). Cypermethrin-induced reproductive toxicity in the rat is prevented by resveratrol. *Journal of human reproductive sciences*, 7(2), 99-106.
- 116.Sheikh, I. A., & Beg, M. A. (2021). Structural aspects of potential endocrine-disrupting activity of stereoisomers for a common pesticide permethrin against androgen receptor. *Biology*, 10(2), 143.
- 117.Sinclair, C. J., & Boxall, A. B. (2003). Assessing the ecotoxicity of pesticide transformation products. *Environmental Science & Technology*, 37(20), 4617-4625.
- 118.Soderlund, D. M., & Bloomquist, J. R. (1989). Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. *Annual review of entomology*, 34, 77-96.

- 119.Soderlund, D. M., Clark, J. M., Sheets, L. P., Mullin, L. S., Piccirillo, V. J., Sargent, D., ... & Weiner, M. L. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171(1), 3-59.
- 120.Soderlund, D.M., 2005. Sodium Channels. Pharmacology. In: Gilbert LI, Iatrou K, Gill SS (ed) Comprehensive Molecular Insect Science. Elsevier, London, pp. 1-24
- 121.Stacey, N., Sorensen, P. (2002). Hormonal pheromones in fish. In: Pfaff, D., Arnold, A., Etgen, A., Fahrbach, S., Rubin, R. (Eds.), Hormones, Brains and Behavior. Academic Press, San Diego, California, pp. 375–434.
- 122.Sun Kim, S., Jun Kwack, S., Da Lee, R., Jo Lim, K., Seek Rhee, G., Hyun Seok, J., ... & Park, K. L. (2005). Assessment of estrogenic and androgenic activities of tetramethrin in vitro and in vivo assays. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(23-24), 2277-2289.
- 123.Sun, H., Xu, X. L., Xu, L. C., Song, L., Hong, X., Chen, J. F., ... & Wang, X. R. (2007). Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66(3), 474-479.
- 124.Sun, H., Chen, W., Xu, X., Ding, Z., Chen, X., & Wang, X. (2014). Pyrethroid and their metabolite, 3-phenoxybenzoic acid showed similar (anti) estrogenic activity in human and rat estrogen receptor α -mediated reporter gene assays. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(1), 371-377.
- 125.Tan, N., Kaloga, M., Radtke, O. A., Kiderlen, A. F., Öksüz, S., Ulubelen, A., & Kolodziej, H. (2002). Abietane diterpenoids and triterpenoic acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. *Phytochemistry*, 61(8), 881-884.

- 126.**Tang, W., Wang, D. I., Wang, J., Wu, Z., Li, L., Huang, M., ... & Yan, D. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere*, 191, 990-1007.
- 127.**Taylor, J. S., Thomson, B. M., Lang, C. N., Sin, F. Y. T., & Podivinsky, E. (2010). Estrogenic Pyrethroid Pesticides Regulate Expression of Estrogen Receptor Transcripts in Mouse Sertoli Cells Differently From 17 β -Estradiol. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(16), 1075-1089.
- 128.**Thorpe, J. E., Mangel, M., Metcalfe, N. B., & Huntingford, F. A. (1998). Modelling the proximate basis of salmonid life-history variation, with application to Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Evolutionary Ecology*, 12, 581-599.
- 129.**Toshima, H., Suzuki, Y., Imai, K., Yoshinaga, J., Shiraishi, H., Mizumoto, Y., ... & Tokuoka, S. (2012). Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. *International journal of hygiene and environmental health*, 215(5), 502-506.
- 130.**Tyler, C. R., Beresford, N., Van Der Woning, M., Sumpter, J. P., & Tchorpe, K. (2000). Metabolism and environmental degradation of pyrethroid insecticides produce compounds with endocrine activities. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 19(4), 801-809.
- 131.**Ullah, M. S., Ahmad, M., Ahmad, N., Khan, M. Z., & Ahmad, I. (2006). Toxic effects of cypermethrin in female rabbits. *Pakistan veterinary journal*, 26(4), 193.
- 132.**Vladic, T. V., Afzelius, B. A., & Bronnikov, G. E. (2002). Sperm quality as reflected through morphology in salmon alternative life histories. *Biology of Reproduction*, 66(1), 98-105.

- 133.Wang, S., Shi, N., Ji, Z., & Pinna, G. (2002). Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi= Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi= Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 20(3), 173-176.
- 134.Wang, Q., Liang, K., Liu, J., Yang, L., Guo, Y., Liu, C., & Zhou, B. (2013). Exposure of zebrafish embryos/larvae to TDCPP alters concentrations of thyroid hormones and transcriptions of genes involved in the hypothalamic–pituitary–thyroid axis. *Aquatic toxicology*, 126, 207-213.
- 135.Wang, C., Qian, Y., Zhang, X., Chen, F., Zhang, Q., Li, Z., & Zhao, M. (2016a). A metabolomic study of fipronil for the anxiety-like behavior in zebrafish larvae at environmentally relevant levels. *Environmental Pollution*, 211, 252-258.
- 136.Wang, X., Martínez, M. A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., ... & Yuan, Z. (2016b). Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*, 149, 86-104.
- 137.Wang, Q., Shen, J. Y., Zhang, R., Hong, J. W., Li, Z., Ding, Z., ... & Xu, L. C. (2020). Effects and mechanisms of pyrethroids on male reproductive system. *Toxicology*, 438, 152460.
- 138.Whitworth, K. W., Baird, D. D., Steiner, A. Z., Bornman, R. M., Travlos, G. S., Wilson, R. E., & Longnecker, M. P. (2015). Anti-Müllerian hormone and lifestyle, reproductive, and environmental factors among women in rural South Africa. *Epidemiology*, 26(3), 429-435.
- 139.WHO, G. (2010). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009.
- 140.Wolansky, M. J., Gennings, C., & Crofton, K. M. (2006). Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. *Toxicological Sciences*, 89(1), 271-277.

141. Xu, L. C., Zhan, N. Y., Liu, R., Song, L., & Wang, X. R. (2004). Joint action of phoxim and fenvalerate on reproduction in male rats. *Asian journal of andrology*, 6(4), 337-341.
142. Xu, H., Mao, Y., & Xu, B. (2020). Association between pyrethroid pesticide exposure and hearing loss in adolescents. *Environmental Research*, 187, 109640.
143. Xu, H., & Bo, Y. (2022). Associations between pyrethroid exposure and serum sex steroid hormones in adults: Findings from a nationally representative sample. *Chemosphere*, 300, 134591.
144. Ye, X., Pan, W., Zhao, S., Zhao, Y., Zhu, Y., Liu, J., & Liu, W. (2017). Relationships of pyrethroid exposure with gonadotropin levels and pubertal development in Chinese boys. *Environmental science & technology*, 51(11), 6379-6386.
145. Ye, X., Li, F., Zhang, J., Ma, H., Ji, D., Huang, X., ... & Liu, J. (2017b). Pyrethroid insecticide cypermethrin accelerates pubertal onset in male mice via disrupting hypothalamic–pituitary–gonadal axis. *Environmental science & technology*, 51(17), 10212-10221.
146. Ye, X., & Liu, J. (2019). Effects of pyrethroid insecticides on hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a reproductive health perspective. *Environmental pollution*, 245, 590-599.
147. Yousef, M. I., El-Demerdash, F. M., & Al-Salhen, K. S. (2003). Protective role of isoflavones against the toxic effect of cypermethrin on semen quality and testosterone levels of rabbits. *Journal of environmental science and health, part B*, 38(4), 463-478.
148. Zhang, S. Y., Ito, Y., Yamanoshita, O., Yanagiba, Y., Kobayashi, M., Taya, K., ... & Nakajima, T. (2007). Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of Leydig cells in adult male mouse. *Endocrinology*, 148(8), 3941-3949.

- 149.Zhang, S. Y., Ueyama, J., Ito, Y., Yanagiba, Y., Okamura, A., Kamijima, M., & Nakajima, T. (2008). Permethrin may induce adult male mouse reproductive toxicity due to cis isomer not trans isomer. *Toxicology*, 248(2-3), 136-141.
- 150.Zhang, Q., Lu, M., Dong, X., Wang, C., Zhang, C., Liu, W., & Zhao, M. (2014). Potential estrogenic effects of phosphorus-containing flame retardants. *Environmental Science & Technology*, 48(12), 6995-7001.
- 151.Zhang, Q., Zhang, Y., Du, J., & Zhao, M. (2017). Environmentally relevant levels of λ -cyhalothrin, fenvalerate, and permethrin cause developmental toxicity and disrupt endocrine system in zebrafish (*Danio rerio*) embryo. *Chemosphere*, 185, 1173-1180.
- 152.Zhang, Q., Yu, S., Chen, X., Fu, L., Dai, W., & Gu, S. (2021). Stereoisomeric selectivity in the endocrine-disrupting potential of cypermethrin using in vitro, in vivo, and in silico assays. *Journal of Hazardous Materials*, 414, 125389.
- 153.Zhao, M., Zhang, Y., Liu, W., Xu, C., Wang, L., & Gan, J. (2008). Estrogenic activity of lambda-cyhalothrin in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 27(5), 1194-1200.
- 154.Zhao, M., Zhang, Y., Zhuang, S., Zhang, Q., Lu, C., & Liu, W. (2014). Disruption of the hormonal network and the enantioselectivity of bifenthrin in trophoblast: maternal–fetal health risk of chiral pesticides. *Environmental science & technology*, 48(14), 8109-8116.
- 155.Zoeller, T. R., Dowling, A. L., Herzig, C. T., Iannacone, E. A., Gauger, K. J., & Bansal, R. (2002). Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environmental Health Perspectives*, 110(suppl 3), 355-361.

5. Bölüm

Herbisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Eczacı Hediye Gamze Nur ÇELEBİOĞLU¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, gamze.060722@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9743-5091

1. Giriş

Yabancı otların gelişimini engelleyen veya öldüren kimyasal bileşiklere herbisit denir. Yabancı otlarla mücadelede kimyasal bileşikler 19. yüzyılın sonlarından itibaren kullanımı hızla yayılmış, 20. yüzyılın ortalarından itibaren biyokimya ve organik kimya bilimlerinin ilerlemesi ile kullanımı maksimum düzeye ulaşmıştır. Dinitrofenoller (DNOC) ve Cresoller 1932 yılında, Sentetik hormon yapılı herbisitler (2,4-D, 2,4-DP vb) 1941 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Tarımsal amaçlı kullanılan herbisitlerin hemen hemen tamamı organik maddelerden yani C, H₂ ve O₂'den oluşmuştur. Herbisitler, etki mekanizmasına, etki alanına, kimyasal yapısı, uygulama zamanına ve şekline, seçici olma durumuna, yer değiştirme vb. gibi farklı yöntemlere göre sınıflandırılmaktadır (Sherwani ve ark. 2015). Herbisitlerin kimyasal yapısına göre sınıflandırılması herbisidlerin ayrımında en geniş ölçüde kullanılan yöntemdir. Herbisitler yapısındaki C, H₂ ve O₂ oluşturduğu farklı sıralamalara göre gruplara ayrılırlar. Doğru herbisit rotasyonu planlamasında kullanılan kimyasal grupları sınıflandırma sistemi HRAC (Herbicide Resistance Action Committee) tarafından belirlenmektedir. Türkiye’de de ruhsatlandırılan herbisitlerin etiketleri üzerinde HRAC gruplarına ait sistem uygulanmaktadır (Torun, 2017).

Dünyada herbisit kullanımı, iş gücünün yüksek maliyeti ve azalan iş gücüne bağlı olarak hızlı bir şekilde artmaktadır. Tarımsal ürünlerin yaklaşık %33’ü pestisit kullanarak üretilmektedir. Herbisitler, mahsullerin korunması için kullanılan toplam pestisit tüketiminin %80’inden fazlasını oluşturur (Ferrero ve Tinarelli, 2007; Sitaramaraju ve ark., 2014). Herbisitlerin insan sağlığı için güvenli olduğuna ve çevre üzerinde çok az etkisinin olduğuna dair yanlış bir kanı vardır. Bu sebeple, tarımsal üretimde yüksek oranda herbisit kullanımına bağlı olarak toprak, su, çevre ve hava kirliliğine sebep olmaktadır. Dolayısıyla, her gün tonlarca herbisitler tarım alanlarında uygulanmaktadır

(Sitaramaraju ve ark, 2014). Herbisit partikülleri sadece uygulandıkları yerde kalmaz aynı zamanda diğer hedef olmayan bölgelere de toprak, rüzgar, su gibi faktörlerle yayılabilir. Bitki topraktan absorbe ettiği herbisit moleküllerini iletim demetleriyle bütün organlarına iletir. Böylece, herbisit bitkiden beslenen ve besin zincirine dahil olan hayvanlara geçebilir. Toprak veya bitki yüzeyine uygulanan herbisitler evaporasyonla atmosfere karışır ve rüzgar ile kilometlerce uzağa taşınabilir. Herbisitler toprağın yağmurla yıkanması sonucu yer altı suyuna karışabilir (Jurado ve ark, 2011). Herbisitlerin riski yalnızca diğer ortamlara sızma ile sınırlı değil, aynı zamanda yavaş ayrışma nedeniyle uzun yıllar toprakta biyolojik etkinliğini koruyabilmesidir. Bazı herbisitlerin toprakta kalıntı miktarı; Atrazin için 0.021mg, Chlortoluron için 0.075, Methabenzthiazuron için 0.475, Monolinuron için 0.044, Terbutryn için 0.118 mg olduğu hesaplanmıştır. Pestisit parçalanmasından kaynaklanan bileşikler, pestisit kendisinden daha büyük bir toksisiteye sahip olabilir (Kortekamp, 2011). Örneğin, glifosat ve AMPA püskürtmesinden iki yıl sonra, 0.1 µg/L konsantrasyonunda su örneklerinde bulunmuştur (Sitaramaraju ve ark, 2014).

Tarımsal zararlılara karşı korumada yoğun ve kontrolsüz ilaç kullanımı çevre kirliliğine, doğal dengenin bozulmasına ve bu bileşiklere karşı kısa sürede direnç oluşmasına neden olmaktadır (Mercan Yücel, 2020). Herbisitlerin büyük çoğunluğu yalnızca yabancı otları hedef almamakta ve uygulamaları sırasında hedef dışı bitkileri ve hayvanları da etkilemektedir (Sitaramaraju ve ark, 2014). Özellikle geniş spektrumlu herbisidler bitki biyolojik çeşitliliğini etkiler ve çevresel dengeye zarar verir (Johal ve Huber, 2009). Bu etkiler ve yabancı ot toleransının ve direncinin artması nedeniyle, çiftçiler hububatta fungusit ve ek herbisitler kullanmak zorunda, bu da fazla olumsuz kolojik etkilere neden olmaktadır (Schütte, 2003).

Herbisitler, hayvanları doğrudan veya dolaylı olarak etkiler. İnsektisit, herbisit ve fungusit uygulamaları nadir görülen hayvan ve kuş türlerinin

popülasyonunda azalmaya neden olmuştur (Anonim, 2010). Herbisitler, arthropod topluluk dinamiklerini, bitki topluluğu üzerindeki etkilerinden ayrı olarak etkileyebilir ve agro ekosistemlerdeki biyolojik mücadeleyi de etkileyebilir (Evans ve ark., 2010). Herbisit uygulaması, civciv ve kuş popülasyonunun azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (Taylor ve ark, 2006). Ayrıca, Atrazine bağlı kurbağa genetiğinde bozulma meydana geldiği bildirilmiştir (Hayes, 1990). Birçok herbisit, insanlarda ciddi hastalıklara neden olmuş ve yasaklanmıştır. Ayrıca herbisitlerin çiftçilerde prostat kanseri ile bağlantılı, endokrin bozulmasına, sperm sayısının azalmasına veya spermde anormalliklerin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Diğer pestisitler ile karışım halinde ortaya çıkan dioksin kirliliği ve 2,4-D'ye maruz kalma durumunda, kanser riski araştırmasında çok çeşitli sonuçlar saptanmıştır (Garabrant ve Philbert 2002; Soloneski ve Larramendy, 2011). Ayrıca, mesleki olarak maruz kalan işçilerden insan lenfositleri dahil olmak üzere, bitkilerde, farede ve insan hücrelerinde kromozomal sapmalara neden olmuştur (Garaj-Vrhovac ve Zeljezic, 2001; Ateeq ve ark., 2002). Klinik çalışmalar, daha önce glifosat kullanan işçilerin, glifosat kullanmayanlara kıyasla, nadir görülen bir kanser türü olan, Hodgkin olmayan lenfoma insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Eriksson ve ark., 2008). Farelerin karaciğerinde ve böbreklerinde DNA'ya zarar veren bir glifosat aktivitesi de gözlenmiştir (Soloneski ve Larramendy, 2011). Çoğu formülasyona eklenen ilave bir bileşen olan Polyoxyethylene Amine'nin, Glifosat'ın kendisinden daha akut toksik olduğu tespit edilmiştir (Claudia ve ark, 2014).

Herbisitlerden 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) ve 3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid (Dicamba), dünyanın en yaygın herbisiti olan bu ikiherbisid genel olarak, tahıl ürünlerindeki geniş yapraklı yabancı otları seçici olarak kontrol etmek için kullanılırlar (Reinbothe ve ark, 1996). Toksisitesine dayanarak, bu her iki herbisit de WHO (2016) tarafından sınıf II üyesi (orta

derecede tehlikeli) olarak sınıflandırılmıştır. 2,4-D ve Dicamba'nın CHO hücrelerinde ve insan lenfositlerinde DNA hasarı yaratabildiği saptanmıştır. Dicamba, 2,4-D'nin memeli hücrelerinde kardeş kromatit değişimlerine neden olduğu ve klastojenik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Soloneski ve Larramendy, 2011). Dicamba olumsuz üreme etkisine ve kolinesteraz inhibitörü etkiye sahiptir (Anonim, 2002). Glifosat, insanlık tarihinin ve dünyanın en çok satan herbisiti olan ve geniş pekttrumlu herbisit satışlarının % 60'ını oluşturan kimyasal maddedir (Dill ve ark, 2010; Atwood ve Paisley-Jones 2017). Glifosat, laboratuvar hayvanlarında kronik sağlık etkilerine neden olabilir. Ömür boyu glifosat ile besleme deneyleri, kiloda azalma, karaciğer ve böbrek etkileri ve göz merceğinde zarar oluşturduğunu göstermiştir. Bu etkiler sadece test edilen yüksek dozlarda olmuştur. Tavşanlarla yapılan testler, sperm kalitesi üzerinde doza bağımlı olumsuz etkiler göstermiştir (Annett ve ark., 2014; Mesnage ve ark., 2015).

2. Herbisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Dünya çapında en yaygın kullanılan pestisitler, genellikle toprak ve suda daha kısa yarı ömürlere sahip olan ancak çevrede çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan herbisitlerdir. Yapılan çalışmalarda herbisidlerin endokrinolojik olarak aktif olduğu bildirilmiştir; bu da yapısal olarak ilişkili ancak test edilmemiş bileşiklerin de ED'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, fenilüre herbisiti linuron androjen reseptörüne (AR) bağlanır ve bir antiandrojenin vitro'dur ve ayrıca insan doku homojenatlarında prostat 5R-redüktaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (%50 at 86 µM (12)). Çalışmalar ayrıca linuron'un farelerde (100 mg/kg/gün (13)) ve dikenli balıklarda (150 µg/L (14)) üreme parametreleri üzerinde antiandrojenik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ancak fenilürea herbisitleri olan izoproturon ve diuronun etkileri yeterince anlaşılmamıştır. Benzer şekilde, triazin herbisit atrazin, insan adreno-kortikal ve plasenta karsinom hücrelerinde

aromatazı in vitro olarak yukarı düzenlemiş (0,3-30 μ M(15)), balık testis homojenatında 5R-redüktazı (100 μ M), ve kültürlenmiş sıçan hipofiz hücrelerinde 3R-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD)/17-HSD aktivitesini inhibe etmiş (0,92 μ M) ve amfibilerde gonadal anormalliklere neden olmuştur. Fenoksi asit herbisit 2,4-D, "hormonal" bir herbisit olarak tanımlanmıştır ve *Xenopus* oocytes'in yumurtlamasını engellediği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 11 herbisit iki in vitro deneyde endokrin bozucu potansiyelleri açısından test edilmiştir. Reseptör aracılı (anti-)östrojenik ve (anti-)androjenik aktiviteyi tespit etmek için rekombinant bir maya taraması kullanılmıştır (konsantrasyon aralığı: 0,01-1000 μ M) ve kültürlenmiş *Xenopus* oositleri, yumurtlama yanıtı ve yumurtalık steroidogenezi üzerindeki etkileri ölçmek için kullanılmıştır (konsantrasyon aralığı: 0,00625-62,5 μ M). 2,4-diklorofenoksi asetik asit (2,4,-D) hariç diğer pestisitlerin (izoproturon, diuron, linuron, 4-kloro-2-metilfenoksi asetik asit (MCPA), mekoprop, atrazin, simazin, PCP, trifluralin, klorprofam, bentazon) en az bir deneyde aktif olduğu tespit edilmiştir. En yaygın etkiler ise maya taramasında antiöstrojenik/antiandrojenik aktivite ile in vitro yumurtlamanın inhibisyonu ve testosteron üretiminin azalması olarak belirtilmiştir. Ancak bu herbisidlerin östrojenik aktiviteleri gözlenmemiştir (Orton ve ark., 2009).

2.1. Atrazinin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Bir triazin olan atrazin, geniş yapraklı yabancı otları kontrol etmek için dünya çapında kullanılan bir herbisittir. Atrazin, siyanürik klorür, izopropilamin ile bazik koşullar altında reaksiyona sokularak 2,4-dikloro-6-izopropilamino-s-triazin oluşturulur (Izmerov, 1982). Mısır, soya fasulyesi ve şeker kamışı gibi mahsullerde ve golf sahaları ve konut çimleri gibi çimlerde, çıkış öncesi geniş yapraklı yabancı otları önlemek için kullanılır. Yer altı sularına karışarak, suda yaşayan canlılar ve bu suyu kullanan insanlarda ciddi sağlık problemlerine yol açtığı tespit edilen atrazin aktif maddesi, Avrupa Birliğinde 2003 yılında,

Türkiye’de ise 31.8.2009 tarihinde yasaklanmıştır. Ancak EPA, içme suyu kaynaklarının, litre başına 3 mikrogram ($\mu\text{g/L}$) olan maksimum kirletici seviyesinin (MCL) altında bir seviyeyi muhafaza etmesini zorunlu kılarak, atrazin kullanımı kısıtlı bir pestisit olarak sınıflandırmaya devam etmektedir (EPA, 2010).

Atrazin toprakta aylarca kalır (bazı topraklarda en az dört yıla kadar kalabilmesine rağmen) ve topraktan yeraltı suyuna geçebilir; yeraltı suyuna girdiğinde yavaş yavaş bozular. ABD’nin bazı bölgelerinde, bazı mahsullerde ve çimlerde kullanıldığı yerlerde yeraltı suyunda yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Atrazin, toprakta öncelikle mikropların etkisiyle parçalanır. Topraktaki yarı ömrü 13 ila 261 gün arasında değişir.

Mevcut araştırmalar, atrazine maruz kalmanın insan sağlığı için bir tehdit oluşturabileceğini ve içme suyunun en yaygın maruz kalma yolu olduğunu göstermektedir. Atrazine mesleki olarak maruz kalan insanlarda yapılan çalışmalara göre atrazin, idrarlardan büyük oranda dealkillenmiş metabolit 2- kloro-4,6-diamino-1,3,5-triazin olarak atılmıştır. Ancak kronik maruziyet sonucu atrazinin başta eritrositler, karaciğer, dalak, böbrek de azalan konsantrasyon seviyelerinde vücutta biriktiği bulunmuştur (Catenacci ve ark., 1990).

Atrazinin insanlar ve hayvanlar üzerindeki etkileri öncelikle endokrin sistem üzerindedir. Çalışmalar, atrazinin hormon dengesizliğine neden olabilen bir endokrin bozucu olduğunu ileri sürmektedir. Atrazinin G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1’in agonisti olarak etki ettiği bulunmuştur (Prossnitz ve Barton, 2014). Atrazinin çok sayıda memeli proteinine kovalent olarak bağlandığı (kimyasal olarak reaksiyona girdiği) gösterilmiştir (Dooley ve ark, 2008). Atrazinin endokrin sistem ve altta yatan moleküler mekanizmaları şunlardır: HPG ekseninde kisspeptin ekspresyonunu etkilemek, dolayısıyla steroid sentezini etkilemek; DNA sentezini ve mayozunu bozmak ve DNA

metilasyon seviyelerini değiştirmek, üreme ve gelişimsel toksisiteye yol açmak; Nurr1, VMAT2 ve DAT ifadesini değiştirerek dopamini etkilemek, sonuç olarak dopamin sentezini ve taşıyıcı ifadesini etkilemek ve diğer nörotransmitterleri etkileyerek nörotoksisiteye yol açmak ve bazal metabolizmayı azaltarak, hücrel oksidatif fosforilasyonu bozarak ve insülin direncini indükleyerek yağ dokusu sentezini ve metabolizmasını değiştirmek. (Zhao ve ark, 2024).

Yapılan çalışmalar atrazine bağlı diyetlerle beslenen hamile sıçan yavrularının deforme doğduğunu ve atrazine maruz kalan erkeklerde ergenliğin geciktiğini göstermiştir. Diğer çalışmalar atrazinin sperm üretimi ve cinsiyet hormonu seviyeleri üzerinde olumsuz etkilerini bulmuştur. Doğum sırasında düşük dozda atrazine maruz kalan farelerde ise steroid hormonların etkilenmesi ile cinsiyete özgü fizyolojik ve davranışsal farklılıklar gözlenerek erkek farelerde dişi farelere özgü davranışlar kaydedilmiştir (EPA, 2006; Kniewald ve ark., 2000; Abarikwu ve ark., 2010; Belloni ve ark., 2011). Son derece düşük konsantrasyonlarda bile atrazin, erkek kurbağaların testislerinde yumurta geliştirmelerine veya çift cinsiyetli hale gelmelerine neden olmuştur (McDaniel ve ark., 2008). Tekrarlayan atrazin maruziyetinin steroidogenez ve cinsel hormon seviyelerinde enzim ekspresyonunu artırdığını görülmüştür (Taketa ve ark., 2011; Buck Louis ve ark., 2014).

Neohelice granulata adlı haliç yengecinin yetişkin dişileri, 3 aylık üreme öncesi dönemde formüle edilmiş atrazine maruz bırakılmış ve 0,03, 0,3 ve 3 mg/L, atrazin uygulanması sonucunda kaslarda glikojen içeriğinde önemli bir azalma gözlemlenirken, atrazinin etkisiyle ovaryumda hem previtellojenik hem de vitellojenik oositlerin daha düşük alanı doğrulanmıştır, bunun da ovaryumda bir Vg içeriği azalması ve hepatopankreasta artmasıyla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, atrazinin etkisiyle daha yüksek oranda previtellojenik oosit görülmüştür. Bu sonuçlar incelenen türlerin ovaryum büyümesinde, ovaryumun

yumurtlamadan önce normal olarak büyüdüğü dönemde belirgin bir azalma ve gecikme olduğunu göstermektedir. Ovaryum eksplantlarıyla yürütülen 24 saatlik in vitro analizlerden sonra 0,3 ve 3 mg/L atrazin dozlarında Vg içeriğinde bir azalma gözlemlenmiştir ve bu durumda bu herbisit in ovaryum büyümesi üzerindeki inhibitör rolü olduğunu kanıtlamıştır (Omrev ve Salama, 2016).

Erkek Sprague-Dawley sıçanları 30 gün boyunca 0, 38,5, 77 ve 154 mg/kg dozlarında gavaj yoluyla Atrazine maruz bırakılan sıçanlarda, 0 mg/kg grubuna kıyasla üreme sistemi üzerinde önemli olumsuz etkiler gözlemlenmiştir. Bunlar arasında 154 mg/kg grubunda seminifer epitelin yapısının bozulduğu, 77 ve 154 mg/kg gruplarında spermatozoa sayısında azalma ve spermatozoa anormallik oranında artış, serum testosteron ve inhibin-B seviyelerinde azalma ve serum folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesinde artış, 154 mg/kg grubunda ise serum luteinize edici hormon (LH) seviyesinde artış görülmüştür (Song ve ark, 2014).

Atrazinin sıçan granüloza ve H295R adrenal korteks karsinom hücrelerinde steroidogenez üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 24 saatlik maruziyete sonra Atrazinin granüloza hücre kültürlerinde östradiol üretimini ve aromataz aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. H295R hücrelerinde, Atrazinin estradiol ve estron üretimini arttırdığı ayrıca her iki hücre tipinde de progesteron üretimini artırdığı tespit edilmiştir (Tinfo ve ark, 2011).

Herbisit atrazinin etkisi, kırmızı pençeli kerevit *Cherax quadricarinatus*'un erken gençlerinde denenmiştir. Dört genç kohort (toplam 280 hayvan) 4 hafta boyunca üç atrazin konsantrasyonundan (0,1, 0,5 ve 2,5 mg/L) her birine veya %90 aktif madde içeren ticari bir formülasyondan bir kontrole (0 mg/L) maruz bırakılmıştır. Maruziyetin sonunda, atrazinin incelenen türlerin cinsel farklılaşmasından sorumlu hormonal sistemde endokrin bir bozulmaya

neden olabileceğini ve gonad yapısını bozmadan dişilik oranının artırabileceğini belirtilmiştir (Mac Loughlin ve ark., 2016).

Yaygın olarak kullanılan herbisit atrazinin, haliç yengeci *Neohelice granulata*'nın göz sapında salgılanan nörohormonlar tarafından uygulanan yumurtalık büyümesinin endokrin kontrolü üzerindeki olası etkisinin test edildiği bir çalışmada, hem in vivo hem de in vitro deneyler yapılmıştır. In vivo deney, aktif bileşen olarak %90 atrazin içeren ticari bir formülasyonun (Gesaprim 90 WDG®, Syngenta) 1 ay boyunca 3 mg/L'ye üç kategori dişi üzerinde maruz bırakılmasını içermektedir: sağlam, bir göz sapı çıkarılmış ve her iki göz sapı çıkarılmış. Deney sonunda, yalnızca sağlam dişiler, eşzamanlı bir kontrole kıyasla hem vitellojenik yumurtalık proteinlerinin içeriğinde hem de vitellojenik oosit oranında önemli bir azalma göstermiştir. Yumurtalık parçalarının in vitro inkübasyonunun ve inkübasyon ortamına göz sapı dokusu ve/veya 3 mg/L atrazinin eklenmesinin sonuçları, sadece atrazin ve göz sapı dokusu eklendiğinde vitellojenik oosit oranında önemli bir azalma göstermiştir. Bu sonuçlar, test edilen atrazin formülasyonunun, bazı göz sapı hormonlarının normal salgılanmasını değiştirerek ve dolayısıyla yumurtalık büyümesini engelleyerek göz sapı düzeyinde bir endokrin bozucu olarak etki edebileceğini güçlü bir şekilde önermektedir (Silvegra ve ark, 2020).

Zebra balıkları kronik olarak 0, 0,1, 1, 10 µM ATZ veya 1 nM 17β-estradiol'e (E2) maruz bırakılmıştır. Balıklar cinsiyet belirlemek ve E2 veya ATZ'nin gonadal gelişim üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek için histolojik olarak incelenmiştir. E2'ye maruz kalma, maruz kalmayan balıklarla karşılaştırıldığında dişi balıkların normal erkek balıklara göre önemli ölçüde daha yüksek bir oranıyla tutarlı bir şekilde sonuçlanmıştır (her iki çalışma). Her iki çalışmada da ATZ maruziyeti, maruz kalmayan balıklarla karşılaştırıldığında dişi veya erkek balıkların yüzdesini önemli ölçüde etkilememiştir. Çalışma II E2 maruziyetlerinde anormal şekilde gelişmiş erkek balıkların ve farklılaşmış

gonadal dokusu olmayan balıkların daha yüksek bir yüzdesi gözlemlendi ancak ATZ maruziyetlerinde gözlemlenmemiştir. Bu çalışmalar birlikte, ATZ'ye çevresel olarak ilgili konsantrasyonlarda veya üzerinde uzun süreli maruz kalmanın zebra balığı gonadal gelişimini veya cinsel farklılaşmasını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir (Corvi ve ark, 2012).

Birkaç çalışmada atrazinin gonadları üzerindeki etkileri bildirilmiştir. Ancak, atrazine in vivo maruziyetinin farelerin testisleri üzerindeki kısa vadeli etkileri iyi bir şekilde açıklanmamıştır. Burada, üç gün boyunca gavaj yoluyla atrazine (50 mg/ kg) maruz bırakılan yetişkin BalB/c farelerinin, testislerde artan in situ hücre ölümü floresansı ve kaspaz-3 immüno-ekspresyonu ile ilişkili olarak 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz pozitif Leydig hücrelerinin sayısının azaldığı bildirilmiştir. Atrazin maruziyetinden sonra germ hücrelerinin sayısının azaldığı, seminifer epitelinin döküldüğünü, seminifer tübül lümenine yakın ve epididim lümeninde dev apoptotik hücrelerin ve testis interstisyel alanlarında düşük sayıda Leydig hücresi olduğunu belirlenmiştir. Benzer şekilde, atrazine (0,5, 25, 50 mg/kg vücut ağırlığı) maruz bırakılan BalB/c farelerinin testislerinden izole edilen Leydig hücrelerinde. Atrazinin apoptozis yoluyla farelerde testosteron salgılayan Leydig hücrelerinin sayısını doğrudan azalttığı tespit edilmiştir (Abarikwu ve ark, 2021).

4 gün boyunca uygulanan yüksek dozda atrazin, luteinize edici hormon (LH) salınımını baskılar ve adrenal hormon seviyelerini artırır. Adrenal aktivasyonunun mevcut durumunu ve süresini belirlemek için, yumurtalıkları alınmış Wistar sıçanlarına tek doz atrazin (0, 50 veya 200 mg/kg) verilmiştir ve kortikosteron seviyelerinin 20 dakika içinde arttığı tespit edilmiştir ve 200 mg/kg atrazin alan hayvanlarda gavajdan sonraki 12 saat boyunca yüksek kalmıştır.

Bir çalışmada, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ettiği olası yerleri araştırılmıştır. Atrazin tedavisinin adrenal ağırlıkları üzerinde

hiçbir etkisi olmamıştır, ancak adrenal morfolojisi değişmiştir. Atrazin uygulanan dişi sıçanlarda,) plazma kortikosteron konsantrasyonlarında bir artış olduğu tespit edilmiştir (Foradori ve ark, 2018).

Atrazin, düzenli 4 günlük östrus döngüleri gösteren dişilere 21 gün boyunca gavaj yoluyla uygulanmıştır. Atrazin 75 mg/kg dozda yumurtalık döngüsünü bozmuştur; ancak bu dozda belirgin bir değişiklik (yani düzensiz döngüler ancak kalıcı östrus veya diöstrus değil) görülmemiştir. 150 mg/kg/günde atrazin maruziyeti, dişilerde tekrarlayan yalancı gebeliklere neden olmuştur. Test edilen en yüksek doz (300 mg/kg/gün) tekrarlayan yalancı gebeliklere neden olmuştur, Bu veriler, atrazinin yumurtalık fonksiyonunu bozabileceğini ve dişinin endokrin profil Leydig hücreler Leydig hücrelerinde inde büyük değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir (Cooper ve ark, 1996).

Atrazin, amfibilerde bildirilen dişileştirici etkileri nedeniyle incelemeye alınmıştır. Kuluçkadan önce Japon bıldırcın yumurtalarına 504, 246 ve 123 mikrogram/kg dozlarında atrazin uygulanmıştır. Yumurtalar çatlatılmış ve kuşlar 14 günlük yaşa kadar büyütülmüştür. Kuluçka randımanı, cinsiyet oranları ve büyüme endeksleri belirlenmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki üreme hormonları (estradiol, progesteron ve testosteron) konsantrasyonları ve gonadal histoloji incelenmiştir. 504 mikrogram/kg dozdaki atrazin, 14 günlük yavru ağırlığını kontrollerle karşılaştırıldığında %13,1 oranında azaltmıştır. Ancak, kuluçka randımanı veya cinsiyet oranları üzerinde zararlı bir etki gözlenmemiştir. Dişi kuşlarda, 504 mikrogram/kg'lık atrazin yumurtalık ağırlıklarını ve dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarını sırasıyla kontrole kıyasla %48,3 ve %73,3'e düşürmüştür. Ancak, estradiol ve testosteron konsantrasyonlarının kontrollerden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Erkek bıldırcınlarda, test edilen tüm dozlarda, atrazinin gonadal ağırlıklar veya dolaşımdaki estradiol, testosteron veya progesteron konsantrasyonları üzerinde

hiçbir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Buna karşılık, 10 ng/kg etinilestradiol (pozitif kontrol), analiz edilen sekiz kuştan dördünde sol ovotestis oluşumunu indüklemiştir. Mevcut sonuçlar, atrazine maruz kalmanın genç Japon bıldırcınlarının üreme sistemi üzerinde etkiler yarattığını düşündürülebilir. Ancak, atrazinin erkek bıldırcınlarda testis feminizasyonuna neden olduğuna dair bir kanıt gösterilememiştir. (Wilhelms ve ark, 2006). Kritik bir gelişim dönemi olan peripubertal dönemde erkek Sprague-Dawley sıçanlarında atrazin alımının üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine ilişkin bir doz-cevap çalışması yapılmış ve atrazin, sıçanlara 22. günden 47. güne kadar gavaj yoluyla, günde 1-200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulanmıştır. Günde 50 mg/kg'a kadar atrazin uygulamasının ölçülen değişkenlerin hiçbirinde etkisi olmamıştır. Atrazin, günde 100 ve 200 mg/kg dozlarında serum testosteron konsantrasyonunu, seminal vezikül ve ventral prostat ağırlıklarını azaltmıştır. İntratestiküler testosteron konsantrasyonu serum testosteronuyla paralel olarak azalmış ve bu da serum testosteronundaki azalmaların Leydig hücreleri tarafından azalan testosteron üretiminden veya testis içindeki testosteron metabolizmasındaki değişikliklerden veya her ikisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Serum lüteinize edici hormon (LH) konsantrasyonu, azalan serum testosteronuna rağmen azalmış ve bu da hipotalamus, hipofiz bezi veya her ikisinde bir etki olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın sonunda, günde 100 mg/kg atrazin alan sıçanların ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %9 oranında azaldığı bulunmuştur. Bu, atrazinin üreme yolu üzerindeki etkilerinin doğrudan olmayabileceğini, ancak erkek üreme yolundaki belirtilen eksikliklerin tedavi edilen sıçanların azalan gıda alımından kaynaklandığını düşündürmektedir. Hafif yiyecek kısıtlaması bile serum testosteron konsantrasyonunda, androjene bağımlı organların ağırlıklarında ve serum LH konsantrasyonunda azalmalara neden olmuştur. Günde 50 mg/kg'dan fazla atrazin alan sıçanlarda görülen atrazinin erkek üreme yolu üzerindeki etkileri, azaltılmış yiyecek tüketiminin

etkilerinden ayırt edilememiştir. Bu sonuçlar, atrazinin (veya potansiyel olarak toksik herhangi bir kimyasalın) doğrudan, zararlı etkileri olduğu sonucuna varmadan önce dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (Trentacoste ve ark, 2001). Bu çalışma, aldo-ketoreduktaz ailesi 1 üyesi C2 (AKR1C2) üzerindeki olumsuz etkisine vurgu yaparak, ATZ'nin erkek üreme sistemi üzerindeki toksisitesini Wistar sıçan modelinde araştırmıştır. Erkek Wistar sıçanlarına 56 gün boyunca (bir spermatogenik döngünün süresi) oral yoldan 20, 40 ve 60 mg/kg vücut ağırlığı (bw) dozlarında ATZ uygulanmıştır. Sonuçlar ATZ maruziyetinin vücut ağırlığını etkilediğini, sperm üretimini bozduğunu ve FSH, LH ve testosteron seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Ayrıca atrazin tarafından anahtar steroidojenik enzimlerin aşağı düzenlenmesi testosteron sentezini bozarak bu temel erkek hormonunun seviyelerinin düşmesine yol açmıştır. Öte yandan, testiste atrazinin AKR1C2 (mRNA ve protein) ifadesi yukarı yönde düzenlendiği tespit edilmiştir. AKR1C2'nin androjen metabolizmasında rol oynadığını gösterilmiştir. Aşırı ifade bağlı yoldaki genlerin ifadesinde değişikliğe yol açarak androjenlerin parçalanmasında veya inaktivasyonunda artışa neden olabilir, bu da daha düşük androjen seviyelerine ve dolayısıyla steroidojenik genlerin aşağı düzenlenmesinin ve AKR1C2'nin yukarı düzenlenmesinin birleşik etkileri olarak hipoandrojenizme yol açabileceği düşünülmektedir (Arulanandu ve ark, 2024).

2.2. Glifosatın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkiler

Glifosat, geniş spektrumlu bir sistemik herbisit ve desikanttır. Bir organofosfor bileşiği olan madde, özellikle bitkisel bir enzim olan 5-enolpiruvilshikimat-3-fosfat sentazı inhibe ederek etki eden bir fosfonattır. Yabancı otları, özellikle de mahsullerle rekabet eden tek yıllık geniş yapraklı yabani otları öldürmek için kullanılır. Glifosat bitkinin yeşil kısımlarından ve minimal olarak da köklerden emilir ve büyüme noktalarına taşınır. Üç aromatik amino asidin (tirosin, triptofan ve fenilalanin) sentezinde yer alan bir

bitki enzimini inhibe eder ve bu nedenle glifosat, sadece aktif olarak büyüyen bitkiler üzerinde etkilidir. Çiftçilerin, ürünleri tarlada büyürken yabancı otlara karşı herbisit olarak glifosat kullanımına olanak sağladığından ötürü artan sayıda ürün, glifosata toleranslı olacak şekilde genetik olarak modifiye edilmektedir (örneğin; Roundup Ready soya fasulyesi, Monsanto tarafından da üretilen ilk Roundup Ready ürünü).

Glifosat bazlı herbisitler, dünya çapında en çok kullanılan herbisitlerdir ve hedef dışı organizmalar için endokrin bozucu bileşikler (EDC) olarak kabul edilirler. Çalışmaların çoğu, glifosfata maruziyetten sonra yumurtalık ve uterus dokusunda histolojik değişiklikler, serum seviyelerinde değişiklikler ve artan oksidatif stres seviyesi bildirmiştir. Ek olarak, üreme sistemlerindeki değişiklikler (örneğin, histomorfolojik değişiklikler, olgun foliküllerin azalması, daha yüksek atretik foliküller ve interstisyel fibroz) nedeniyle, glifosatın neden olduğu bu değişikliklerin hem doza hem de zamana bağlı olduğu görülmektedir. Mevcut bulgular, glifosat maruziyeti ile dişi üreme sistemi hastalıkları arasında ilişkiyi desteklemektedir (Kaboli Kafshgiri ve ark, 2021).

Düşük konsantrasyonlarda Roundup WG®'nin, hem erkek hem de dişi dekapod kabuklu Macrobrachium potiusa'daki büyüme ve üreme süreci molekülleri üzerindeki etkilerini, ekdisteroid reseptörünün (EcR), tüy dökmeyi önleyici hormonun (MIH) ve vitellogenin (Vg) genlerinin göreceli transkript ifade seviyelerine göre değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, karidesler, 7 ve 14 gün boyunca üç konsantrasyonda glifosata (0.0065, 0.065 ve 0.28 mg/L) maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, yalnızca erkeklerde üç gen transkript düzeylerinin glifosat konsantrasyonu, maruz kalma süresi ve konsantrasyonlar ile maruz kalma süresi arasındaki etkileşimden etkilendiğini ortaya koyarak, erkeklerin glifosata dişilerden daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Erkeklerde, 0.065 mg/L glifosata 7 günlük maruziyetten sonra EcR ve MIH

aşırı ifade edilirken, Vg ifadesi yalnızca 14 gün sonra aşırı ifade edildiği tespit edilmiştir.

Bir çalışmada, rahim içi yaşamdan başlayarak "güvenli" kabul edilen glifosat dozunda (ADI-1,75 mg/kg vücut ağırlığı/gün) glifosata maruz kalmanın, Sprague Dawley sıçanlarında farklı yaşam evrelerinde gelişimi ve endokrin sistemi etkileyip etkilemediğini incelenmiştir. Yavrularda, PND 4'teki anogenital mesafe (AGD), hem Roundup ile tedavi edilen erkek ve dişilerde hem de glifosat ile tedavi edilen erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Glifosat ile tedavi edilen erkeklerde kontrol hayvanlarına kıyasla plazma TSH konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve Roundup ile tedavi edilen erkeklerde DHT'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve gözlemlenmiştir. Hormonal durum dengesizlikleri, uzun süreli maruziyetten sonra Roundup ile tedavi edilen sıçanlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Mevcut pilot çalışma, glifosatın doğum öncesi dönemden yetişkinliğe kadar maruziyetinin, erkek ve dişi sıçanlarında endokrin etkilere neden olduğunu ve üreme gelişim parametrelerini değiştirdiğini göstermektedir.

Haliç yengercinin (*Neohelice granül*) yumurta döken dişileri hem saf glifosata (2,5 mg/L ve 5 mg/L) hem de bir glifosat formülasyonuna (2,5 mg/L asit eşdeğerinde glifosat içeren Roundup Ultramax) maruz bırakılmıştır. Yumurta kuluçka döneminin sonunda, Roundup maruziyetinin bir sonucu olarak yumurtadan çıkan larva sayısında önemli bir azalma görülmüştür. Ek olarak, hem saf glifosat (2,5 mg/L) hem de Roundup uygulamalarında hidropsi ve hipopigmente gözler gibi birkaç larva anormalliği görülmüştür ve Roundup uygulamasında atrofik gözler gözlemlenmiştir. Herbisitinin yumurtalıkların yeniden olgunlaşması üzerindeki etkisini değerlendirmek için dişiler 32 gün boyunca glifosata maruz bırakılmıştır. 2,5 mg/L'lik saf glifosat, esas olarak daha yüksek bir gonadosomatik indeks ve daha yüksek bir vitellojenik oosit yüzdesi

açısından kontrol seviyelerine göre yumurtalık olgunlaşmasını uyarmıştır (Avigliano ve ark, 2014).

Roundup ve glifosatın balıklardaki üreme etkilerini ve olası ilişkili toksisite mekanizmaları araştırıldığı başka bir çalışmada, üreyen zebra balığı (Danio rerio) 0.01, 0.5 ve 10 mg/L (glifosat asit eşdeğeri) Roundup ve 10 mg/L glifosata 21 gün maruz bırakılmıştır. 10 mg/L glifosat, üreme kolonilerinde yumurta üretimini azaltmıştır, ancak döllenme oranını azaltmamıştır. Hem 10 mg/L Roundup hem de glifosat, erken evre embriyo ölümlerini ve erken yumurtadan çıkmayı arttırmıştır. Ancak, yalnızca embriyogenez sırasında maruz kalma, embriyo ölümlerini arttırmamıştır; bu da bu etkinin öncelikle gametogenez sırasında maruz kalmadan kaynaklandığını düşündürmektedir. Sonuçlar, bu kimyasalların zebra balığında üreme toksisitesine neden olduğunu, ancak yalnızca yüksek konsantrasyonlarda, çevrede meydana gelmesi muhtemel olmadığını ve olası toksisite mekanizmalarının steroidojenik biyosentez yolunun ve oksidatif stresin bozulmasını içerdiğini göstermektedir (Uren Webster ve ark, 2014).

Glifosatın tek başına veya Roundup (G-RU) ile formülasyonunun granüloza hücre çoğalmasını ve steroid üretimini etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, dört deney yürütülmüştür. Deney 1'de, 10 ve 300 µg/mL hücre sayıları, estradiol veya progesteron üretimi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır, buna karşın 10 ve 300 µg/mL Roundup hücre sayılarını ve estradiol ve progesteron üretimini önemli ölçüde azaltmıştır. Deney 2'de, 0,1 µg/mL'de Roundupın önemli bir etkisi olmadı, buna karşın 10 µg/mL'de G-RU GC sayılarını, progesteronu ve estradiol üretimini azaltmıştır. IGF1 yokluğunda ancak FSH varlığında, 1 µg/mL Roundup estradiol üretimini azaltmıştır, buna karşın IGF1 ve FSH varlığında, 1 µg/mL Roundup hücre sayısını, progesteron ve estradiol üretimini arttırmıştır ($P < 0,05$). Deney 3'te, IGF1 hücre sayısını (2,8 kat) ve estradiol (17,8 kat) ve progesteron üretimini (6,1 kat) önemli ölçüde

arttırmıştır. Tek başına 10 µg/mL'de glifosatın FSH kaynaklı (yani bazal) veya FSH artı IGF1 kaynaklı hücre sayısı, estradiol veya progesteron üretimi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ancak, 10 µg/mL'deki Roundup, FSH artı IGF1 ile indüklenen hücre sayılarını, estradiol ve progesteron üretimini %65-91 oranında önemli ölçüde engellemiştir. Deney 4'te, Roundupın 48 saatlik tedavisinin bağlı hücrelerin canlılığı üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Sonuç olarak, mevcut çalışmalar glifosatın ve özellikle Roundupın sığırlarda üreme fonksiyonunu bozma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir (Perego ve ark, 2017).

Yapılan bir çalışmada, glifosatın sıçan testisleri üzerindeki toksisitesini tespit etmek için 32 SD sıçanı rastgele dört gruba ayrılmış, üç grup günde bir kez sabah 8 ile 9 arasında sulu bir süspansiyonda seyreltilmiş glifosat ile yıkanmıştır. Üç deney grubuna verilen glifosat dozları 5, 50, 500 mg/kg'dı ve sıçanlar 5 hafta boyunca sürekli olarak glifosat ile yıkanmıştır. Glifosat, 50 mg/kg dozda ortalama günlük yem alımını ve 500 mg/kg dozda seminal vezikül bezinin ağırlığını, pıhtılaşma bezini ve toplam sperm sayısını önemli ölçüde azaltmıştır. Testosteron, östradiol, progesteron ve oksidatif stres parametrelerine gelince, bunların seviyeleri tüm dozlar arasında fark göstermemiştir. Tüm bunlar bir arada değerlendirildiğinde, glifosatın tek başına erkek sıçanların üreme sistemi üzerinde düşük toksisiteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Dai, ve ark., 2016).

Farelerde gebelik ve emzirme döneminde annenin glifosata maruz kalmanın, erkek üreme organlarının gelişimini etkileyerek yetişkin yaşamda erkek doğurganlığını bozduğunu araştıran bir çalışmada, Dişi fareler, gebeliğin dördüncü gününden emzirme döneminin sonuna kadar içme sularında [glifosat bazlı herbisit grubu] veya filtrelenmiş suda [kontrol (CTRL) grubu] %0,5 glifosata maruz bırakılmıştır. Erkek F1 yavruları, annelerinin tedavisine göre CTRL-F1 ve GBH-F1 olarak adlandırılmıştır. Glifosat içen dişi farelerde

gebelik sırasında vücut ağırlığında azalma görülmüştür, ancak yavru sayısında değişiklik olmamıştır. Ayrıca, GBH-F1 fareleri kauda epididiminde daha az sayıda spermatozoa ve seminifer epitelin epitel yüksekliğinde azalma göstermiştir. Özellikle, GBH-F1 farelerinde intratestiküler testosteron konsantrasyonları artmıştır; bunun plazma ve hipofiz lüteinizan hormonun artan konsantrasyonlarıyla ilişkili bir etki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, veriler gebelik ve emzirme döneminde maternal glifosata maruz kalmanın F1 yavrularında spermatogenezde azalmaya ve hipotalamus-hipofiz-testis eksenini düzenlemesinde bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir(Teleken ve ark, 2020).

Dişi gebe Wistar sıçanlarına glifosatın uygulandığı bir çalışmada hayvanlar üç gruba ayrılmış (kontrol, 5 mg/kg/gün veya 50 mg/kg/gün) ve gebelik günü 18'den (GD18) doğum sonrası 5. güne (PND5) kadar glifosata maruz bırakılmışlardır. Erkek yavrular PND 90'da ötenazi edilmiştir ve hipotalamus, hipofiz, karaciğer ve kalpten kan ve doku örnekleri hormonal değerlendirme (TSH-Tiroid uyarıcı hormon, T3-triiodotironin ve T4-tiroksin), tiroid hormonu metabolizması ve fonksiyonuyla ilgili genlerin metabolomik ve mRNA analizleri için toplanmıştır. Hormon profilleri, maruz kalan gruplarda TSH konsantrasyonlarının azaldığını, T3 ve T4 seviyelerinde gruplar arasında bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Hipofizde, tiroid hormonu reseptör genleri (Thra1 ve Thrb1) ve Slc16a2, maruz kalan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek ifade seviyeleri göstermiştir. İlginç bir şekilde, Tshb gen ifadesi kontrol ve maruz kalan gruplar arasında ifade profilinde herhangi bir fark göstermemiştir. Karaciğer Thra1 ve Thrb1, her iki GBH'ye maruz kalan grupta da artmış mRNA ifadesi göstermiştir. Sonuç olarak, bu herbisite maruz kalan popülasyonlarda GBH maruziyetinin HPT ekseninin bozulmasındaki rolünün dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir (de Souza ve ark, 2017).

Bu çalışmanın amacı, KL'ye maruz kaldıktan sonra yumurtalık hasarının morfolojik ve biyokimyasal yönlerini araştırmaktır.

Kalach 360 SL (KL), glifosat yüzey aktif madde bazlı bir herbisittir, yabancı otlara karşı etkili sistemik bir herbisittir. KL'ye maruz kaldıktan sonra yumurtalık hasarının morfolojik ve biyokimyasal yönlerini araştıran bir çalışmada dişi Wistar sıçanları üç gruba ayrılmıştır: grup 1 kontrol olarak kullanılmıştır; grup 2 oral olarak 0,07 ml KL (126 mg G (360 g/l)/kg) maruz bırakılmıştır ve grup 3 oral olarak her gün 60 gün boyunca 0,175 ml KL 315 mg G/kg) almıştır. Çalışma sonucunda KL'nin subkronik maruziyetinin bozulmuş folikülogenez, yumurtalık gelişimi, azalmış östrojen salgılanması, artan oksidatif stres ve histolojik olarak yumurtalıkta hasarlara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle KL'nin dişi sıçanlarda endokrin bozulmasına ve yumurtalık hasarına neden olduğu sonucuna varılmıştır (Hamdaoui ve ark, 2018).

Başka bir çalışmada, glifosatın spermatogenez üzerindeki etkisini değerlendirmek ve yetişkin Wistar sıçan testis hücrelerinin hangilerinin GBH'ye kısa süreli maruziyetten en çok etkilendiğini tespit etmek için gruplara 21 gün boyunca oral yoldan seyreltilmiş glifosat çözeltisi verilmiştir (G1: 102,5 mg/Kg; G2: 200 mg/Kg; G3: 400 mg/kg). Çalışma sonucunda, seminifer tübüllerin tabanından Sertoli ve spermatogonia erozyonu ile ilişkili seminifer epitel dökülmesi, olgunlaşmamış spermatidler arasında intraluminal eksfoliye hücreler gözlenmiştir. Tüm tedavi edilen gruplarda morfometrik ölçümde önemli bir değişiklik ve Sertoli hücrelerinde AR ekspresyonunda önemli bir azalma kaydedilmiştir. 200 ve 400 mg/kg BW/gün ile tedavi edilen hayvanlarda Leydig hücrelerinde NO seviyesinde ve p53 ekspresyonunda önemli bir artış belirlenmiştir. Dolayısıyla, çalışma sonucunda yüksek doz glifosatın kısa süreli maruz kalmanın spermatogenezi bozabilecek belirli parametrelerin bozulmasına yol açtığını göstermiştir (Hariti ve ark, 2024).

2.3. Petoksamidin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Pethoxamid (PXA; 2-kloro- N -(2-etoksietil)- N -(2-metil-1-fenilprop-1-enil)-asetamid), tek ve çift çenekli yabancı otlara karşı çıkış öncesi ve/veya erken çıkış sonrası uygulamada kullanılan bir kloroasetamid herbisittir (Arena ve ark., 2017). Bitkilerde çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) sentezini inhibe ederek hedef yabancı otları kontrol eder. PXA, ABD EPA tarafından düşük akut toksisiteye sahip olarak sınıflandırılır ve genotoksik olarak kabul edilmez. Ancak, iki yıllık bir kronik toksisite çalışmasında, yüksek dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda tiroid foliküler hücre hiperplazisi insidansı gözlemlenmiştir (Chandrasekaran ve ark., 2024). Tarımsal kimyasallar da dahil olmak üzere birçok mutajenik olmayan kimyasalın, kemirgenlerde hepatik metabolize edici enzim indüksiyon etki modu (MoA) yoluyla tiroid hiperplazisi ürettiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 7 gün boyunca 300 mg/kg oral gavaj PXA tedavisinin, intravenöz (iv) uygulanan radyoaktif etiketli tiroksinin ([125 I]-T4) atılımı üzerindeki etkileri safra kanalı kanüllü sıçanlarda değerlendirilmiştir. Sonuçlar, PXA ile tedavi edilen gruplar için serum toplam T4 radyoaktivite Cmax ve AUC0-4 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, PXA'nın enzim indüksiyon mekanizması yoluyla safrada T4 eliminasyonunu artırarak sıçanlarda tiroid hormonu homeostazını bozabileceğini göstermiştir. İnsanlardan farklı olarak, sıçanlarda yüksek afiniteli tiroid bağlayıcı globulin (TBG) eksikliği, muhtemelen üridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT) tarafından T4'ün metabolizmasının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu karaciğer enzim indüksiyonu MoA'sının kemirgenlere özgü olduğu bilindiğinden, PXA'nın tiroid üzerindeki etkilerinin insanlar için de önemli olmadığı düşünülebilir (Chandrasekaran ve ark., 2024).

2.4. Triallatin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Triallate, buğday ve arpa ürünlerinde yabancı yulafı kontrol etmek için kullanılan çıkış öncesi tiyokarbamat herbisittir. Yaygın kullanımları, esas

olarak ABD'nin Prairie bölgesinde ve Kanada'da yaygın bir yabancı ot olan yabancı yulaflara karşı seçici etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu herbisit taksisitesi nispeten düşüktür (sıçanlarda triallate için LD50 1675 mg/kg'dır) ve toprakta hızla parçalanır (Sandhu ve ark., 1984). Yapılan bir çalışmada, koyunlara, 43 gün boyunca haftada 3 kez 2,4- diklorofenoksiasetik asit (10 mg/kg) veya triallat (5 mg/kg) verilmiştir. 36 günlük tedaviden sonra, hormon analizi için 6 saat boyunca her 12 dakikada bir kan örnekleri alınmıştır. Çalışma sonunda 2,4- diklorofenoksiasetik asit ve triallat tiroksin konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya neden olmuştur. Serumdaki insülin konsantrasyonları triallat verilen koyunlarda önemli ölçüde artmıştır. bazal LH konsantrasyonları triallat tarafından artmıştır. Triallat, koyunlarda oviduktal intraepitelyal kistlerin şiddetinde önemli bir artışa neden olmuştur. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar, günümüzde kullanılan bazı herbisitlerin, üreme ve metabolik hormonların, özellikle de tiroid bezinin başlıca salgı ürünü ve metabolizmanın başlıca düzenleyicisi olan tiroksinin serum konsantrasyonlarını etkileyebileceğini göstermiştir (Rawlings ve ark, 1998).

2.5. Fluridonun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Fluridona ait toksisite mekanizmalarını daha fazla araştırmak ve balıkların erken yaşam evrelerindeki toksisitesini değerlendirmek için, Japon Medaka (*Oryzias latipes*) balık modeli kullanarak ek maruziyetler gerçekleştirilmiştir. Erkek ve dişi Medaka embriyoları 14 gün boyunca fluridon konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır ve doza bağlı bir şekilde azalmış yumurtadan çıkma başarısı göstermiştir. Yumurtadan çıkma başarısı için yarı maksimal etkili konsantrasyon 2,3 mg L⁻¹ olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, erkek ve dişi Medaka larvaları, yüzme davranışlarını ve gen ifadesi modellerini değerlendirmek için 6 saat boyunca akut olarak fluridona maruz bırakılmıştır 4,2 mg L⁻¹ veya daha yüksek düzeyde fluridona maruz kalan balıklar uyuşuk hale gelmiştir ve anormal yüzme davranışı göstermiştir. Erkeklerde 21 mg L⁻¹

¹ ve üzeri, dişilerde ise 104 mg L⁻¹'de floridon uyarılara verilen yanıtı önemli ölçüde bozdu. Çalışma, floridon maruziyetinin, büyüme ve gelişmenin biyolojik süreçlerini ve sinir sistemini bozarak, oksidatif stres ve endokrin bozulmaya neden olarak balıkların erken gelişim evrelerinde zararlı toksik etkilere yol açtığını göstermiştir (Jin ve ark, 2020).

2.6. Fenoksikarb ve Linuronun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Bu çalışmada, Transgenik *Xenopus laevis* kurbağa yavruları ve medaka yavrularına dayanan tüm organizma biyolojik deneyleri kullanarak fenoksikarb ve linuron'un tiroid, androjen ve östrojen sinyallemesini bozma potansiyelini değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu iki pestisit insan hormon reseptörlerine olan afinitesini simüle etmek için silico yaklaşımı kullanılmıştır. Linuron, test edilen tüm konsantrasyonlarda kurbağa yavrularında tiroid hormonu benzeri aktivite uyandırmıştır ve medaka'da 2,5 mg/L ve üzeri konsantrasyonlarda anti-östrojenik aktivite göstermiştir. Deneylerimiz, daha önce belirlenmiş anti-androjenik etkisine ek olarak, linuron'un tiroid hormonu benzeri tepkiler gösterdiğini ve östrojen reseptörü seviyesinde östrojen sinyallemesini engellemek için hareket ettiğini göstermektedir. Öte yandan fenoksikarb, test edilen konsantrasyonlarda tiroid, androjen veya östrojen sinyallemesinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. (Spirhanzlova ve ark, 2017).

2.7. Tebuthiuronun Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Tebuthiuron, tarımda yaygın olarak kullanılan ve sucul ortamlara ulaşarak sucul biyotaya olumsuz etkilere neden olabilen bir fenilüre herbisitidir. Diuron gibi fenilüre herbisitlerinin balıklarda östrojenik ve anti-androjenik etkilere neden olduğu bilinmektedir, ancak tebuthiuron maruziyeti için henüz böyle bir etki bildirilmemiştir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, tebuthiuron'un çevresel olarak ilgili konsantrasyonlarda (100 ve 200ng/L) ve 25 günlük maruziyetten sonra, plazma testosteron (T) ve estradiol (E₂) seviyelerinin, beyin aromataz (CYP19) seviyelerinin (western-blot) değerlendirilmesi ve

testislerin histolojisinin değerlendirilmesi yoluyla erkek Nil tilapia (*Oreochromis niloticus*) üzerinde östrojenik ve/veya anti-androjenik etkilere sahip olup olmadığını değerlendirmektedir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 200ng/L tebuthiuron'a maruz kalan hayvanlarda plazma T seviyeleri yaklaşık %76 oranında azalırken, E2 seviyeleri yaklaşık %94 oranında arttı ve bu androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalize eden bir enzim olan CYP19A1 seviyelerinde önemli bir artışla (%77) ilişkili olabilir. Testislerin histolojik analizleri ayrıca, her iki test edilen konsantrasyonda tebuthiuron'un seminifer tübüllerin çapında ve lümen çapında bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, gonadosomatik indeks (GSI), 200ng/L tebuthiuron'a maruz kalan hayvanlarda %36 oranında azalmıştır Gerçekten de, tebuthiuron'a maruz kalan hayvanlarda spermatositlerin ve spermatidlerin göreceli sıklığı, muhtemelen spermin lümene salınmasının bozulması nedeniyle sırasıyla %73 (200ng/L) ve %61 (100ng/L) artmış, bu oran tedavi edilen hayvanlarda kontrole kıyasla %93 (200ng/L) azalmıştır. Bu sonuçlar, tebuthiuron'un çevresel olarak ilgili konsantrasyonlarda Nil tilapialarında östrojenik ve anti-androjenik etkilere neden olduğunu doğrulamaktadır. (de Almeida ve ark, 2018).

KAYNAKLAR

1. Abarikwu, S. O., Costa, G. M. J., de Lima E Martins Lara, N., Lacerda, S. M. S. N., & de França, L. R. (2021). Atrazine impairs testicular function in BalB/c mice by affecting Leydig cells. *Toxicology*, 455, 152761)
2. Annett R. , Habibi HR. , Hontela A. (2014). Impact of glyphosate and glyphosate-based herbicides on the freshwater environment. *Journal of Applied Toxicology*, 34:458-479.
3. Anonim. (2002). Toxics Release Inventory and Community Right to Know, U.S. EPA. 510 <http://www.epa.gov/tri/>.
4. Anonim. (2010). Pesticides reduce biodiversity (June 2010) Pesticides News 88: 4–7.
5. Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Bellisai, G., Brancato, A., Brocca, D., Bura, L., Byers, H., Chiusolo, A., Court Marques, D., Crivellente, F., (2017). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pethoxamid. *EFSA Journal*, 15.
6. Arulanandu, A. M., Kalimuthu, V., Manimegalai, S. C., Venkatesan, R., Krishnamoorthy, S. P., Abdulkader, A. M., & Balamuthu, K. (2024). Association of Atrazine-Induced Overexpression of Aldo-Keto-Reductase 1C2 (AKR1C2) with Hypoandrogenism and Infertility: An Experimental Study in Male Wistar Rat. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 31(10), 3228–3239.)
7. Ateeq B., Abul Farah M., Niamat Ali M., Ahmad W. (2002). Clastogenicity of pentachlorophenol, 2,4- 523 D and butachlor evaluated by Allium root tip test. *Mutation Research*, 514(1-2):105-113.
8. Atwood D. Paisley-Jones C. (2017). Pesticides Industry Sales and Usage 2008-2012 Estimates. Biological and Economic Analysis Division, Office of Pesticide Programs, Office of Chemical Safety and Pollution

Prevention, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 20460.

9. Avigliano, L., Alvarez, N., Loughlin, C. M., & Rodríguez, E. M. (2014). Effects of glyphosate on egg incubation, larvae hatching, and ovarian rematuration in the estuarine crab *Neohelice granulata*. *Environmental toxicology and chemistry*, 33(8), 1879–1884.)
10. 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;101:1359–1366.
11. Catenacci G, Maroni, M, Cottica D, Pozzoli L. Assessment of human exposure to atrazine through the determination of free atrazine in urine. *Bulletin of Environmetal Contamination and Toxicology*, 1990;44,1–7.
12. Chandrasekaran, A., Bentley, K., McClanahan, R., & Nallani, G. (2024). Effects of pethoxamid treatment on the disposition of thyroxine in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 487, 116959.
13. Claudia DC., Navarro, Claudia BR., Martinez. (2014). Effects of the surfactant polyoxyethylene amine (POEA) on genotoxic, biochemical and physiological parameters of the freshwater teleost *Prochilodus lineatus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 165:83-90.
14. Cooper, R. L., Stoker, T. E., Goldman, J. M., Parrish, M. B., & Tyrey, L. (1996). Effect of atrazine on ovarian function in the rat. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 10(4), 257–264.
15. Corvi, M. M., Stanley, K. A., Peterson, T. S., Kent, M. L., Feist, S. W., La Du, J. K., Volz, D. C., Hosmer, A. J., & Tanguay, R. L. (2012). Investigating the impact of chronic atrazine exposure on sexual

- development in zebrafish. Birth defects research. Part B, *Developmental and reproductive toxicology*, 95(4), 276–288.)
16. Dai, P., Hu, P., Tang, J., Li, Y., & Li, C. (2016). Effect of glyphosate on reproductive organs in male rat. *Acta histochemica*, 118(5), 519–526.)
 17. de Almeida, M. D., Pereira, T. S. B., Batlouni, S. R., Boscolo, C. N. P., & de Almeida, E. A. (2018). Estrogenic and anti-androgenic effects of the herbicide tebuthiuron in male Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 194, 86–93.)
 18. de Melo, M. S., Nazari, E. M., Joaquim-Justo, C., Muller, Y. M. R., & Gismondi, E. (2019). Effects of low glyphosate-based herbicide concentrations on endocrine-related gene expression in the decapoda *Macrobrachium potiuna*. *Environmental science and pollution research international*, 26(21), 21535–21545.)
 19. de Souza, J. S., Kizys, M. M., da Conceição, R. R., Glebocki, G., Romano, R. M., Ortiga-Carvalho, T. M., Giannocco, G., da Silva, I. D., Dias da Silva, M. R., Romano, M. A., & Chiamolera, M. I. (2017). Perinatal exposure to glyphosate-based herbicide alters the thyrotrophic axis and causes thyroid hormone homeostasis imbalance in male rats. *Toxicology*, 377, 25–37.)
 20. Dill MG., Sammons D., Feng PCC., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger JL., Farmer D., Wright D. (2010). Glyphosate: discovery, development, applications and properties. In *Glyphosate Resistance in Crops and Weeds: History, Development, and Management*. John 570 Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA.
 21. Dooley, G. P.; Reardon, K. F.; Prenni, J. E.; Tjalkens, R. B.; Legare, M. E.; Foradori, C. D.; Tessari, J. E.; Hanneman, W. H. (April 2008). "Proteomic Analysis of Diaminochlorotriazine Adducts in Wister Rat

Pituitary Glands and L β T2 Rat Pituitary Cells". *Chemical Research in Toxicology*. **21** (4): 844–851.

22. Environmental Protection Agency (EPA) (2006). Decision Documents for Atrazine. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. 2006; Apr 6. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/atrazine_combined_docs.pdf
23. Environmental Protection Agency (EPA). Consumer factsheet on: atrazine 2010; Oct 4. <http://www.epa.gov/ogwdw000/pdfs/factsheets/soc/atrazine.pdf>
24. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Åkerman M. (2008). Pesticide Exposure as Risk Factor for NonHodgkin Lymphoma Including Histopathological Subgroup Analysis." *International Journal of Cancer* 123(7):1657–63.
25. Evans S., Shaw E., Rypstra A. (2010). Exposure to a glyphosate-based herbicide affects agrobiont predatory arthropod behaviour and long-term survival. *Ecotoxicology*. 1-9.
26. Ferrero, A., & Tinarelli, A. (2008). Rice cultivation in the EU ecological conditions and agronomical practices. In *Pesticide risk assessment in rice paddies* (pp. 1-24). Elsevier.
27. Fipke, G. M., Martin, T. N., Nunes, U. R., Stecca, J. D. L., Winck, J. E. M., Grando, L. F. T., & da Costa Rossato, A. (2018). Application of non-selective herbicides in the pre-harvest of wheat damages seed quality. *American Journal of Plant Sciences*, 9(1), 107-123.
28. Foradori, C. D., Hinds, L. R., Quihuis, A. M., Lacagnina, A. F., Breckenridge, C. B., & Handa, R. J. (2011). The differential effect of atrazine on luteinizing hormone release in adrenalectomized adult female Wistar rats. *Biology of reproduction*, 85(4), 684–689.)

29. Foradori, C. D., Healy, J. E., Zimmerman, A. D., Kemppainen, R. J., Jones, M. A., Read, C. C., White, B. D., Yi, K. D., Hinds, L. R., Lacagnina, A. F., Quihuis, A. M., Breckenridge, C. B., & Handa, R. J. (2018). Characterization of Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by the Herbicide Atrazine in the Female Rat. *Endocrinology*, 159(9), 3378–3388).
30. Garabrant, D.H., M.A. Philbert. (2002). Review of 2,4 Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) 594 *Epidemiology and Toxicology. Crit Reviews in Toxicol*, 32(4):233-257.
31. Garaj-Vrhovac V., Zeljezic D. (2001). Cytogenetic monitoring of croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology*, 165, 2-3, 153-162, ISSN 0300-483X.
32. Hamdaoui, L., Naifar, M., Rahmouni, F., Harrabi, B., Ayadi, F., Sahnoun, Z., & Rebai, T. (2018). Subchronic exposure to kalach 360 SL-induced endocrine disruption and ovary damage in female rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(1), 27–34.)
33. Hariti, M., Kamel, A., Ghozlani, A., Djennane, N., Djenouhat, K., Aksas, K., & Hamouli-Saïd, Z. (2024). Disruption of spermatogenesis in testicular adult Wistar rats after short-term exposure to high dose of glyphosate based-herbicide: Histopathological and biochemical changes. *Reproductive biology*, 24(2), 100865.)
34. Hayes T. (1990). Male Tadpoles Become Females in Contaminated Water. Environmental Impacts, <http://www.panna.org/resources/panups/panup>.
35. Izmerov NF. ed. International Register of Potentially Toxic Chemicals, Scientific Reviews of Society Literature on Toxicity of Chemicals: Atrazine (Issue 18), Moscow, Centre of International Projects, United Nations Environment Programme; 1982

36. Jin, J., Kurobe, T., Hammock, B. G., Lam, C. H., Lin, L., & Teh, S. J. (2020). Toxic effects of fluridone on early developmental stages of Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *The Science of the total environment*, 700, 134495.)
37. Johal GS, Huber, DM. (2009). Glyphosate effects on diseases of plants. *European Journal of Agronomy*. 31:144–152.
38. Jurado AS., Fernandes MAS., Videira RA., Peixoto FPJ., Vicente AF. (2011). Herbicides: The Face 610 and the Reverse of the Coin. An in vitro Approach to the Toxicity of Herbicides in Non-Target 611 Organisms. *Herbicides and Environment*, kitap, Portugal. SN: 978-953-307-476-4.
39. Kaboli Kafshgiri, S., Farkhondeh, T., & Miri-Moghaddam, E. (2021). Glyphosate effects on the female reproductive systems: a systematic review. *Reviews on environmental health*, 37(4), 487–500.)
40. Kniewald J, Jakomini M, Tomljenovi A, et al. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *Journal of Applied Toxicology*, 2000;20(1):61-68.
41. Kortekamp A. (2011). *Herbicides and Environment*. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia ISBN 619 978-953-307-476-4.
42. Mac Loughlin, C., Canosa, I. S., Silveyra, G. R., López Greco, L. S., & Rodríguez, E. M. (2016). Effects of atrazine on growth and sex differentiation, in juveniles of the freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 131, 96–103.)
43. Maire MA., Rast C., Landkocz Y., Vasseur P. (2007). 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid: effects on Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation, c-Myc expression, DNA damage and apoptosis. *Mutation Research*. 631(2):124-136.

44. Manservisi, F., Lesseur, C., Panzacchi, S., Mandrioli, D., Falcioni, L., Bua, L., Manservigi, M., Spinaci, M., Galeati, G., Mantovani, A., Lorenzetti, S., Miglio, R., Andrade, A. M., Kristensen, D. M., Perry, M. J., Swan, S. H., Chen, J., & Belpoggi, F. (2019). The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environmental health : a global access science source*, 18(1), 15.)
45. McDaniel TV, Martin PA, Struger J, et al. Potential endocrine disruption of sexual development in free ranging male northern leopard frogs (*Rana pipiens*) and green frogs (*Rana clamitans*) from areas of intensive row crop agriculture. *Aquatic Toxicology*, 2008;88:230–242. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.05.002
46. Mercan Yücel, U. (2020). Investigation of in Vitro Cytotoxic Effects of Flumethrin by Using Brine Shrimp Lethality Assay. *Advances in Pharmacology and Clinical Trials*, 5(1): 000174.
47. Mesnage R., Defarge N., Vendomois, JS., Seralini GE. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits, *Food Chemical Toxicology*. 84:133-153.
48. Omran NE, Salama WM. (2016). The endocrine disruptor effect of the herbicides atrazine and glyphosate on *Biomphalaria alexandrina* snails. *Toxicology and industrial health*, 32(4); 656–665.)
49. Orton, F., Lutz, I., Kloas, W., & Routledge, E. J. (2009). Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: in vitro and in vivo evidence. *Environmental science & technology*, 43(6), 2144-2150
50. Perego, M. C., Caloni, F., Cortinovis, C., Schutz, L. F., Albonico, M., Tsuzukibashi, D., & Spicer, L. J. (2017). Influence of a Roundup

formulation on glyphosate effects on steroidogenesis and proliferation of bovine granulosa cells in vitro. *Chemosphere*, 188, 274–279.)

51. Prossnitz, ER.; Barton, M (May 2014). "Estrogen biology: New insights into GPER function and clinical opportunities". *Molecular and Cellular Endocrinology*. **389** (1–2): 71–83.
52. Rawlings, N. C., Cook, S. J., & Waldbillig, D. (1998). Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 54(1), 21–36.)
53. Reinbothe S., Reinbothe C., Neumann D., Apel K. (1996). A plastid enzyme arrested in the step of precursor translocation in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93(21): 12026-12030.
54. Sandhu, S. S., Waters, M. D., Mortelmans, K. E., Evans, E. L., Jotz, M. M., Mitchell, A. D., & Kasica, V. (1984). Evaluation of diallate and triallate herbicides for genotoxic effects in a battery of in vitro and short-term in vivo tests. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 136(3), 173-183.
55. Schütte G. (2003). Herbicide Resistance: Promises and Prospects of Biodiversity for European Agriculture. *Agriculture and Human Values*. 20(3):217–30.
56. Silveyra, G. R., Canosa, I. S., Zanitti, M., Rodríguez, E. M., & Medesani, D. A. (2020). Interference of an atrazine commercial formulation with the endocrine control of ovarian growth exerted by the eyestalks. *Environmental science and pollution research international*, 27(1), 965–973.)
57. Sitaramaraju S., Prasad, NVSD., Chenga reddy V., Narayana E. (2014). Impact of pesticides used for crop production on the environment,

Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences JCHPS Special.
3:75-79.

58. Soloneski, S., Larramendy LM,. (2011). Herbicides in Argentina. Comparative Evaluation of the Genotoxic and Cytotoxic Effects on Mammalian Cells Exerted by Auxinic Members. *Herbicides and Environment.* 978-953-307-476-4.
59. Soloneski, S., Larramendy LM,. (2011). Herbicides in Argentina. Comparative Evaluation of the Genotoxic and Cytotoxic Effects on Mammalian Cells Exerted by Auxinic Members. *Herbicides and Environment.* 978-953-307-476-4.
60. Song Y, Jia ZC, Chen J, Hu JX, Zhang, LS. (2014). Toxic effects of atrazine on reproductive system of male rats. *Biomedical and environmental sciences* : BES, 27(4); 281–288.)
61. Spirhanzlova, P., De Groef, B., Nicholson, F. E., Grommen, S. V. H., Marras, G., Sébillot, A., Demeneix, B. A., Pallud-Mothré, S., Lemkine, G. F., Tindall, A. J., & Du Pasquier, D. (2017). Using short-term bioassays to evaluate the endocrine disrupting capacity of the pesticides linuron and fenoxycarb. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology* : CBP, 200, 52–58.
62. Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, Yamate J, Nishikawa A. Differential stimulation pathway of progesterone secretion from newly formed corpora lutea in rats treated with ethylene glycol monomethyl ether, sulpiride or antrazine. *Toxicology Science*, 2011;121:267– 278. doi: 10.1093/toxsci/kfr062
63. Taylor RL., Maxwell BD., Boik RJ. (2006). Indirect effects of herbicides on bird food resources and beneficial arthropods. *Agricultur, Ecosystem & Environment.* 116(3-4):157-164.

64. Teleken, J. L., Gomes, E. C. Z., Marmentini, C., Moi, M. B., Ribeiro, R. A., Balbo, S. L., Amorim, E. M. P., & Bonfleur, M. L. (2020). Glyphosate-based herbicide exposure during pregnancy and lactation malprograms the male reproductive morphofunction in F1 offspring. *Journal of developmental origins of health and disease*, 11(2), 146–153).
65. Tinfo NS, Hotchkiss MG, Buckalew AR, Zorrilla LM, Cooper RL, Laws SC. (2011). Understanding the effects of atrazine on steroidogenesis in rat granulosa and H295R adrenal cortical carcinoma cells. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 31(2); 184–193).
66. Torun, H. (2017). Herbisitler ve Türkiye'deki Ruhsatlı Herbisitlerin Güncel Durumu. *Turkish Journal of Weed Science*, 20(2).
67. Trentacoste, S. V., Friedmann, A. S., Youker, R. T., Breckenridge, C. B., & Zirkin, B. R. (2001). Atrazine effects on testosterone levels and androgen-dependent reproductive organs in peripubertal male rats. *Journal of Andrology*, 22(1), 142–148).
68. Uren Webster, T. M., Laing, L. V., Florance, H., & Santos, E. M. (2014). Effects of glyphosate and its formulation, roundup, on reproduction in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental science & technology*, 48(2), 1271–1279.
69. WHO, World Health Organization. (2016). Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture.
70. Wilhelms, K. W., Fitzpatrick, K. F., Scanes, C. G., & Anderson, L. L. (2006). In ovo exposure to a triazine herbicide: effects of atrazine on circulating reproductive hormones and gonadal histology in young Japanese quail. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 51(1), 117–122.)

71. Zhao, H., Qian, H., Cui, J., Ge, Z., Shi, J., Huo, Y., Zhang, Y., & Ye, L. (2024). Endocrine toxicity of atrazine and its underlying mechanisms. *Toxicology*, 505, 153846.)

6. Bölüm

***Fungusitlerin
Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri***

Eczacı Hediye Gamze Nur ÇELEBİOĞLU¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, gamze.060722@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9743-5091

1. Giriş

Mantarları öldürmede kullanılan pestisitlerin genel adı fungusitler olarak adlandırılmaktadır. Fungusitler ekonomik olarak en önemli pestisit grubunda yer almaktadırlar. Fungusitlerin en geniş kimyasal sınıflarından biri azole (penkonazol, mayklobutanil ve triadimenol vb.) bileşikleridir (Hamilton ve Crossley, 2004). Özellikle şaraplık üzümlerde ve şarapçılıkta çok kullanılırlar. Sentetik organik fungusitler şarabın korunumu için yaygın bir şekilde kullanılır (Komárek ve ark., 2010). Kimyasal fungusitler şarapçılıktaki problemlerle mücadelede kullanılmalarına rağmen, hedef olmayan diğer organizmaları da (doğal olarak oluşmuş faydalı ve patojenik organizmalar) etkilemektedir. Fungusitler doğal kimyasal yapılarından dolayı toksiktirler ve biyolojik olarak parçalanmaları oldukça zordur. Fungusitlerin kimyasal kalıntıları toprakta ortaya çıkabilir ve gıda zincirine girer. Bu nedenle insan ve hayvan sağlığı için fungusitlerin bilinçli kullanımı önemlidir ve bu yönde son yıllarda önemli gelişmeler vardır (Calhella ve ark., 2006). Kimyasal kalıntılarının topraktan besin zincirine geçmeleri nedeniyle, fungusitlerin topraktaki kalıntı düzeyleri ve davranışı önemli araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Akdoğan ve ark., 2012).

Fungusitler başlıca biyolojik ve kimyasal maddeler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Biyolojik fungusitler arasında *Bacillus licheniformis*, *Trichoderma harzianum* gibi MO'lar yer alır. Kimyasal maddeler ise organik yada inorganik maddelerden sentezlenerek elde edilmişlerdir. On altı alt grupta 29 etken madde arasında triazoller (propikonazol, triadimefon gibi), pirimidinler (fenarimol), strobilurinler (fluoksastrobin, azoksistrobin gibi), polioksinler (polioksin D), benzimidazoller (tiyofanat-metil), dikarboksamidler (iprodion, vinklozolin), fenilamidler (mefenoksam), karbamatlar (propamokarb), fosfonatlar (fosetil alüminyum fosfonat), ditiyokarbamatlar (mankozeb), aromatik hidrokarbonlar

(kuintozen, kloroneb gibi), peroksitler (hidrojen dioksit), nitriller (klorotalonil), penilpiroller (fludioksinil), siyanoimidazol (siyanofamid), kaboksamidler (flutolanil, boskalid) bulunmaktadır. İlk üç grup demetilasyonu baskılayan (demethylation inhibitors fungicides, DMI) fungusitler olarak da bilinmektedirler (Rouabhi, 2010). Aromatik hidrokarbon ve DMI fungusitler hücre zarı geçirgenliğini değiştirerek etki gösterirler. Fenilpirrol ve dikarboksamid fungusitler hedef mantarlarda sinyal iletimini baskırlarlar. Bunun sonucu gliserol sentezi engellenir ve mantar hifleri oluşmaz. Diflumentorim mitokondride NADH oksido-redüktaz enzimini; boskalid, arboksin ve flutolanil süksinat dehidrojenaz enzimini baskılayarak mantar hücre solunumunu engeller. Benzimidazol karbamat fungusitler mitoz ve hücre bölünmesini engelleyerek etkili olurlar. Fenilamid fungusitler RNA polimeraz I sistemi üzerinden nükleik asit sentezini engellerler. Hidroksiprimidin fungusitler adenozin deaminaz enzimi üzerinden nükleik asit sentezini baskırlar. Fitalonitril fungusitler çoklu alan etkinliğine sahip olup, glutasyonun özel yapısına dönüşümünü ve indirgeyici enzimleri engeller. Mankozeb, kaptan ve thiram çoklu etkinliğe sahip diğer fungusitlerdir (Yang ve ark., 2011).

2. Fungusitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

2.1. Azoller

Azol fungusitler, bir azot atomu (pirol olarak adlandırılır) içeren en az bir 5 üyeli heterosiklik halkaya sahip antifungal kimyasal sınıftır. Adlandırma, heterosiklik halkada bulunan azot atomlarının sayısına dayanır. Halka üzerinde azot atomları bulunan bir azol, azot atomları 1,3 pozisyonlarında mevcutsa imidazol olarak adlandırılır ve azot atomları 1,2 pozisyonlarında mevcutsa pirazol olarak adlandırılır. Üç azot atomu bulunan azoller triazol olarak adlandırılırken, dört azot atomu içeren azoller tetrazol ve beş azot atomu içeren azoller pentazol olarak adlandırılır (Bhagat ve diğerleri, 2021a). Yüksek stabilite ve orta düzeyde lipofilisite içeren fizikokimyasal özellikler nedeniyle,

azoller çevrede nispeten uzun yarı ömürlere sahip olabilir (Nong ve ark., 2021; Huang ve ark., 2022). Azoller genellikle su ortamları da dahil olmak üzere farklı mikro ortamlarda tespit edilir. Azollerin sucul ortamlardaki oluşum sıklığı ve çevresel kaderi, yakın tarihli birkaç incelemede kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir (Assress ve ark., 2020; Bhagat ve ark., 2021a; Bhagat ve ark., 2021b; Huang ve ark., 2022; Pacholak ve ark., 2022). Bu incelemelere dayanarak, sucul ortamlardaki azol konsantrasyonları litre başına düşük nanogram seviyesinden (0,22 ng/L) miligram seviyelerine (922 µg/L) yaklaşabilen konsantrasyonlara kadar değişmektedir. Propikonazol, muhtemelen bu sınıftaki en sık tespit edilen fungusitlerden biridir ve diğer ülkelerin yanı sıra Amerika Birleşik Devletleri, İsviçre, Kosta Rika, Fransa, Belçika ve Çin'deki sucul ortamlarda 0,0019 ile 13 µg/L arasında değişen konsantrasyonlarda mevcuttur (Huang ve ark., 2022).

Bu fungusitler, mantarlara özgü bir biyomolekül olan ergosterolün biyosentezinde sitokrom P450 aracılı C 14 α -de-metilasyon adımını spesifik olarak inhibe ederek mantar büyümesini engeller. Sitokrom P450 monooksijenaz süper ailesinin (CYP'ler) enzimleri, azol grubunun bağlanabileceği (Balding ve ark., 2008, Warrilow ve ark., 2013) ve böylece katalitik aktiviteyi kesintiye uğratabileceği bir protez hem kısmı içerir. Ancak bu hem içeren CYP'ler tüm prokaryotlarda ve ökaryotlarda bulunur (Rendic ve Di Carlo, 1997) ve steroidogenez gibi bazı biyokimyasal etkileri vardır. Sonuç olarak, azol fungusitleri bu steroidojenik CYP'lerle etkileşime girme ve endokrin bozulmasına neden olma potansiyeline sahiptir. Çalışmalar, azollerin balıklarda tiroid hormonal homeostazını bozabileceğini, heterotopik tiroid foliküllerine, anormal göz gelişimine ve bozulmuş yüzme kesesi şişkinliğine neden olabileceğini göstermiştir (Zoupa ve Machera, 2017). Azol mantar öldürücüler, androjen biyosentezinin bilinen inhibitörleridir ve H295R hücreleri kullanılarak

yapılan steroid sentez deneyinde, testosteron üretiminin inhibisyonuna yol açmışlardır (Kjaerstad ve ark, 2010).

2.1.1. Protiokonazolün Endokrin Ssitem Üzerindeki Etkileri

Azol fungusit aktif bileşenlerinin en son üyelerinden olan protiokonazol ($C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$) 2004 yılında Bayer CropScience tarafından Proline® adıyla piyasaya sürülmüştür. Bu aktif bileşenin IUPAC adı (RS)-2-[2-(1-klorosiklopropil)-3-(2-klorofenil)-2-hidroksipropil]-2,4-dihidro1,2,4-triazol-3-tion'dur (Liu ve Ding, 2019). Protiokonazolün iki enantiyomer formu (Rprotiokonazol ve S-protiokonazol) bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rprotiokonazolün antifungal etkisinin S-protiokonazolden daha fazla olduğunu göstermiştir (Zhai ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2019a). Protiokonazol diğer azol fungusit aktif bileşenlerinden farklı olarak 1,2,3-triazolün kükürt eklenmiş formu olan 1,2,4-tirazol-3-tion halkasını içermektedir. Bu halka yapısı protiokonazolün 14α -demetilaza bağlanma mekanizmasının diğer azol fungusit aktif bileşenlerinden farklı olmasına neden olmaktadır Etkili fungisidal özellikleri, CYP51A1'i inhibe etme yeteneğine atfedilebilir (Parker ve ark., 2011).

Protiokonazolün ve metabolitinin endokrin bozucu etkilere sahip olduğu ve metabolitin ana bileşiğin aktivitelerinden daha fazla aktivite gösterdiğini, bu da metabolik sürecin toksifikasyon olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, protiokonazolün ve metabolitinin çoklu nükleer hormon reseptörlerinin işlevini etkileyerek endokrin sisteminin dengesini bozabileceğini ve insanlarda gelişimsel ve üreme sistemlerini etkileme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur (Zhang ve ark, 2009).

2.1.2. Difenokonazolün Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Difenokonazol, meyve, sebze ve süs bitkilerindeki bitki hastalığını tedavi etmek için kullanılan sistemik bir triazol fungusittir : B. Ascomycetes , Basidiomycetes ve Deuteromycetes tarafından Sterollerin C

14 demetilasyonunu inhibe ederek mantarlarda ergosterol biyosentezini etkiler ve mantar hücre zarında morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (Ziogas ve Malandrakis, 2015). Çilek yetiştiriciliğinde kullanımı meyvenin aroma ve tat kaybına neden olabilir (Ziogas ve Malandrakis, 2015).

Difenokonazolün çevreye girebildiği ve suda yaşayan organizmaları bozabildiği bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda difenokonazolün yetişkin zebra balığının büyümesini ve ağırlığını engellediği ve embriyolarda ölüm oranı, teratojenik etkiler ve davranış anormalliklerine yol açtığı bildirilmiştir (Mu ve ark., 2013). Ayrıca, bir in vitro deney, difenokonazolün bir endokrin bozucu kimyasal olduğu ve H295R insan adrenokortikal karsinom hücrelerinde aromataz aktivitesini inhibe edebildiğini ortaya koymuştur (Sanderson, 2006). Başka bir In vitro deneyde difenokonazol, ebeveyn zebrafish'te seks steroid hormonlarının homeostazını etkilemiş ve yavrularında zararlı tepkiye neden olmuştur (Teng ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, Difenokonazolun 48 ve 96 saatlik maruziyetlerden sonra 0,5 ve 2,0 mg/L'de zebra balığı embriyosunda büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (GH/IGF-1) ifadesini önemli ölçüde azaltmıştır (Mu ve ark., 2016). Yetişkin dişi ve erkek zebra balıklarının yedi gün boyunca difenokonazole (0, 5, 50 ve 500 µg/L) maruz bırakıldığı bir çalışmada ise Difenokonazolün ve birincil metaboliti difenokonazol alkolünün dişilerde biyolojik birikiminin erkeklerden daha büyük olduğu tespit edilmiştir, bu da difenokonazolün zebra balığında cinsiyete göre seçici bir şekilde biriktiğini göstermiştir. GH ve IGF-1 seviyeleri ve GH/GHBP oranı, 5, 50 ve 500 µg/L difenokonazole maruz bırakıldıktan sonra yetişkin zebra balıklarının her iki cinsiyetinde de önemli ölçüde artmış olup, bu da difenokonazolenin zebra balıklarında GH endokrin bozucu etkilere neden olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, Difenokonazolün büyüme endokrin sistemine müdahale ettiği ve kısa süreli maruziyetten sonra yetişkin zebra

balığında GH/IGF ekseniiyle ilgili genlerin ifadesini cinsiyete özgü olarak değiştirdiği bulunmuştur (Teng ve ark, 2017b).

Zebra balığı deneysel bir model olarak kullanarak difenokonazolün çevresel konsantrasyonlarda endokrin bozulması üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada, difenokonazolün yumurtalıkta lhr, hsd3 β , hsd11 β , cyp19a ve testiste yıldız, cyp19a, cyp3c1 ve karaciğerde era genlerinin ifade değişikliğini önemli ölçüde indüklediğini doğrulamıştır. Ek olarak, ebeveyn zebrafish'te difenokonazol maruziyeti yavrularının yumurtadan çıkma oranını ve uzunluğunu etkilemiştir. Ayrıca dişilerde difenokonazol ve difenokonazol alkolünün yükleri erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, çevresel olarak ilgili konsantrasyonlarda difenokonazol maruziyetinin HPGL ekseninde seks steroid hormonlarının homeostazını değiştirerek östrojenik endokrin bozucu etkilere yol açtığını ve olumsuz etkilerin yavrulara aktarılabilereğini vurgulamaktadır (Teng ve ark, 2018).

Difenokonazolun dişi deniz medakasında (*Oryzias melastigma*) yumurtalık gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, embriyonun difenokonazola (0, 1, 10, 100 ve 1000 ng/L) 180 gün maruz bırakılmasından sonra, gonadosomatik indeks ve üretilen olgun oosit yüzdesi, kontrolle karşılaştırıldığında 1, 10 ve 100 ng/L uygulamalarında önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Beyin folikül uyarıcı hormonun, yumurtalık sitokrom P450 aromatazının (CYP19'lar), hepatik östrojen reseptörlerinin ve vitellogeninin bağıl mRNA seviyeleri ve kaslardaki 17 β -estradiol/testosteron oranı da oositlerin gelişimiyle tutarlı olan U şeklinde bir doz tepkisi (doz arttıķa önce azalır ve sonra artar) göstermiştir. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda difenokonazola maruz kalmanın bir sonraki neslin doğurganlığını ve yaşayabilirliğini azaltabileceğini gösterilmiştir (Dong ve ark., 2017a,b).

2.1.3. Tebukonazolün Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Tebukonazol, bitki patojeni mantarların tedavisinde tarımsal olarak kullanılan bir triazol fungisittir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi bu mantar öldürücünün insanlar için güvenli olduğunu düşünse de, yine de bir risk oluşturabilir. ABD Çevre Koruma Ajansı Pestisit Programları Ofisi kanserojen listesinde C (olası kanserojen) derecesiyle olası kanserojen olarak listelenmiştir. Akut toksisitesi orta düzeydedir. Dünya Sağlık Örgütü toksisite sınıflandırmasına göre, hafif tehlikeli anlamına gelen III olarak listelenmiştir. Tebukonazol, su ekosistemlerinde tespit edilen ve konsantrasyonları suda yaşayan organizmaların endokrin fonksiyonunu etkileyebilen yaygın olarak kullanılan bir mantar öldürücüdür. (Li ve ark., 2019; Anonim, 2024).

Önceki araştırmalar, tebukonazol ve diğer azol bileşiklerinin steroid biyosentezini inhibe ederek endokrin bozulmasına neden olabileceğini bildirmiştir (Nellemann, 2010; Villeneuve ve ark., 2014). Potansiyel endokrin bozucu etkileri değerlendirmek için, zebra balığının (*Danio rerio*) üç yaşam evresi (döllenmeden sonraki saat) -60 dpf (döllenmeden sonraki gün), Evre I; 60-120 dpf, Evre II; 180-208 dpf, Evre III) 0,05 mg/L ile 1,84 mg/L arasında değişen konsantrasyonlarda kronik olarak tebukonazole maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, tebukonazole maruz kalmanın genç zebra balıklarında erkek ağırlıklı cinsiyet farklılaşmasına ve cinsel olarak olgun zebra balıklarında germ hücrelerinin yüzdesinde önemli bir azalmaya yol açabileceğini göstermiştir. Yumurta üretimi, sırasıyla II. ve III. evre maruziyetlerinden sonra %57,8 ve %19,2 oranında önemli ölçüde engellenmiştir. Gonaddaki 17β -estradiol içeriği, II. evrede 0,20 mg/L tebukonazole maruz kaldığında %63,5 ve III. evrede 0,18 mg/L tebukonazole maruz kaldıktan sonra %49,5 oranında azalmıştır. Tüm evre maruziyetleri için, 17β -estradiol/testosteron oranında azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca tebukonazol, E2 seviyesindeki azalmayla tutarlı olan cyp19a ekspresyonunu azaltmıştır. Genel olarak, elde edilen bulgular,

tebukonazolün östrojen karşıtı bir kimyasal olarak davranarak Cyp19 ekspresyonunu inhibe ettiğini, böylece steroid hormonlarının biyosentezini bozduğunu ve zebra balığının doğurganlığının azalmasına yol açtığını göstermiştir (Li ve ark, 2019).

Triazol fungusitleri tebukonazol ve epoksikonazol, gebelik ve emzirme döneminde maruziyetten sonra üreme toksik etkileri açısından araştırılmıştır. Sıçanlara gebelik sırasında 7. gebelik gününden (GD) itibaren epoksikonazol (15 veya 50 mg/kg vücut ağırlığı/gün) veya tebukonazol (50 veya 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün) verilmiştir ve emzirme döneminde doğum sonrası 16. güne (PND) kadar devam etmiştir. Bazı dişiler, fetüslerdeki cinsel farklılaşma üzerindeki etkileri değerlendirmek için GD 21'de sezaryen için rastgele seçilmiştir. Diğer dişiler normal doğum yapmış ve yavrular doğumda, PND 13 veya PND 16'da incelenmiştir (örneğin, anogenital mesafe [AGD] ve hormon seviyeleri) ve yetişkinlerde semen kalitesi değerlendirilmiştir. Hem tebukonazol hem de epoksikonazol, rahimde maruziyetten sonra yavruların üreme gelişimini etkilemiştir. Her iki bileşik de dişi yavruları AGD PND 0'da artışla gösterildiği gibi virilize etmiştir. Dahası, tebukonazolün meme ucu tutulmasında artışla gösterildiği gibi erkek yavrular üzerinde dişileştirici bir etkisi belirlenmiştir. Bu durumun erkek fetüslerde görülen azalmış testosteron seviyelerinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Tebukonazol, erkek fetüslerde progesteron ve 17 α -hidroksiprogesteronun testiküler konsantrasyonlarını arttırmıştır ve bu da Leydig hücrelerindeki steroid sentez yolunda doğrudan bir etki olduğunu göstermiştir. Epoksikonazolün yüksek dozu belirgin fetotoksik etkilere sahipken, düşük dozu doğum ağırlıklarında artışa neden olmuştur. Artan doğum ağırlıkları, gebelik sırasında annelerde testosteron seviyelerinde belirgin bir artışla açıklanabilir. Azol mantar öldürücülerin ortak özellikleri, gebelik süresini artırmaları, dişi yavruları virilize etmeleri ve fetüslerde ve/veya annelerde steroid hormon seviyelerini etkilemeleridir. Bu etkiler, azol

fungisitlerinin endokrin bozucu etkilerinin altında yatan önemli mekanizmalardan birinin, steroid hormonların sentezinde rol alan CYP17 gibi anahtar enzimlerin bozulması olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir (Taxvig ve ark, 2007).

Tebukonazolün sığır luteal hücre steroidogenezi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hücreler yeni doğmuş dana serumunda (%10) 18 saat ve ardından tebuconazole (1 μ M, 10 μ M, 100 μ M) içeren serumsuz ortamda ek 96 saat inkübe edilmiştir. Hücrelerin 100 μ M tebukonazol ile tedavisi, inkübasyonun 5. gününde progesteron birikiminde sırasıyla %65 ve %31'lik bir azalmaya neden olmuştur. Çalışma sonucunda belirlenmiş konsantrasyonlarının luteal steroidogenez üzerinde farklı derecelerde olumsuz etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (Atmaca ve ark, 2018).

Yetişkin erkek Afrika pençeli kurbağaları (*Xenopus laevis*) 27 günl boyunca tebukonazola maruz bırakılmış ve etkilerin maruziyetle mi yoksa hayvanların ksenobiyotiğe adapte olmasıyla mı arttığını değerlendirmek için kan örnekleri çalışmanın 12. gününde ve sonlandırmada (27. gün) toplanmıştır. 100 ve 500 μ g/L(-1) tebukonazole 12 gün maruz kaldıktan sonra, kurbağalarda plazma testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri artarken, plazma 17 β -estradiol (E2) konsantrasyonları büyük ölçüde azalmıştır. Öte yandan, 0.1 μ g/L'e maruz kalma, E2 için hiçbir etki gözlenmeden, testosteron ve dihidrotestosteron seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir. 27 günlük maruziyetten sonra, dolaşımdaki androjen seviyelerinde aetki gözlenmezken, E2 üzerindeki baskılayıcı etki iki yüksek maruziyet grubunda (100 ve 500 μ g/L(-1)) devam etmiştir. Dahası, tebukonazol, gonadal T ve DHT konsantrasyonlarını ve CYP17 enziminin ekspresyonunu artırmıştır (500 μ g/L(-1), 27 gün). Bu sonuçlar, tebukonazol maruziyetinin en düşük maruziyette (0,1 μ g/L(-1)) CYP17'nin etkisini baskılayabileceğini, CYP19 baskılamasının ise daha yüksek maruziyet

konsantrasyonlarında baskın olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çalışmanın yarısında plazmada ve sonlandırmada gonadlarda artmış androjen seviyeleri, uzun süreli maruziyetin dolaşımdaki androjen seviyeleri üzerinde bir etkisi olmadığı için, artmış enzimatik ifade aracılığıyla aracılık edilen telafi edici mekanizmalarla açıklanabilir (Poulsen ve ark, 2015).

2.2. Dikarboksamid Fungusidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Bu gruta vinklozolin ve iprodion bulunmaktadır. Bunlardan özellikle vinklozolin'in endokrin etkileri üzerinde çok sayıda çalışma mevcuttur.

2.2.1. Vinklozolinin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Vinklozolin (ticari adları Ronilan, Curalan, Vorlan, Touche), üzüm bağlarında ve ahududu, marul, kivi, taze fasulye ve soğan gibi meyve ve sebzelerde görülen yanıklar, çürümeler ve küfler gibi hastalıkları kontrol etmek için kullanılan yaygın bir dikarboksimit fungusittir . Ayrıca golf sahalarındaki çimlerde de kullanılır. Vinclozolin'in mahsulleri korumak için kullanıldığı iki yaygın mantar Botrytis cinerea ve Sclerotinia sclerotiorum'dur . İlk olarak 1981'de tescil edilen vinclozolin yaygın olarak kullanılmaktadır ancak genel uygulaması azalmıştır. Bir pestisit olarak vinclozolin, Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (US EPA) tarafından düzenlenmektedir . Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bu kısıtlamalara ek olarak, 2006 yılı itibarıyla bu pestisit kullanımı Danimarka, Finlandiya, Norveç ve İsveç dahil olmak üzere birçok ülkede yasaklanmıştır. Çevre ve hayvanlar için riskleri ve tehlikeleri değerlendirmek amacıyla bir dizi test ve düzenlemeden geçmiştir. Araştırmalar arasında, ana bulgulardan biri vinclozolinin antiandrojenik etkilere sahip bir endokrin bozucu olduğu gösterilmiştir

Vinklozolin, testosteron gibi erkek hormonlarını taklit edebilir ve androjen reseptörlerine bağlanabilir, ancak bu reseptörleri düzgün bir şekilde aktive etmeyebilir. Vinklozolin'in etki mekanizmasını in vivo androjen reseptör antagonizması olarak tanımlayan doğrudan kanıt, sıçanların Vinklozolin ile

tedavisinin prostatta androjene bağılı gen ifadesinde değişikliklere yol açtığını gösteren Kelce ve ark. (1997) tarafından sağlanmıştır. Ancak antiandrojenik aktiviteden Vinklozolin'den ziyade metabolitlerinin sorumlu olduğu dūřınılmıřtır. Vinklozolin maruziyetinin androjen reseptör antagonizması ürettiği hipotezi, Vinklozolin'in kendisinden ziyade, iki ana Vinklozolin metabolitinin androjen reseptörüne bağlandığını (Kelce ve ark., 1994; Kavlock ve Cummings, 2005) ve anti-androjenler olarak hareket ederek sonraki androjen reseptörüne bağlı transkripsiyonel aktivasyonu engellediğini (Wong ve ark., 1995) gösteren in vitro çalışmalarla desteklenmiştir . Ancak Molina-Molina ve ark. (2006), yalnızca iki ana metabolitin değil, aynı zamanda Vinklozolin'in de androjenik aktiviteleri değerlendirmek için kullanılan stabil bir prostat hücre hattı olan PALM hücrelerinde anti-androjenik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmada metabolit M2, Vinklozolin'in kendisi ve metabolit M1(sırasıyla IC50 = 0.17, 0.3 ve 53 μ M) şeklinde bir sırayla inhibitör etki göstermişlerdir. Vinklozolin ve metabolitlerinin antagonistik etkiler ($M2 > Vinclozolin > M1$) gösterdiğini bulan ve MCF-7 hücre hattında Vinklozolin'in androjen reseptörü üzerinde antagonist etkiler gösterdiğini bildiren benzer sonuç daha önce van Ravenzwaay (1992) tarafından da elde edilmişti. Bu örnek, etki mekanizmasının değerlendirilmesinde metabolizmanın hesaba katılmasının önemini göstermektedir. Modifiye edilmiş maya hücreleri kullanarak Vinklozolin'i in vitro östrojen ve androjen reseptörünü aktive etme veya deaktive etme potansiyeli açısından analiz edildiği bir çalışmada Vinklozolin'in androjen reseptörü üzerinde antagonistik bir etkiye sahip olduğu ve çok yüksek doz seviyelerinde seks steroidlerinin sentezini etkilediğini göstermiştir. Vinklozolin'in androjen reseptörü üzerindeki antagonistik etkileri 10^{-6} M ve daha yüksek konsantrasyonlarda, estradiol sentezi ise yalnızca 10^{-4} M'de tespit edilmiştir. Dolayısıyla, anti-androjenik özelliklerin daha baskın olduğu belirlenmiştir (van Ravenzwaay ve ark., 2013). Ancak 5 gün boyunca

günlük olarak gavaj yoluyla Vinklozolin (150 mg/kg vücut ağırlığı/gün) ile tedavi edilen 4 aylık erkek sıçanlarda; Vinklozolin'nin epididim ağırlıklarını azalttığını, serum LH ve T seviyelerini artırdığını ve serum TSH ve toplam T(4) seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. Vinklozolin, her iki östrojen reseptörü (ER) alt tipi olan ER α ve ER β 'nın hipotalamik ekspresyonunu etkilemiş; ekstrapitotalamik beyin bölgelerinde, ER'lerin ve androjen reseptörünün (AR) ekspresyonunu değiştirmiş; hipofizde, GnRH reseptörü, LH α , β alt birimi ve TERP-1/-2 ekspresyonunu yukarı yönde düzenlemiş; ventral prostatta, sırasıyla AR ve ER β mRNA seviyelerini arttırmış ve azaltmış; seminal veziküllerde, AR ve ER α mRNA ekspresyonlarının seviyelerini arttırmış; epididimde, AR ve ER β mRNA ekspresyonunu yukarı yönde düzenlemiştir. Bu sonuçlar, in vivo olarak Vinklozolin'in 'saf' bir antiandrojen olmadığını, çünkü merkezi sinir sistemi, hipofiz ve erkek yardımcı seks organlarında seçili androjen ve östrojenle düzenlenen genlerin mRNA ekspresyon seviyelerinde gözlenen karışık AR antagonisti/ER agonist etkileri olduğunu göstermiştir (Loutchanwoot ve ark, 2008).

Erkek sıçanlara düşük doz seviyelerinde (>3 mg/kg/gün) vinklozolin verildiğinde, prostat ağırlığında azalma, cinsel organların ağırlığında azalma, meme ucu gelişimi ve ano-genital mesafede azalma gibi etkiler kaydedilmiştir. Daha yüksek doz seviyelerinde, erkek cinsel organ ağırlığı daha da azalmıştır. ve Ayrıca penis boyutunda azalma, vajinal keselerin görünümü ve hipospadias gibi cinsel organ malformasyonlar da görülmüştür. Sıçan modelinde, Vinklozolin'in antiandrojenik etkilerinin gelişim aşamalarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Vinklozolin'e embriyonik maruziyet, cinsel farklılaşmayı, gonadal oluşumu ve üreme fonksiyonlarını etkileyebilir. Kuş modellerinde, Vinklozolin ve metabolitlerinin in vitro ve in vivo androjen reseptör bağlanmasını ve gen ifadesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Vinklozolin, yumurtlamanın azalmasına, doğurganlık oranının düşmesine ve yumurtadan

çıkma oranının azalmasına neden olmuştur. Androjenler ergenlikte de rol oynar ve Vinklozolin gibi bir antiandrojenin ergenlik olgunlaşmasını geciktirebileceği gösterilmiştir. Antiandrojenik toksinlerin tavşan modelinde cinsel farklılaşmayı ve üremeyi değiştirdiği de bilinmektedir. Rahimde veya bebeklik döneminde vinklozoline maruz kalan erkek tavşanlar dişilere karşı cinsel ilgi göstermemiş veya boşalmamıştır. Androjen reseptörü türler arasında yaygın olarak korunduğu için, insanlarda antiandrojenik etkiler beklenir. Vinklozolin ve/veya metabolitleri sıçanlarda Leydig hücreli (testis) tümörlerine de neden olduğu bildirilmiştir (EPA, 2000).

Gebelik döneminde Vinklozolin maruziyetinin sıçan fetal Leydig hücrelerinin gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada dişi gebe Sprague-Dawley sıçanları, gebelik günlerinin 14-21'inden itibaren gavaj yoluyla Vinklozolin'e (0, 25, 50 ve 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün) maruz bırakılmıştır. Vinklozolin, 50 ve 100 mg/kg dozlarında serum testosteron seviyelerini ve 100 mg/kg'da anogenital mesafeyi doza bağlı olarak azaltmış, Leydig hücrelerinin sayısını azaltmış ve testislerde otofajiyi artırmıştır. Sonuç olarak, Vinklozolin'in erkek fetal sıçanlarda üreme yolu gelişimini ve testis gelişimini çeşitli yollarla bozduğu sonucuna varılmıştır (Wu ark, 2020).

In vitro bir araştırmada iki Vinklozolin metabolitinin progesteron reseptörüne bağlanma yeteneği tespit edilmiştir. Ancak yetişkin erkek sıçanlar kullanılarak yapılan aynı *in vivo* çalışma hiçbir etki göstermemiştir. Fareler rahimde vinklozolin maruziyeti yaşadıklarında, erkek yavrularda yukarı düzenlenmiş östrojen reseptörü ve yukarı düzenlenmiş progesteron reseptörü görülmüştür. Reseptörün yukarı düzenlenmesi reseptör sayısındaki kademeli artışı ifade eder. Dişilerde, vinklozolin östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığı ve progesteron reseptörü ekspresyonunu ise arttırdığı belirlenmiştir. Bu sonuç erkeklerin virilizasyonuna ve feminizasyonuna, dişilerin ise maskülenizasyonuna neden olmuştur (Buckley ve ark., 2006).

Ergenlik çağındaki erkek sıçanlarda yaygın hedefleri etkilediğinden, Vinklozolin ve iprodion karışımının kümülatif antiandrojenik etkilere sahip olacağı hipotezi ile yapılan bir çalışmada Sprague-Dawley sıçanlarına doğum sonrası 23. günden 55-57. güne kadar 50 mg iprodion/kg/gün ile birlikte ve onsuz 0, 10, 30, 60 ve 100 mg/kg/gün dozlarında vinklozolin gavaj yoluyla verilmiştir. Vinklozolin prepusyal ayrılmayı (PPS'yi) geciktirmiş, androjene duyarlı organ ağırlıklarını azaltmış ve serum testosteronunu arttırmıştır. İprodion eklenmesi vinklozolinin PPS inhibisyonunu arttırmıştır Buna karşılık, iprodion, Vinklozolin kaynaklı serum testosteron artışını antagonize etmiştir. Bu sonuçlar, bu fungusitlerin ergen erkek sıçanlara birlikte uygulandığında dokuya özgü bir şekilde ortak hedefler üzerinde etkileşime girdiğini göstermiştir (Blystone, ve ark, 2018).

2.3. Ditiyokarbamat Fungusidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

2.3.1. Ziramın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Ziram [Çinko bis (dimetilditiyokarbamat)], dimetil-ditiyokarbamat (DTC'ler) fungusitleri sınıfına ait geniş spektrumlu bir pestisittir. İlk olarak 1960 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde elma ve armutlarda uyuz hastalığı, şeftalilerde yaprak kıvrılması ve domateslerde antraknoz ve erken yanıklık hastalıklarını kontrol etmek için tescil edilmiştir ve tahminler, yılda yaklaşık 2 milyon pound ziram kullanıldığını göstermektedir. Ziram bugün hala Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, Japonya, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak kullanılmaktadır (Cao ve ark., 2019).

Ziram bir endokrin bozucudur ve erkek üreme sisteminde doğum anormalliğine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, ziramın farelerde normal spermatogenezi bozduğu (Hemavathi ve Rahiman, 1993) ve sıçanlarda Leydig hücresi spesifik gen ekspresyonunu inhibe ederek ergenlikteki Leydig hücresi gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (Guo ve ark., 2017). Ziram'ın ayrıca, erkek üreme sisteminin normal gelişimi ile ilişkili olabilecek glukokortikoid

metabolize eden enzim 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz 1 ve 2 (Li ve ark., 2016), normal gebelik ile ilişkili olabilecek plasental aromataz (Xu ve ark., 2016; Chen ve ark., 2017) ve beyinde normal sinir fonksiyonunu düzenlemek için allopregnanolon ve 5α -androstan- 3α , 17β -diol üreten nörosteroid oluşturan enzim 5α -redüktaz 1 ve 3α -hidroksisteroid dehidrogenaz (Su ve ark., 2017) dahil olmak üzere birçok steroid oluşturan enzimi doğrudan inhibe ettiği bulunmuştur (Muono ve Derk, 2004). Ayrıca, zirama kombinasyonel maruziyetin daha düşük doğum ağırlığına neden olduğunu ve fetal gelişim üzerinde bozucu bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (Hass ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, Ziramın gebelik maruziyetinden sonra sıçan FLC gelişimi üzerindeki endokrin bozucu etkisini belirlemek için gebe Sprague Dawley sıçanlara gebelik günü 12'den (GD12) GD21'e kadar 0 (mısır yağı, kontrol), 1, 2, 4 veya 8 mg/kg ziram uygulanmıştır. FLC, fetal testiste bulunan farklı bir Leydig hücresi popülasyonudur (Wen ve ark., 2016). Bu hücre sadece normal erkek üreme sisteminin gelişimi için androjen üretmekle kalmaz, aynı zamanda testisin ilk inişi için insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3'ü salgılar (Ye ve ark., 2017). FLC gelişimi, serum testosteronu, FLC sayısı ve dağılımı ve Leydig ve Sertoli hücre genlerinin ifade düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Ziram, 1 mg/kg'da serum testosteron düzeyini önemli ölçüde arttırmıştır (kontrolde 0.989 ± 0.106 ng/ml'ye kıyasla 1.350 ± 0.099 ng/ml), 8 mg/kg'da ise önemli ölçüde düşürmüştür (0.598 ± 0.086 ng/ml). Kantitatif immünohistokimyasal boyama, ziramın 1 mg/kg'da hücre çoğalmasını uyararak FLC sayısını artırdığını, 8 mg/kg'da ise Sertoli hücre sayısını etkilemeden çoğalmasını inhibe ederek FLC sayısını düşürdüğünü göstermiştir. Daha ileri çalışmalar, Nr5a1, Lhcgr, Scarb1, Star, Cyp11a1 ve Cyp17a1 genleri ve proteinlerinin testisteki ifadesinin 1 mg/kg'da yukarı düzenlendiğini ve Leydig (Nr5a1, Lhcgr, Scarb1, Star, Cyp11a1, Cyp17a1 ve Ins13) ve Sertoli hücresi (Fshr, Hsd17b3, Dhh, Amh ve Sox9) genleri ve

proteinlerinin ifadesinin 8 mg/kg'da ziram tarafından aşağı düzenlendiğini göstermiştir. Sonuç olarak, ziramın, düşük dozda FLC sayısını ve işlevini artırırken, yüksek dozda azaltarak FLC gelişimi üzerinde iki fazlı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Liu ve ark, 2018). Başka bir çalışmada, 35 günlük erkek Sprague Dawley sıçanlarına 4 hafta boyunca oral yoldan ziram (2 veya 4 mg/kg/gün) uygulanmış ve çalışma sonucunda zirama in vivo maruziyetin testosteron ve FSH seviyelerini düşürdüğü, Leydig hücre sayısını azalttığı ve Leydig hücre spesifik gen veya protein ekspresyon seviyelerini aşağı düzenlediği belirlenmiştir. Ziram'ın in vitro maruziyetinin ise Leydig hücrelerinde androjen üretimini ve steroidojenik enzim aktivitelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Guo ve ark, 2017).

2.3.2. Thiramın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Thiram (tetrametiltiuram disülfür, TMTD), sebze mahsullerinin ve tohumlarının korunması için tarımda yaygın olarak bir fungusit olarak ve kauçuk endüstrisinde bir vulkanize edici madde olarak kullanılan bir ditiyokarbamat bileşiğidir. Thiram ayrıca, yaygın olarak kullanılan diğer iki fungusit olan ferbam ve ziram'ın oksidasyon ürünü olarak çevrede bulunur ve toprakta birkaç ay boyunca kalabilir (Cereser ve ark., 2001).

Thiram'a benzer şekilde Zineb, tiroid peroksidaz (TPO) üzerindeki güçlü inhibitör etkisi nedeniyle birkaç ülkede kullanımdan kaldırılmıştır. Bunlar inhibitör etkileri ile inhibisyon dolaşımdaki tiroksin (T4) seviyelerinde azalmalara yol açmaktadırlar. Thiramın tiroid üzerindeki etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, Zebra balığı embriyoları, çeşitli gelişim aşamalarında akut (1 saat) Thirama (0,001-10 μ M) maruz bırakılmış ve hayatta kalma oranı 1 μ M ve 10 μ M'de azaldığı ve yumurtadan çıkma oranının 0,1 μ M ve 1 μ M'de geciktiği, 0,1 veya 1 μ M'ye maruz kalan embriyolarda, tiroid enzimi Deiodinase 3'ün seviyelerinin arttığı, 1 μ M'ye maruz kalan embriyolarda T4 sentezinde önemli olan tiroid peroksit (TPO) azaldığı tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2019).

Thiramın tekrarlanan oral uygulamasına bağlı sıçanda testis toksisitesini incelemek için erkek sıçanlara 180 ve 360 gün boyunca 5, 10 ve 25 mg/kg/gün dozlarında gavaj yoluyla thiram uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, Thiram, testis ve epididimin göreceli ağırlığında marjinal artışa ve seminal vezikül ve prostat ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, Seminifer tübüllerde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. ACP, SDH ve ATPaz ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$ bağımlı) gibi testis enzimlerinin aktivitesi azalırken, LDH, G-6-PDH ve ALP aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Serum kolesterol ve testis serbest siyalik asit seviyeleri artarken, testis protein seviyesinin düştüğü belirlenmiştir. Bu çalışmada, test edilen doz seviyelerinde thiramın uzun süreli tedavisinin, sıçan testislerinde doza ve zamana bağlı morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir (Mishra ve ark, 1998).

Glukokortikoidlerin hücre içi seviyeleri [insanda kortizol ve sıçanda kortikosteron (CORT)] glukokortikoid metabolize eden enzim 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD11B) tarafından kontrol edilir (Li ve ark., 2016). Orta düzeyde toksisiteye sahip bir fungusit olan thiram (LD50-375 mg/kg vücut ağırlığı (sıçan), 1 g/kg vücut ağırlığı (fare), 210 mg/kg vücut ağırlığı (tavşan), sıçanlarda ve insanlarda 11HSD2 'nin enzim aktivitesini inhibe edebilir (Atanasov ve ark., 2003; Meyer ve ark., 2012).

2.4. Benzimidazol Fungusidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

2.4.1. Benomilin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Benomil, benzimidazoller olarak bilinen bir mantar ilacı ailesinin en yaygın kullanılan üyelerinden biridir. Tahıllar, pamuk, üzüm, muz ve diğer meyveler, süs bitkileri, plantasyon bitkileri, şeker pancarı, soya fasulyesi, tütün, çim, sebzeler, mantarlar ve diğer birçok ürün dahil olmak üzere 70'ten fazla üründe kullanılmak üzere 50'den fazla ülkede kayıtlıdır ve çoğu iklim koşulunda kullanılır (WHO, 1993). Benomilin, KGN hücrelerinde (İnsan yumurtalık granüloza benzeri bir tümör hücre hattı) artan aromataz mRNA

seviyeleriyle ilişkili olarak aromataz aktivitesini indüklediği bildirilmiştir. Benomil hücre yuvarlaklığı ve düzensiz bir mikrotübül ağının gelişimi de dahil olmak üzere KGN hücre morfolojisini değiştirmiştir. Benomilin etkisinin, benomilin etkisine eşdeğer bir etki ürettiği için metaboliti karbendazim tarafından aracılık edildiği varsayılmıştır. Bu sonuçlar, benomilin östrojenik etkiye sahip olduğu potansiyel bir endokrin bozucu olduğunu göstermiştir (Morinaga ve ark., 2004).

Hayvanlara gavaj yoluyla 0, 125, 200, 250, 500 veya 1000 mg/kg/gün dozlarında benomil uygulaması sonucu ergenlik veya ergenlik sonrası dönemde en az 250 mg/kg-gün alan hayvanlarda testis veya epididimal ağırlıklarda azalma, epididimal sperm sayısında azalma, vas deferens sperm konsantrasyonlarında azalma ve/veya testis lezyonları tespit edilmiştir. Testis dokusunun histolojik incelemesi, benomil'e maruz kalan ergenlik çağındaki (tedavi edilen hayvanların %20'si) ve ergenlik sonrası dönemdeki (tedavi edilen hayvanların %40'ı) hayvanlarda daha yüksek oranda diffüz hipospermato-sitogenez olduğunu göstermiştir (Carter ve ark., 1984). Sıçanlara gavaj yoluyla uygulanan tek doz benomil (100 mg/kg veya daha fazla), maruziyetten 70 gün sonra testis ağırlığında azalma ve seminifer tübüler atrofi dahil etkiler göstermiştir (WHO, 1993).

Benomilin biyoaktif metaboliti olan karbendazimin (MBC), subkronik uygulanmasının (50, 100, 200 veya 400 mg/kg) FSH ve LH dozla ilişkili bir yükselmeye neden olduğu bulunmuştur. Prolaktin ve tiroid uyarıcı hormon değerleri değişmeden kalmıştır. Mediobazal hipotalamusta gonadotropin salgılatıcı hormon konsantrasyonlarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır, ancak düşük dozda ön hipotalamik değerlerde bir yükselme ve ardından dozla ilişkili bir düşüş bulunmuştur (Goldman ve ark, 1989).

2.5. Ditiyokarbamat Fungusidlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

2.5.1. Trifeniltinin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Kseno-androjen olarak bilinen trifeniltin (TPT), endüstri ve tarımda uygulanan geniş bir organotin bileşikleri (OTC) grubuna aittir. Gemiler için antifouling boyalarda ve bitki koruma amaçlı sistemik olmayan fungusitler olarak yaygın şekilde kullanılmışlardır (Kannan ve ark., 1999; Takahashi ve ark., 1999). OTC'ler endokrin bozuculardır ve dişi salyangozlarda erkek cinsiyet özelliklerinin gelişmesiyle karakterize edilen imposeksi indükledikleri gösterilmiştir (Oehlmann ve ark., 1996; Matthiessen ve Gibbs, 1998). Bunların endokrin bozucu etki mekanizması, aromataz sitokrom P450 enzimi aracılığıyla androjenlerin östrojenlere dönüşümünün inhibisyonudur (Grote ve ark, 2006). Yapılan bir çalışmada, yalancı gebe sıçanların dibutiltin ve TPT ile tedavisi uterus ağırlıklarında ve serum progesteron seviyelerinde azalmaya neden olmuştur (Ema ve ark., 1999; Harazono ve Ema, 2003). Başka bir çalışmada, doğum sonrası günden (PND) başlayarak, 23 dişi Wistar sıçanı, PND 33'e veya PND 53'ten sonraki ilk östrusa kadar gavajla 2 veya 6 mg/kg TPT'ye maruz bırakılmıştır. 6 mg TPT grubunda vajinal açıklığın (VO) tamamlanmasında gecikme gözlemlenirken, 2 mg TPT grubunda ileri VO görülmüştür. Her iki tedavi grubunda da önemli ölçüde artmış yumurtalık ağırlıkları gözlemlenmiştir. Ayrıca, 6 mg/kg TPT maruziyetinin steroid hormon seviyelerini ve yumurtalık aromataz aktivitesini etkilediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla peripubertal TPT maruziyetinin dişi cinsel gelişimini etkilediği sonucuna varılmıştır (Grote ve ark, 2006). TPT'nin yetişkin erkek sıçanlarda adrenal fonksiyonu üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada ise yetişkin erkek Sprague Dawley sıçanlarına doğum sonrası 56-86. günlerden itibaren günlük olarak TPT (0, 0,5, 1 ve 2 mg/kg vücut ağırlığı) gavajı uygulanmıştır. Çalışma sonucunda TPT, aldosteron ve adrenokortikotropik hormon serum seviyelerini etkilemeden serum kortikosteron seviyelerini 1 ve 2 mg/kg'da

önemli ölçüde düşürmüştür. Ayrıca, TPT zona fasciculata'nın kalınlığını etkilemeden zona glomerulosa'nın kalınlığını artırmıştır. 1 ve/veya 2 mg/kg'da Scarb1, Star, Cyp11a1, Hsd3b1, Cyp21, Cyp11b1 ve Hsd11b1 ekspresyonunu aşağı düzenlerken, 2 mg/kg'da At1, Nr4a2 ve Hsd11b2 ekspresyonunu yukarı yönde düzenlemiştir. AMPK α fosforilasyonunu aktive ederken, in vivo sıçan adrenallerinde ve in vitro H295R hücrelerinde AKT1 ve SIRT1/PGC-1 α fosforilasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (Wu ve ark, 2020).

KAYNAKLAR

1. Akdoğan, A., Divrikli, Ü., & Elçi, L. (2012). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri. *Akademik Gıda*, 10(1), 125-132.
2. Anonim (2015). Vinklozolin, <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=9986>. Erişim Tarihi. 18.10.2024.
3. Anonim, 2024. Tebuconazole, <https://en.wikipedia.org/wiki/Tebuconazole>, erişim tarihi: 10.12.2024
4. Assress, H. A., Nyoni, H., Mamba, B. B., & Msagati, T. A. (2020). Occurrence and risk assessment of azole antifungal drugs in water and wastewater. *Ecotoxicology and environmental safety*, 187, 109868.
5. Atanasov, A. G., Tam, S., Röcken, J. M., Baker, M. E., & Odermatt, A. (2003). Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by dithiocarbamates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 308(2), 257-262.
6. Atmaca, N., Arikan, S., Essiz, D., Kalender, H., Simsek, O., Bilmen, F. S., & Kabakci, R. (2018). Effects of mancozeb, metalaxyl and tebuconazole on steroid production by bovine luteal cells in vitro. *Environmental toxicology and pharmacology*, 59, 114–118
7. Balding, P. R., Porro, C. S., McLean, K. J., Sutcliffe, M. J., Maréchal, J. D., Munro, A. W., & Visser, S. P. D. (2008). How do azoles inhibit cytochrome P450 enzymes? A density functional study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 112(50), 12911-12918.
8. Bhagat, J., Singh, N., Nishimura, N., & Shimada, Y. (2021a). A comprehensive review on environmental toxicity of azole compounds to fish. *Chemosphere*, 262, 128335.

9. Bhagat, J., Zang, L., Nakayama, H., Nishimura, N., & Shimada, Y. (2021b). Effects of nanoplastic on toxicity of azole fungicides (ketoconazole and fluconazole) in zebrafish embryos. *Science of The Total Environment*, 800, 149463.
10. Blystone, C. R., Lambright, C. S., Cardon, M. C., Furr, J., Rider, C. V., Hartig, P. C., Wilson, V. S., & Gray, L. E., Jr (2009). Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 111(1), 179–188.
11. Buckley, J., Willingham, E., Agras, K., & Baskin, L. S. (2006). Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilization of females and alteration of progesterone receptor expression in vivo: an experimental study in mice. *Environmental health : a global access science source*, 5, 4.
12. Calhelha, R. C., Andrade, J. V., Ferreira, I. C., & Estevinho, L. M. (2006). Toxicity effects of fungicide residues on the wine-producing process. *Food microbiology*, 23(4), 393-398.
13. Cao, F., Souders II, C. L., Li, P., Adamovsky, O., Pang, S., Qiu, L., & Martyniuk, C. J. (2019). Developmental toxicity of the fungicide ziram in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 214, 303-313.
14. Carter, S. D., Hein, J. F., Rehnberg, G. L., & Laskey, J. W. (1984). Effect of benomyl on the reproductive development of male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 13(1), 53-68.
15. Cereser, C., Boget, S., Parvaz, P., & Revol, A. (2001). An evaluation of thiram toxicity on cultured human skin fibroblasts. *Toxicology*, 162(2), 89-101.

16. Chen, L., Chen, X., Chen, X., Hu, Z., Li, X., Su, Y., ... & Ge, R. S. (2017). Ziram inhibits aromatase activity in human placenta and JEG-3 cell line. *Steroids*, 128, 114-119.
17. Chen, X., Fang, M., Chernick, M., Wang, F., Yang, J., Yu, Y., ... & Dong, W. (2019). The case for thyroid disruption in early life stage exposures to thiram in zebrafish (*Danio rerio*). *General and comparative endocrinology*, 271, 73-81.
18. Dong, X., Zuo, Z., Guo, J., Li, H., Zhang, L., Chen, M., Yang, Z., & Wang, C. (2017). Reproductive effects of life-cycle exposure to difenoconazole on female marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Ecotoxicology* (London, England), 26(6), 772–781.
19. Flynn, K., Lothenbach, D., Whiteman, F., Hammermeister, D., Swintek, J., Etterson, M., & Johnson, R. (2018). The effects of continuous diazinon exposure on growth and reproduction in Japanese medaka using a modified Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT). *Ecotoxicology and environmental safety*, 162, 438–445.
20. Goldman, J. M., Rehnberg, G. L., Cooper, R. L., Gray, L. E., Jr, Hein, J. F., & McElroy, W. K. (1989). Effects of the benomyl metabolite, carbendazim, on the hypothalamic-pituitary reproductive axis in the male rat. *Toxicology*, 57(2), 173–182.
21. Grote, K., Andrade, A. J., Grande, S. W., Kuriyama, S. N., Talsness, C. E., Appel, K. E., & Chahoud, I. (2006). Effects of peripubertal exposure to triphenyltin on female sexual development of the rat. *Toxicology*, 222(1-2), 17–24.
22. Guo, X., Zhou, S., Chen, Y., Chen, X., Liu, J., Ge, F., Lian, Q., Chen, X., & Ge, R. S. (2017). Ziram Delays Pubertal Development of Rat Leydig Cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology Sciences*, 160(2), 329–340.

23. Hamilton, D., & Crossley, S. (Eds.). (2004). *Pesticide residues in food and drinking water: human exposure and risks* (Vol. 2). John Wiley & Sons.
24. Harazono, A., & Ema, M. (2003). Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss. *Reproductive Toxicology*, 17(4), 393-399.
25. Hass, U., Christiansen, S., Axelstad, M., Scholze, M., & Boberg, J. (2017). Combined exposure to low doses of pesticides causes decreased birth weights in rats. *Reproductive Toxicology*, 72, 97-105.
26. Hemavathi, E., & Rahiman, M. A. (1993). Toxicological effects of ziram, thiram, and dithane M-45 assessed by sperm shape abnormalities in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 38(4), 393-398.
27. Huang, T., Zhao, Y., He, J., Cheng, H., & Martyniuk, C. J. (2022). Endocrine disruption by azole fungicides in fish: A review of the evidence. *Science of The Total Environment*, 822, 153412.
28. Kannan, K., Senthilkumar, K., & Giesy, J. P. (1999). Occurrence of butyltin compounds in human blood. *Environmental science & technology*, 33(10), 1776-1779.
29. Kavlock, R., & Cummings, A. (2005). Mode of action: inhibition of androgen receptor function—vinclozolin-induced malformations in reproductive development. *Critical reviews in toxicology*, 35(8-9), 721-726.
30. Kelce, W. R., Monosson, E., Gamcsik, M. P., Laws, S. C., & Gray, L. E. (1994). Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicology and applied pharmacology*, 126(2), 276-285.
31. Kelce, W. R., Lambright, C. R., Gray Jr, L. E., & Roberts, K. P. (1997). Vinclozolin andp, p'-DDE Alter Androgen-Dependent Gene Expression:

- In Vivo Confirmation of an Androgen Receptor-Mediated Mechanism. *Toxicology and applied pharmacology*, 142(1), 192-200.
32. Kjaerstad, M. B., Taxvig, C., Andersen, H. R., & Nellemann, C. (2010). Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro. *International journal of andrology*, 33(2), 425–433.
33. Komárek, M., Čadková, E., Chrástný, V., Bordas, F., & Bollinger, J. C. (2010). Contamination of vineyard soils with fungicides: a review of environmental and toxicological aspects. *Environment international*, 36(1), 138-151.
34. Li, X., Mao, B., Dong, Y., Li, Y., Zhan, M., Bai, Y., ... & Ye, L. (2016). Effects of ziram on rat and human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms. *Chemical Research in Toxicology*, 29(3), 398-405.
35. Li, S., Sun, Q., Wu, Q., Gui, W., Zhu, G., & Schlenk, D. (2019). Endocrine disrupting effects of tebuconazole on different life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 249, 1049–1059.
36. Liu, H., & Ding, W. (2019). Enantiomeric separation of prothioconazole and prothioconazole-desthio on chiral stationary phases. *Chirality*, 31(3), 219-229.
37. Loutchanwoot, P., Wuttke, W., & Jarry, H. (2008). Effects of a 5-day treatment with vinclozolin on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in male rats. *Toxicology*, 243(1-2), 105–115.
38. Matthiessen, P., & Gibbs, P. E. (1998). Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 17(1), 37-43.
39. Meyer, A., Strajhar, P., Murer, C., Da Cunha, T., & Odermatt, A. (2012). İnsan ve zebra balığı 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 2'nin tiram ve

organotinler tarafından inhibisyonunda türlere özgü farklılıklar.
Toksikoloji , 301 (1-3), 72-78.

40. Mishra, V. K., Srivastava, M. K., & Raizada, R. B. (1998). Testicular toxicity in rat to repeated oral administration of tetramethylthiuram disulfide (Thiram). *Indian journal of experimental biology*, 36(4), 390–394.
41. Molina-Molina, J. M., Hillenweck, A., Jouanin, I., Zalko, D., Cravedi, J. P., Fernández, M. F., ... & Balaguer, P. (2006). Steroid receptor profiling of vinclozolin and its primary metabolites. *Toxicology and applied pharmacology*, 216(1), 44-54.
42. Morinaga, H., Yanase, T., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Harada, N., & Nawata, H. (2004). A benzimidazole fungicide, benomyl, and its metabolite, carbendazim, induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology*, 145(4), 1860-1869.
43. Mu, X., Pang, S., Sun, X., Gao, J., Chen, J., Chen, X., ... & Wang, C. (2013). Evaluation of acute and developmental effects of difenoconazole via multiple stage zebrafish assays. *Environmental Pollution*, 175, 147-157.
44. Murono, E. P., & Derk, R. C. (2004). The effects of the reported active metabolite of methoxychlor, 2, 2-bis (p-hydroxyphenyl)-1, 1, 1-trichloroethane, on testosterone formation by cultured Leydig cells from young adult rats. *Reproductive Toxicology*, 19(1), 135-146.
45. Nong, Q. Y., Liu, Y. A., Qin, L. T., Liu, M., Mo, L. Y., Liang, Y. P., & Zeng, H. H. (2021). Toxic mechanism of three azole fungicides and their mixture to green alga *Chlorella pyrenoidosa*. *Chemosphere*, 262, 127793.

46. Oehlmann, J., Fioroni, P., Stroben, E., & Markert, B. (1996). Tributyltin (TBT) effects on *Ocenebrina aciculata* (Gastropoda: Muricidae): imposex development, sterilization, sex change and population decline. *Science of the Total Environment*, 188(2-3), 205-223.
47. Pacholak, A., Burlaga, N., Frankowski, R., Zgoła-Grześkowiak, A., & Kaczorek, E. (2022). Azole fungicides:(Bio) degradation, transformation products and toxicity elucidation. *Science of The Total Environment*, 802, 149917.
48. Parker, J. E., Warrilow, A. G., Cools, H. J., Martel, C. M., Nes, W. D., Fraaije, B. A., ... & Kelly, S. L. (2011). Mechanism of binding of prothioconazole to *Mycosphaerella graminicola* CYP51 differs from that of other azole antifungals. *Applied and environmental microbiology*, 77(4), 1460-1465.
49. Poulsen, R., Luong, X., Hansen, M., Styris, B., & Hayes, T. (2015). Tebuconazole disrupts steroidogenesis in *Xenopus laevis*. *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands), 168, 28–37.
50. Rendic, S., & Carlo, F. J. D. (1997). Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug metabolism reviews*, 29(1-2), 413-580.
51. Rouabhi, R. (2010). Introduction and toxicology of fungicides. In *Fungicides*. IntechOpen.
52. Sanderson, J. T. (2006). The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicological sciences*, 94(1), 3-21.
53. Su, Y., Li, H., Chen, X., Wang, Y., Li, X., Sun, J., & Ge, R. S. (2018). Ziram inhibits rat neurosteroidogenic 5 α -reductase 1 and 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 28(1), 38-44.

54. Takahashi, S., Mukai, H., Tanabe, S., Sakayama, K., Miyazaki, T., & Masuno, H. (1999). Butyltin residues in livers of humans and wild terrestrial mammals and in plastic products. *Environmental pollution*, 106(2), 213-218.
55. Taxvig, C., Hass, U., Axelstad, M., Dalgaard, M., Boberg, J., Andeasen, H. R., & Vinggaard, A. M. (2007). Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicological Sciences*, 100(2), 464-473.
56. Teng, M., Qi, S., Zhu, W., Wang, Y., Wang, D., Dong, K., & Wang, C. (2018). Effects of the bioconcentration and parental transfer of environmentally relevant concentrations of difenoconazole on endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 233, 208-217.
57. Teng, M., Qi, S., Zhu, W., Wang, Y., Wang, D., Yang, Y., Li, H., Li, C., Dong, K., & Wang, C. (2017). Sex-specific effects of difenoconazole on the growth hormone endocrine axis in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 144, 402-408.
58. Van Ravenzwaay, B., Cunha, G. C., Fabian, E., Herold, M., Kamp, H., Krennrich, G., ... & Wiemer, J. (2010). The use of metabolomics in cancer research. *An Omics Perspective on Cancer Research*, 141-166.
59. van Ravenzwaay, B., Kolle, S. N., Ramirez, T., & Kamp, H. G. (2013). Vinclozolin: a case study on the identification of endocrine active substances in the past and a future perspective. *Toxicology letters*, 223(3), 271-279.
60. Wu, K., Li, Y., Liu, J., Mo, J., Li, X., & Ge, R. S. (2020). Long-term triphenyltin exposure disrupts adrenal function in adult male rats. *Chemosphere*, 243, 125149.

61. Wu, K., Li, Y., Pan, P., Li, Z., Yu, Y., Huang, J., Ma, F., Tian, L., Fang, Y., Wang, Y., Lin, H., & Ge, R. S. (2020). Gestational vinclozolin exposure suppresses fetal testis development in rats. *Ecotoxicology and environmental safety*, 203, 111053.
62. Xu, T., Zhao, J., Xu, Z., Pan, R., & Yin, D. (2016). The developmental effects of pentachlorophenol on zebrafish embryos during segmentation: A systematic view. *Scientific reports*, 6(1), 25929.
63. Yang, C., Hamel, C., Vujanovic, V., & Gan, Y. (2011). Fungicide: modes of action and possible impact on nontarget microorganisms. *International Scholarly Research Notices*, 2011(1), 130289.
64. Zhai, W., Zhang, L., Cui, J., Wei, Y., Wang, P., Liu, D., & Zhou, Z. (2019). The biological activities of prothioconazole enantiomers and their toxicity assessment on aquatic organisms. *Chirality*, 31(6), 468-475.
65. Zhang, Z., Du, G., Gao, B., Hu, K., Kaziem, A. E., Li, L., He, Z., Shi, H., & Wang, M. (2019a). Stereoselective endocrine-disrupting effects of the chiral triazole fungicide prothioconazole and its chiral metabolite. *Environmental pollution* (Barking, Essex : 1987), 251, 30–36.
66. Zhang, Z., Gao, B., He, Z., Li, L., Zhang, Q., Kaziem, A. E., & Wang, M. (2019b). Stereoselective bioactivity of the chiral triazole fungicide prothioconazole and its metabolite. *Pesticide biochemistry and physiology*, 160, 112-118.
67. Ziogas, B. N., & Malandrakis, A. A. (2015). Sterol biosynthesis inhibitors: C14 demethylation (DMIs). *Fungicide Resistance in Plant Pathogens: Principles and a Guide to Practical Management*, 199-216.
68. Zoupa, M., & Machera, K. (2017). Zebrafish as an alternative vertebrate model for investigating developmental toxicity—the triadimefon example. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 817.

7. Bölüm

Mollusisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, nuratasoy@yyu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2171-3996

1. Giriş

Mollusisitler, özellikle sümüklüböcekler, yumuşakçalar ve benzeri zararlıları öldürmek amacıyla kullanılan kimyasal veya biyolojik ajanlardır. Bu kimyasallar tarımda, bahçecilikte, sulama sistemlerinde ve su yollarında zararlı organizmalara karşı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak molluskisitlerin, sadece hedef organizmalara değil, çevresel ekosistemlere ve diğer canlılara da zarar verme potansiyeli vardır. Özellikle endokrin sistem üzerinde olumsuz etkiler yaratabilen bu maddelerin sağlık üzerindeki uzun vadeli etkileri, biyolojik çeşitliliği tehdit edebilir. Yapılan araştırmalar, mollusisitlerin hormonların salınımını bozduğunu, hormon reseptörlerini bloke ettiğini ve bu mekanizmaların uzun vadeli biyolojik sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (Lu ve ark., 2020). Mollusisitlerin çeşitli kimyasal sınıfları vardır ve her birinin etki mekanizması farklıdır. Örneğin, metaldehid ve metil bromid gibi kimyasallar, sinir sistemi üzerinde etkili olarak yumuşakçaların ölümüne neden olurken, fosfin gibi kimyasallar oksidatif stres yaratır ve hücre yapısında bozulmalara yol açar (Ventura ve ark., 2024; Shukla ve ark., 2024). Örneğin, bazı molluskisitler, östrojen reseptörlerine bağlanarak sucul canlıların üreme sistemlerini bozabilir. Bu etkiler, özellikle balıklarda cinsiyet değişimi, üreme bozuklukları ve yavru gelişiminde anormallikler gibi sonuçlar doğurabilir (Chauhan ve Singh, 2016).

Endokrin bozucular; endokrin sistem fonksiyonlarını etkileyerek organizmada ve organizmanın nesillerinde olumsuz sağlık etkileri oluşturan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır (Andreas ve ark., 2011; Solecki, ve ark., 2016). Bu kimyasallar genellikle üç gruba ayrılır: doğal testosteronu taklit eden veya bloke eden androjenik bileşikler (EDsA); tiroid bezi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olan tiroid bileşikler (EDsT); ve doğal östrojeni taklit eden veya bloke eden östrojen bileşikler (EDsE) (Álvarez-Muñoz ve ark., 2018). Bunlar yalnızca insan sağlığını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda su

ekosistemlerinin ve yaban hayatının bozulmasına da neden olur (Aris ve ark., 2020; Bilal ve ark., 2022). EDC'lere maruz kalmanın olası sonuçları arasında kötü huylu tümörler, üreme anormallikleri ve gelişimsel anormallikler bulunur ancak bunlarla sınırlı değildir (Wang ve ark., 2018). Aynı zamanda, bazı EDC'lerin insülini olumsuz etkileyebileceğini ve bu nedenle tip 2 diyabet riskini artırabileceğini öne süren güncel çalışmalar da vardır (Yılmaz ve ark., 2020).

Bu bölümde, mollusisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, bu etkilerin biyolojik mekanizmaları ve insan sağlığına olan potansiyel zararları ele alınmıştır. Ayrıca, endokrin bozucu özelliklere sahip mollusisitlerin uzun süreli maruziyetle birlikte nasıl zararlı etkiler gösterebileceği üzerinde durulmuştur.

2. Molluskisitler

Molluskisitler, kimyasal yapıları ve etki mekanizmalarına göre çeşitli sınıflara ayrılabilir:

2.1. Kimyasal Molluskisitler

2.1.1. Metaldehid: En yaygın kullanılan kimyasal molluskisitlerden biridir. Sinir sistemi üzerinde toksik etkiler gösterir. Sümüklü böcekler, metaldehid maruz kaldıklarında merkezi sinir sisteminde uyarıların iletiminde zorluk yaşar, bu da motor hareketlerin kaybına ve sonunda ölüme yol açar (Duncan, 1980; Macar ve ark., 2023).

2.1.2. Methiokarb: Karbamat sınıfından bir molluskisit olup, asetilkolinesteraz inhibisyonu ile sinir iletimini engeller. Methiokarb, özellikle sinir sistemi üzerinde zararlıdır ve sümüklü böceklerin motor becerilerini kaybetmelerine yol açar (Parsons ve ark., 2005).

2.1.3. Fosfamidler: Bu kimyasal maddeler de sinir sistemi üzerinde etkili olup, genellikle sucul ortamda kullanılır. Fosfamidler, böceklerin ve sümüklü böceklerin sinir sistemini felç eder ve ölümüne yol açar (Metcalf ve ark., 2004).

2.1.4. Çinko sülfat: Çinko sülfat, bakır sülfat gibi sucul mollusklara karşı etkili bir diğer inorganik mollusisit türüdür. Çinko sülfat, çinko iyonları salarak yumuşakçaların solunum sistemini engeller. Ayrıca, suyun kimyasal yapısını değiştirerek bu ortamda yaşayan diğer canlılar üzerinde de etkiler yaratabilir (Gonsioroski ve ark., 2020).

2.1.5. Demir Fosfat: Demir fosfat, çevre dostu bir alternatif olarak önerilse de, bu molluskisitlerin de endokrin sistem üzerinde potansiyel bozucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, demir fosfatın gonadal hormonlar üzerinde değişikliklere yol açabileceğini ve bu değişikliklerin üreme sağlığını bozabileceğini ileri sürmektedir (Edwards ve ark., 2009; Omran ve Salama, 2016).

2.1.6. Demir Sülfat: Demir sülfat, özellikle sulama sistemlerinde yaygın olarak kullanılan bir mollusisit türüdür. Su yollarındaki yumuşakçaları kontrol etmek için kullanılır. Demir sülfat, yumuşakçaların vücutlarında oksidatif stres ve beslenme bozuklukları oluşturarak onları öldürür. Aynı zamanda, bu kimyasal suyun pH seviyesini değiştirerek çevresel bozulmalara yol açabilir (Kelley, 2019).

2.1.7. Bakır Sülfat: Bakır sülfat, sucul ortamlarda yaygın olarak kullanılan bir inorganik mollusisit türüdür. Su yollarındaki mollusklara karşı oldukça etkilidir. Bunun yanı sıra, akvaryumlar ve göletler gibi kapalı su ekosistemlerinde de kullanılır. Bakır iyonları, mollusklarda hücresel düzeyde toksik etkiler oluşturur. Bu iyonlar, yumuşakçaların metabolizmasını bozarak oksidatif strese neden olur ve nihayetinde mollusların ölümüne yol açar (Buikema ve Benfield, 1979).

2.2. Organik Mollusisit Türleri

Organik mollusisitler çeşitli bitkilerden veya biyolojik bileşiklerden türetilir. Aşağıda, yaygın olarak kullanılan bazı organik mollusisit türleri sıralanmıştır:

2.2.1. Azadirachtin (Neem Yağı): Azadirachtin, neem ağacından (Azadirachta indica) elde edilen bir bileşiktir ve böcekler ile bazı yumuşakçalar üzerinde etkili olan doğal bir mollusisit olarak kullanılır. Azadirachtin, sindirim sistemini etkileyerek yumuşakçaların besin alımını durdurur ve büyümelerini engeller. Azadirachtin'in etkisi, düşük dozlarda bile uzun süreli olabilmektedir (Sifi, 2021). Ayrıca, çevreye zarar verme olasılığı oldukça düşüktür. Azadirachtin, hedef organizmanın hormon sistemini etkileyerek, büyüme ve üreme yeteneklerini engeller. Yumuşakçaların sindirim sistemini bozarak besin alımlarını keser.

2.2.2. Diatomaceous Earth (Diatomit): Diatomaceous Earth (Diatomit), organik mollusisitler arasında yer alır ve mikroskobik düzeyde keskin kenarlara sahip parçacıklara sahiptir. Bu yapılar, yumuşakçaların dış kabuklarına zarar verir ve su kaybına yol açarak organizmaların ölümüne neden olur. Diatomit, doğal bir bileşik olduğundan çevre dostudur ve biyolojik olarak bozunabilir. Diatomit, yumuşakçaların dış kabuklarına zarar vererek su kaybını artırır. Bu, onların dehidrasyonuna yol açar ve ölümüne neden olur (Santos ve ark., (2022).

2.2.3. Pyrethrins: Pyrethrins, pirelerin çiçeklerinden elde edilen doğal bileşiklerdir. Pyrethrinler, böcekler ve bazı yumuşakçalar üzerinde etkili olan toksik bileşiklerdir (Mercan, 2007; Mercan Yücel, 2020). Bu bileşikler, sinir sistemini etkileyerek yumuşakçaların ölümüne yol açar. Pyrethrinler, çevre dostu olarak kabul edilir ve organik tarımda yaygın olarak kullanılır. Pyrethrinler, yumuşakçaların sinir sistemine etki eder, sinir iletisini engeller ve kas felcine yol açar. Sonuç olarak, hedef organizmalar hızla ölür (Ranatunga ve ark., 2023).

3. Mollusisitlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Molluskisitlerin endokrin sistem üzerinde yarattığı etkiler, hormon dengesizlikleri ve endokrin bozukluklarla ilgilidir. Endokrin sistem, vücutta

çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyen ve yöneten karmaşık bir mekanizma olup, hormon üretimini, salınımını ve iletimini kontrol eder. Endokrin sistemin düzgün çalışması, organizmanın sağlığı için kritiktir. Mollusisitlerin bazıları, özellikle sentetik kimyasal bileşenler, endokrin sistem üzerinde çeşitli bozulmalara yol açabilir. Endokrin disruptörleri (EDC'ler) olarak bilinen kimyasallar, hormonların normal işleyişini bozar ve vücutta biyolojik dengesizliklere yol açar. Birçok mollusisit, bu tür özellikler gösterebilir ve bu durum insan sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir (Combarnous ve ark., 2017)

Mollusisitler, vücutta çeşitli hormon seviyelerini etkileyebilir. Özellikle üreme hormonları, tiroid hormonları ve metabolizma üzerinde ciddi değişikliklere yol açabilirler. Bu etkiler, hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde uzun vadeli sağlık sorunlarına neden olabilir. Endokrin bozucu maddeler, özellikle hormonla ilişkili kanserler (meme kanseri, prostat kanseri, testis kanseri gibi) için risk faktörü oluşturabilir. Östrojenik etkiye sahip maddeler, hormon reseptörlerine bağlanarak kanser hücrelerinin büyümesini teşvik edebilir. Mollusisitler, erkek ve dişi üreme hormonlarını etkileyebilir. Çoğu kimyasal mollusisit, özellikle sentetik bileşenler, erkeklerde testosteron seviyelerini azaltabilir ve dişilerde ise estrogen düzeylerini etkileyebilir. Bu durum, üreme sağlığını bozabilir. Erkeklerde sperm üretimi azalmış, dişi organizmalarda ise fertilite sorunları yaşanmış olabilir (Senthilkumaran, 2015). Testosteron gibi androjenik hormonlar, erkek üreme sisteminin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Mollusisitler, testosteron seviyelerini azaltarak erkeklerin üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Testosteronun düşmesi, sperm üretiminin azalmasına ve üreme yeteneğinin bozulmasına neden olabilir. Mollusisitlerin, erkeklerde cinsel gelişim bozukluklarına yol açması, özellikle bu hormonlara benzer yapıları nedeniyle daha fazla risk oluşturmaktadır (Senthilkumaran, 2015).

Mollusisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, organizmaların üreme kapasitelerini doğrudan etkileyebilir. Hormon bozucu kimyasallar, özellikle cinsiyet belirleme ve üreme döngülerinde sorunlar yaratabilir. Bazı molluskasitler, moluskların hermafroditizm göstermesine veya cinsiyet değiştirmelerine yol açabilir. Bu durum, sucul ekosistemlerde cinsiyet dengesini bozarak üreme işlevlerini olumsuz yönde etkileyebilir. Harayashiki ve ark., (2020), hormon bozucu kimyasalların, moluskların üreme döngülerini bozduğunu ve bu etkilerin organizmaların üreme kapasitelerini azalttığını ortaya koymuştur. Harayashiki ve ark., (2020) çalışmasında, özellikle hormon bozucu kimyasalların, moluskların üreme organlarını etkileyerek, yumurtlama ve dölleme oranlarında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu kimyasallar, moluskların büyüme süreçlerini de engelleyebilir. Büyüme hızı yavaşlayan veya anormal şekilde büyüyen molusklar, ekosistemlerde besin zincirinin bozulmasına yol açabilir.

Mollusisitlere maruz kalan bireylerde, üreme sağlığı problemleri, erken puberte, düşük doğurganlık oranları ve düşük sperm sayısı gibi sorunlar görülebilir. Bu etkiler, özellikle kadınlarda ve erkeklerde üreme sistemi üzerinde kalıcı hasarlara yol açabilir. Tiroid hormonu, metabolizma hızını düzenleyen ve büyüme ile gelişmeyi kontrol eden önemli bir hormondur. Molluskisitlerin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri, hormon üretimini baskılayabilir, böylece vücutta büyüme geriliği, kilo kaybı ve metabolik bozukluklar gibi problemlere yol açabilir. Özellikle sulara salınan molluskisitler, sucul canlılarda tiroid hormonu seviyelerinin düşmesine neden olabilir (Leemans ve ark., 2019).

Mollusisidler endokrin sistem üzerindeki etkilerinin aromataz enzimi yoluyla ya da hormonların üretimini inhibe ederek göstermektedirler. Aromataz enzimi, testosteronun östrojene dönüşümünü sağlayan bir enzimi inhibe eden bazı kimyasal maddeler, cinsiyet hormonlarının dengesini bozabilir. Bu durum,

özellikle erkeklerde cinsel gelişim bozukluklarına yol açabilir. Aromataz enziminin inhibe olması, östrojen düzeylerinin artmasına ve testosteron düzeylerinin düşmesine neden olabilir, bu da üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açar (Colborn et al., 1993).

Bazı mollusisitler, hormon üretimini inhibe ederek, organizmaların gelişim süreçlerini bozabilir. Hormon üretimi, hipotalamus ve hipofiz bezi gibi organlar tarafından yönetilir. Mollusisitler, bu bezlerin işlevlerini bozarak, organizmanın büyüme, üreme ve metabolizma süreçlerinde aksamalara yol açabilir. Bakır sülfat gibi metal bazlı mollusisitlerin, moluskların endokrin sistemine zarar vererek hormon üretiminde bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, moluskların üreme organlarının işlevselliğini bozarak, cinsiyet belirleme ve üreme sisteminde sorunlara yol açabilir (Porte ve ark., 2006).

Organik mollusisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan araştırmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Endokrin sistem, organizmanın hormonları aracılığıyla fizyolojik süreçleri düzenleyen bir sistemdir. Hormonlar, organizmaların büyümesini, üremesini ve metabolizmasını kontrol eder. Organik mollusisitlerin, özellikle hormon düzeylerini etkileyerek endokrin sistemi bozma potansiyeli bulunmaktadır (Duncan, 1979; Nair ve Sujatha, 2012).

3.1. Metaldehitin endokrin sistem üzerindeki etkileri: Metaldehidin, bazı endokrin bozucu kimyasallarda olduğu gibi, androjenik hormonlar (testosteron gibi) üzerinde etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar, metaldehidin organizmalarda testosteron, estradiol ve progesteron gibi hormonların seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği ve üreme sistemini bozarak üreme yeteneğini etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Duncan, 1979). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, metaldehidin sperm üretimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği ve dolayısıyla üreme sağlığını

bozabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu tür kimyasal maddelerin, üreme sisteminin gelişimini de etkileyebileceği ve doğurganlık oranlarını azaltabileceği bildirilmektedir (Li ve ark., 2008).

Metaldehid, aynı zamanda ekosistemler üzerindeki geniş etkisi nedeniyle de ekotoksikolojik araştırmalara konu olmuştur. Özellikle sucul ekosistemlerde, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, bu maddelerin su kalitesine olumsuz etkilerde bulunabileceği ve su organizmalarına zarar verebileceği bildirilmiştir (Kay ve Grayson, 2014). Metaldehidin, organizmalarda hormon salınımını engelleyebileceği veya değiştirebileceği öne sürülmüştür. Özellikle, organizmaların strese yanıt olarak salgıladığı stres hormonları (örneğin kortizol) ve büyüme hormonları üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu durum, organizmanın büyüme ve gelişim süreçlerinde aksamalara yol açabilir. Kay ve Grayson, (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, metaldehidin sucul organizmalar üzerinde stres oluşturduğu ve bu stresin, özellikle büyüme hormonlarını etkileyerek gelişim süreçlerinde bozulmalara yol açabileceği bulunmuştur.

Metaldehidin tiroid bezi ve tiroid hormonları üzerindeki etkileri üzerine sınırlı sayıda araştırma bulunsun da, bazı araştırmalar metaldehidin tiroid hormonları düzeylerini etkileyebileceğini öne sürmüştür. Tiroid hormonları, organizmaların metabolizması, büyümesi ve gelişiminde önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyonlarındaki bozulmalar, özellikle gelişen organizmalar için ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Kay ve Grayson, 2014).

3.2. Bakır Sülfatın endokrin sistem üzerindeki etkileri: Bakır sülfat gibi inorganik mollusisitlerdeki bakır bileşenleri, tiroit hormonları üretimini etkileyebilir. Bakır, tiroit hormonlarının sentezi ve salınımında rol oynayan önemli bir mineraldir, ancak yüksek konsantrasyonlarda bu mineral tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Çeşitli çalışmalar, yüksek bakır seviyelerinin, tiroid bezi hücrelerinde T4 ve T3 üretimini engelleyerek

hipotiroidizme yol açabileceğini göstermektedir (Nugegoda ve Kibria, 2017). Bu, sucul canlılarda metabolik bozukluklara ve büyüme geriliğine yol açabilir.

İnorganik mollusisitlerin, özellikle cinsiyet hormonları üzerinde de etkileri olduğu gösterilmiştir. Bakır sülfat ve arsenik türevleri gibi inorganik bileşiklerin, erkek ve dişi üreme hormonlarının salınımını bozduğu ve bunun da üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği bildirilmiştir. Örneğin, bakırın, erkeklerde testosteron üretimini azalttığı ve kadınlarda östrojen dengesini bozarak yumurtlama süreçlerini etkileyebileceği belirlenmiştir. Bu tür hormon dengesizlikleri, fertilitiyi etkileyebilir ve üreme bozukluklarına yol açabilir (Sengupta, 2013).

3.3. Fosfamidlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri: Fosfamidler, organofosfatlar gibi, fosfor atomuna bağlı çeşitli gruplara sahip bileşiklerdir. Bu kimyasal maddeler, fosforik asit türevleri olup, zararlı organizmaların sinir sistemini hedef alarak etkili olurlar. Fosfamidlerin yapıları genellikle bir fosfor atomu etrafında toplanmış üç organik grup ve bir amide bağlı grup içerir. Bu kimyasal yapıları sayesinde fosfamidler, sinir iletimini engelleyerek zararlıları öldürür. Ancak, bu bileşiklerin insanlar ve diğer canlılar üzerindeki toksik etkileri, özellikle endokrin sistemdeki bozulmalarla ilişkilendirilmiştir (Yang ve ark., 2010).

Fosfamidler, özellikle hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini etkileyebilir. Bu etki, hormonların salınımını engelleyerek üreme ve metabolik bozukluklara yol açabilir. Fosfamidler, hormonların salınımını düzenleyen enzimlerin aktivitesini değiştirerek, endokrin fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Bu bozukluklar, büyüme, gelişim, üreme ve metabolizma gibi temel fizyolojik işlevleri etkileyebilir (Street ve ark., 2018). Fosfamidler, tiroid hormonlarının üretimini ve aktivitesini bozabilir. Tiroid bezinin sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi için belirli bir hormon dengesine ihtiyaç vardır. Fosfamidlerin tiroid fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri, hormon dengesizliklerine ve

metabolizma hızında değişikliklere yol açabilir. Bazı çalışmalarda fosfamidlerin tiroid hormonları üretiminde azalmaya yol açtığı ve bunun da vücutta metabolizma hızının yavaşlamasına neden olduğu gözlemlenmiştir (Zhou ve ark., 2019).

Fosfamidlerin cinsiyet hormonları üzerindeki etkileri, özellikle üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Fosfamidler, özellikle erkeklerde testosteron seviyelerini düşürebilirken, kadınlarda östrojen ve progesteron düzeylerinde dengesizliklere yol açabilir. Çeşitli hayvan çalışmaları, fosfamidlerin üreme sağlığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. Fosfamidlerin, erkeklerde sperm sayısını ve hareketliliğini azalttığı, kadınlarda ise regl döngüsünde bozulmalar yarattığı rapor edilmiştir (Street ve ark., 2018).

3.4. Çinko Sülfatın endokrin sistem üzerindeki etkileri: Çinko sülfat, çevresel düzeyde de endokrin bozucu etkiler gösterebilir. Çinko, hormon reseptörlerine bağlanarak, vücutta hormon sinyal iletimini değiştirebilir. Bu etki, çinko sülfatın endokrin bozucu kimyasallar (EDC) sınıfına dahil edilmesini sağlayabilir. Endokrin bozucu kimyasallar, vücuttaki hormon işlevlerini engelleyerek çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Çinko sülfatın bu tür bir etkiye yol açıp açmadığı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ancak, yüksek çinko seviyelerinin, vücutta hormon üretimi ve salınımı üzerindeki bozuklukları daha da derinleştirebileceği düşünülmektedir (Coster, 2012).

Çinko, metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çinko sülfat, insülin salınımını ve glukoz metabolizmasını etkileyebilir. Yapılan çalışmalar, aşırı çinko alımının insülin direncine yol açabileceğini ve bu durumun metabolik bozukluklara, obeziteye ve diyabet gibi hastalıklara yol açabileceğini öne sürmektedir (Wang ve ark., 2019).

Çinko sülfatın aşırı maruziyeti, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin işleyişini bozarak hormon dengesizliklerine yol açabilir. Bu durum, özellikle

üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir ve doğurganlık sorunlarına yol açabilir (Bouabdallah ve ark., 2022).

3.5. Metiokarbın endokrin sistem üzerindeki etkileri: Metiokarb, çevresel koşullara bağlı olarak sucul ekosistemlerde hızla bozunabilir, fakat yine de çevrede uzun süre kalabilen bazı toksik maddeler bırakabilir. Bu nedenle, methiokarb kullanımı sırasında, özellikle endokrin sistem üzerinde yaratabileceği etkiler, yalnızca hedef organizmalar üzerinde değil, aynı zamanda ekosistemlerin genel sağlığı üzerinde de olumsuz sonuçlar doğurabilir (Kelley et al., 2019).

Metiokarb gibi karbamatlar, asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak sinir sistemini felç eder. Bunun yanı sıra, bazı çalışmalarda methiokarbın tiroid hormonu seviyelerini etkileyebileceği, vücutta tiroid hormonunun düzgün üretimini engelleyebileceği ve metabolizmayı bozabileceği bulunmuştur (Matthiessen et al., 2004). Yapılan çalışmalarda, metiokarb bazı hayvanlarda ve sucul organizmalarda tiroid ve adrenal hormon düzeylerini değiştirmiştir (Kıtamura ve ark., 2005; Kelley et al., 2019). Tiroit hormonları, tiroid bezi tarafından üretilen ve vücutta birçok önemli biyolojik fonksiyonu düzenleyen hormonlardır. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) olarak bilinen tiroit hormonları, metabolizmanın hızını, büyümeyi, gelişimi ve enerji dengesini kontrol eder. Tiroid hormonları, özellikle hücre metabolizmasını hızlandırarak vücudun enerji tüketimini artırır ve buna bağlı olarak vücut ısısını düzenler. Ayrıca, tiroit hormonları merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli etkiler yapar. Tiroit hormonları, genellikle T4 formunda salgılanır ve bu form periferik dokularda T3'e dönüşür. T3, metabolizmayı düzenlemede daha aktif olan hormon formudur ve vücudun temel işlevlerini sürdürebilmesi için gereklidir (Pearce, 2024). Metiokarbın tiroit hormonları üretimindeki bozulmalar, hipotiroidizme yol açabilir. Hipotiroidizm, tiroid bezinin yeterli miktarda T3 ve T4 üretmemesi durumu olarak tanımlanır ve

vücutta metabolizmanın yavaşlamasına neden olur. Hipotiroidizm, kilo artışı, depresyon, yorgunluk, kabızlık gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Metiokarbın bu etkisi, özellikle sucul canlılar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bu tür bozulmalar, metabolik süreçlerde ciddi aksamalara yol açabilir (Khan ve Law, 2005). Metiokarbın diğer bir olası etkisi de, tiroid bezinin aşırı tiroit hormonu üretmesine neden olabilmesidir. Hipertiroidizm, tiroid bezinin aşırı aktif olduğu bir durumdur ve vücutta metabolizmanın hızlanmasına yol açar. Hipertiroidizm, kalp hızında artış, aşırı sıcaklık duyarlılığı, kilo kaybı ve sinirlilik gibi semptomlara neden olabilir. Çalışmalar, metiokarbın, sucul organizmaların tiroid fonksiyonlarını bozarak, bu tür aşırı üretimlere yol açabileceğini göstermektedir (Kitamura ve ark., 2006). Tiroid hormonlarının düzensizliği, hem erkek hem de dişi organizmalarda üreme yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir (Sikka ve Gurbuz, 2006). Ayrıca, metiokarbın, vücutta adrenal bezlerin salgıladığı stres hormonları olan kortizol seviyelerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

3.6. Azadirachtinin endokrin sistem üzerindeki etkileri: Azadirachtin, yumuşakçaların endokrin sistemini etkileyebilir. Azadirachtin, hormonları taklit edebilir ve böceklerin gelişiminde rol oynayan ecdysteroidler gibi hormonların dengesini bozabilir. Ecdysteroidler, yumuşakçaların vücut büyümesini ve metamorfoz süreçlerini düzenler. Azadirachtin'in, bu hormonları etkileyerek organizmanın büyümesini engellediği ve gelişimsel süreçleri bozduğu gözlemlenmiştir (Sieber, ve Rembold, 1983). Bu etki, özellikle azadirachtin'in yüksek dozlarda kullanıldığında belirginleşir.

3.7. Pyrethrinlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri: Pyrethrinler, sinir sistemini etkileyerek kas felcine yol açar, ancak aynı zamanda hormonal dengeyi bozma potansiyeline de sahiptir. Pyrethrinlerin, özellikle sinir hücreleri üzerindeki etkilerinin, yumuşakçaların metabolik süreçlerini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak, pyrethrinlerin doğrudan endokrin sistem üzerindeki

etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Wang ve ark.; Pitzerve ark., 2021).

3.8. Diatomaceous Earthin endokrin sistem üzerindeki etkileri:

Diatomaceous earth, doğrudan endokrin sistem üzerinde etkili olmamakla birlikte, su kaybına yol açarak organizmanın genel fizyolojik dengesini bozabilir. Yumuşakçaların dehidrasyonu, metabolik süreçlerin aksamasına neden olabilir. Bununla birlikte, diatomit kullanımı sırasında endokrin sistemi etkileyen belirgin bir etki gözlemlenmemiştir (Mnif ve ark., 2011).

3.9. Fosfinin endokrin sistem üzerindeki etkileri: Fosfin, gaz formunda olan bir kimyasaldır ve depolama alanlarında kullanılır. Ayrıca, bazı su ekosistemlerinde mollusit olarak etkili olabilir. Fosfin, yumuşakçaların oksidatif stresini artırır, solunum sistemlerini bozar ve ölümle sonuçlanır (Kocak ve ark., 2015).

Fosfinin vücutta hormon salınımını değiştirme potansiyeli, bu bileşiğin endokrin bozucu kimyasallar kategorisine dahil edilebileceğini göstermektedir. Endokrin bozucu kimyasallar, vücutta hormon sinyal yollarını bozarak çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Fosfinin endokrin sistem üzerindeki etkilerinin, hormon reseptörlerine bağlanma yoluyla veya hormon üretimini inhibe etme yoluyla olabileceği ve bunun metabolik, üreme ve tiroid fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri daha da derinleştirebileceği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2024).

Fosfin, vücutta oksidatif strese yol açabilen bir bileşiktir. Oksidatif stres, hücrelerin serbest radikallere karşı savunmasız hale gelmesine ve hücre yapılarının hasar görmesine yol açar. Bu süreç, endokrin bezlerinin işlevlerini bozabilir ve hormon üretimini etkileyebilir. Fosfinin oksidatif stres yoluyla endokrin bezleri, özellikle tiroid bezi ve gonadlar üzerindeki etkilerini değiştirebileceği ve buna bağlı olarak hormon salınımını bozulabileceği öne sürülmektedir. Fosfinin, tiroid bezindeki hücrelerdeki serbest radikal üretimini

artırarak tiroid hormonlarının üretimini engelleyebileceği veya bozulmasına yol açabileceği düşünülmektedir (Sharma, ve ark., 2020). Fosfinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerine yönelik yapılan bazı çalışmalar, bu bileşiğin tiroid hormonları üzerinde doğrudan etkiler yapabileceğini göstermektedir. Fosfinin, tiroid bezinde iyot alımını engelleyebileceği ve dolayısıyla T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) hormonlarının üretimini azaltabileceği öne sürülmektedir. Bu mekanizma, fosfinin hipotiroidizme yol açabilmesi olasılığını doğurur (Boas ve ark., 2006).

Fosfinin, gonadlar üzerindeki etkileri de endokrin sistemle ilgili önemli bir konudur. Fosfin, erkeklerde ve kadınlarda cinsiyet hormonları üzerindeki üretim ve salınım süreçlerini etkileyebilir. Yapılan çalışmalar, fosfinin testosteron üretimini azaltabileceğini ve kadınlarda ise östrojen seviyelerini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Fosfinin, erkeklerde sperm üretimi üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, kadınlarda adet döngüsünü ve doğurganlık fonksiyonlarını da bozabileceği bildirilmiştir. Fosfinin üreme sağlığı üzerindeki bu etkileri, çevresel maruziyetin cinsiyet hormonu salınımını ne şekilde değiştirdiği üzerine daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini gösterir (Lu ve ark., 2020).

Fosfinin insülin salınımı ve metabolizma üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Fosfin, pankreasın beta hücrelerine zarar verebilir ve bu da insülin salınımını etkileyebilir. Fosfinin yüksek dozda alımının, insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozulmalara yol açabileceği öne sürülmektedir. Bu tür etkiler, fosfinin aşırı alımının metabolik bozukluklar, obezite ve diyabet gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Shukla ve ark., 2024).

4. Sonuç

Mollusitlerin sucul ekosistemlerdeki etkileri yalnızca molusklarla sınırlı kalmayıp, bu kimyasalların kullanımı geniş çaplı ekosistemsel sorunlara yol açabilir. Endokrin bozucu etkiler, hormonları taklit etme ve engelleme yoluyla

sucul organizmaların üreme, büyüme ve gelişim süreçlerini etkileyebilir. Bu durum, hem hedef organizmaların sağlığını hem de ekosistemlerin dengesini tehdit eder. Mollusitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, bu kimyasalların sağlık üzerindeki zararlı etkilerini gözler önüne sermektedir. Çalışmalar, bu kimyasalların hormon üretimini bozma, hormon seviyelerini değiştirme ve endokrin sistemde çeşitli bozulmalara yol açma potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, mollusitlerin çevreye salınımı ve tarımda kullanımı konusunda sıkı düzenlemelerin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Gelecekte, mollusitlerin biyolojik etkileri daha kapsamlı bir şekilde araştırılmalı ve bu kimyasalların insan sağlığı üzerindeki potansiyel tehlikeleri daha iyi anlaşılmalıdır. Ayrıca, daha güvenli ve çevre dostu alternatif mollusitlerin geliştirilmesi, sağlık ve çevre üzerindeki riskleri azaltmada etkili olabilir. Endokrin sistemin korunması, sağlıklı bir toplum ve ekosistem için kritik öneme sahiptir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, mollusitlerin çevresel etkilerini daha iyi anlamamıza ve daha etkili koruma stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Jacobs, S., Serra-Compte, A., Cáceres, N., Sioen, I., Verbeke, W., Barbosa, V., Ferrari, F., Fernández-Tejedor, M., Cunha, S., Granby, K., Robbens, J., Kotterman, M., Marques, A., & Barceló, D. (2018). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. *Environment International*, 119, 570-581.
2. Andreas Kortenkamp, O. M., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., & Rosivatz, E. (2011). State Of The Art Assessment Of Endocrine Disrupters Final Report.
3. Aris, A. Z., Mohd Hir, Z. A., & Razak, M. R. (2020). Metal-organic frameworks (MOFs) for the adsorptive removal of selected endocrine disrupting compounds (EDCs) from aqueous solution: A review. *Applied Materials Today*, 21, 100796.
4. Bilal, M., Rizwan, K., Adeel, M., Barceló, D., Awad, Y. A., & Iqbal, H. M. (2022). Robust strategies to eliminate endocrine disruptive estrogens in water resources. *Environmental Pollution*, 306, 119373.
5. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebak, N. E., & Main, K. M. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *European journal of endocrinology*, 154(5), 599-611.
6. Bouabdallah, N., Mallem, L., Abdennour, C., Chouabia, A., & Tektak, M. (2022). Toxic impacts of a mixture of three pesticides on the reproduction and oxidative stress in male rats. *Journal of animal behaviour and biometeorology*, 10(1), 2204-2204.
7. Buikema, A. L., & Benfield, E. F. (1979). Effects of pollution on freshwater invertebrates. *Journal (Water Pollution Control Federation)*, 1708-1717.

8. Chauhan, S., & Singh, A. (2016). Toxicological investigation and anti-reproductive effect of phyto-molluscicide against harmful aquatic snail. *European Journal of Biological Research*, 6(4).
9. Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 378-384.
10. Combarous, Y. (2017). Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides. *Comptes Rendus. Biologies*, 340(9-10), 406-409.
11. Coster, S. D. (2012). Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 713696.
12. Duncan, J. (1979). The toxicology of molluscicides. The organotins. *Pharmacology & Therapeutics*, 10(2), 407-429.
13. Duncan, J. (1980). The toxicology of molluscicides—Trifenmorph. *Pharmacology & Therapeutics*, 14(1), 67-88.
14. Edwards, C. A., Arancon, N. Q., Vasko-Bennett, M., Little, B., & Askar, A. (2009). The relative toxicity of metaldehyde and iron phosphate-based molluscicides to earthworms. *Crop Protection*, 28(4), 289-294.
15. Gonsioroski, A., Mourikes, V. E., & Flaws, J. A. (2020). Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1929.
16. Harayashiki, C. A. Y., Márquez, F., Cariou, E., & Castro, Í. B. (2020). Mollusk shell alterations resulting from coastal contamination and other environmental factors. *Environmental Pollution*, 265, 114881.
17. Hargreaves, T. (2016). Poisons and poisonings: death by stealth. Royal Society of Chemistry.

18. Kay, P., & Grayson, R. (2014). Using water industry data to assess the metaldehyde pollution problem. *Water and Environment Journal*, 28(3), 410-417.
19. Kelley, M. L. (2019). Environmental Endocrine Disruptors and Their Impact on Human and Ecosystem Health. *Journal of Environmental Toxicology*, 34(7), 1532-1545.
20. Khan, M. Z., & Law, F. C. (2005). Adverse effects of pesticides and related chemicals on enzyme and hormone systems of fish, amphibians and reptiles: a review. *Proceedings of the Pakistan academy of sciences*, 42(4), 315-323.
21. Kitamura, S., Sugihara, K., & Fujimoto, N. (2006). Endocrine disruption by organophosphate and carbamate pesticides. In *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* (pp. 481-494). Academic Press.
22. Kocak, E., Schlipalius, D., Kaur, R., Tuck, A., Ebert, P., Collins, P., & Yilmaz, A. (2015). Determining phosphine resistance in rust red flour beetle, *Tribolium castaneum* (Herbst.) (Coleoptera: Tenebrionidae) populations from Turkey. *Turkish Journal of Entomology*, 39, 129-136.
23. Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A., & Tiwari, R. (2020). Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health*, 8, 553850.
24. Leemans, M., Couderq, S., Demeneix, B., & Fini, J. (2019). Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 468622.
25. Lu, Y., Wang, Z., Wang, W., & Pan, Y. (2020). Effects of sublethal fumigation with phosphine on the reproductive capacity of *Liposcelis*

- entomophila (End.) (Psocoptera: Liposcelididae). *International Journal of Pest Management*, 66(1), 75-81.
26. Macar, O., Kalefetoğlu Macar, T., Çavuşoğlu, K., Yalçın, E., & Acar, A. (2023). Assessing the combined toxic effects of metaldehyde mollucide. *Scientific Reports*, 13(1), 1-9.
27. Manomet Center for Conservation Sciences. The Massachusetts Environmental Trust and The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, Final Report. September.
28. Matthiessen, P. (2004). Environmental Endocrine Disruptors and Their Impact on Aquatic Ecosystems: A Review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(2), 432-441.
29. Mercan, U. (2007). Bioallethrinlerin sağlık üzerine olumsuz etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2), 73-78.
30. Mercan Yücel, U. (2020). Investigation of in Vitro Cytotoxic Effects of Flumethrin by Using Brine Shrimp Lethality Assay. *Advances in Pharmacology and Clinical Trials*, 5(1): 000174.
31. Metcalfe, C., Miao, X. S., Hua, W., Letcher, R., & Servos, M. (2004). Pharmaceuticals in the Canadian environment. In *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks* (pp. 67-90). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
32. Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265-2303.
33. Nugegoda, D., & Kibria, G. (2017). Effects of environmental chemicals on fish thyroid function: Implications for fisheries and aquaculture in Australia. *General and Comparative Endocrinology*, 244, 40-53.

34. Omran, N. E., & Salama, W. M. (2016). The endocrine disruptor effect of the herbicides atrazine and glyphosate on *Biomphalaria alexandrina* snails. *Toxicology and Industrial Health*, 32(4), 656-665.
35. Parsons, K. C., Schmidt, S. R., Tarbill, G., & Tucker, K. R. (2005). Sublethal Effects of Exposure to Cholinesterase-inhibiting Pesticides: Humans and Vertebrate Wildlife. *Manomet Center for Conservation Sciences. The Massachusetts Environmental Trust and The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, Final Report. September.*
36. Pearce EN. Endocrine Disruptors and Thyroid Health. *Endocrine Practice* (2024) Feb;30(2):172-176.
37. Pitzer, E. M., Williams, M. T., & Vorhees, C. V. (2021). Effects of pyrethroids on brain development and behavior: Deltamethrin. *Neurotoxicology and Teratology*, 87, 106983.
38. Porte C, Janer G, Lorusso LC, Ortiz-Zarragoitia M, Cajaraville MP, Fossi MC, Canesi L. (2006). Endocrine disruptors in marine organisms: approaches and perspectives. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 143(3), 303-315.
39. Ranatunga, M., Kellar, C., & Pettigrove, V. (2023). Toxicological impacts of synthetic pyrethroids on non-target aquatic organisms: A review. *Environmental Advances*, 12, 100388.
40. Rosol, T. J., Brändli-Baiocco, A., Hoenerhoff, M. J., & Vahle, J. L. (2023). Endocrine System. Haschek and Rousseaux' s Handbook of Toxicologic Pathology (Fourth Edition), 517-631.
41. Santos, C. D. Q., González, L. C., & Becerra-Rozo, W. M. (2022). Possibilities of the Alternative Management of Mollusk Pests in Agricultural Crops. A Review. *Inge Cuc*, 18(1).

42. Sengupta, P. (2013). Environmental and occupational exposure of metals and their role in male reproductive functions. *Drug and Chemical Toxicology*, 36(3), 353-368.
43. Senthilkumaran, B. (2015). Pesticide- and sex steroid analogue-induced endocrine disruption differentially targets hypothalamo–hypophyseal–gonadal system during gametogenesis in teleosts – A review. *General and Comparative Endocrinology*, 219, 136-142.
44. Sharma, R. K., Singh, P., Setia, A., & Sharma, A. K. (2020). Insecticides and ovarian functions. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 61(3), 369-392.
45. Shukla, R., Lamichhane, K., Pandey, D., Gupta, C. K., & Shukla, S. (2024). Insulin in aluminum phosphide poisoning: A systematic review of the current literature. *Medicine*, 103(42), e40066.
46. Shukla, Ravi MBBSa, Lamichhane, Kiran MBBSa, Pandey, Dhriti MBBSb, Gupta, Chandan Kumar MBBSa, Shukla, Sashank MBBSb. (2024). Insulin in aluminum phosphide poisoning: A systematic review of the current literature. *Medicine* 103(42):p e40066, October 18.
47. Sikka, S. C., & Gurbuz, N. (2006). Reproductive toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. In *Toxicology of organophosphate & carbamate compounds* (pp. 447-462). Academic Press.
48. Sifi, K. (2021). Azadirachtin-Based Insecticide: Overview, Risk Assessments, and Future Directions. *Frontiers in Agronomy*, 3, 676208.
49. Solecki, R., Kortenkamp, A., Bergman, Å., Chahoud, I., Degen, G. H., Dietrich, D., ... & Boobis, A. R. (2017). Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Archives of Toxicology*, 91, 1001-1006.

50. Street, M. E., Angelini, S., Bernasconi, S., Burgio, E., Cassio, A., Catellani, C., ... & Amarri, S. (2018). Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a national Italian meeting. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1647.
51. Ventura, I., Ester, M., & Teresa, M. (2024). Impact of Endocrine Disrupting Pesticide Use on Obesity: A Systematic Review. *Biomedicines*, 12(12), 2677.
52. Wang, X., Wu, W., Zheng, W., Fang, X., Chen, L., Rink, L., ... & Wang, F. (2019). Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 110(1), 76-90.
53. Wang, X.; Wu, W.; Zheng, W.; Fang, X.; Chen, L.; Rink, L.; Min, J.; Wang, F. (2019). Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 110, 76–90.
54. Windsor, F. M., Ormerod, S. J., & Tyler, C. R. (2018). Endocrine disruption in aquatic systems: Up-scaling research to address ecological consequences. *Biological Reviews*, 93(1), 626-641.
55. Yang, G.J., Li, W., Sun, L.P., Wu, F., Yang, K., Huang, Y.X., Zhou, X.N., (2010). Molluscicidal efficacies of different formulations of niclosamide: result of metaanalysis of Chinese literature. *Parasites Vectors* 3, 84.
56. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 21, 127-147.

57. Zhang, Q., Yang, L., Wang, H., Wu, C., Cao, R., Zhao, M., Su, G., & Wang, C. (2024). A comprehensive evaluation of the endocrine-disrupting effects of emerging organophosphate esters. *Environment International*, 193, 109120.
58. Zhou, L., Chen, H., Xu, Q., Han, X., Zhao, Y., Song, X., ... & Ye, L. (2019). The effect of di-2-ethylhexyl phthalate on inflammation and lipid metabolic disorder in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 170, 391-398.

8. Bölüm

***Rodentisitlerin Endokrin
Sistem Üzerindeki Etkileri***

Prof. Dr. Nurhayat ATASOY¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, nuratasoy@yyu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2171-3996

1. Giriş

Rodentisitler, kemirgenleri kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal ve biyolojik maddelerdir. Yavaş etkili antikoagülan rodentisitlerle (AR'ler) kimyasal kontrol, zararlı kemirgen yönetiminde en yaygın kullanılan yaklaşım haline gelmiştir. Avrupa'da kullanımına izin verilen on dört rodentisitten sekizi AR'dir (Popov ve ark., 2024). Ancak, çeşitli hedef dışı türler (omurgasızlar, balıklar, sürüngenler, kuşlar ve vahşi veya evcil memeliler) de AR'lere maruz kalabilir (Elliott ve ark., 2014; Geduhn ve ark., 2014; Nakayama ve ark., 2019; Bertero ve ark., 2020; Garcês ve ark., 2023). Hedef dışı hayvanlar, AR içeren yemlerin veya su ve topraktan gelen AR kalıntılarının tüketilmesiyle (birincil maruziyet) doğrudan veya zehirli kemirgenler ve kuşlar (yırtıcı kuşlar ve diğer yırtıcı etoburlar durumunda olduğu gibi) ve omurgasızlarla beslenerek dolaylı olarak (ikincil maruziyet) maruz kalabilir (Nakayama ve ark., 2019; Popov ve ark., 2024).

Rodentisitlerin çevresel etkileri, özellikle biyoakümülyasyon ve doğaya karışma yoluyla daha da artmaktadır. Rodentisitler, ekosistemlere sızarak biyoçeşitliliği tehdit edebilir ve diğer hayvan türlerinin sağlığı üzerinde de uzun vadeli olumsuz etkiler yaratabilir. Yırtıcı hayvanlar, kemirgenleri besin olarak tükettiklerinde, bu kimyasallar vücutlarına geçebilir ve endokrin sistemde bozulmalar oluşturabilir. Bu da, hayvanların üreme sağlığını ve hormonal dengesini bozabilir (Heckmann ve ark., 2018).

Rodentisitlerin çevreye yayılması, su yollarında da toksik etkilere yol açabilir. Bromadiolon ve brometalin gibi kimyasallar, su ekosistemlerine karışarak, bu su kaynaklarını kullanan canlılarda endokrin

sistemi bozabilir (Tokur ve Aksoy, 2021). Bu kimyasallar, doğal su yollarında biyoakümülyasyona yol açabilir ve ekosistemdeki canlıların hormon düzenlerini bozarak, bu türlerin üreme başarısını olumsuz etkileyebilir. Rodentisitler, çevreye yayıldığında biyoakümülyasyon yapabilir. Bu, maddelerin toprakta, suda veya havada birikmesi anlamına gelir. Çinko fosfit gibi rodentisitler, çevrede birikerek ekosistemlerdeki biyolojik çeşitliliği tehdit edebilir (Garud ve ark., 2024). Bu maddelerin çevredeki organizmalarla etkileşimi, ekosistemlerin sağlığını bozabilir, çünkü bu maddeler hem bitkiler hem de hayvanlar tarafından tüketilebilir. Rodentisitlerin biyoakümülyasyonu, özellikle yırtıcı kuşlar ve memeliler gibi yüksek düzeyde yırtıcı hayvanları etkileyebilir. Bu hayvanlar, rodentisitlerin kimyasal kalıntılarını vücutlarında biriktirebilirler. Böylece, gıda zinciri boyunca bu toksinler yayılabilir ve ekosistemlerin sürdürülebilirliğini tehdit edebilir.

AR'lerin varlığı, bu hayvanların popülyasyonları ve korunma durumları üzerindeki AR etkisi konusunda endişe yaratmıştır. Bu nedenle, AR'ler çevre kirleticileri olarak kabul edilmekte ve bu kimyasal ajanların oluşturduğu çevresel riskler konusunda farkındalık yaratmaktadır (Popov ve ark., 2024). Kentsel, banliyö ve tarımsal bölgelerde AR kullanımının artması nedeniyle, insanlar da maruz kalabilir. İnsan zehirlenme vakaları; 1. evlerinde rodentisit preparatları kullanırken (Abdel Samie ve ark., 2013); 2. bazı profesyonel haşere kemirgen kontrolörlerinin koruyucu önlemlere uymaması nedeniyle (Calvert ve ark., 2004); 3. kasıtlı yutma sonrasında ortaya çıkmaktadır (Calvert ve ark., 2004). AR'lerle işlenmiş ayçiçeklerinden yapılan yemeklik yağı kullanan insanların toplu zehirlenmesiyle ilgili yakın zamanda yayınlanan veriler (Galstyan ve ark.,

2020), bu kimyasal maddelere maruz kalmanın başka yollarına da işaret etmektedir. Su yollarının kirlenmesi ve çiftliklerde AR'lerin yaygın kullanımı, çiftlik hayvanları/gıda hayvanlarının maruz kalma riskini oluşturur (Jacob ve Buckle, 2018). Banliyö bölgelerindeki yaban domuzları gibi bazı av hayvanlarında AR'lerin yaygınlığı (Alabau ve ark., 2020) da insan maruziyeti riskini artırır. Zehirlenme teşhisi ve gıda güvenliği tahmini sırasında biyolojik matrislerin ve gıdanın hassas analitik ölçümleri (Chen ve ark., 2023), hedef dışı hayvanların ve insanların AR'lere maruziyetinin izlenmesini sağlar. İnsanlar ayrıca trombotik bozuklukların tedavisinde uygulanması sırasında antikoagülanlardan biri olan varfarine maruz kalırlar (Zachariah ve ark., 2024).

Antikoagülan rodentisitler, kemirgenlerin kan pıhtılaşma sistemini bozar ve genellikle iç kanama yoluyla ölümlerine yol açar. Birincil antikoagülanlar arasında Kumatetralil bulunur. İkinci nesil antikoagülanlar ise daha etkili olup daha düşük dozlarla ölümcül olabilir; örneğin Brodifakum ve Bromadiolon bu tür etkiler gösterir (Valchev ve ark., 2008; Tokur ve Aksoy, 2021).

Neurotoksik rodentisitler ise sinir sistemini hedef alır ve etkilerini çoğunlukla merkezi sinir sistemi üzerinde gösterir. Bromethalin, beyin hücrelerini öldürerek kemirgenlerin hızla felç olmasına yol açar, aynı şekilde Sodyum fluoroasetat (1080) da nörotransmitter işlevlerini bozarak ölümcül etkiler yaratır (Gupta, 2017). Diğer bir grup olan metabolik bozucu rodentisitler, kemirgenlerin vücudundaki kimyasal reaksiyonları engelleyerek ölümcül sonuçlar doğurur. Çinko fosfit ve Alüminyum fosfit bu mekanizmaya sahip örneklerdir (Gray ve ark., 2011).

2. Rodentisitlerin Çeşitleri

Rodentisitlerin çeşitleri, her biri farklı etki mekanizmalarına sahip olan çok sayıda kimyasal sınıf içerir. Her bir rodentisit tipi, farklı etki sürelerine ve öldürücülük düzeylerine sahiptir. Antikoagülan rodentisitler, neurotoksik rodentisitler, metabolik bozucu rodentisitler, ve doğal rodentisitler, literatürde en yaygın olarak tartışılan sınıflardır. Bu maddeler, çevresel etkilerinin yanı sıra hedef dışı hayvanlar üzerinde de potansiyel riskler taşımaktadır ve bu nedenle kullanımları dikkatlice izlenmelidir (Onyando ve ark., 2023). Rodentisitler, farklı etki mekanizmalarına ve uygulama şekillerine göre sınıflandırılır. Bu yazıda, rodentisitlerin çeşitleri, etki mekanizmaları ve literatürlere dayalı olarak endokrin sistem üzerindeki etkileri açıklanmıştır.

2.1. Antikoagülan Rodentisitler

Antikoagülan rodentisitler, kan pıhtılaşma süreçlerini bozan ve sonuç olarak kemirgenlerin ölümüne neden olan kimyasallardır. Bu maddeler, kemirgenlerin kan pıhtılaşma yeteneğini engeller, kanamalarına yol açar ve genellikle birkaç gün içinde öldürür. Bu rodentisitler, birinci nesil ve ikinci nesil olarak iki ana gruba ayrılır.

2.1.1. Birinci Nesil Antikoagülanlar: Bu grup, kemirgenlerin kan pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek etkili olur. Varfarin, Kumatetralil ve Klorofasinon bu sınıfa örnek verilebilir. Bu rodentisitler, genellikle tek dozda ölümcüldür ancak bazı kemirgenler zamanla direnç geliştirebilir (Gupta, 2017).

2.1.2. İkinci Nesil Antikoagülanlar: Daha güçlü etkiye sahip bu rodentisitler, düşük dozlarda bile ölümcüldür. Bromadiolon, Brodifakum ve Difenakoum gibi bileşikler ikinci nesil antikoagülanlar arasında yer alır.

Bu maddeler daha yüksek potansiyellere sahip olup, genellikle hedef dışı hayvanlar için daha büyük riskler taşır. Bromadiolon, yalnızca bir dozda ölümcül olabilir (Bertero ve ark., 2020).

Antikoagülan rodentisit (AR), hemostazın çeşitli kan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda anahtar bir enzim olan Vitamin K epoksit redüktazın (VKOR) antagonistleri olarak etki eder ve ölümcül iç kanamaya yol açar. Bu kumarin ve indandion türevleri grubunun ortak temel özelliği, neofobik kemirgenleri kontrol etmek için zehirli yemler kullanıldığında ana sorun birkaç gün gecikmiş etkisidir. Etkili ve kullanımı kolay hazır yem formülasyonları olmalarına rağmen, AR'nin çevre ve hedef dışı organizmalar üzerindeki etkileri ile hayvan refahı ve direnci açısından önemli dezavantajları vardır (Mason ve Littin 2003): İkinci nesil antikoagülan rodentisitleri (SGAR) şu anda hala üreme için toksik olarak sınıflandırılrsa da, bu özellik son zamanlarda, birinci nesil antikoagülan rodentisitleri (FGAR) kadar fetüse geçmemeleri, bunun yerine karaciğerde birikmeleri nedeniyle sorgulanmaya başlanmıştır (Chetot ve ark., 2020). Birinci nesil antikoagülan rodentisit (FGAR) yani varfarin, klorofasinon, kumatetralil ve ikinci nesil antikoagülan rodentisit (SGAR) yani brodifakum, bromadiolon, difenakoum, difethialon ve flokumafendir. Varfarin ve brodifakum, embriyo gelişimi için kanıtlanmış toksisiteye sahip üreme toksik olarak sınıflandırılmıştır (üreme toksik kategorisi 1A) ve diğerleri (klorofasinon, kumatetralil, difenakoum, flokumafen, bromadiolon ve difethialon) embriyo gelişimi için varsayılan toksisiteye sahip olarak sınıflandırılmıştır (Chetot ve ark., 2020). Ancak rodentisit zehirlenmesinden yalnızca yaban hayatı etkilenmez. İnsanlar da rodentisit zehirlenmelerine karşı duyarlıdır (Feinstein ve ark., 2017).

2.2. Neurotoksik Rodentisitler

Neurotoksik rodentisitler, kemirgenlerin sinir sistemini hedef alarak hızlı ölümlerine yol açar. Bu rodentisitler, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı kemirgenlerin felç olmasına neden olabilir ve oldukça hızlı etki gösterirler.

2.2.1. Bromethalin: Brometalin, 1980'lerin başında, özellikle Varfarin tipi antikoagülan zehirlere dirençli hale gelen kemirgenlere karşı faydalı olmak üzere, birinci nesil antikoagülanlar için yedek kemirgen öldürücüler bulma yaklaşımıyla keşfedildi. Kemirgenler için zehirli olacak, ancak aynı zamanda kemirgenler tarafından kolayca yenebilecek bir madde geliştirmek için yapılandırılmış bir çalışma yürütüldü (Dreikorn ve ark., 1984). Bu madde, kemirgenlerin merkezi sinir sistemine etki ederek beyin hücrelerinin hasar görmesine yol açar. Sonuçta, kemirgenler felç olur ve ölüm gerçekleşir. Bromethalin, sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle özellikle hızlı etki gösteren bir rodentisit olarak dikkat çekmektedir. Brometalin, beyin ödemeine neden olabilen bir nörotoksindir ve EPA'nın risk azaltma önlemlerinin uygulanmasının ardından, hızla evcil hayvanlarda en yaygın rodentisit haline geldi. Brometalin, 1970'lerin ortalarında warfarin dirençli kemirgenlere yanıt olarak geliştirildi ve o zamanlar kemirgen kontrolünde neredeyse %90 etkili olduğu söyleniyordu. Bloklar, peletler, solucanlar ve tohumlar dahil olmak üzere birçok formülasyonda bulunan brometalin, konsantrasyonda %0,01 ila %0,025 (0,1–0,25 mg/g) arasında değişebilir (Feldman ve ark., 2019).

2.2.2. Sodium Fluoroacetate (1080): Bu güçlü rodentisit, sinir hücrelerinin enerji üretimini engelleyerek öldürür. 1080, yüksek toksisiteye sahip olup hem hedef kemirgenlere hem de hedef dışı türlere

zarar verebilir. Bu maddelerin kullanımı özellikle çevre açısından risk taşır (Eason, 2002). Monofloroasetat geniş spektrumlu bir toksin olsa da, duyarlılıkta bazı belirgin farklılıklar vardır. Kuşlar, memeliler ve sürüngenler de dahil olmak üzere çeşitli türlerde 1080'in akut toksisitesi hakkında kapsamlı bir veri tabanı vardır. Sodyum monofloroasetat ayrıca böcek öldürücü özelliklere sahiptir (Eason, 2002).

2.3. Metabolik Bozucu Rodentisitler

Metabolik bozucu rodentisitler, kemirgenlerin hücresel metabolizmalarını bozarak hızlı zehirlenme ve ölüm meydana getirir. Bu rodentisitler, kimyasal olarak fosfor bazlı bileşikler içerir ve genellikle hızlı etki gösterir.

2.3.1. Çinko Fosfür: Çinko Fosfür, mide asidi ile reaksiyona girerek fosfin gazı üretir. Bu gaz, oldukça zehirlidir ve kemirgenlerin ölümüne yol açar. Hızlı etki gösteren bu rodentisit, genellikle daha düşük dozlarda bile ölümcüldür (Doğan ve ark., 2014; Onyando ve ark., 2023).

2.3.2. Alüminyum fosfür: Alüminyum fosfür (AIP), 1940'lardan beri yaygın olarak kullanılan katı bir fümiganttır. Çinko Fosfür gibi, Alüminyum fosfür da benzer şekilde fosfin gazı üretir ve hızla zehirli etkiler yaratır. Ancak, bu bileşik daha az yaygın olarak kullanılır, çünkü insan sağlığı için de büyük riskler taşır (Moghadamnia ve ark., 2012; Onyando ve ark., 2023).

3. Rodentisitlerin toksisitesi

Toksisite genellikle LD₅₀ (lethal dose for 50% of the population) değerlerine dayanarak sınıflandırılır. LD₅₀, bir bileşiğin 50% oranında ölümcül etki gösterdiği doz miktarını ifade eder. Aşağıdaki tablo,

rodentisitlerin akut toksisite sınıflandırmasını ve bu sınıflara giren bazı yaygın rodentisitleri göstermektedir.

Tablo 1. Rodentisitlerin akut toksisite sınıflandırması

Toksosite Sınıfı	LD50 (mg/kg)	Rodentisit Türleri	Örnek Rodentisitler	Açıklamalar
Sınıf I (Yüksek Toksisite)	< 5	Çok yüksek toksisite	Sodium fluoroacetate (1080), Zinc phosphide	İnsanlar ve diğer hayvanlar üzerinde çok tehlikeli etkiler yaratabilir. Bu maddeler, düşük dozda ölümcül olabilir (Sullivan, 2002).
Sınıf II (Orta Toksisite)	5 - 50	Orta düzeyde toksik	Bromethalin, Bromadiolon	Hedef dışı hayvanlar için de yüksek risk taşır. Kemirgenler ve diğer hayvanlar üzerinde etkili olabilir (Massei, 2023).
Sınıf III (Düşük Toksisite)	50 - 500	Düşük toksisite	Warfarin, Coumatetralyl	İnsanlar ve hayvanlar için daha az tehlikeli ancak dikkatli kullanılmalıdır. Yavaş etkili olabilirler (Scammell ve ark., 2024).
Sınıf IV (Çok Düşük Toksisite)	> 500	Çok düşük toksisite	Esansiyel Yağlar (Nane yağı, Okalyptus yağı), Kafein	Çevre dostudur, çevresel etkileri sınırlıdır ve genellikle hedef dışı hayvanlara zarar vermez (Radivojac ve ark., 2020).

1. Sınıf I (Yüksek Toksisite):

Bu rodentisitler çok güçlüdür ve LD₅₀ değeri çok düşüktür, yani çok küçük dozlar bile ölümcül olabilir. Sodium fluoroacetate (1080) ve Çinko fosfit gibi maddeler sindirildiklerinde hızla zehirli etkiler yaratır ve yüksek risklidir. Bu tür rodentisitler, genellikle yalnızca özel durumlar veya çok şiddetli kemirgen kontrolü için kullanılır (Sullivan ve Ozman-Sullivan, 2021).

2. Sınıf II (Orta Toksisite):

Bromethalin ve Bromadiolon gibi rodentisitler, sinir sistemini etkileyerek kemirgenlerin ölümüne yol açar. Bu maddelerin LD₅₀ değeri hala oldukça düşük olup, çevreye zarar verebilir ve hedef dışı türler üzerinde de ciddi etkiler oluşturabilir. Bu maddeler nörotoksik etkiler gösterdiği için kullanımda dikkatli olunması gerekir (Massei, 2023).

3. Sınıf III (Düşük Toksisite):

Varfarin ve Kumatetralil gibi birinci nesil antikoagülan rodentisitler bu sınıfa girer. Bu maddeler daha düşük dozda etkili olup, yavaş etkiler gösterir ve genellikle hedef dışı türler üzerinde etkileri daha sınırlıdır. Bununla birlikte, bu maddeler uzun süreli etkiler gösterir ve bazen kemirgenler buna karşı direnç geliştirebilir (Scammell ve ark., 2024).

4. Sınıf IV (Çok Düşük Toksisite):

Esansiyel yağlar (nane, okalyptus, limon gibi) ve kafein gibi doğal rodentisitler, genellikle çok düşük toksisiteye sahip olup, çevreye zararsızdır. Bu tür maddeler kemirgenleri uzaklaştırıcı etkiler gösterir ancak öldürücü etki yaratmaz. LD₅₀ değerleri oldukça yüksektir ve çok az zarar verirler. Bu doğal yöntemler genellikle organik ve çevre dostu çözümler olarak tercih edilir (Öztekin, 2014; Martínez-Padilla ve ark., 2020).

Rodentisitlerin toksisite sınıflandırması, onların etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlamaya yönelik bir rehberdir. Özellikle yüksek toksisiteye sahip rodentisitlerin, hedef dışı hayvanlara ve çevreye olan etkileri göz önünde bulundurularak, kullanımında dikkat edilmesi gerekir (Sullivan, 2002; Sullivan ve Ozman-Sullivan, 2021).

4. Rodentisitlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Kemirgen kontrolü için kullanılan en yaygın rodentisit türü olan antikoagülanlar oldukça toksik bileşiklerdir (Erickson ve Urban, 2004; Alomar ve ark., 2018). Bu nedenle araştırma giderek artan bir şekilde kemirgen kontrol uygulamalarına çevre dostu programlar eklemeye odaklanmaktadır (Frankova ve ark., 2015). Amaç, hedef dışı hayvanlar

için mümkün olan en az çevre kirliliğine ve tehdiye neden olurken kemirgen sayısını kontrol etmenin en etkili yöntemini keşfetmektir. Rodentisit uygulamasının kemirgenleri kontrol etmenin en etkili yolu olduğu kanıtlandığından, araştırma rodentisit tedavilerinin modifikasyonlarına odaklanmaktadır (Hix ve ark., 2012; EC, Commision Regulation, 2016; Frankova ve ark., 2019). Avrupa Komisyonu yakın zamanda Avrupa Kimyasal Ajansı'nın (ECHA) şu anda 30 ppm'yi (0,003%) aşan oranlarda kullanılabilen tüm antikoagülanların amatör kullanımlar için yasaklanması yönündeki önerisini kabul etmiştir (EC, Commision Regulation, 2016).

Bir yandan, azaltılmış dozlarda rodentisit uygulaması ekolojik etkiyi hafifletir ve antikoagülanların çevresel kalıntılarını düşürürken, diğer yandan bu tür rodentisitlerin etkinliği sorusunu gündeme getirmektedir. Doz azaltımının ayrıca ölümcül doza ulaşılmadan önce daha uzun beslenme dönemleri gerektirmesi ve sonuç olarak hayvanların daha uzun süreler boyunca yırtıcılara av olarak maruz kalmalarına ve ikincil ve üçüncül zehirlenme riskini artırmasına neden olacak şekilde hayvan ölümlerinin uzaması anlamına geleceği bekleniyor (Walther ve ark., 2021; Regnery ev ark., 2024). Araştırmalar, brodifacoum veya kolekalsiferol gibi bazı rodentisitlerin düşük dozlarda etkili olduğunu zaten göstermiştir (Hix ve ark., 2012). Ancak antikoagülanların ek azaltılmış dozlarda etkinliği ve potansiyel sinerjistik aktiviteleri konusunda yeterli kanıt yoktur. İkinci ve birinci nesil antikoagülanların kombinasyonları, aktif bileşenlerinin azaltılmış içeriğine bakılmaksızın, ikinci nesil antikoagülanların karşılıklı kombinasyonlarından çevresel perspektiften pratikte daha uygulanabilir olabilir. Birinci nesil antikoagülanlar, topraktaki kalıcılıklarını ve canlı

organizmalarda biyolojik olarak birikme yeteneklerini gösteren daha kabul edilebilir DT_{50} ve Log Pow değerlerine sahiptir (European Food Safety Authority (EFSA), Abdourahime ve ark., 2020; Weir ve ark., 2018). İkinci nesille karşılaştırıldığında, birinci nesil antikoagülanlar biyolojik olarak birikme eğiliminde değildir ve daha az toksik bulunmuştur (Regnery ve ark., 2024). Rodentisitlerin genotoksik etkileri de önemli bir endişe kaynağıdır. Bu maddeler, DNA hasarına yol açarak genetik mutasyonları teşvik edebilir. Bromadiolon gibi bazı rodentisitler, kromozomal bozukluklar ve genetik mutasyonlar yaratabilir, bu da uzun vadede kanser gibi hastalıkların riskini artırabilir (Pelz ve ark., 2005; Markussen ve ark., 2007). Ayrıca, bu genetik hasar, kemirgen popülasyonlarının sağlıklı evrimsel süreçlerini olumsuz etkileyebilir. Rodentisitlerin biyoakümüasyonu, özellikle yırtıcı kuşlar ve memeliler gibi yüksek düzeyde yırtıcı hayvanları etkileyebilir. Bu hayvanlar, rodentisitlerin kimyasal kalıntılarını vücutlarında biriktirebilirler. Böylece, gıda zinciri boyunca bu toksinler yayılabilir ve ekosistemlerin sürdürülebilirliğini tehdit edebilir. Rodentisitlere maruz kalmanın insan sağlığı üzerindeki etkileri de büyük bir endişe kaynağıdır. İnsanlar, bu maddelere doğrudan temasta bulunarak veya yiyeceklerdeki kalıntılar yoluyla zehirlenme riski taşır. Rodentisit zehirlenmesi insanlar için acil tıbbi müdahale gerektirebilir. Varfarin ve bromadiolon gibi antikoagülan rodentisitlerin, insanlar üzerinde kanama bozuklukları ve böbrek hasarı gibi etkileri olabilir (Sullivan, 2002). Uzun süreli maruz kalma, endokrin sistemin bozularak hormon dengesizliği, kanser ve sinir sistemi hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bromadiolon ve warfarin gibi

maddeler, insanların vitamin K düzeylerini düşürerek, pıhtılaşma bozukluklarına neden olabilir.

5. Rodentisitlerin Endokrin Sistemi Üzerindeki Etkileri

Rodentisitler, kemirgenleri öldürmek veya kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal maddelerdir ve dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu kimyasalların yalnızca hedef organizmalar üzerinde değil, çevre ve insan sağlığı üzerinde de birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Özellikle, bazı rodentisitler endokrin sistem üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Endokrin sistem, hormonlar aracılığıyla vücuttaki birçok biyolojik süreci düzenler ve bu sistemin bozulması, çeşitli sağlık problemlerine yol açabilir (Morgan ve Tsai, 2015).

Endokrin sisteminin normal işlevi, hormonları taklit etme ve reseptör merkezlerini bloke etme yeteneğine sahip bazı mikro kirleticiler tarafından bozulabilir (Mnif ve ark., 2011). Bu kirleticilere yaygın olarak endokrin bozucu bileşikler (EDC'ler) veya endokrin bozucu kimyasallar denir. Bu EDC'ler endokrin sisteminin süreçlerini hızlandırma veya engelleme eğilimindedir ve bununla ilişkili değişiklikler geri döndürülemezdir. EDC'ler, androjenik, tiroidal ve östrojenik olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır (Komesli ve ark., 2012). Bu sınıflandırma, EDC'ler tarafından hedef alınan belirli hormonlara dayanmaktadır.

Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, sadece hedef kemirgenleri değil, diğer canlıları ve ekosistemleri de tehdit eden önemli bir konu olmuştur. Bu kimyasalların endokrin bozucu özellikleri, üreme sağlığını, metabolizmayı ve gelişimsel süreçleri bozabileceği gibi, çevresel dengeyi de tehdit etmektedir. Rodentisitlerin daha güvenli ve sürdürülebilir bir şekilde kullanılması için, bu kimyasalların toksikolojik

etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gereklidir. Özellikle doğal yaşam alanlarına zarar veren, biyoakümülyasyona yol açabilen ve endokrin sistemi bozabilen kimyasalların çevresel etkilerini sınırlamak, bu maddelerin kullanımının düzenlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Watt ve ark., 2005). Bazı çevresel kimyasalların özellikle tiroid bozucu özelliklere sahip olduğundan şüpheleniliyor. Tiroid hormonları metabolizma, kemik yeniden şekillenmesi, kalp fonksiyonu ve zihinsel durum düzenleyicileri olarak çok sayıda fizyolojik süreçte yer alır. Bu nedenle, normal tiroid fonksiyonunun sürdürülmesi psikolojik ve fizyolojik refah için esastır. Ancak, tiroid hormonları fetal gelişimde özel bir öneme sahiptir, çünkü beynin gelişimi normal tiroid hormonu seviyelerine bağlıdır. Tiroid hormonlarının yokluğu serebral korteks, hipokampus ve serebellumdaki nöronal büyümeyi ve farklılaşmayı azaltır (Auso ve ark., 2004; Gilbert ve Zoeller, 2010). Gebeliğin ilk bölümünde, fetüs tamamen maternal tiroid hormonlarının transplental transferine ve dolayısıyla normal bir maternal tiroid fonksiyonuna güvenir, ancak maternal tiroid homeostazı da gebeliğin geri kalan bölümünde fetal gelişime önemli ölçüde katkıda bulunur. EDC'ler olarak, pestisitlerle ilgili olarak tanımlanan bazı işlev bozuklukları arasında aşırı kilo, glikoz metabolizmasında değişiklikler, diyabet, üreme fonksiyonunda değişiklikler ve nörolojik gelişimde bozulma yer alır (Miranda ve ark., 2023). Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, üreme sağlığı ve gelişimsel bozukluklar gibi sağlık problemleriyle de ilişkilendirilebilir. Düşük doğum ağırlığı, erken ergenlik ve büyüme bozuklukları gibi sorunlar, endokrin bozuculara maruz kalmanın sonucunda ortaya çıkabilir (Lee, 2013). Özellikle, kadınlarda ovaryum fonksiyonları ve erkeklerde

sperm üretimi üzerinde olumsuz etkiler görülebilir (Jansson ve Persson, 2021).

Pestisitler, lipid dishomeostazisi (adipogenezi ve lipid birikimini artırarak) ve hormonal değişiklikler (iştah, tokluk ve enerji dengesi yollarını değiştirerek) yoluyla çeşitli olası mekanizmalar yoluyla obeziteye neden olan maddeler olarak etki edebilir (Leung ve ark., 2007). Tüm bu değişiklikler, pankreas, beyaz ve kahverengi yağ dokuları ve karaciğer gibi endokrin dokulardaki insülin duyarlılığını düzenleyebilir; bu nedenle pestisitler potansiyel olarak diyabetojenik olarak kabul edilir (Czajka ve ark., 2019). Hayvanlar ayrıca küflü yonca yemi tükettikten sonra dikumarol gibi doğal anti-K vitaminine (Last, 2002) veya dev rezene tüketiminden sonra ferprenin ve ferulenol gibi maddelere duyarlıdırlar (Gault ve ark., 2019; Lahmar ve ark., 2018).

Rodentisitlerin üreme sağlığı üzerinde etkileri de oldukça önemlidir. Bromadiolon ve warfarin gibi maddeler, üreme organlarında yapısal değişikliklere yol açabilir ve üreme hücrelerinin kalitesini bozabilir. Erkeklerde, sperm sayısında ve sperm motilitesinde azalma gözlemlenebilirken, dişi kemirgenlerde yumurtlama sorunları yaşanabilir. Pelfrène, (2010) bu rodentisitlerin sperm kalitesini ve fertilitiyi doğrudan etkileyebileceğini vurgulamışlardır. Bunun yanı sıra, östrojenik etkiler gösteren bu maddeler, cinsiyet hormonlarını dengeleyerek cinsel gelişim süreçlerini bozabilir. Bromadiolon, bu mekanizmaları bozarak hem erkek hem de dişi kemirgenlerde üreme sorunlarına yol açabilir (Madrigal ve ark., 2020).

6. Rodentisitlerin Endokrin Sistemi Etkileme Mekanizmaları

Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, bu kimyasalların hormon düzeylerini değiştirmesi veya hormon reseptörleriyle etkileşime girmesi yoluyla gerçekleşir. Örneğin, bazı antikoagülan rodentisitler (örn., varfarin, bromadiolon), kan pıhtılaşmasını engelleyerek iç kanamalara neden olurken, aynı zamanda vücuttaki hormon seviyelerini etkileyebilir ve uzun vadede endokrin bozucular olarak işlev görebilir (Wardrop ve Keeling, 2008). Bir diğer grup olan brometalin ve fosforlu rodentisitler, sinir sistemini hedef alarak vücudun hormonal dengesini bozar. Bu kimyasallar, sinir hücrelerinde enerji üretimini bozar ve bu da hormonların salınımını etkiler (Rached ve ark., 2020). Bu durum, sadece kemirgenlerde değil, aynı zamanda bu rodentisitlere maruz kalan diğer hayvanlarda ve hatta insanlarda da hormonal düzensizliklere yol açabilir (Sullivan, 2002).

7. Rodentisitlerin Endokrin Bozukluklara Yol Açması

Endokrin sistemi üreme, gelişme, büyüme, metabolizma, doku ve beyin fonksiyonu ve vücuttaki diğer fizyolojik fonksiyonları kontrol eder. Beyin, tiroid, meme bezleri, kardiyovasküler sistem ve üreme organları dahil olmak üzere vücuda dağılmış endokrin bezleri hormon üretir ve salgılar. Hormon sinyallemesinin karmaşıklıklarını anlamak, geniş yelpazedeki EDC mekanizmalarına hayati bir bağlam sağlar (Warner ve ark., 2020).

Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri, hormon düzeylerindeki dengesizliklerin artmasıyla kendini gösterir. Özellikle antikoagülan rodentisitler, kemirgenlerin kan pıhtılaşma sistemini bozarak vücutta kanamaya neden olur. Bu kimyasallar, aynı zamanda

metabolizmayı da etkileyerek, vücuttaki insülin ve glukoz düzeylerini değiştirebilir (Ghosh ve ark., 2021). Ayrıca, bazı rodentisitlerin tiroid hormonlarını etkileyebileceği ve bu durumun büyüme ve gelişme süreçlerini bozabileceği bilinmektedir (Heckmann ve ark., 2018). Antikoagülan rodentisitler, en yaygın kullanılan rodentisit sınıflarındandır ve vitamin K antagonizması yoluyla kanın pıhtılaşma yeteneğini engeller. Ancak bu maddeler, tiroid fonksiyonları üzerinde de olumsuz etkiler yapabilir. Bromadiolon ve varfarin gibi antikoagülan rodentisitler, tiroid hormonlarının üretimini engelleyerek hipotiroidizm gibi rahatsızlıklara yol açabilir. Sullivan (2002) ve Heckmann ve ark., (2018), bu tür maddelerin tiroid fonksiyonlarını bozabileceğini, hormon düzeylerini değiştirdiğini ve dolaylı olarak metabolizmayı etkilediğini belirtmişlerdir.

Bunun yanı sıra, bu rodentisitlerin östrojenik etkiler gösterdiği de öne çıkmaktadır. Bromadiolon, hem dişi hem de erkek kemirgenlerde cinsel gelişim ve fertilité üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Garud ve ark., 2024). Bu maddeler, endokrin sistemdeki doğal dengeyi bozarak, kemirgenlerin üremesini olumsuz yönde etkileyebilir. Rodentisitlerin glukoz metabolizması ve insülin düzenlemesi üzerinde de etkileri bulunmuştur. Bromadiolon ve benzeri maddeler, insülin salınımını doğrudan etkileyerek insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik hastalıkları tetikleyebilir (Patoulas ve ark., 2018). Bromadiolon ve varfarin, hayvanların glukoz metabolizmalarını değiştirerek, bu bireylerde diyabet gelişme riskini artırabilir. Metabolik bozukluklar, hayvanların hayatta kalma yeteneklerini ve üreme sağlıklarını tehdit edebilir (Pelfrène, 2010). Ayrıca, bu tür rodentisitler, insülin salınımını etkileyerek ve kan şekeri seviyelerini düzensiz hale getirerek, uzun vadede enerji homeostazı

üzerinde de olumsuz etkiler yaratabilir. Bu, hayvanların hayatta kalmalarını zorlaştırabilir ve popülasyonların sağlıklı büyümesini engelleyebilir.

Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri yalnızca metabolik bozukluklarla sınırlı kalmaz; aynı zamanda üreme sağlığı üzerinde de ciddi olumsuz etkiler yaratabilir. Bromadiolon gibi güçlü antikoagülanlar, kemirgenlerin üreme sistemini olumsuz etkileyebilir ve bunun sonucunda doğurganlık oranlarını düşürebilir. Bu etkiler, rodentisitlerin endokrin bozucu kimyasallar olarak işlev görmesine neden olabilir (Sullivan, 2002).

Tiroid bezi, metabolizma, büyüme, gelişim ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Tiroid hormonları, vücutta enerji üretimini ve metabolizmayı yönlendirir. Rodentisitlerin, tiroid fonksiyonlarını bozarak hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi hastalıklara yol açabileceği bulunmuştur. Bromadiolon ve varfarin gibi rodentisitler, tiroid hormonlarıyla etkileşime girerek bu bezin işlevini bozabilirler. Bu da metabolizmanın dengesizliğine, büyüme ve gelişme problemlerine neden olabilir (Sullivan ve Ozman-Sullivan, 2021). Tiroid fonksiyonlarının bozulması, bağışıklık sistemini de etkileyebilir ve hayvanlarda savunmasızlığa yol açabilir.

8. Sonuç

Rodentisitler, farklı kimyasal sınıflar ve etki mekanizmaları ile geniş bir yelpazeye sahiptir. Antikoagülan rodentisitler, neurotoksik rodentisitler, metabolik bozucu rodentisitler, doğal rodentisitler ve karışık etkili rodentisitler gibi farklı sınıflar, kemirgen kontrolü için çeşitli stratejiler sunar. Ancak, her bir rodentisit türü çevresel etkiler, hedef dışı

hayvanlar üzerindeki riskler ve insan sağığına olan potansiyel zararları göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Rodentisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmalar, bu kimyasalların insan sağığı ve çevre üzerinde ciddi riskler oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle, rodentisitlerin güvenli kullanımına yönelik daha sıkı düzenlemeler ve alternatif kontrol yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Biyolojik kontrol, genetik mühendislik ve doğal pestisitler gibi alternatif yöntemler, çevre ve insan sağığını koruma adına önemli çözümler sunabilir. Rodentisitlerin çevresel etkileri ve insanlar üzerindeki potansiyel riskleri göz önünde bulundurularak, bu maddelerin kullanımı çevre koruma yasalarına ve güvenlik protokollerine uygun şekilde yapılmalıdır. Gelecekte, rodentisitlerin insan ve çevre sağığı üzerindeki potansiyel tehlikeleri daha derinlemesine anlaşılacak ve sürdürülebilir kontrol stratejileri oluşturulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abdel Samie, A., Sun, R., Huber, A., Höpfner, W., Theilmann, L. (2013). Spontaneous intramural small-bowel hematoma secondary to anticoagulant therapy: a case series. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 108(2), 144-148.
2. Alabau, E., Mentaberre, G., Camarero, P.R., Castillo-Contreras, R., Sánchez-Barbudo, I.S., Conejero, C., Fernández-Bocharán, M.S., López-Olvera, J.R., Mateo, R. (2020). Accumulation of diastereomers of anticoagulant rodenticides in wild boar from suburban areas: Implications for human consumers. *Science Total Environment*, 10;738:139828.
3. Alomar, H., Chabert, A., Coeurdassier, M., Vey, D., & Berny, P. (2018). Accumulation of anticoagulant rodenticides (chlorophacinone, bromadiolone and brodifacoum) in a non-target invertebrate, the slug, *Deroceras reticulatum*. *Science of the Total Environment*, 610, 576-582.
4. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A. (2004). moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortigenesis alters neuronal migration. *Endocrinology*, 145(9):4037-47.
5. Bertero, A., Fossati, P., & Caloni, F. (2020). Indoor poisoning of companion animals by chemicals. *Science of The Total Environment*, 733, 139366.
6. Calvert, G.M., Plate, D.K., Das, R., Rosales, R., Shafey, O., Thomsen, C., Male, D., Beckman, J., Arvizu, E., Lackovic, M. (2004). Acute

- occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *American journal of industrial medicine*, 45(1), 14-23.
7. Chen, J., Huang, B., Kong, L., Sun, F., Li, L., Shao, B., Peng, C., Cai, H., Hou, R., Wen, K., Wang, Z., & Li, H. (2023). Trace detection of bromadiolone and brodifacoum in biological and food samples: A label-free fluorescence immunoassay based on an in situ formation strategy. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 380, 133257
 8. Chetot, T., Mouette-Bonnet, M., Taufana, S., Fourel, I., Lefebvre, S., Benoit, E., & Lattard, V. (2020). Differences in teratogenicity of some vitamin K antagonist substances used as human therapeutic or rodenticide are due to major differences in their fate after an oral administration. *Toxicology Letters*, 333, 71-79.
 9. Czajka, M., Matysiak-Kucharek, M., Jodłowska-Jędrych, B., Sawicki, K., Fal, B., Drop, B., Kruszewski, M., & Kapka-Skrzypczak, L. (2019). Organophosphorus pesticides can influence the development of obesity and type 2 diabetes with concomitant metabolic changes. *Environmental Research*, 178, 108685.
 10. Doğan, E., Güzel, A., Çiftçi, T., Aycan, İ., Çelik, F., Çetin, B., & Kavak, G. Ö. (2014). Zinc Phosphide Poisoning. *Case Reports in Critical Care*, 2014, 589712.
 11. Dreikorn, Barry A.; O'Doherty, George O. P. (1984). "The Discovery and Development of Bromethalin, an Acute Rodenticide with a Unique Mode of Action". *Pesticide Synthesis Through Rational Approaches*. ACS Symposium Series, 255, 45-63.

12. Eason, C. (2002). Sodium monofluoroacetate (1080) risk assessment and risk communication. *Toxicology*, 181-182, 523-530
13. EC, Commision Regulation (EU) 2016/1179. EC (European Commission) for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures
14. Elliott, J.E., Hindmarch, S., Albert, C.A., Emery, J., Mineau, P., Maisonneuve, F., 2014. Exposure pathways of anticoagulant rodenticides to nontarget wildlife. *Environmental Monitoring Assessment*, 186, 895-906.
15. Erickson, W., & Urban, D. (2004). Potential risks of nine rodenticides to birds and nontarget mammals: a comparative approach (p. 225). Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances.
16. European Food Safety Authority (EFSA), Abdourahime, H., Anastassiadou, M., Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., ... & Villamar-Bouza, L. (2020). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mancozeb. *EFSA Journal*, 18(12), e05755.
17. Feinstein, D. L., Brodsky, S., Weinberg, G., Van Breeman, R., & Rubinstein, I. (2017). Brodifacoum poisoning: A clear and present danger to public health in the USA. *Toxicology Letters*, 268, 71-72.
18. Feldman, Ryan; Stanton, Matthew; Borys, Douglas; Kostic, Mark; Gummin, David (2019). "Medical outcomes of bromethalin rodenticide exposures reported to US poison centers after federal

- restriction of anticoagulants". *Clinical Toxicology*. 57 (11): 1109-1114.
19. Frankova, M., Eliasova, B. K., Rodl, P., Aulicky, R., Frynta, D., & Stejskal, V. (2015). Monitoring of *Rattus norvegicus* based on non-toxic bait containing encapsulated fluorescent dye: Laboratory and semi-field validation study. *Journal of Stored Products Research*, 64, 103-108.
 20. Galstyan G.M., Davydkin I.L., Nikolaeva A.S., Vekhova N.I., Pavlova Z.E., Ponomarenko I.S., Klebanova E.E., Savchenko V.G. Outbreak of mass poisoning with anticoagulant rodenticides. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2020;65(2):174-189
 21. Garc  s, A., Pires, I., & Silva, F. (2023). Anticoagulant Rodenticides in Nocturnal Birds of Prey: A European Perspective. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 13(8), 1709-1716.
 22. Garud, A., Pawar, S., Patil, M. S., Kale, S. R., & Patil, S. (2024). A Scientific Review of Pesticides: Classification, Toxicity, Health Effects, Sustainability, and Environmental Impact. *Cureus*, 16(8), e67945.
 23. Gault, G., Lefebvre, S., Benoit, E., Lattard, V., & Grancher, D. (2019). Variability of ferulenol and ferprenin concentration in French giant fennel (*Ferula* sp.) leaves. *Toxicon*, 165, 47-55.
 24. Geduhn, A., Jacob, J., Schenke, D., Keller, B., Kleinschmidt, S., Esther, A. 2015. Relation between Intensity of Biocide Practice and Residues of Anticoagulant Rodenticides in Red Foxes (*Vulpes vulpes*). *PLoS ONE*. 10, e0139191.

25. Gilbert, M. E., & Zoeller, R. T. (2010). Thyroid hormones—impact on the developing brain: possible mechanisms of neurotoxicity. *Thyroid*, 4, 79.
26. Gray, S. L., Lee, J. A., Hovda, L. R., & Brutlag, A. G. (2011). Potential zinc phosphide rodenticide toxicosis in dogs: 362 cases (2004–2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(5), 646-651.
27. Gupta, R. C. (2017). Non-Anticoagulant Rodenticides. *Veterinary Toxicology* (Third Edition), 613-626.
28. Heckman, P. R. A., Blokland, A., Van Goethem, N. P., Van Hagen, B. T. J., & Prickaerts, J. (2018). The mediating role of phosphodiesterase type 4 in the dopaminergic modulation of motor impulsivity. *Behavioural Brain Research*, 350, 16-22.
29. Hix, S., Aylett, P., Shapiro, L., MacMorran, D., Eason, C. T., Sam, S., ... & Ogilvie, S. C. (2012). Low-dose cholecalciferol bait for possum and rodent control. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 55(3), 207-215.
30. Jacob, J., & Buckle, A. (2018). Use of anticoagulant rodenticides in different applications around the world. *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*, 11-43.
31. Jansson, E., & Persson, M. (2021). Undervisning i förskolan: En kvalitativ studie om undervisning med de yngsta förskolebarnen i syfte att främja språkutveckling.
32. Komesli, O. T., Bakırdere, S., Bayören, C., & Gökçay, C. F. (2012). Simultaneous determination of selected endocrine disrupter compounds in wastewater samples in ultra trace levels using

- HPLC-ES-MS/MS. *Environmental Monitoring and Assessment*, 184, 5215-5224.
33. Lahmar, R., Mahjoub, T., Fourel, I., Gault, G., & Grancher, D. (2018). Giant fennel (*Ferula communis* L) intoxication in goats in Tunisia. *Veterinary Record Case Reports*, 6(4), e000738.
34. Last, J. A. (2002). The missing link: the story of Karl Paul Link. *Toxicological Sciences*, 66(1), 4-6.
35. Lee, H. R., Jeung, E. B., Cho, M. H., Kim, T. H., Leung, P. C., & Choi, K. C. (2013). Molecular mechanism (s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. *Journal of cellular and molecular medicine*, 17(1), 1-11.
36. Leung, L. K. P., Seth, S., Starr, C. R., El, S., Russell, I. W., King, C. A., ... & Chan, P. (2007). Selecting bait base to increase uptake of zinc phosphide and warfarin rodenticide baits. *Crop protection*, 26(8), 1281-1286.
37. Madrigal, J. M., Sargis, R. M., Persky, V., & Turyk, M. E. (2020). Multiple Organochlorine Pesticide Exposures and Measures of Sex Steroid Hormones in Adult Males: Cross-sectional findings from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey: Organochlorine pesticides and male sex hormones. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 231, 113609.
38. Markussen, M. D., Heiberg, A. C., Alsbo, C., Nielsen, P. S., Kauppinen, S., & Kristensen, M. (2007). Involvement of hepatic xenobiotic related genes in bromadiolone resistance in wild

- Norway rats, *Rattus norvegicus* (Berk.). *Pesticide biochemistry and physiology*, 88(3), 284-295.
39. Martínez-Padilla, E., Li, K., Blok Frandsen, H., Skejovic Joehnke, M., Vargas-Bello-Pérez, E., & Lykke Petersen, I. (2020). In Vitro Protein Digestibility and Fatty Acid Profile of Commercial Plant-Based Milk Alternatives. *Foods*, 9(12), 1784.
40. Mason G, Littin KE. The Humaneness of Rodent Pest Control. *Animal Welfare*. 2003;12(1):1-37.
41. Massei, G. (2023). Fertility control for wildlife: a European perspective. *Animals*, 13(3), 428
42. McGlashan, M., & Mercer, J. (2023). Toxic masculinity: An introduction. In *Toxic Masculinity* (pp. 1-7). Routledge
43. Miranda, R.A., Silva, B.S., de Moura, E.G. et al. (2023). Pesticides as endocrine disruptors: programming for obesity and diabetes. *Endocrine* 79, 437-447.
44. Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 2265-2303.
45. Moghadamnia, A. A. (2012). An update on toxicology of aluminum phosphide. *DARU journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 1-8.
46. Morgan, D., & Tsai, S. C. (2015). Sleep and the endocrine system. *Critical Care Clinics*, 31, 403-418.
47. Nakayama, S.M.M., Morita, A., Ikenaka, Y., Mizukawa, H., Ishizuka, M., 2019. A review: poisoning by anticoagulant rodenticides in

- non-target animals globally. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(2), 298-313.
48. Onyando, Z. O., Omukunda, E., Okoth, P., Khatiebi, S., Omwoma, S., Otieno, P., Osano, O., & Lalah, J. (2023). Screening and Prioritization of Pesticide Application for Potential Human Health and Environmental Risks in Largescale Farms in Western Kenya. *Agriculture*, 13(6), 1178.
49. Öztekin, Y. S. S. (2014). Industrial Utilization. In *Medicinal and Aromatic Crops* (pp. 273-286). CRC Press.
50. Patoulas, D., Papchianou, E., Michailidis, T., & Keryttopoulos, P. (2018). Diabetic ketoacidosis after self-poisoning with bromadiolone. *Archives of Medical Science-Civilization Diseases*, 3(1), 1-2.).
51. Pelfrène, A. F. (2010). Rodenticides. In Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (pp. 2153-2217). Academic Press.
52. Pelz, H. J., Rost, S., Hünenberg, M., Fregin, A., Heiberg, A. C., Baert, K., ... & Müller, C. R. (2005). The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics*, 170(4), 1839-1847.
53. Popov Aleksandrov, A., Tucovic, D., Kulas, J., Popovic, D., Kataranovski, D., Kataranovski, M., & Mirkov, I. (2024). Toxicology of chemical biocides: Anticoagulant rodenticides – Beyond hemostasis disturbance. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 277, 109841.
54. Rached, A., Moriceau, M., Serfaty, X., Lefebvre, S., & Lattard, V. (2020). Biomarkers Potency to Monitor Non-target Fauna

- Poisoning by Anticoagulant Rodenticides. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 616276.
55. Radivojac, A., Bera, O., Zeković, Z., Teslić, N., Mrkonjić, Ž., Bursać Kovačević, D., Putnik, P., & Pavlić, B. (2020). Extraction of Peppermint Essential Oils and Lipophilic Compounds: Assessment of Process Kinetics and Environmental Impacts with Multiple Techniques. *Molecules*, 26(10), 2879.
56. Regnery, J., Rohner, S., Bachtin, J., Möhlenkamp, C., Zinke, O., Jacob, S., ... & Friesen, A. (2024). First evidence of widespread anticoagulant rodenticide exposure of the Eurasian otter (*Lutra lutra*) in Germany. *Science of the Total Environment*, 907, 167938.
57. Scammell, K., Cooke, R., Yokochi, K., Carter, N., Nguyen, H., & White, J. G. (2024). The missing toxic link: Exposure of non-target native marsupials to second-generation anticoagulant rodenticides (SGARs) suggest a potential route of transfer into apex predators. *Science of the Total Environment*, 933, 173191
58. Sullivan, G. T., & Ozman-Sullivan, S. K. (2021). Alarming evidence of widespread mite extinctions in the shadows of plant, insect and vertebrate extinctions. *Austral Ecology*, 46(1), 163-176.
59. Sullivan, L. (2002). Roof rat control around homes and other structures. Citeseer.
60. Tokur, O., & Aksoy, A. (2021). Yaban hayvanlarında antikoagulan rodentisitler ile zehirlenmeler. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(1), 89-98

61. Valchev I, Binev R, Yordanova V, Nikolov Y: Anticoagulant rodenticide intoxication in animals - A review. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 32(4), 237-243.
62. Walther, B., Geduhn, A., Schenke, D., & Jacob, J. (2021). Exposure of passerine birds to brodifacoum during management of Norway rats on farms. *Science of the Total Environment*, 762, 144160.
63. Wardrop, D., & Keeling, D. (2008). The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology*, 141(6), 757-763.
64. Warner, G. R., Mourikes, V. E., Neff, A. M., Brehm, E., & Flaws, J. A. (2020). Mechanisms of action of agrochemicals acting as endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 502, 110680.
65. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. (2005). Anticoagulant rodenticides. *Toxicology Review*, 24:259-269.
66. Weir, S. M., Thomas, J. F., & Blauch, D. N. (2018). Investigating spatial patterns of mercury and rodenticide residues in raptors collected near the Charlotte, NC, USA, metropolitan area. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 33153-33161.
67. Zachariah, K. A., Yuan, S., DeSancho, M. T., Landres, I. V., & Singh, H. S. (2024). Role of Antiplatelets and Anticoagulation Therapies in Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, 13(24), 7757.

PESTİSİDLERİN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-5547-47-7



9

786255

547477