

Pestisitlerin İmmünotoksik Etkileri

Immunotoxic Effects of Pesticides

Julide SECERLİ^a, İlknur Sıla LEBLEBİCİ^a, Merve BACANLI^a, Onur ERDEM^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Pestisitler; böcekler, kemirgenler, yabancı otlar ve mantarlar gibi istenmeyen zararlıları yok etmek için tasarlanmış çeşitli kimyasal madde veya maddeler karışımıdır. Pestisitler, zararlı olduğu düşünülen bu organizmaları kontrol ederek birçok fayda sağlar, bu da ürün verimi ve kalitesinde iyileşme, hastalıkların kontrolü ve malların bozulmadan korunmasıyla maddi tasarruflarla sonuçlanır. Bununla birlikte, pestisitlerin çeşitli olumsuz sağlık etkilerine yol açtığına dair çalışmalar da son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Klorlu hidrokarbonlar, organik fosforlar, karbamatlar, piretroidler ve piretrinler dâhil olmak üzere çok çeşitli pestisitler mevcuttur. Pestisitlerin tarımda izin verilen limitler dışında kullanımını yanı sıra yüksek dozda intihar amaçlı veya yanlış kullanımları sonucu, gerek insan sağlığı gerekse çevre sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Pestisitlere maruz kalma başlıca oral, deri ve solunum yoluyla gerçekleşir. Pestisit maruziyeti, iş yerlerinde mesleki maruziyet kaynağı olarak veya normal yaşam ortamlarında meydana gelebilir. Pestisit maruziyeti açısından özellikle üretim, taşınma, hazırlanma ve uygulanmasında çalışan işçiler önemli bir risk grubudur. İlave olarak, pestisit uygulama alanlarına yakın bölgelerde yaşayan kişiler ile söz konusu ürünlerle kontamine gıdaları tüketen kişiler de pestisit maruziyeti açısından önemli gruplardır. İmmün sistem, konağın sağlığı üzerinde ciddi istenmeyen etkileri olan birçok fiziksel, kimyasal veya biyolojik maddenin hedefi olabilir. Pestisitlerin neden olduğu immün sistem işlevindeki değişiklikler, immünotoksisite olarak tanımlanmakta ve pestisitlere maruz kalmanın immün sistem bütünlüğü üzerindeki istenmeyen etkileri, son zamanlarda büyük ilgi görmektedir. Pestisitlere kronik maruz kalmaya bağlı istenmeyen etkiler arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, bazı otoimmün hastalıklar ve kanserler gibi bağışıklık sistemi cevabında değişiklikleri sayılabilir. Bu bileşiklerin, toksisite risklerini belirleyen hayvan çalışmaları uzun süreli olup gerçekleştirilmesi de maliyetlidir. Günümüzde, pestisitlerin immünotoksik etkilerinin hızlı bir şekilde belirlenebilmesi için basit, tekrarlanabilir ve güvenilir *in vitro* test sistemleri aracılığıyla gerçekleştirilen çalışmalar yardımıyla kullanılan deney hayvanı sayısının azaltılması ve hayvan refahının artırılması hedeflenmektedir. Bu derleme kapsamında, yaygın olarak kullanılan pestisitler ve bu pestisitlerin olası immünotoksik etkileri hakkında güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

ABSTRACT Pesticides are a variety of chemicals or mixtures of substances designed to destroy unwanted pests such as insects, rodents, weeds and fungi. Pesticides provide many benefits by controlling organisms that are considered to be harmful, which results in improved crop yields and quality, disease control, and monetary savings due to protection of the commodity from deterioration. However, pesticides have various adverse health effects that have recently gained a great deal of attention. A wide variety of pesticides exist, including organochlorines, organophosphates, carbamates, pyrethroids, pyrethrins. In addition to the use of pesticides outside the permitted limits, both human and environmental health can be negatively affected as a result of high doses of suicidal or improper uses. The main ways of exposure to pesticides are through oral, skin and respiration. Pesticide exposure can occur in workplaces or normal living environments as a source of occupational exposure. Workers working in the production, transportation, preparation and application of pesticides are an important risk group in terms of exposure. In addition, people living in areas close to pesticide application areas and consumption of foods contaminated with the products in question may also be other important sources of exposure. The immune system can be the target of many physical, chemical or biological substances that have serious adverse effects on the health of the host. Recently, changes in immune system function caused by pesticides are defined as immunotoxicity, and the adverse effects of exposure to pesticides on immune system integrity have received great attention. Undesirable effects due to chronic exposure to pesticides include changes in the immune system response such as hypersensitivity reactions, some autoimmune diseases and cancers. Animal studies that determine the toxicity risks of these compounds are long-term and costly to practice. Nowadays, in order to determine the immunotoxic effects of pesticides quickly; *in vitro* test systems can help to reduce the number of experimental animals used and increase animal welfare with simple, reproducible and reliable techniques. The aim of this review is to provide information about commonly used pesticides and the possible immunotoxic effects of these pesticides.

Anahtar Kelimeler: Zehirlilik; pestisitler; toksikoloji; bağışıklık sistemi; toksik etkiler

Keywords: Toxicity; pesticides; toxicology; immune system; toxic actions

Correspondence: Merve BACANLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: mervebacanli@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 27 Aug 2020

Received in revised form: 21 Oct 2020

Accepted: 18 Nov 2020

Available online: 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Böcekler, kemirgenler, yabancı otlar ve mantarlar gibi istenmeyen zararlıları yok etmek için tasarlanmış çeşitli kimyasal madde veya maddeler karışımı olarak tanımlanan pestisitler, yüzyıllardır yaygın olarak bu amaçlarla kullanılmaktadır. Pestisitlerin uygun şekilde kullanıldığında, insanlara çok faydalı olduğu, ürün verimini artırdığı ve çeşitli hastalıkların yayılmasını önledikleri kanıtlanmıştır.¹

Pestisitler, zararlı olduğu düşünülen organizmaları kontrol ederek birçok fayda sağlar, bu da ürün verimi ve kalitesinde iyileşme, hastalık kontrolü ve malın bozulmadan korunması nedeniyle maddi tasarruflarla sonuçlanır. Bununla birlikte, pestisitlerin çeşitli olumsuz sağlık etkilerine yol açtığına dair çalışmalar da son yıllarda büyük ilgi görmektedir.²

Klorlu hidrokarbonlar, organik fosforlar, karbamatlar, piretroidler ve piretrinler dâhil olmak üzere çok çeşitli pestisitler mevcuttur. Pestisitler, mahsul-lerin zararlılardan korunması yoluyla yararlı etkilere sahip olsalar da insanlar ve çevre için sağlık riskleri de oluşturabilirler.²

Pestisit maruziyeti, iş yerlerinde mesleki maruziyet kaynağı olarak veya normal yaşam ortamlarında meydana gelebilir. Mesleki maruziyet; pestisitlerin üretimi, paketlenmesi veya uygulanması sırasında dermal veya inhalasyon yoluyla olabilir.¹ Pestisitlere mesleki maruziyet, çiftçiler dâhil olmak üzere işçilerde, nispeten büyük miktarlarda pestisitlere sürekli maruz kaldığından endişeye sebep olur. Örneğin, pestisitlerin immünotoksik etkilerinin pestisit püskürtme mevsiminde çiftçilerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir.² Pestisit uygulama alanlarına yakın yerlerde yaşayan popülasyon da pestisitlere maruz kalmaktadır. Normal yaşamsal faaliyetlerdeki pestisit maruziyetinin en yaygın yolu pestisitle kontamine olmuş gıda ve/veya suyun tüketilmesidir. Özellikle kırsal tarım alanlarında, 2^{nci} bir yaygın maruziyet yolu ise pestisitlerin solunmasıdır. Sonuç olarak, pestisitlerin yaygın kullanımı nedeniyle, tüm insanlar yaşamları süresince pestisitlere maruz kalabilmektedir.¹

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı tarafından yayımlanan pestisitlerle ilişkili insan sağlığı sorunları hakkındaki bir rapora göre pes-

tisitlerin cilt ve göz tahrişleri, sinir bozuklukları ve bağışıklık ve endokrin sistem bozuklukları gibi çeşitli olumsuz sağlık etkilerine neden olabileceği görülmektedir.²

Pestisitlere maruz kalmanın immün sistemin bütünlüğü üzerindeki istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesi, son zamanlarda büyük ilgi görmektedir.³ Bağışıklık sistemi, konağın sağlığı üzerinde ciddi istenmeyen etkileri olan birçok kimyasal veya biyolojik maddenin hedefi olabilir.⁴ Pestisitlere maruz kalmadan etkilenebilecek vücut sistemleri arasında, immün sistem diğer sistemlere göre daha fazla istenmeyen sonuçlarla ilişkilendirilebilmektedir. Bu durum çoğunlukla, immün sistemin sinir, endokrin, üreme, kardiyovasküler ve solunum sistemleri dâhil olmak üzere çeşitli vücut sistemleri ile yakın ve karşılıklı etkileşime sahip olmasından kaynaklanmaktadır. İmmün sistemdeki herhangi bir bozukluk, diğer sistemlerin düzgün bir şekilde işlenmesine engel olarak insan sağlığında istenmeyen sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle, pestisit kullanımı sonucu ortaya çıkan immün sistem yanıtlarındaki değişiklikler ile hastalık oranının artışı arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.⁵ Pestisitlerin de aşırı duyarlılık reaksiyonları, bazı otoimmün hastalıklar ve kanserler gibi bağışıklık sistemi yanıtında değişikliklerle ilişkili hastalıklarda artışa neden olduğu iddia edilmektedir.⁴

Pestisitler dâhil diğer ksenobiyotiklerin, immüno-supresif veya immüno-stimülan etkisini belirlemek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında; *in vitro* testlerin biyolojik uygunluğunun ve *in vivo* ajanların etkilerinin yanında yanıtın doz ve zamana bağlılığı, toksikokinetik, bağışıklık sistemi üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerin belirlenmesi bulunmaktadır.³

Bu ksenobiyotiklerin toksisite risklerini belirleyen uzun vadeli hayvan çalışmaları, zaman alıcıdır ve gerçekleştirilmesi maliyetlidir, bu çalışmalarda etik faktörler de önemli bir faktördür. Günümüzde, pestisitlerin immünotoksik etkilerinin hızlı bir şekilde belirlenebilmesi için basit, tekrarlanabilir ve güvenilir *in vitro* test sistemleri gerektiren deneylerde, araştırmalarda kullanılan deney hayvanlarının sayısının azaltılması ve acı-larının en aza indirmesi eğilimi bulunmaktadır.³

Bu derleme kapsamında, yaygın olarak kullanılan pestisitler ve bu pestisitlerin olası immünotoksik etkileri hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

PESTİSİTLERİN NEDEN OLDUĞU İMMÜNOTOKSİK ETKİLER VE BU ETKİLERİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, pestisitlerin immün sistemi etkileyerek çeşitli immünotoksik etkilere neden olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlerin de pestisitlerin immünotoksik etkilerinin, oluşumunu ve şiddetini etkilediği bilinmektedir. Pestisitlere maruz kalan bireylerde, immünotoksik ajanın maruziyet süresi ve dozu, bireyin yaşı, yaşam evresi, yaşam tarzı, beslenmesi, cinsiyeti ve genetiği immünolojik yanıtın ana belirleyicileri olarak belirtilmektedir.⁵

Pestisit maruziyeti, bağışıklık sisteminde dört olası sonuca neden olabilir. İlk sonuç ve en yaygın olanı, pestisit maruziyetinin bir sonucu olarak bağışıklık sisteminde herhangi bir değişiklik olmamasıdır. İkinci olası sonuç, bağışıklık sisteminin aktivasyonunda, otoimmün bir hastalığa dönüşme potansiyelinde bir artıştır. Pestisit maruziyetinin, 3. ve 4. olası sonuçları ise sırasıyla, bağışıklık sistemi aktivitesinde immünosupresyon ile sonuçlanan bir azalma ve aşırı duyarlılığın gelişmesidir.¹

Önceki çalışmalar, pestisitlere çevresel ve mesleki maruziyetin bağışıklık sisteminde geçici veya kalıcı bir değişikliğe neden olabileceğini ve bu da iltihaplanma ile ilişkili bozukluk, kanser, iltihaplı bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve metabolik sendromla ilişkili durum gibi ciddi bozukluklara yol açtığını bildirmiştir. Pestisitlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon, Parkinson veya bipolar bozukluk gibi nörolojik hastalıklara yol açar. Kanser, pestisitlere maruz kalan doğal öldürücü hücrelerinin ve sitotoksik T hücrelerinin baskılanması sonucu meydana gelir. Ayrıca pestisitler astım, rinit gibi alerjik yanıtlara neden olabilir. Bazı pestisitler, B hücreleri tarafından immünglobulini (Ig) destekleyen yardımcı T hücresi (Th2) sitokinin [interlökin (IL)-4 ve IL-13 gibi] üretimini sağlayarak mast hücresi degranülasyonuna katkıda bulunur. IgE, mast hücrelerine bağlanır ve alerjik reaksiyona katkıda bulunur.²

Pestisitler, endokrin sisteminin işlevini bozarak otoimmün hastalığın başlamasına neden olabilir. Pestisitler, östrojen reseptörüne [estrogen receptor (ER)] ve aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanır, anormal metabolizma veya sinyal verme otoimmün hastalıkları oluşturur.²

Pestisitlerin neden olduğu bağışıklık sistemi işlevindeki değişiklikler, immünotoksisite olarak tanımlanır. Genel olarak, pestisitlerin bağışıklık sistemi hücrelerine karşı oluşturduğu immünotoksisite, immün hücrelerin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması ve ayrıca immün hücrelerde yer alan sinyal yollarıyla etkileşimleri ile ilişkilidir. Bu bağlamda, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi (ER stresi), ubikitin-proteazom sisteminin (UPS) bozulması ve otofaji, pestisitlerin bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki ana etkilerdir.²

Literatürde, bir insektisit bağışıklık sisteminde değişikliklere neden olabileceğini gösteren hem *in vivo* hem de *in vitro* veriler vardır. Pestisit türüne bağlı olarak, bu değişiklikler nötrofil ve makrofaj fonksiyonunda, timosit sayısında ve antikora bağımlı hücre sitotoksisitesinde azalma ile mitojen kaynaklı proliferasyonda ve sitokin salgısında bir azalma/artışı içerebilir.¹

İnsanlarda, pestisitlere maruziyet kısa süre içinde nispeten düşük dozlarda gerçekleşir ve bu maruziyet genellikle yetişkin insanlara kalıcı bir zarar vermez. Tarım işçileri, maruz kaldıkları pestisit miktarı ve maruz kalma süreleri nedeniyle pestisitlerin toksik etkileri bakımından öncelikli risk grubunu oluşturur. Mesleki pestisit maruziyeti ile üreme problemleri, nörolojik işlev bozukluğu ve bağışıklık yanıtındaki değişiklikler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Pestisit maruziyeti açısından, diğer bir risk grubu da gelişim sürecinde olan çocuklar ve bebeklerdir.¹

Pestisitler farklı kimyasal yapılara sahip bileşikler içerdiğinden, toksik etki açısından farklı hedefler ve etki mekanizmaları öngörülebilir. Karbamatların ve organofosfat insektisitlerinin, bir serin hidrolaz olan asetilkolinesterazın inhibisyonu ile gerçekleşen aynı etki mekanizmasına sahip olması ve serin hidrolaz aktivitesinin muhtemelen birkaç immün fonk-

siyonuna bağlı olduğu anlayışı, bu bileşiklerin potansiyel immünotoksik etkilerinin mekanizmalarını daha belirgin şekilde açıklayabilir.⁶

Pestisitlerin neden olduğu immünotoksik etkiler, bağışıklık sistemindeki hücrelerde serin hidrolazlar veya esterazların inhibisyonu, immün organlara oksidatif hasar yoluyla veya sinyal iletim yollarının modülasyonu yoluyla doğrudan olabilir. Dolaylı etkiler arasında ise sinir sistemi tarafından, modülasyon veya bağışıklık sisteminde görev alan organlarda metabolizmada değişiklikler yer alabilir. Ayrıca bazı ditiyokarbamatların ve organofosfatlı bileşiklerin immünotoksik potansiyellerini oksidatif strese neden olarak gösterdikleri iddia edilmektedir. Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aktivasyonunun modülasyonu, ditiyokarbamatlar ve propanilin neden olduğu immünotoksik etkilerin bazılarını açıklaya-

bilir. Bunun yanı sıra bu pestisitlerin, lipopolisakkarid (LPS) ile indüklenen reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumunu modüle ederek mankozebin, NF-κB inhibitör (IκB) degradasyonunu ve NF-κB nükleer translokasyonunu önlediğini ve bunun sonucunda monositlerde tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidlerin NF-κB nükleer bağlanmasını inhibe ederek ve inhibitör-α (IκB-α)'nın indüklenmesi yoluyla antiinflamatuvar etkilerinin bir kısmına aracılık ettiği bilgisi, kortikosteroidleri veya kortikosteroid benzeri molekülleri indükleyen kimyasalların bulunması, immünotoksik etkilerin bu etki mekanizmalarıyla da ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.⁷

Pestisitlerin neden olduğu immünotoksik etkilere örnekler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

TABLO 1: Pestisitlerin neden olduğu immünotoksik etkilere örnekler.

Pestisit grubu	Bileşik	İmmünotoksik etkisi
Karbamatlar	Sodyum metilditiyokarbamat	Farelerde interlökin (IL)-10 üretimini artırdığı, peritoneal makrofajlar tarafından çeşitli sitokinlerin [IL-12, IL-1, IL-18 ve interferon (IFN)-γ] üretimini inhibe ettiği bulunmuştur. ⁸
	Mankozeb	Farelerde lipopolisakkarid (LPS) ve IFN-γ ile uyarıldığında daha fazla azot oksit (NO) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) üreten peritoneal makrofajlara neden olmuştur. ¹⁰ İnsanlarda TNF-α salgısında bir azalma ve B lenfositler ve pretbol miristat ve iyonomin kaynaklı proliferasyonda bir artış meydana getirmiştir. ¹¹
	Karbofuran	Farelerde, IFN-γ üretimini inhibe ettiği düşünülmekte olup, T lenfosit örneklerinin daha az IL-2 seviyesine sahip olduğu bulunmuştur. ¹³
	Karbaril	Farelerde T hücresi proliferasyonu ile NO üretimi ile LPS'nin neden olduğu IFN-β üretimini ve nükleer faktör-kappa B'nin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. ^{14,15}
Klorlu hidrokarbonlar	Diklorodifenil trikloroetan	İnsanlarda immünotoglobulin (Ig) G, IgA ve lenfosit düzeylerinde artışa sebep olmaktadır; mitojenlere daha düşük proliferatif yanıt görülmektedir. ¹⁷ Fagositoz inhibisyonuna neden olabilmektedir. ¹⁹ Doğal öldürücü hücrelerinin sitotoksik aktivitesinde ve IL-1 ve IL-12 üretiminde önemli bir azalma meydana getirdiği görülmüştür. ²²
	Klordan	İnsanlarda mitojenlere ve allojenik lenfositlere proliferatif yanıtların daha düşük, doğal öldürücü hücrelere bağlı Fc reseptörünün daha yüksek olmasına sebep olmaktadır; otoantikör düzeyini artırmaktadır. ²⁰ İnsanlarda protrombin zamanı uzamıştır ve trombosit sayısı azalmıştır. Beyaz kan hücresi sayısında ve TNF-α ve IL-10 düzeylerinde azalma meydana getirmiştir. ²¹
	3,4-dikloropropionanilid	İnsanlarda IgG1 ve LPS ile indüklenen IL-6 plazma seviyelerinde artış ve fitohemaglutin ile indüklenen IL-10 ve IFN-γ salınımdaki bir azalma meydana getirmiştir. ²⁵
Organik fosforlar	Malatyon	Farelerde IgM yanıtı ve mitojen kaynaklı T veya B lenfosit proliferasyonunu artırmıştır. ²⁷ Periton hücrelerinde mast hücresi degranülasyonunda bir artışa sebep olmuştur. ²⁸ Sıçanlarda, LPS stimülasyonu ile nitrit üretimini ve TNF-α üretimini inhibe etmiştir. ³⁰
	Klorpirifos	İnsanlarda IFN-γ ekspresyonunu artırmaktadır. ³¹
	Paratyon, malatyon, paraokson,	İnsanlarda eritrositlerin ve koloni oluşturan birimler-granülositler-makrofajın koloni malaokson oluşumunu doza bağlı bir şekilde inhibe etmektedir. ³²
Piretroidler ve piretrinler	İnsanlarda immün sistemi baskılayarak, skleroderma benzeri sendrom, miyastenia benzeri sendrom ve otoimmün hemoliz gibi otoimmün hastalıkların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. ²⁴	

KARBAMATLAR

Karbamat grubu pestisitler; karbaril, mankozeb, ziram ve propoksür gibi sıklıkla kullanılan pestisitlerden bazılarını içerir. Böcekler, yabancı otlar ve mantarların çoğalmasını kontrol ederler ve ceviz, elma, turunçgil ve soya fasulyeleri gibi bitkiler üzerinde kullanılırlar. Bu grubun, insektisit üyeleri asetilkolinesteraz enzim aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. Bu gruptaki bazı bileşiklerin, insanlar ve diğer hedef olmayan türler (çiftlik hayvanları, kuşlar, memeli hayvanlar gibi) için oldukça zararlı olduğu düşünülmektedir.¹

KARBAMATLARIN İMMÜNOTOKSİK ETKİLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Farklı karbamat grubundaki pestisitlerin kemirgenlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, fumigant sodyum metilditiyokarbamat (SMD), Hollanda karaağaç hastalığını kontrol etmek için kullanılmıştır. Bu bileşiğin hayvan çalışmalarında, immünotoksik etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. SMD'nin, farelerde IL-10 üretimini artırırken, proinflamatuvar sitokinler IL-12, IL-1, IL-18 ve interferon (IFN)- γ dâhil olmak üzere peritoneal makrofajlar tarafından çeşitli sitokinlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Sitokin üretimindeki daha çok T-yardımcı hücre-2 (TH2) tipi bir yanıtta (yüksek IL-10, azalmış IL-12) kayma, IL-10 düzeylerinde artma ve IL-12 düzeylerinde azalma SMD'ye maruz kalan bireylerde astım alevlenmesini açıklayabilir. SMD, mitojenle aktifleşen protein (MAP) kinazları inhibe ederek ve daha sonra transkripsiyon faktörü aktifleyici protein (AP)-1'i aktive ederek makrofajlardaki etkisini indükleyebilir.⁸ Başlıca metaboliti olan metilizotiyosiyanatın [methylisothiocyanate (MITC)], SMD kullanan tarım işçilerinin maruz kalabileceği 17 mg/kg gibi düşük dozlarda farelerde benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Hem MITC hem de SMD'nin kandaki lökosit düzeylerini değiştirmenin yanı sıra timus ağırlığını azalttığı da bulunmuştur. Bununla birlikte, SMD'den farklı olarak MITC, doğal öldürücü hücre aktivitesini etkilememektedir.⁹

Diğer karbamat bileşiklerinin de peritoneal makrofajları değiştirdiği gösterilmiştir. Mankozebe maruz kalan farelerin, LPS ve IFN- γ ile uyarıldığında daha

fazla azot oksit (NO) ve TNF- α üreten peritoneal makrofajlara sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak peritoneal makrofajlar mankozebe *in vitro* maruz kaldığında ve LPS ve IFN- γ ile uyarıldığında, NO ve TNF- α üretimlerinde bir azalma gözlenmiştir.¹⁰

Mankozebe kullanan İtalyan bağ işçileri ile yapılan bir çalışmada, mankozeb maruziyeti, kandaki CD25⁺ hücrelerinde ve LPS ile uyarılmış makrofajlar tarafından TNF- α salgısında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada, ayrıca B lenfositler ve pretbol miristat ve iyonomsin (PMA/Io) kaynaklı proliferasyonda bir artış olduğunu göstermişler, ancak doğal öldürücü hücre fonksiyonunda veya serum Ig seviyelerinde bir değişiklik karşışmamışlardır.¹¹ Başka bir çalışmada ise mankozebe maruz kalan İtalyan bağ işçilerinin, serumlarında kontrol grubundaki bireylerle benzer seviyelerde CD4⁺ lenfosit, doğal öldürücü hücreler, IgA ve IgM bulunduğu bildirilmiştir.¹² Bu iki çalışma arasındaki farklılıkların oldukça değişken olduğu bilinen, mankozeb uygulamasındaki varyasyona bağlı olarak maruz kalma tipinde bir farklılık ile açıklanabileceği öne sürülmüştür.

Başka bir karbamat pestisiti olan karbofuranın erkek C57BL/6 farelerinde makrofajlar ve T lenfositleri tarafından IFN- γ üretimini inhibe ettiği iddia edilmiştir. Bu farelerden alınan T lenfosit örneklerinin daha az IL-2 ve normal IL-4 seviyeleri gösterdiği belirtilmiştir.¹³

Yapılan birkaç çalışmada, geniş spektrumlu bir insektisit olan karbarilin immünotoksik etkilerinin olabileceği belirlenmiştir.¹ *In vitro* şartlarda, karbarilin makrofajlar ve IL-2'ye bağlı T hücre proliferasyonu ile NO üretimi ile LPS'nin neden olduğu IFN- β üretimini ve NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.^{14,15}

İnsan çalışmalarından elde edilen veriler, mankozeb ve ziram gibi karbamat pestisitlerinin insan bağışıklık sistemi için toksik olduğuna dair bazı kanıtlar sağlamakla birlikte kesin bilgi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KLORLU HİDROKARBON PESTİSİTLERİ

II. Dünya Savaşı'ndan beri insektisit, fungusid ve herbisid olarak yaygın olarak kullanılan bir başka büyük

pestisit sınıfı klorlu hidrokarbon pestisitleridir. Bu grupta, diklorodifenil trikloroetan (DDT), dieldrin ve 3,4-dikloropropionanilid (DCPA veya propanil) gibi kimyasalları içerir. DDT tarım zararlılarının birçok türü yanında, dünyada en önemli hastalıklardan olan tifo, malarya ve sarı ateş hastalığına neden olan böceklerle karşı da yaygın şekilde kullanılmıştır. Günümüzde kullanımları, çevrede kalıcı özellikleri dolayısıyla insan ve çevre sağlığı boyutunda yasaklanmış olan DDT ve benzeri bileşiklerin geçmiş dönemlerde kullanımlarıyla alakalı çevredeki kalıcılıkları son ermiş değildir. Belirtilen bileşiklerin, biyolojik süreçlerle parçalanmaya karşı dirençli olmaları ve besin zincirinde birikerek biyomagnifikasyon adı verilen özelliği sergilemeleri önemli bir çevresel problem kaynağı olmalarının temelini oluşturur. Bununla birlikte, bu bileşiklerin seçici etkilerden saparak hedef olmayan türler üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmektedir ve bu etkilerin bir sonucu olarak DDT, klordan, dieldrin ve heptaklor gibi maddeler gelişmiş ülkelerde yasaklanmıştır.¹

Siklodien (dieldrin, klordan, heptaklor) insektisitlerin birçoğu geniş ölçüde yasaklanmış veya ciddi şekilde kısıtlanmıştır. Siklodien insektisitler, tropik ülkelerde, esas olarak sıtma ve toprak böcekleri için hastalık vektörlerinin kontrolü için kullanılan dieldrin, toprak böceklerine karşı kullanılan aldrin, belirli durumlarda karınca kontrolünü büyük ölçüde sınırlandıran heptaklor, hâlâ bazı ülkelerde sebze mahsullerinde ve evlerde böcekleri kontrol etmek için kullanılan klordan, bir insektisit olarak ve aynı zamanda meyve bahçelerinde fareleri ve kemirgenleri kontrol etmek için bir rodentisit olarak kullanılan endrin ve hâlâ tarımsal zararlıları ve çeçe sineklerini kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan endosülfan olarak sınıflandırılmaktadır. Dieldrin, gıda, su, hava ve toprakta bulunur ve tahmini yarı ömrü 2-8 yıldır. Dieldrinin stereoizomeri olan aldrin, hızla dieldrine metabolize olduğundan toksisiteye neden olan bileşik esas olarak dieldrindir.¹⁶

KLORLU HİDROKARBON PESTİSİTLERİN İMMÜNOTOKSİK ETKİLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Kemirgenlerde yapılan deneysel çalışmalar, bu gruptaki pestisitlerin immünosupresif etkilerine dair kanıtlar sunmuş olsa da insan verileri sınırlıdır. Yapılan

bir çalışmada, atıkların bulunduğu alanda yaşayan yetişkinlerde, DDT'nin uzun süreli bozulma ürünü olan dikloro difenil dikloroetilenin (DDE) artışına bağlı olarak, sadece IgG düzeylerinde değil, toplam lenfosit ve IgA düzeylerinde de bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir.¹⁷

Cooper ve ark., artan DDE plazma seviyelerinin Afrikalı-Amerikalı erkek çiftçilerdeki düşük IgG seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, antinükleer antikorların prevalansı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en yüksek doz DDE maruziyeti sonucunda prevalans bir miktar yükselirken, IgA düzeyleri ile antinükleer antikorların prevalansı arasında bir ilişki bulunmamıştır.¹⁸

Dikloro difenil trikloroetan (DDT) ile ilgili çalışmalar, esas olarak humoral bağışıklık yanıtına odaklanmıştır ve hücresel aracılı bağışıklık yanıtları ve konak yanıtı üzerindeki etkisi hakkında çok az veri bulunmaktadır.¹⁶ Makrofajlar tarafından DDT alımı üzerine yapılan bir çalışma, serum lipoproteinlerine bağlanan DDT'nin hücreler tarafından serbest DDT'den daha kolay emildiğini ve bunun da lipoprotein-sekestrasyonlu DDT ile makrofajlar tarafından önemli bir fagositoz inhibisyonuna neden olduğunu göstermiştir.¹⁹

Ig işlevi patojenleri inaktive etmek veya ortadan kaldırmak olduğundan, Ig'deki değişiklikler bulaşıcı hastalıklara karşı direncin değişmesi ile bağlantılı olabilir.⁴ Araştırmacılar, hem evde hem de iş yerlerinde klordana maruz kalan deneklerde bağışıklık sistemindeki değişiklikleri değerlendirmiştir. Klordana maruz kalan grupta, dolaşımdaki artmış kortikal timositlerin sıklığı ile baskılayıcı-indükleyici fenotip CD45RA/T4'nın sıklığı azalmış ve yüksek kapp ve lambda hafif zincir frekansları gözlenmiştir. Pestisite maruz kalan grupta, karışık-lenfosit kültürü tahlilinde mitojenlere ve allojenik lenfositlere proliferatif yanıtlar kontrollerden önemli ölçüde daha düşükken, doğal öldürücü hücre fonksiyonları kontrollerden önemli ölçüde farklı bulunmamıştır. Ancak doğal öldürücü hücrelere bağlı Fc reseptörü kontrollerde göre önemli ölçüde daha yüksektir. Otoimmünite kanıtı için test edilen, 12 kişiden 11'i otoantikorun artmış düzeylerini göstermiştir. Bu bulgular, anormal periferik T ve B hücre regülasyonunun ortaya çıktığını ve klordana maruz

kalındıktan sonra 10 yıla kadar tespit edilebilen otoimmün aktivasyon potansiyelini göstermektedir.²⁰

Anne sütü ile klorlu pestisitlerin, bebek serum düzeyi ile kanama eğilimi ve seçilmiş bağışıklık parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada, pıhtılaşma süreci ile etkileşim, uzamış protrombin zamanı [prothrombin time (PT)], azalmış trombosit sayısı, artmış karaciğer enzim düzeyleri ve azalmış serum K vitamini konsantrasyonlarındaki değişikliklerle desteklenmiştir. Ayrıca beyaz kan hücresi sayısında ve TNF- α ve IL-10 düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir, bu da klorlu pestisitlere maruz kalan bebeklerde klorlu hidrokarbonlara bağlı immünotoksositeyi düşündürmektedir. Araştırmacılar, emzirme yoluyla veya plasenta boyunca klorlu pestisitlerin anneye geçişinin, bebeklerin serumunda benzer klorlu pestisit seviyelerini elde etmek için yeterli olduğu ve bunun kanama eğilimlerinin değişmesi ve bozulan sitokin üretimi ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.²¹

Birçok çalışma, kadınlarda klorlu hidrokarbon pestisitlerin maruziyetinin bağışıklık sistemi aktivitesini değiştirebileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, kadınlarda artrit gelişimi ve organoklorin maruziyeti ile zayıf bir ilişki gözlenmiştir.¹ Kadınlarda yapılan başka bir çalışmada, endometriozisteki artış ile IL-1 β ve IL-12 üretimindeki ve doğal öldürücü hücre aktivitesindeki düşüş 310-770 ng/g seviyesinde pp'-DDE ile ilişkilendirilmiştir.²²

Hem kadınlar hem de erkekler için bu pestisitlere maruziyet, periodontal hastalıklardaki artışla ilişkilendirilmiştir.²³ Kuzey Karolina'da bir çöplük yakınında yaşayan bireylerin plazmasında, özellikle yüksek düzeyde organoklorin pp'-DDE bulunmaktadır. Bu bireylerde, daha uzakta yaşayan kişilere kıyasla mitojenlere daha düşük proliferatif yanıtlarla karşılaşılmıştır.¹⁷ Yenidoğanlarda, pp'-DDE maruziyetinin kordon kanı plazmasındaki IL-13'teki artış ve kordon plazması IL-4/IFN-y ve IL-13/IFN- γ oranlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴

Yapılan bir *in vitro* çalışmada, pp'-DDE'ye maruz kalan insan periferik kan mononükleer hücrelerinin [peripheral blood mononuclear cell (PBMC)] doğal öldürücü hücrelerinin sitotoksik aktivitesinde ve IL-1 ve IL-12 üretiminde önemli bir azalma göz-

lenmiştir.²² 3,4-dikloropropionanilide (DCPA veya propanil) maruz kalan bireyleri inceleyen bir çalışmada, DCPA maruziyeti, IgG1 ve LPS ile indüklenen IL-6 plazma seviyelerinde artış ve fitohemagglütin [phytohemagglutine (PHA)] ile indüklenen IL-10 ve interferon (IFN)- γ salımlarındaki bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.²⁵

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, günümüzde hâlâ kullanılmakta olan bazı klorlu pestisitlerinin immünotoksik etkileri olabileceğine dair kanıtlara erişilebilmektedir.¹

ORGANİK FOSFORLU PESTİSİTLER

Organik fosforlu pestisitler, biyolojik olarak daha az zararlı ürünlere parçalanabildiğinden, çevrede daha az kalıcı ve daha seçici bağlanma özellikleri gösterdiklerinden, yani zararlıları daha spesifik olarak hedefleme eğiliminde olduklarından organik klorlu pestisitlerinin yerini alabilmektedir (Şekil 1).¹⁶

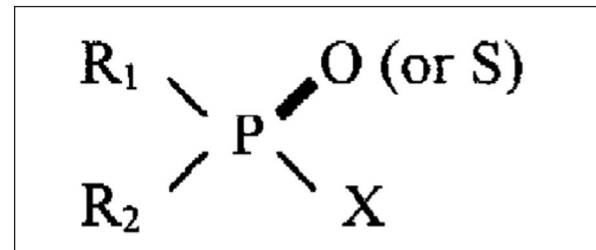
Organik fosforlu pestisit bileşiklerinin tümü, X grubunun karakterine bağlı olarak dört ana gruba ayrılır:

1. Grup: X, bir kuarterner azot içerir. Fosforil-kolinler olarak adlandırılırlar ve doğrudan kolinerjik olmanın yanı sıra kolinesterazın güçlü inhibitörleridir. Bu hâliyle, bu bileşiklerin bazıları bilinen en toksik sentetik bileşikler arasındadır. Sadece çok azı böcek ilacı (dimefoks ve mipafoks) olarak kullanılmıştır.

2. Grup: X, flor içerir. Bu bileşikler florofosfatlar olarak bilinir.

3. Grup: X, bir miktar siyanür (CN, OCN, SCN) veya florin dışında bir halojen kombinasyonu içerir.

4. Grup: Bu kategoride, X grubu bir P-O veya P-S bağı ile bağlanır. X grubu, alkoksi, alkiltiyo, ari-



ŞEKİL 1: Organik fosforlu bileşiklerin genel yapısı.¹⁶

loksi, ariltiyo veya heterosiklik bir analog olabilir. Çoğu organik fosfor pestisit, bu gruptadır ve akut toksisiteleri sofra tuzuna göre daha azdır.¹⁶

Klorlu hidrokarbon pestisitler gibi bu grup da yaygın olarak kullanılan bir insektisit sınıfıdır. Geliştirilen ilk organofosfat insektisitlerinden biri olan malatyon (karbofos, maldison ve mekapthiyo olarak da bilinir) bugün hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır. Böcekler, sivrisinekler, sinekler, bitler ve diğer ev böceklerini kontrol etmek için çeşitli ürünler üzerinde kullanılır.¹

Organik fosforlu pestisitlerin ana toksisitesi, asetilkolinesteraz enzim inhibisyonunun neden olduğu nörotoksisitedir. Organik fosforlu pestisitler ayrıca antikor üretimi, IL-2 üretimi, T hücre proliferasyonu, CD5 hücrelerinde azalma ve CD26 hücrelerinde ve otoantikorlarda artış sağlayarak; Th1/Th2 sitokin profilleri ve doğal öldürücü hücreler, lenfokin ile aktive edilen öldürücü (LAK) hücrelerini ve sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesini değiştirerek immün cevabı da etkilemektedir.²⁶

ORGANİK FOSFORLU PESTİSİTLERİN İMMÜNOTOKSİK ETKİLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Malatyonun, bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, sağlıklı koyunlardan izole edilen koyun kırmızı kan hücreleri [sheep red blood cell (SRBC)] farelere intraperitoneal enjeksiyon ile uygulanmıştır. Yirmi sekiz gün boyunca, oral yolla günlük 0,018-180 mg/kg dozda malatyon maruz kalan dişi SJL/J farelerde, kontrol grubuna kıyasla koyun kırmızı kan hücrelerinin primer antikor (IgM) yanıtının arttığı (%150) bulunmuştur. Bu etki, malatyon için insanda günlük alınmasına izin verilen miktarın referans doz (RfD) altında kullanılan en düşük dozda gözlenmiştir. Aynı çalışmada, araştırmacılar artmış mitojen kaynaklı T veya B lenfosit proliferasyonunu gözlemlememiştir.²⁷ Bu sonuçlar, malatyonun sadece lenfositlerin çoğalmasını artırmak yerine, antikor sentezinin mekanizmasını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarla yapılan diğer çalışmalarda, malatyon maruziyetinin hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık tepkilerini azaltabileceği bulunmuştur.²⁸ Farklı bir oral yolla

malatyon maruziyeti çalışmasında, malatyon maruz kalan farelerde, periton hücrelerinde mast hücresi degranülasyonunda bir artış ile geliştirilmiş bir solunum patlaması ve mast hücre granüllerinin diğer periton hücreleri tarafından fagositozunda artışla karşılaşılmıştır.²⁹ Bu çalışma, malatyonun alerjik yanıt insidansını artırabileceğini düşündürmektedir. Sıçan peritoneal makrofajlarında yapılan bir başka çalışmada ise malatyon maruziyetinin LPS stimülasyonu ile nitrit üretimini ve TNF- α üretimini inhibe ettiği bulunmuştur.³⁰ Bu çalışmalardan elde edilen veriler, malatyonun kemirgen bağışıklık sistemi için oldukça toksik olduğunu göstermektedir.¹

Bununla birlikte, bazı çalışmalar bazı organik fosforlu insektisitlerin insanlar için immünotoksik etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bir *in vitro* çalışmada, sadece LPS'ye kıyasla, insan PBMC'leri ile LPS'nin neden olduğu IFN- γ ekspresyonunun klorpirifos metaboliti olan klorpirifos-oksonun düşük dozları (1-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) tarafından artırıldığı gösterilmiştir.³¹ Sırasıyla paratyon ve malatyon, paraokson ve malaokson metabolitlerine *in vitro* şartlarda maruz bırakılan insan kemik iliği hücreleri, eritrositlerin ve koloni oluşturan birimler-granülositler-makrofajın [colony forming units-granulocyte-macrophage (CFU-GM)] koloni oluşumunu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır.³² Farklı bir çalışmada ise sürekli organik fosfatlı insektisit uygulaması yapan pestisit uygulayıcılarında, alerjik reaksiyonlarda ve lösemi görülme sıklığında artış belirlenmiştir.⁶

Epidemiyolojik çalışmalar, organik fosfatlı insektisit uygulayan bazı bireylerin serum IgG düzeylerinin azaldığını, bazı bireylerde de IgM düzeylerinde azalma olabileceğini göstermiştir.⁶ Bu çalışmaların çoğundaki sorun, pestisit uygulayıcılarının genellikle bir pestisitten daha fazlasını uygulamış olmalarıdır, bu nedenle bağışıklık fonksiyonundaki değişikliği belirli bir pestisitle doğrudan ilişkilendirmek oldukça zordur. Bununla birlikte, hayvan ve sınırlı insan çalışmalarına dayanarak, organofosfatların bağışıklık sistemi için toksik etkilerinin bulunulabileceği söylenebilir.¹

PİRETROİDLER VE PİRETRİNLER

Piretrinler, bazı krizantem bitkileri tarafından doğal olarak üretilen bileşiklerdir. Piretroidler, krizantemik

asitlerin yarı sentetik türevleridir. Bu bileşikler in-sektisit olarak, özellikle sivrisineklere karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha düşük sıcaklıklarda daha iyi etki gösterirler ve güneş ışığından kolayca parçalanabilirler, bu nedenle genellikle geceleri kullanılırlar.¹

Bir grup araştırmacı, piretroid esaslı bir böcek ilacının kullanıldığı profesyonel bir haşere kontrol işleminden sonra bağışıklık sistemindeki değişikliklerin erken (1-3 gün) tespit edilebileceğini iddia etmiştir. Bununla birlikte, 6-12 ay sonra bu değişikliklerin tespit edilemediği belirlenmiştir.³³

Akut piretroid zehirlenmesinden 2 yıl sonra insanların bağışıklık sistemini inceleyen farklı bir çalışmada, bu bireylerin gastrointestinal sistemlerinde *kandida* ve idrar yolu enfeksiyonları gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve sistem enfeksiyonlarına karşı duyarlılığa sahip olduğunu, bu nedenle de piretroidlerin immün sistemi baskıladığını iddia etmişlerdir. Ek olarak, bireylerin çoğunda skleroderma benzeri sendrom, miyastenia benzeri sendrom ve otoimmün hemoliz gibi otoimmün hastalıkların gelişmesi de bu görüşü desteklemektedir.³⁴ Veriler ayrıca bağışıklık sisteminin zaman içinde piretroidler ve piretrinlerin neden olduğu ilk toksisiteyi telafi etme yeteneğine sahip olduğunu da göstermektedir.¹

In vitro model kullanarak, 5 sentetik piretroid ve bu bileşiklerin 3 yaygın metabolitinin immünotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmada ise sentetik piretroidlerin (SP) ve metabolitlerinin monositlere sitotoksik olduğu ve ana bileşiklerden daha fazla immünotoksik etkiye neden olduğu saptanmıştır.³⁵

SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde, tarım alanında istenmeyen canlıları yok etmek, kontrol altına almak ve daha kaliteli ürün elde etmek amacıyla pestisitler yoğun olarak kullanılmaktadır. Tarımsal alanda kullanılan pestisitler, hedef organizmaları yok ederek ürün artı-

şını sağlayabildikleri gibi hedef olmayan organizmalarda da bazı istenmeyen etkilere yol açmaktadırlar.

Fonksiyonel bir bağışıklık sistemi, hayatın sağlıklı devamı için çok önemlidir. Pestisitler gibi kimyasalların bağışıklık sisteminin işlevini değiştirme olasılıkları vardır ve bu da etkilenen bireyleri enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hâle getirir. Diğer pestisit kaynaklı toksik etkilerde olduğu gibi bir pestisit immünotoksik olma potansiyeli değerlendirilirken maruz kalma yolu, maruz kalma süresi, doz ve maruz kalma zamanlaması dikkate alınmalıdır.¹

Deney hayvanları ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, birçok pestisit immünomodülatör özellikte olduğunu ve bilinçsiz kullanımlarının halk sağlığı için bir risk oluşturabileceğini göstermektedir. Doğal hayat, pestisit kullanımından etkilenmesine rağmen az sayıda çalışma, pestisitlerin bu organizmalar üzerindeki immünotoksik etkilerini incelemiştir. Pestisitlerin, immünotoksik etki mekanizmalarını anlamak için daha fazla *in vitro* ve *in vivo* araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Merve Bacanlı; **Analiz ve/veya Yorum:** Jülide Secerli, İlknur Sila Leblebici, Merve Bacanlı, Onur Erdem; **Kaynak Taraması:** Jülide Secerli, İlknur Sila Leblebici; **Makalenin Yazımı:** Jülide Secerli, İlknur Sila Leblebici, Merve Bacanlı, Onur Erdem; **Eleştirel İnceleme:** Merve Bacanlı, Onur Erdem.

KAYNAKLAR

1. Brundage KM, Barnett JB. Immunotoxicity of pesticides. In: Krieger R, ed. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. 3rd ed. USA: Academic Press; 2010. p.483-97. [[Crossref](#)]
2. Lee GH, Choi KC. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2020;235:108789. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Pistl J, Kovalkovicová N, Holovská V, Legáth J, Mikula I. Determination of the immunotoxic potential of pesticides on functional activity of sheep leukocytes in vitro. *Toxicology*. 2003;188(1):73-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*. 2013;307:123-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, Abdollahi M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol Mech Methods*. 2015;25(4):258-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Galloway T, Handy R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology*. 2003;12(1-4):345-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Corsini E, Liesivuori J, Vergieva T, Van Loveren H, Colosio C. Effects of pesticide exposure on the human immune system. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27(9):671-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Pruet SB, Zheng Q, Schwab C, Fan R. Sodium methylthiocarbamate inhibits MAP kinase activation through toll-like receptor 4, alters cytokine production by mouse peritoneal macrophages, and suppresses innate immunity. *Toxicol Sci*. 2005;87(1):75-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Keil DE, Padgett EL, Barnes DB, Pruet SB. Role of decomposition products in sodium methylthiocarbamate-induced immunotoxicity. *J Toxicol Environ Health*. 1996;47(5):479-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Chung AH, Pyo MY. Effects of mancozeb on the activities of murine peritoneal macrophages in vitro and ex vivo. *Arch Pharm Res*. 2005;28(1):100-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Corsini E, Birindelli S, Fustinoni S, De Paschale G, Mammone T, Visentin S, et al. Immunomodulatory effects of the fungicide Mancozeb in agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;208(2):178-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Colosio C, Fustinoni S, Corsini E, Bosetti C, Birindelli S, Boers D, et al. Changes in serum markers indicative of health effects in vineyard workers following exposure to the fungicide mancozeb: an Italian study. *Biomarkers*. 2007;12(6):574-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Jeon SD, Lim JS, Moon CK. Carbofuran suppresses T-cell-mediated immune responses by the suppression of T-cell responsiveness, the differential inhibition of cytokine production, and NO production in macrophages. *Toxicol Lett*. 2001;119(2):143-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Casale GP, Vennerstrom JL, Bavari S, Wang TL. Inhibition of interleukin 2 driven proliferation of mouse CTLL2 cells, by selected carbamate and organophosphate insecticides and congeners of carbaryl. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1993;15(2-3):199-215. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Hong CC, Shimomura-Shimizu M, Muroi M, Tanamoto K. Effect of endocrine disrupting chemicals on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by mouse macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(7):1136-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Voccia I, Blakley B, Brousseau P, Fournier M. Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol Ind Health*. 1999;15(1-2):119-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Vine MF, Stein L, Weigle K, Schroeder J, Degan D, Tse CK, et al. Effects on the immune system associated with living near a pesticide dump site. *Environ Health Perspect*. 2000;108(12):1113-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Cooper GS, Martin SA, Longnecker MP, Sandler DP, Germolec DR. Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1080-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Kaminski NE, Wells DS, Dauterman WC, Roberts JF, Guthrie FE. Macrophage uptake of a lipoprotein-sequestered toxicant: a potential route of immunotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986;82(3):474-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. McConnachie PR, Zahalsky AC. Immune alterations in humans exposed to the termiticide technical chlordane. *Arch Environ Health*. 1992;47(4):295-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Schaal MF, Abdelraouf SM, Mohamed WA, Hassanein FS. Correlation between maternal milk and infant serum levels of chlorinated pesticides (CP) and the impact of elevated CP on bleeding tendency and immune status in some infants in Egypt. *J Immunotoxicol*. 2012;9(1):15-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, et al. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sci*. 2006;79(5):491-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Lee DH, Jacobs DR, Kocher T. Associations of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of periodontal disease and subpopulations of white blood cells. *Environ Health Perspect*. 2008;116(11):1558-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Brooks K, Hasan H, Samineni S, Gangur V, Karmaus W. Placental p,p'-dichlorodiphenyl-dichloroethylene and cord blood immune markers. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(7):621-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Corsini E, Codecà I, Mangiaratti S, Birindelli S, Minoia C, Turci R, et al. Immunomodulatory effects of the herbicide propanil on cytokine production in humans: In vivo and in vitro exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;222(2):202-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Li Q. New mechanism of organophosphorus pesticide-induced immunotoxicity. *J Nippon Med Sch*. 2007;74(2):92-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Johnson VJ, Rosenberg AM, Lee K, Blakley BR. Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology*. 2002;170(1-2):119-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Banerjee BD, Pasha ST, Hussain QZ, Koner BC, Ray A. A comparative evaluation of immunotoxicity of malathion after subchronic exposure in experimental animals. *Indian J Exp Biol*. 1998;36(3):273-82. [[PubMed](#)]
29. Rodgers K, Ellefson D. Mechanism of the modulation of murine peritoneal cell function and mast cell degranulation by low doses of malathion. *Agents Actions*. 1992;35(1-2):57-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Ayub S, Verma J, Das N. Effect of endosulfan and malathion on lipid peroxidation, nitrite and TNF-alpha release by rat peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2003;3(13-14):1819-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Duramad P, Tager IB, Leikauf J, Eskenazi B, Holland NT. Expression of Th1/Th2 cytokines in human blood after in vitro treatment with chlorpyrifos, and its metabolites, in combination with endotoxin LPS and allergen Der p1. *J Appl Toxicol*. 2006;26(5):458-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

32. Gallicchio VS, Casale GP, Watts T. Inhibition of human bone marrow-derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E, and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates. *Exp Hematol.* 1987;15(11):1099-102. [\[PubMed\]](#)
33. Hadnagy W, Leng G, Sugiri D, Ranft U, Idel H. Pyrethroids used indoors--immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation--a one year follow-up study. *Int J Hyg Environ Health.* 2003; 206(2):93-102. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Müller-Mohssen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicol Lett.* 1999;107(1-3):161-76. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Zhang Y, Zhao M, Jin M, Xu C, Wang C, Liu W. Immunotoxicity of pyrethroid metabolites in an in vitro model. *Environ Toxicol Chem.* 2010;29(11):2505-10. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)