

# Glifosat ve Glifosat Bazlı Herbisit Kullanımının İnsan Sağlığı Açısından Riskleri

## Human Health Risks of the Use of Glyphosate and Glyphosate-Based Herbicides: Review

Sezen YILMAZ SARIALTIN,<sup>a</sup>  
Tülay ÇOBAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sezen YILMAZ SARIALTIN  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sezen.yilmaz@ankara.edu.tr

**ÖZET** Genellikle genetiği değiştirilmiş organizmalı soya ve mısır üretiminde kullanılan glifosat; hava, su ve yiyeceklerin yanı sıra kimyasala mesleksel ve çevresel olarak maruz kalan bireylerde çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Glifosat (N-fosfonometil glisin), tüm dünyada sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu bir yabani ot öldürücü ilaç (herbisit)'tir. Bakteri, *arkebakteri* ve bitkilerde şikimat yolağında 5-enolpürivilşikimik asit-3-fosfat sentezi baskılayarak fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aromatik aminlerin sentezi sınırlanmaktadır. Glifosat maruziyeti ile herhangi bir hastalığın oluşumu arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışma bulunmadığından, glifosatın memeliler üzerinde toksik olmadığı düşünülerek uzun yıllar güvenle kullanılmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar bu herbisit, Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıklar, obezite, infertilite ve kanser gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Glifosat bazlı herbisitlerin glifosat yanında içerdiği yardımcı maddelerin de toksisitelerinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı şimdiye kadar yapılan birçok çalışmayı değerlendirerek, Mart 2015 tarihi itibarıyla glifosatu Grup 2A "insanda karsinojenik etki olasılığı bulunan ajanlar" olarak sınıflandırmıştır. Çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda glifosatın canlı sistemlerde oluşturduğu toksik etkiler bildirilmekle birlikte, mekanizmanın tam olarak aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Glifosat; bitki öldürücüler; pestisitler

**ABSTRACT** Glyphosate used in genetically modified organism soybean and corn production. Glyphosate can lead health problems in individuals exposed the chemical occupationally and environmentally as well as air, water and food. Glyphosate (N-phosphonomethyl glycine) is a broad-spectrum weedkillers (herbicide) widely used all over the world. Glyphosate is inhibited 5-enolpurivilshikimic acid-3-phosphate synthase in the shikimate pathway in bacteria, *archeobacteria* and plants resulting in suppression of the synthesis of aromatic amines such as tyrosine and tryptophan. Glyphosate has been used safely for many years as there were no studies showing an association between glyphosate exposure and the occurrence of any disease. However, recent studies has showed that this herbicide may play a role in the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, autoimmune diseases such as ulcerative colitis, Crohn's disease, obesity, infertility and cancer. World Health Organization International Agency for Research on Cancer has evaluated several studies and classified glyphosate as Group 2A "probably carcinogenic to humans" in March of 2015. Moreover, toxicity of glyphosate-based herbicides may increase due to the adjuvants. The toxic effects of glyphosates are reported by several in vivo and in vitro studies, however new studies are needed to clarify the exact mechanisms.

**Key Words:** Glyphosate; herbicides; pesticides

Glifosat; N-fosfometil glisin yapısında, geniş spektrumlu, selektif olmayan, sistemik etkili bir herbisitdir. İlk kez 1950 yılında sentezlenmiş ancak herbisidal aktivitesi 1970 yılında keşfedilmiştir.<sup>1</sup> Çimler, sarmaşıklar, çok yıllık bitkiler ve ağaçlar da dâhil olmak üzere her tür bitkiyi etkin bir şekilde yok etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu özelliği hasat öncesi uygulamaları kısıtlamaktadır.

Herbisit formülasyonlarında glifosat tek başına bulunmamakta ve çeşitli yardımcı maddeler içermektedir. Glifosat bazlı herbisit (GİBH) formülasyonları genellikle %36-48 glifosat, su, tuz ve etoksialkaminler gibi yardımcı maddelerden oluşmaktadır. Bu yardımcı maddeler glifosatin toksisitesini artırmakla birlikte herbisidal aktivitesini de değiştirebilmektedir. Yardımcı maddeler pestisidal aktiviteden direkt olarak sorumlu değildir. Memeliler üzerinde yürütülen in vivo kronik, gelişim ve üreme toksisitesi çalışmalarında, glifosat tek başına incelenmekte ve toksisite limitleri bu çalışmalara göre belirlenmektedir. Ancak formülasyonlarda glifosat hiçbir zaman tek başına bulunmadığından bu çalışmalar yetersiz kalmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, glifosat ve ticari formülasyonlarının belirlenen limit değerlerin altında potansiyel toksik etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bu ticari formülasyonlar 750'den fazla farklı herbisit aktif bileşeni olup, dünya genelinde çok sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>3,4</sup>

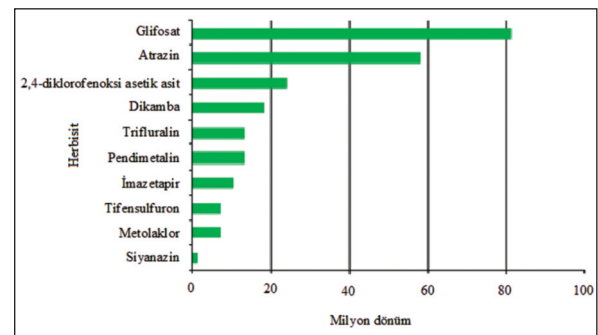
GİBH'ler, başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere, bütün dünyada uzun yıllar güvenli olduğu düşünülerek kullanılmıştır.<sup>5</sup> 1987 yılında ABD'de çiftçiler tarafından yaklaşık 2,72-3,62 milyon kg kullanılmıştır.<sup>6</sup> 2001-2007 yılları arasında ABD'de en çok kullanılan herbisitlerden biri olmuştur.<sup>7,8</sup> 2007 yılında ABD Çevre Koruma Ajansı [Environmental Protection Agency (EPA)] raporlarına göre glifosat kullanımı 81,6-83,9 milyon kg'a ulaşmıştır.<sup>9</sup> Özellikle herbisite dirençli otların artmasıyla GİBH kullanımı da artmıştır.<sup>10</sup> 1996 yılında ABD'de toplam herbisit kullanımının %3,7'sini glifosat oluşturur iken, 2009 yılında bu oran %53,5'e ulaşmış olup, ilk kez genetiğiyle oynanmış glifosat dirençli bitkiler de ticari olarak üretilmeye başlamıştır.<sup>11</sup> 2014 yılında kullanımı daha da artmış ve

yaklaşık 108.8 milyon kg'a ulaşmıştır.<sup>12,13</sup> Çeşitli kurumlar, GİBH satan şirketler adına çalışan bilim insanları ya da akademisyenler tarafından yürütülen çalışmalarda, GİBH'ye maruziyetin artışı ile Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, hepatik ve nefrotik dejenerasyonlar, infertilite, tiroid, mesane, pankreas, lösemi ve meme kanseri başta olmak üzere birçok hastalığın gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ancak EPA, GİBH maruziyetinin özellikle immün ve nörolojik sistemler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi konusunda eksik verilerin olduğunu bildirmiştir.<sup>15</sup>

Şekil 1'de 2011 yılında ABD'deki tarımsal uygulamalarda en çok kullanılan herbisitler kullanım miktarları da göz önünde bulundurularak gruplandırılmıştır. Veriler incelendiğinde glifosat kullanımının 80 milyon dönümden daha yüksek miktarla birinci sırayı aldığı görülmektedir.<sup>16-18</sup>

Glifosat kullanımı ile ilgili olarak ABD Tarım Bakanlığı'na bağlı Ulusal Tarım İstatistikleri Servisi pestisit kullanım verileri ve Çevre Koruma Ajansı pestisit endüstri ve kullanım raporu Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>16-18</sup>

Farklı ülkelerde kabul edilebilir günlük glifosat ve ticari formülasyonlarının alım düzeylerinin belirlenebilmesi için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. EPA'ya göre yürürlükte olan glifosat referans dozu (RfD) 1,75 mg/kg'dır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi [European Food Safety Authority (EFSA)]'ne göre kabul edilebilir günlük doz [acceptable daily intake (ADI)] dozu yaklaşık 5 kat daha düşük olup 0,3 mg/kg olarak belirlen-



ŞEKİL 1: 2011 yılında tarımsal uygulamalarda herbisit kullanımı (milyon dönüm).<sup>16-18</sup>

**TABLO 1:** 1974-2014 yılları arasında tarımsal ve tarım dışı uygulamalarda glifosat kullanımı.

	1974	1982	1990	1995	2000	2005	2010	2012	2014
Glifosat kullanımı (1.000 kg)	635	3538	5761	18,144	44,679	81,506	118,298	118,753	125,384
Tarım	363	2268	3357	12,474	35,72	71,441	106,963	107,192	113,356
Tarım dışı	272	1270	2404	5670	8958	10,065	11,335	11,562	12,029
Tarım yüzde (%)	57,1	64,1	58,3	68,8	79,9	87,7	90,4	90,3	90,4
Tarım dışı yüzde (%)	42,9	35,9	41,7	31,3	20,1	12,3	9,6	9,7	9,6

miştir. Alman Federal Enstitüsü'nün risk değerlendirme raporlarında EFSA'nın belirlediği limitler yükseltilmiş ve ADI değeri 0,5 mg/kg olarak belirlenmiştir.<sup>19</sup> Ancak düzenleyicilerin bu değeri belirleme kriterleri tam olarak anlayamamıştır ve ADI değeri hâlâ 0,3 mg/kg olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışma grubu, Avrupa Birliği (AB)'nin belirlediği ADI değerinin en az 3 kat fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>20</sup>

Ülkemizde glifosat kullanım miktarlarına ilişkin güvenilir sayısal değerler bulunmamaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunu'nun konu ile ilgili yayımladığı herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu konuda yalnızca T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın yayımladığı Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği bulunmaktadır. Yönetmelik 11.6.2010 tarihli ve 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununun 21, 22, 23, 24, 31, 32 ve 34. maddelerine dayanılarak ve 396/2005/EC sayılı Bitkisel ve Hayvansal Gıdalardaki Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Hakkında Avrupa Birliği Konsey Tüzüğü'nün ilgili hükümlerine paralel olarak hazırlanmıştır. Resmi gazetede 25.08.2014 tarih ve 29099 sayı ile yayımlanan yönetmelikte, farklı gıda grupları için pestisit en yüksek kabul edilebilir kalıntı limitleri [maximum residue level (MRL)] gruplandırılmıştır. Tablo 2'de yönetmeliğin Ek 3-Bölüm 1 ve Ek 3-Bölüm 2B kısımlarından elde edilen veriler doğrultusunda glifosat için MRL'ler gösterilmektedir.<sup>21</sup> 2014 yılında yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntıları Yönetmeliği'nin yeniden düzenlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Mesleki maruziyetler ile ilgili kesin olarak tanımlanmış herhangi bir limit bulunmamaktadır. Farklı ülkelerde tarım işçileri üzerinde yapılmış ça-

lışmalarda, glifosat maruziyetinin böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı görülmüş olup bu çalışmaların sonuçları Tablo 3'te görülmektedir.<sup>22-28</sup>

Oral veya intravenöz (IV) glifosat uygulamasını takiben kısa süre içinde idrar, kan gibi biyolojik numunelerde glifosat ve metabolitlerinin tayini çeşitli analitik metotlar kullanılarak saptanabilmektedir.<sup>29</sup> Metabolizmaları sonucu aminometilfosfonik asit başta olmak üzere metilaminometilfosfonik asit, N-formilglifosat, N-asetilglifosat, N-nitrosoglifosat gibi metabolitler oluşmaktadır. Sprague Dawley (SD) sıçanlarda radyoaktif işaretleme yöntemiyle yapılan bir çalışmada, glifosat kalıntılarının tiroid, testis ve yumurtalık bezlerinde, kemik, kemik iliği, kan, kalp, karaciğer, akciğer, dalak ve mide gibi majör organlarda biriktiği görülmüştür.<sup>30</sup>

GİBH'ler çevrede birikerek sadece bitkilere değil hayvan ve bakterilere de toksik olabilmektedir. Toprak, hava, yüzey ve yer altı sularında bu kalıntılara rastlanabilmektedir.<sup>31</sup> Şekil 2'de görüldüğü gibi topraktan absorbe olan glifosat, mikroorganizmalar tarafından aminometilfosfonik aside dönüştürülmektedir.<sup>32</sup> Glifosat kalıntıları meyve-sebze ve tahıllarda çeşitli analitik yöntemlerle ölçülebilmektedir. AB'ye üye 27 ülkede incelenen meyve-sebze ve tahıl örneklerinin yaklaşık %10'unda glifosat kalıntısına rastlanmıştır.<sup>33</sup> İngiltere'de yapılan çalışmalarda ise ekmek ve un başta olmak üzere birçok tahılda glifosat saptanmış, ancak bu düzey belirlenen limitlerin altında bulunmuştur. Glifosat kalıntılarının, glifosat dirençli soyaların kök, yaprak ve tanelerinde 4,4 mg/kg düzeyine kadar bulunduğu görülmüştür. Bu durum glifosatın bitkiler tarafından absorbe edildiği ve basit yıkama işlemleriyle uzaklaştırılmadığı anlamına gelmektedir.<sup>34</sup>

**TABLO 2:** T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hazırlanan Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği'ne göre glifosat için en yüksek kabul edilebilir kalıntı limitleri (mg/kg).

<b>1. Taze veya dondurulmuş meyveler (sert kabuklu meyveler)</b>		
1.1. Turunçgiller	Mandalina, portakal, vb.	0,5
	Greyfurt, limon, vb.	0,1
1.2. Sert kabuklu meyveler	Badem, ceviz, fındık, vb.	0,1
1.3. Yumuşak çekirdekli meyveler	Armut, ayva, elma, vb.	0,1
1.4. Sert çekirdekli meyveler	Erik, kayısı, şeftali, vişne, vb.	0,1
1.5. Üzüksümler ve küçük meyveler	Çilek, vb.	0,1
	Sofralık ve şaraplık üzüm	0,5
1.6. Çeşitli meyveler		
1.6.1. Kabuğu yenilebilenler	Hurma, incir, vb.	0,1
	Sofralık zeytin	1
1.6.2. Kabuğu yenilemeyen küçük meyveler	Amerikan hurması, kivi, vb.	0,1
1.6.3. Kabuğu yenilemeyen büyük meyveler	Avokado, muz, nar, vb.	0,1
<b>2. Taze veya dondurulmuş sebzeler</b>		
2.1. Köklü ve yumru sebzeler	Patates, vb.	0,5
	Havuç, kereviz, turp, vb.	0,1
2.2. Soğanlı sebzeler	Sarımsak, soğan, vb.	0,1
2.3. Meyveli sebzeler	Solanacea (biber, domates, patlıcan, vb.)	0,1
	Kabakgiller, kabuğu yenilebilenler (kabak, salatalık, vb.)	0,1
	Kabakgiller, kabuğu yenilemeyenler (kavun, karpuz, vb.)	0,1
	Tatlı mısır	3
2.4. Lahana sebzeler	Lahana, vb.	0,1
2.5. Yapraklı sebzeler ve taze otlar	Ispanak, kekik, marul, maydanoz, vb.	0,1
2.6. Baklagil sebzeleri (taze)	Fasulye, mercimek, vb.	0,1
2.7. Saplı sebzeler (taze)	Enginar, kereviz, pırasa, vb.	0,1
2.8. Mantarlar	Kültür mantarı	0,1
	Yabani mantar	50
<b>3. Baklagiller (kuru)</b>		
	Fasulye, vb.	2
	Acı bakla, bezelye, mercimek, vb.	10
	Diğer	0,1
<b>4. Yağlı tohumlar ve yağlı meyveler</b>		
	Yer fıstığı	0,1
	Keten tohumu	10
	Soya fasulyesi	20
<b>5. Tahıllar</b>		
	Darı, karabuğday, pirinç	0,1
	Mısır	1
	Buğday, çavdar	10
	Arpa, yulaf	20
<b>6. Çay, kahve, bitkisel infüzyonlar ve kakao</b>		
	Kahve çekirdeği, vb.	0,1
	Çay, bitkisel çaylar (papatya, yasemin, ihlamur, vb.)	2
<b>7. Baharatlar</b>		
7.1. Tohumlar	Anason, çörek otu, dereotu, kimyon, kişniş, vb.	0,1
7.2. Meyveler ve üzüksümler	Anason biberi, ardiç meyvesi, vanilya, yenibahar, vb.	0,1
7.3. Kabuklar	Tarçın, vb.	0,1
7.4. Kökler	Meyan kökü, zencefil, vb.	0,1
7.5. Tomurcuklar	Kapari, karanfil, vb.	0,1
<b>8. Şeker bitkileri</b>		
	Şeker pancarı	15
	Şeker kamışı	0,1
<b>9. Hayvansal ürünler (kara hayvanları)</b>		
9.1. Doku	Büyükbaş hayvan (et, yağ), vb.	0,05
	Koyun, keçi, vb.	0,05
	Kanatlılar (et, yağ)	0,05
9.2. Süt		0,05
9.3. Kuş yumurtaları		0,05
10. Diğer	Bal	0,05

TABLO 3: Mesleki olarak glifosat maruziyet çalışmaları.

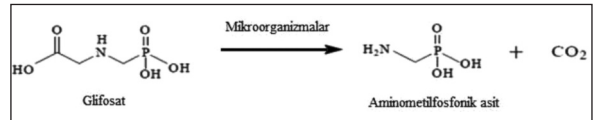
Referanslar	Çalışma grupları	Sonuçlar
Centre de Toxicologie du Quebec-Kanada (1988)	Sinyalci Operatör Ustabaşı Mikser	Hava (Ortalama glifosat konsantrasyonları) Sabah: 0,63 µg/m <sup>3</sup> , Ö. sonra: 2,25 µg/m <sup>3</sup> Sabah: 1,43 µg/m <sup>3</sup> , Ö. sonra: 6,49 µg/m <sup>3</sup> Sabah: 0,84 µg/m <sup>3</sup> , Ö. sonra: 2,41 µg/m <sup>3</sup> Sabah: 5,15 µg/m <sup>3</sup> , Ö. sonra: 5,48 µg/m <sup>3</sup>
Jauhiainen ve ark.-Finlandiya (1991)	Orman temizlik işçileri (n=5)	Ortalama glifosat konsantrasyonları hava <1,25-15,7 µg/m <sup>3</sup> , idrar <10 µg/L
Lavy ve ark.-ABD (1992)	Fidanlık işçileri (n=14)	Örneklere en yüksek konsantrasyon uyluk ve ayak bileklerinde gözlenmiştir
Johnson ve ark.-İngiltere (2005)	Belediye işçileri (n=18)	Glifosat kalıntıları arazi aracı vasıtasıyla püskürtme yapan 21 işçi hava örneğinin %85'inde 16 mmg/m <sup>3</sup> , cihazı sırt çantasında taşıyan 12 işçinin hava örneğinin %33'ünde 0,12 mg/m <sup>3</sup> bulunmuştur
Curwin ve ark.-ABD (2007)	24 çiftçi ailesi: 24 anne, 24 baba, 65 çocuk Kontrol grubu: 23 baba, 24 anne, 51 çocuk	İdrar (Ortalama glifosat konsantrasyonları) Kontrol grubu baba: 1,4 µg/L, çiftçi babalar: 1,9 µg/L Kontrol grubu anne: 1,2 µg/L, çiftçi anneler: 1,5 µg/L Kontrol grubu çocuk: 2,7 µg/L, çiftçi olan çocuklar: 2,0 µg/L
Bolognesi ve ark.-Kolombiya (2009)	137 çift (137 erkek, 137 kadın)  Tarım: 110 kişi  Ev Hanımı: 114 Diğer: 50	Maruz kalan bireylerin periferik lenfositlerindeki mikroçekirdek sıklığı anlamlı olarak artmıştır Maruziyet yok: Narino: 5,81 putumayo: 3,84 Valle del Cauca: 8,56 Hava: narino: 7,30 putumayo: 5,50, Valle del Cauca: - Cilt: narino: 5,62 putumayo: 4,90, Valle del Cauca: 9,50
Gang Wang ve ark.-Çin (2011)	44 yaşında kadın 3 yıl boyunca haftada 50 saat	Bacaklarda titreme, rijitlik, postural bozuklukla karakterize Parkinson sendromu

## GLİFOSAT VE GLİFOSAT BAZLI HERBİSİTLER

### ETKİ MEKANİZMASI

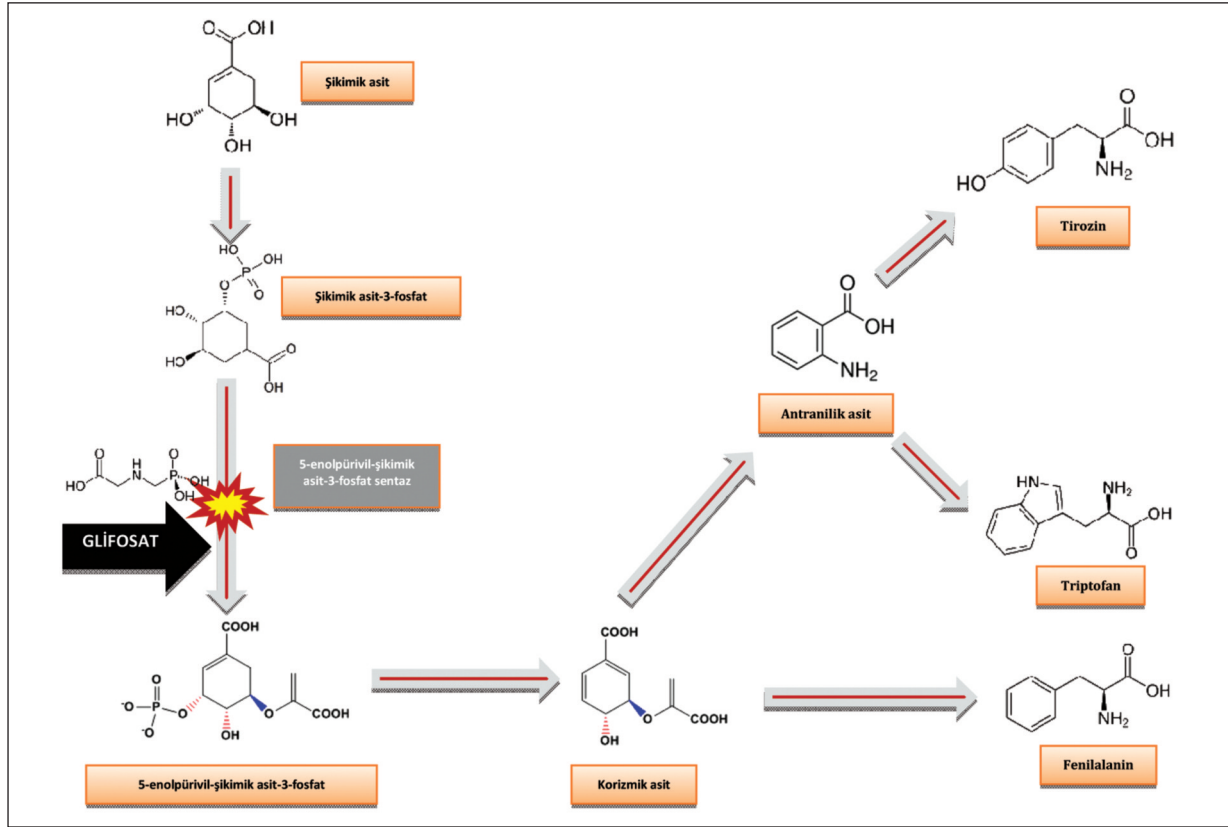
Glifosat mantar, bakteri, *arkebakteri* ve bitkilerde şikimat yolağında 5-enolpürivil şikimik asit-3-fosfat sentezi baskılayarak etki göstermektedir. Böylece fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aromatik aminlerin sentezi sınırlanmaktadır (Şekil 3). Omurgalı canlılarda bu yolak bulunmamaktadır.

Malezya'da pirinç tarlalarına yakın bölgelerde yaşayan çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada, maruziyetle birlikte kan kolinesteraz düzeylerinde azalma, kromozomal kırıklar ve DNA hasarında artma olduğu saptanmıştır.<sup>35</sup> Glifosatın genotoksisite oluşturma potansiyeli in vivo ve in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında çeşitli doku ve organlarda DNA zincir kırıkları bulunmuştur. İnsan lenfositlerinde doza bağımlı olarak kardeş kromatit değişimleri gözlenmiştir.<sup>36</sup>



ŞEKİL 2: Glifosatın mikrobiyal metabolizması.

Folik asit, *Lactobacillus reuteri* ve *Bifidobacterium* gibi barsak bakterileri tarafından sentezlenebilen esansiyel bir B vitamini türevidir.<sup>37</sup> Glifosat maruziyeti sonucu bu iki tür başta olmak üzere birçok bakterinin gelişimi inhibe olmaktadır.<sup>38</sup> Folik asit şikimat yolağının bir ürünü olan korizmattan elde edilmektedir. Glifosatın bu yolağı bozarak folik asit eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir.<sup>39</sup> Duthie, folik asitin DNA sentezi ve onarımında kritik bir madde olduğunu ve eksikliğinin DNA'ya urasil katımının bozulmasına yol açtığını bildirmiştir.<sup>40</sup> Bu eksiklik birçok kanser türü ile ilişkilendirilmektedir. DNA sitozin metilasyon kapasitesinin azalmasıyla proto-onkogenlerin ak-



ŞEKİL 3: Glifosatın mantar, bakteri, arkebakteri ve bitkilerdeki etki mekanizması.

tive olduğu ve sonuçta malignitenin indüklendiği düşünülmektedir.<sup>41</sup>

### KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ETKİLERİ

Akut dozlarda GIBH'lerin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup> Maruziyet artışı ve yüksek plazma glifosat konsantrasyonları (>734 mg/mL) ile ölüm görülme sıklığı arasında ilişki olduğu bulunmuştur.<sup>43</sup>

### KARACİĞER VE BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Son yıllarda çiftçilerde gözlenen kronik böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları göz önüne alındığında, karaciğer ve böbreklerin glifosat maruziyetinden en çok etkilenen organlardan olduğu düşünülmektedir. 1980'li yıllardan itibaren glifosatın karaciğere zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak, çalışmalar yürütülürken deney hayvanlarına insanların günlük olarak maruz kalacağı dozların üzerinde glifosat uygulandığından çelişkili sonuçlar söz konusudur.

Sıçanlarda 15 mg/kg glifosat maruziyetinin karaciğerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozduğu görülmüştür.<sup>44</sup> Yetmiş beş gün boyunca oral olarak glifosata maruz kalan sıçanlarda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri artmış, karaciğer kan akımı indüklenmiş, hepatositlerde geri dönüşümsüz hasarlar ve karaciğerde fibroz gözlenmiştir. Glifosat uygulamasından sonra serum ve idrarda değerlendirilen biyokimyasal parametrelerde farklılıklar görülmüştür.<sup>45</sup> 85 mg/L glifosat maruziyetinin sıçan karaciğer mitokondrisinde süksinata bağımlı solunum indeksinde azalmaya neden olduğu görülmüştür.<sup>46</sup> Glifosat maruziyeti sonrasında hepatositlerde solunum aktivitesinin azaldığı görülmüştür.<sup>47</sup> Subakut ve subkronik maruziyetin karaciğer üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, sıçanlar 13 hafta boyunca 56 mg/kg ve 560 mg/kg GIBH'ye maruz bırakılmıştır. ALT, AST, laktat dehidrojenaz aktiviteleri, serum lipoprotein düzeyleri, kreatinin gibi biyokimyasal göstergeler ve histopatolojik değişim-

ler incelenmiştir. Subkronik maruz kalan sıçanlar kontrolle kıyaslandığında kreatinin düzeyinde anlamlı farklılıklar görülmez iken diğer göstergelerde anlamlı değişimler bulunmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde GİBH'nin karaciğer metabolizması ve hasarında etkili olabileceği bildirilmektedir.<sup>48</sup> Sıçanlara 5 hafta boyunca 10 mg/kg dozda uygulanan glifosatın karaciğer, böbrek ve plazmada antioksidan savunma sistemini stimüle ettiği görülmüştür.<sup>49</sup>

Brezilya'da içme sularında glifosat için kabul edilebilir düzey olan 0,07 ppm, sıçanlara ekstrapole edilerek 0,09 mg/kg dozda uygulanmıştır. Uygulama sonunda karaciğer ve böbreklerde glutatyon peroksidaz aktivitesi ve glutatyon düzeyleri artmıştır.<sup>50,51</sup>

Çavuşoğlu ve ark.nın yürüttüğü bir çalışmada glifosat uygulanan farelerde kan, kemik iliği, karaciğer ve böbrek dokuları; AST, ALT, üre, kreatinin, malondialdehit, glutatyon düzeyleri incelenmiştir. Genotoksisite değerlendirmesi için mikroçekirdek ve kromozomal aberasyonlar değerlendirilmiştir. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında glifosata maruz kalan gruplarda AST, ALT, üre ve kreatinin düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Glifosata maruz kalan farelerin karaciğer ve böbrek dokularında malondialdehit düzeyleri anlamlı olarak artar iken, glutatyon düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca, mikroçekirdek ve kromozomal aberasyon sıklığının glifosata maruz kalan farelerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>52</sup>

Başka bir çalışmada sıçanlar, içme suyundaki kalıntı düzeyi olan 0,1 ppb GİBH'ye 2 yıl boyunca (45 ng/L glifosat) maruz bırakılmıştır. 15. ayda hepatorenal toksisite, biyokimyasal ve hormonal parametrelerde bozukluklar ve karaciğer CYP1A1/2 ve CYP3A4 enzimlerinde inhibisyon görülmüştür.<sup>53</sup> Doksan günlük 0,07 ppm glifosat maruziyeti de erkek sıçanlarda CYP1A1/2 ve CYP3A inhibisyonuna neden olmuştur.<sup>54</sup>

EFSA'nın değerlendirmesine göre, sıçanlarda yürütülen uzun süreli çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda gözlemlenen ters etki seviyesi (NOAEL) 100 mg/kg/gün, ters etki gösteren en düşük seviye (LOAEL) ise 350 mg/kg/gün olarak bulunmuştur.<sup>55</sup>

## SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Pestisitler, plastifiyanlar gibi diğer kirleticiler ile birlikte hücre haberleşmesini bozan kimyasallardır. Sadece endokrin bozucu değil, aynı zamanda sinir sistemi fonksiyonlarını da etkilemektedirler. Bu nedenle glifosatın akut ve subkronik nörotoksisite ve immünotoksisite çalışmalarına gereksinim duyulmuştur.

Glifosat yapı olarak organofosforlu insektisitlere benzemekle birlikte, fosfor atomunda sülfür, tiyosiyanat gibi etkin bir kimyasal yapı bulunmaması nedeni ile glifosatla ilgili nörotoksikolojik bir değerlendirme yapılamamıştır.<sup>5</sup> Organofosforlu insektisitler nöromusküler kavşakta asetilkolin esteraz aktivitesini inhibe etmektedir. Bu durum göz önüne alınarak glifosatın in vitro serum asetilkolinesteraz üzerine etkisi araştırılmış ve etkinliği oldukça düşük bulunmuştur (IC<sub>50</sub>: 714,3 mM).<sup>56</sup> Daha sonra EPA, glifosatın nörolojik ve immünolojik etkileriyle ilgili bilgilerin kısıtlı olduğunu bildirmiş, akut ve subkronik nörotoksisite çalışmalarına ihtiyaç duyulduğuna dair bir rapor yayımlamıştır.<sup>15</sup>

Pestisitler, hücre içi ve hücre dışı sinyal iletimini bozarak sinir sistemi üzerine etkilerini gösterirler. 10 mg/kg glifosata maruz bırakılan sıçanların beyinlerinin "substantia nigra" bölümünde mitokondriyal membran potansiyeli ve kardiyolipin içeriğinde azalış, lipit peroksidasyon, protein karbonilasyon ve nitrit düzeyinde artış olduğu görülmüştür.<sup>49,57</sup>

Glifosatın nörotoksik etkileriyle ilgili olarak memeli olmayan türlerde de yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Gümüş kedi balığı *Prochilodus lineatus*, *Leporinus obtusidens*, *Cyprinus carpio*, amfibik kurbağalar, *Cnesterodon decemmaculatus* türlerine glifosat maruziyeti ile asetilkolin esterazın inhibe olduğu görülmüştür.<sup>58-64</sup>

Glisin ve diğer aminoasitler nörotransmitter olarak görev yapmakla birlikte, beyin fonksiyonları üzerinde önemli rol oynamaktadır. N-fosfometil glisin yapısında bir herbisit olan glifosatın, glisin tüketimine neden olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir.<sup>65</sup> İntraselüler glisinin temel kaynağı olan serin hidroksimetiltransferaz

enzim aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca yapı olarak glutamat reseptör agonist 2-amino-3-fosfonopropionik aside benzeyen glifosatın nörotansmitter gibi davrandığı düşünülmektedir.

Garry ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, glifosat uygulaması yapan çiftçilerin çocuklarında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulgularında anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır.<sup>66</sup> Glifosata maruz kalan annelerde ise bir çeşit doğumsal anomali olan nöral tüp defektleri görülmüştür.<sup>67</sup>

## KARSİNOJENİTE

### Epidemiyolojik Çalışmalar

Uluslararası Kanser Araştırması Ajansı [International Agency for Research on Cancer (IARC)]'nın raporuna göre, glifosatın insanlarda kromozomal hasarı ve oksidatif stresi indükleyerek kansere neden olabileceği bildirilmiştir. Hücre siklusunun bozulması tümör hücrelerinin oluşumunda temel mekanizmalardan biridir. Glifosatın neden olduğu bu tür bozukluklar DNA hasarına neden olmakta ve sonuçta kanser oluşumu indüklenmektedir.<sup>68</sup>

Glifosat maruziyeti ile tiroid, karaciğer, mesane, pankreas, böbrek, göğüs kanseri ve lösemi başta olmak üzere birçok kanser türünün gelişimi arasında korelasyon olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalar göz önüne alınarak Mart 2015 tarihi itibarıyla IARC, glifosatu insanda karsinojenik etki olasılığı bulunanlar (Grup 2A) grubunda sınıflandırmıştır.<sup>69</sup>

Bu konuda geniş ölçekli prospektif çalışmalar sınırlıdır. ABD'de North Carolina ve Iowa eyaletlerinde yürütülen bir çalışmada, 50 farklı pestisit kullanım süresi, metodu, sıklığı, otların büyüme düzeyi, kişisel koruyucu ekipman kullanımı gibi birçok sorudan oluşan bir anket raporu bulunmaktadır.<sup>69,70</sup> Çalışmanın ilk raporunda pestisit kullanımıyla prostat kanseri arasındaki ilişki göze çarpmıştır.<sup>71</sup>

Swanson, 2014 yılında ABD'de genetiği değiştirilmiş organizmalar ve sağlık riskleriyle ilgili bir rapor yayımlamıştır. Bu rapora göre glifosat maruziyetiyle farklı kanser türlerinin oluşumu arasında ilişki bulunmuştur (Tablo 4).<sup>72</sup>

**TABLO 4:** Kanser türleri ve glifosat maruziyet ilişkisi.

Hastalık	R	p
Tiroid kanseri	0,988	$\leq 7,6 \times 10^{-9}$
Karaciğer kanseri	0,960	$\leq 4,6 \times 10^{-8}$
Mesane kanseri	0,918	$\leq 4,7 \times 10^{-9}$
Böbrek kanseri	0,973	$\leq 2,0 \times 10^{-8}$
Lösemi	0,878	$\leq 1,5 \times 10^{-6}$

Glifosat kullanımının artmasıyla tiroid kanseri görülme sıklığının da artmış olduğu düşünülmektedir. Azalmış serum selenyum seviyeleri tiroid kanseriyle ilişkilendirilmektedir. Selenyum başta tiroid olmak üzere birçok dokuda hücreleri oksidatif strese karşı koruyan önemli bir eser elementtir. Tiroksin (T4) ve triiyodotiroksin (T3) yapılarında selenosistein içermektedir. Bununla birlikte tiroid hücrelerini oksidatif strese karşı koruyan esansiyel antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktazın yapısında selenyum bulunmaktadır.<sup>73</sup> Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte tiroid kanseri oluşumunun selenoproteinlere selenyum katımının bozulmasıyla indüklendiği düşünülmektedir. Mikrobiyomlar serbest selenyumun selenoproteinlere katımında önemli rol oynarlar. İnsanlarda prooksidan sitokin tümör nekrozis alfa (TNF- $\alpha$ )'yı inhibe eden ve probiyotiklerin bileşimine sıkça dâhil edilen *L. reuteri*, selenosistein üretimi açısından önemli bir türdür.<sup>74,75</sup> *L. reuteri*, antioksidan olarak mangana ihtiyaç duyduğundan glifosata hassasiyet göstermektedir.<sup>76,77</sup> Sonuçta glifosat maruziyeti nedeni ile barsaklarda *L. reuteri*'nin azalmasının tiroidin selenosistein dengesinin bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Genetiğiyle oynanmış mısır ve soya tüketimindeki artışa paralel olarak tiroid kanserinin görülme sıklığının arttığı düşünülmektedir.

Melanin pigmenti cildi ultraviyole (UV) maruziyetine karşı korumaktadır. Koyu tenli bireylerin ciltlerinde doğal olarak bulunan yüksek seviyedeki melanin pigmenti sayesinde melanoma riski azalmaktadır. Tarımda glifosat kullanımı ile ilişkilendirilen bir diğer kanser türü de melanomadır. Glifosat kullanımıyla melanoma riskinin %80 arttığı görülmüştür.<sup>78</sup> Triptofan ve tirozin



gibi aromatik aminoasitlerin alınımının bozulmasıyla melanoma riski artmaktadır. Glifosatın barsak bakterilerinin şikimat yolağını inhibe etmesiyle bu riskin arttığı düşünülmektedir.

Ebeveynlerin pestisite maruz kalma oranları ile çocukluk kanserlerinin oluşma riski arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Iowa ve North Carolina'da pestisit maruziyetinin incelendiği geniş çaplı prospektif bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 17.357 çocuk incelenmiş, yapılan anketlerde anne ve/veya babalarının glifosata maruz kaldığı bilinen çocuklarda lenfoma gibi çocukluk çağı kanserlerinin oluşma riskinin arttığı görülmüştür.<sup>79</sup>

Tarımsal alanlarda çalışan işçilerde non-Hodgkin lenfoma (NHL) görülme sıklığı genel popülasyondan daha fazladır. Bu durumun direkt glifosatla ilişkilendirilmesi zor olsa da birçok çalışmada maruziyetin artmasıyla hastalığın oluşumu arasında korelasyon bulunmuştur. Altı yüz kırk maruz ve 1.933 kontrolün incelendiği bir çalışmada, glifosat kullanımının NHL oluşum insidansını artırdığı görülmüştür (OR: 2,1, %95 CI, 1,1-4,0).<sup>80</sup>

Kanada'da yaşam süresi boyunca pestisit maruziyeti ve multipl miyelom ilişkisi araştırılmış, glifosata kısa zamanlı ( $\leq 2$  gün/yıl) maruz kalan bireylerde herhangi bir ilişki bulunmaz iken (OR: 0,72, %95 CI, 0,39-1,32), uzun süre ( $> 2$  gün/yıl) maruz kalan bireylerde ilişki bulunmuştur (OR: 2,04, %95 CI, 0,98-4,23).<sup>81</sup>

### Deneysel Sistemlerde Karsinojenite

Kronik etkilerin belirlenmesi adına yapılan bir çalışmada 24 ay boyunca SD sıçanlara (60 erkek, 60 dişi) farklı konsantrasyonlarda diyetle glifosat uygulanmıştır. Yüksek doza (20.000 ppm) maruz kalan dişi sıçanlarda pankreas ada hücre adenomu oluşum insidansının arttığı görülmüştür. Erkek sıçanlarda ise hem düşük hem de yüksek doza maruz kalanlarda insidans kontrole göre anlamlı olarak artmıştır. Başka bir çalışmada ise SD 50 erkek ve 50 dişi sıçana uzun süreli ve değişik dozlarda glifosat uygulanmış, düşük dozda erkek sıçanlarda (3 mg/kg) pankreas ada hücre adenoma düzeyinde artış görülmüştür.<sup>82-85</sup>

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kanser riski artma eğilimindedir. Diyaliz hastalarında kanser riski %10-80 oranında artmakta iken, böbrek nakli olan hastalarda 3-4 kat artmaktadır. SD sıçanlarda yapılan çalışmalarda, glifosatın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeylerini indüklemesiyle glomerüler hasara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>86</sup>

İnsan keratinositlerine 0,1 mM glifosat uygulamanın hiperproliferasyonu indüklediği ve karsinojenik potansiyeli artırdığı görülmüştür. Mekanizma reaktif oksijen türlerinin artması ve intraselüler kalsiyum depolarının boşalmasıyla karakterizedir. Mitokondriyal apoptotik sinyal yolları yavaşlar iken, hücreler siklusun S fazında birikmektedir. Karsinojenik etki bu yolaktaki reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır.<sup>87</sup>

ABD'de kadınlarda kanser sebebiyle oluşan ölümlerin %15'ini meme kanseri oluşturmaktadır. Glifosat östrojenik bir ajan gibi davranarak insan meme kanser hücrelerinin proliferasyonunu stimüle etmektedir.<sup>88</sup> Ayrıca glifosat indirekt olarak da meme kanseri riskini artırabilmektedir. Nonilfenol, dietilstilbestrol (DES) ve bisfenol A (BPA) gibi toksik fenolik bileşiklerin metabolizmasını bozmaktadır. Nonilfenoller deterjanlarda, boyalarda, pestisitlerde katkı maddesi olarak kullanılan bileşiklerdir. DES vajinal tümörlerin oluşmasına neden olan östrojenik bir bileşiktir. BPA ise plastiklerde, konservelede koruyucu olarak kullanılan endokrin bozucu bir bileşiktir. Başka bir çalışmada ise içme suyuyla glifosat uygulanan dişi sıçanlarda meme dokusu fibroadenomlar ve adenokarsinomlar görülmüştür.<sup>89</sup>

NHL oluşumunda kemik iliği oldukça önemli bir bölgedir. Sıçanlara intraperitoneal (ip) glifosat uygulamasından 30 dk sonra kimyasalın kemik iliğine ulaştığı bildirilmektedir. Glifosatın potansiyel toksik etkisini saptamak için yapılan bir çalışmada Swiss albino farelere tek doz 25-50 mg/kg glifosat ip olarak uygulanmıştır. Kromozomal aberasyonlar ve mikronükleus oluşumları 24, 48 ve 72 saat sonra incelenmiş ve maruz farelerde bu oluşumların kontrole göre arttığı görülmüştür.<sup>30</sup>

### ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

GİBH maruziyetinin üreme sistemi üzerinde oluşturduğu etkiler ile ilgili az sayıda epidemiyolojik

çalışma bulunmaktadır. Ontario aile çiftliğinde yürütülen bir çalışmada, kadınlarda GIBH'ye maruziyetiyle azalan fertilité arasında en az %20 düzeyinde bir ilişki bulunmuştur.<sup>90</sup> Kolombiya'da bitki kontrol amaçlı havadan yapılan ilaçlama ile GIBH'a maruz kalan bireylerde fertilité görülme oranında diğer bölgelere göre farklılıklar gözlenmiştir. Ancak bu ilişkinin GIBH uygulamasıyla ilişkili olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır.<sup>91</sup>

Wistar sıçanlara glifosat uygulamasının yapıldığı bir çalışmada, 6 mg/kg'dan itibaren spermatozoidin ve serum testosteron seviyelerinin değiştiği görülmüştür.<sup>92</sup> GIBH uygulamasının yapıldığı bir diğer çalışmada, Wistar sıçanlarda ergenlikte gecikme ve 5 mg/kg'dan itibaren testis yapısı ve fonksiyonunda bozulma görülmüştür.<sup>93</sup> 50 mg/kg GIBH maruziyetinin ise yavrularda ikincil cinsiyet gelişimine neden olduğu, histolojik ve endokrinolojik bozukluklar oluşturduğu görülmüştür.<sup>94</sup> Glifosat maruziyetinin erken ergenlik, sperm sayısı ve kalitesinde değişikliklere ve konjenital malformasyonlara yol açtığı bildirilmiştir.<sup>95</sup>

Sıçanlarda glifosatın üreme sistemi üzerine etkisi çoklu jenerasyon çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmalarda genellikle Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü [Organisation of Economic Cooperation and Development (OECD)]-416 kılavuzu temel alınmıştır. Çalışmalarda hiçbir advers etkinin görülmediği doz hem anne-baba hem de yavrular için yaklaşık 300 mg/kg olarak bulunmuştur. Anne ve babalarda en düşük advers etkinin görüldüğü doz ise yaklaşık 670 mg/kg bulunmuştur. Bu dozda akut intoksikasyon semptomlarına benzeyen semptomlar görülmüştür. Hayvanlarda organ ağırlıkları ve su-gıda tüketimleri değişmiştir.<sup>96</sup> Bu etkiler genel toksik etkilere benzemekle birlikte, üreme performansını da etkileyen endokrin bozucu etkilerin oluşmadığı gözlemlenmiştir.

### MODERN ÇAĞ HASTALIKLARI: ÇÖLYAK VE GLUTEN İNTOLEANSI

Çölyak hastalığı, daha genel olarak gluten intoleransı, dünyada ve özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da sıklığı giderek artmakta olan bir sorun olup, glutenin önemli bir bileşeni olan gliadini-

nin sindirilmemiş kısımlarına karşı çapraz bağ oluşturan transglutaminaza karşı otoantikörlerin oluştuğu spesifik bir hastalıktır. İnce barsakların üst kısımlarındaki villusların düzleşmesiyle besin emiliminde bozulma, inflamasyon, bulantı, kusma, ishal ve kilo kaybı gibi çeşitli belirtilerle karakterize çok yönlü bir hastalık olup, beslenme bozukluğunun yanında, tiroid rahatsızlığı, üreme sorunları, böbrek yetmezliği, çeşitli nörodejeneratif bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve nihayetinde kanser riskinin artışı ile de ilişkilendirilmektedir. Son verilere göre ABD ve Avrupa'da her 20 kişiden birinde çölyak hastalığı görülmektedir.<sup>97,98</sup>

Daha önce de belirtildiği gibi insanlarda toksik olmadığı düşünülerek glifosat kullanımında yaygın bir artış olmuştur.<sup>99</sup> Ancak daha sonra bir grup araştırmacı tarafından ABD'de görülen obezite ve otizm epidemileri ile birlikte Alzheimer, Parkinson, kısırlık, depresyon ve kanser gibi daha ciddi hastalıklara da katkısı olabileceği bildirilmiştir.<sup>13</sup> Glifosat-çölyak ilişkisi, barsaklarında çölyak benzeri belirgin bulgular gösteren yırtıcı balıklar ile yapılan bir çalışmadan elde edilmiştir.<sup>100</sup> Antimikrobiyal olarak patent alan glifosatın hayvanlarda barsaklardaki yararlı bakterileri öldürerek patojenlerin üremesine neden olduğu bildirilmiştir.<sup>101</sup> Glifosat aromatik aminoasit sentezini bozmak, demir ve kobalt gibi geçiş metalleri ile şelat oluşturmak, CYP450 enzimlerini inhibe etmek gibi çeşitli mekanizmalarla çölyak patolojisine katkıda bulunmaktadır (Tablo 5).<sup>14</sup> Esansiyel vitamin, mineral ve aminoasitlerin (D vitamini, molibden, kobalamin, demir, selenyum, triptofan ve metiyonin) eksikliğinin çölyak hastalığı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Glifosat, CYP450 enzimleri ile etkileşerek D vitamini aktivasyonuna neden olmaktadır. Glifosat, çölyak ve mikrosefali arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>102,103</sup> Çölyak hastalığı ve hipotiroidizm arasında da ilginç bir bağlantı bulunmaktadır. Tiroid hormonunun aktif forma (T4→T3) dönüşümü selenyum ve iyot tarafından sağlanmaktadır. Bunun yanında hipotiroidisi olan çölyak hastalarının diğer çölyaklara oranla daha yüksek doz levotiroksin almaları gerektiği bildirilmektedir.<sup>104</sup> Spe-

**TABLO 5:** Glifosat ve çölyak ile ilişkili olabilecek çeşitli patolojiler.

<b>A. Barsaktaki yararlı bakterilerin azalması</b>		
<b>Oluşturduğu Etki</b>	<b>Fonksiyon Bozuklukları</b>	<b>Sonuçlar</b>
<i>Bifidobakteri</i>	Gluten yıkımının bozulması	Transglutaminaz antikor oluşumu
<i>Lactobasillus</i>	Fitaz proteininin yıkılması Selenoproteinlerde azalma	Metaller ile şelasyon ve otoimmün tiroid hastalığı
<b>B. Geçiş metalleri ile şelasyon</b>		
<b>Oluşturduğu Etki</b>	<b>Fonksiyon Bozuklukları</b>	<b>Sonuçlar</b>
Kobalt eksikliği	Kobalamin eksikliği Metiyonin azalması Homosistein artışı	Nörodegeneratif hastalıklar, protein sentezinde bozulma, kalp hastalıkları
Molibden eksikliği	Sülfat oksidaz inhibisyonu	Sülfat depolarında azalma, DNA hasarı, kanser, teratogenez
Demir eksikliği	Ksantin oksidaz inhibisyonu	Megaloblastik anemi
<b>C. CYP Enzim İnhibisyonu</b>		
<b>Oluşturduğu Etki</b>	<b>Fonksiyon Bozuklukları</b>	<b>Sonuçlar</b>
D3 vitamini inaktivasyonu	Kalsiyum metabolizmasında bozulma	Osteoporoz ve kanser riski
Retinoik asit katabolizması	Transglutaminazın baskılanması	Teratogenez
Safra asitleri sentezi	Yağ metabolizmasında bozulma	Safra kesesi hastalığı, pankreatit
Ksenobiyotik detoksifikasyonu	Sülfat depolarında azalma Toksin hassasiyetinde artış İndol yıkımının bozulması	Karaciğer hastalıkları
Nitrat redüksiyonu	Venöz daralma	Venöz tromboz
<b>D. Şikimat Yolağında Baskılanma</b>		
<b>Oluşturduğu Etki</b>	<b>Fonksiyon Bozuklukları</b>	<b>Sonuçlar</b>
Triptofan eksikliği	Serotonin depolarında azalma Reseptörlerde aşırı hassasiyet	Depresyon, bulantı ve diyare

külatif olmakla çölyak ile beraber görülen otoimmün tiroid hastalığının yetersiz selenyuma bağlı olarak tiroid hormonunun yeterince aktive olmaması kaynaklı olduğu bildirilmektedir.<sup>13</sup>

## SONUÇ

Geniş spektrumlu bir herbisit olan glifosatın kullanımını son yıllarda hızla artmış olup günümüzde en çok kullanılan herbisittir.<sup>104</sup> Ucuz ve nontoksik olması gibi sebeplerle güvenli kabul edilerek uzun yıllar kullanılan glifosat, özellikle genetiği değiştirilmiş organizmalı soya ve mısır üretiminde sıklıkla tercih edilmektedir. Genetiği değiştirilmiş glifosata dayanıklı ürünlerin geliştirilmesiyle kullanımı daha da artmıştır.<sup>69</sup>

Kullanımın başladığı ilk yıllarda bitkilerde oluşturduğu etkinin omurgalılarda bulunmayan bir yolak üzerinden devam ettiği düşünülmekte idi.

Ancak yapılan çalışmalar glifosatın farklı yollar üzerinden omurgalılarda da toksisiteye yol açabileceğini göstermektedir. Maruziyetin hepatorenal hasar, endokrin sistem üzerine toksik etki, beslenme bozuklukları gibi birçok hasara yol açtığı bildirilmektedir.<sup>105</sup> Bununla birlikte çeşitli çalışmalar artan kullanımın, otoimmün ve nörodegeneratif hastalıklar ile çeşitli kanser türleri başta olmak üzere birçok sağlık sorunu ortaya çıkardığını göstermektedir. Glifosatın insanlarda kromozomal hasar ve oksidatif stresi indükleyerek çeşitli kanser türlerine neden olabileceği bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün uzman kuruluşu olan IARC, glifosatı insanda karsinojenik etki olasılığı bulunan ajanların yer aldığı Grup 2A'ya taşımıştır.

Maruziyet limitleriyle ilgili düzenleyici kurumlarca belirlenen değerler 1970-1980'li yıllara dayanmaktadır. 1980'li yıllardan sonra EPA ve diğer kurumlar tarafından insanlarda oluşabilecek

riskleri değerlendirmek amacıyla kullanılan sadece birkaç veri bulunmakta olup, olumsuz etki oluşturmayacak dozların belirlenebilmesi için günümüzde yeni çalışmalara ve düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Yarılma ömrü (toprakta aerobik koşullarda biyodegradasyon yarı ömrü 1,85-7 gün; oral alımdan sonra plazma yarı ömrü 14.38 saat) oldukça uzun olan glifosatın, toprağın yanı sıra içme suyu kaynaklarını da kirletebileceği bildirilmektedir.<sup>106,107</sup> Son yıllarda herbisite dirençli otların gelişimi nedeni ile glifosat için kabul edilebilir kalıntı düzeyinin yukarılara çekilmesi olası riskleri de artırmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda glifosatlar için sağlık riski oluşturmayacak güvenli limitlere gereksinim vardır. Günümüzde kullanılan limit değerler eski verilere dayanmakta olup

yeni limit değerlerin belirlenebilmesi ve insan sağlığı üzerinde risk oluşturmayan herbisitlerin geliştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Tasarım:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Denetleme/Danışmanlık:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Analiz ve/veya Yorum:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Kaynak Taraması:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Makalenin Yazımı:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Eleştirel İnceleme:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sezen Yılmaz Sarialtın, Tülay Çoban.

## KAYNAKLAR

1. Székács A, Darvas B. Forty years with glyphosate. In: Hasannen M.N.A.E.-G., ed. Herbicides - Properties, Synthesis and Control of Weeds. Croatia: In Tech; 2012. p.247-84. Published: January 13, 2012. doi: 10.5772/32491 (Erişim linki: <http://cdn.intechweb.org/pdfs/25624.pdf> olup, ISBN 978-953-307-803-8).
2. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. Food Chem Toxicol 2015;84:133-53.
3. The Use of Plant Protection Products in the European Union Data 1992-2003. Chapt. 3. 2007 edition. Luxembourg: European Commission; 2007. p.36-70.
4. Grube A, Donaldson D, Kiely T, Wu L. Pesticides Industry Sales and Usage, 2006 and 2007 Market Estimates. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 2011. p.41.
5. Reregistration Eligibility Decision (RED): Glyphosate. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 1993. p.291.
6. Aspelin A, Grube AH. Pesticides Industry Sales and Usage, 1996 and 1997 Market Estimates. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 1999. p.46.
7. Donaldson D, Kiely T, Grube A. Pesticides Industry Sales and Usage 1998 and 1999 Market Estimates. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 2002. p.44.
8. Kiely T, Donaldson D, Grube A. Pesticides Industry Sales and Usage 2000 and 2001 Market Estimates. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 2004. p.48.
9. Concerning Statistics on Pesticides. L-309/71. The European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union 2009. p.1-22.
10. Duke SO, Powles SB. Glyphosate-resistant crops and weeds: Now and in the future. AgBioForum 2009;12(3&4):346-57.
11. Coupe RH, Capel PD. Trends in pesticide use on soybean, corn and cotton since the introduction of major genetically modified crops in the United States. Pest Manag Sci 2016;72(5): 1013-22.
12. Livingston M, Fernandez-Cornejo J, Unger J, Osteen C, Schimmelpennig D, Park T, et al. The Economics of Glyphosate Resistance Management in Corn and Soybean Production. U.S. Department of Agriculture 2015;184:1-52.
13. Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. Environmental Sciences Europe 2016;28(3):1-15.
14. Samsel A, Seneff S. Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: Pathways to modern diseases. Entropy 2013;15(4):1416-63.
15. Glyphosate Final Work Plan. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 2009;178:1-7.
16. Agricultural Chemical Usage 1990. Field Crops Summary. United States Department of Agriculture. National Agricultural Statistics Service. Agricultural Chemical Use Program 1991. p.1-154.
17. Agricultural Chemical Usage 2005. Field Crops Summary. United States Department of Agriculture Statistics Service. Agricultural Chemical Use Program 2006;1-167.
18. Weekly Cotton Market Review. Agricultural Marketing Service. U.S. Department of Agriculture 2016;97(43):1-11.
19. Frequently asked questions on the assessment of the health risk of glyphosate. Bundesinstitut Für Risikobewertung 2016;1-7.
20. Antoniou M, Habib MEM, Howard CV, Jennings RC, Leifert C, Nodari RO, et al. Teratogenic effects of glyphosate-based herbicides: divergence of regulatory decisions from scientific evidence. J Environ Anal Toxicol 2012;(S4-006):1-13.
21. Resmi Gazete (25.08.2014, Sayı: 29099) sayılı T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği, 2014.
22. Centre de Toxicologie du Québec. Étude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate. Québec: Le Centre Hospitalier de l'Université Laval 1988;3(5567):1-41.
23. Jauhainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. Am Ind Hyg Assoc J 1991;52(2):61-4.
24. Lavy TL, Cowell JE, Steinmetz JR, Massey JH. Conifer seedling nursery worker exposure to glyphosate. Arch Environ Contam Toxicol 1992;22(1):6-13.

25. Johnson PD, Rimmer DA, Garrod AN, Helps JE, Mawdsley C. Operator exposure when applying amenity herbicides by all-terrain vehicles and controlled droplet applicators. *Ann Occup Hyg* 2005;49(1):25-32.
26. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley C, Heederik D, Kromhout H, et al. Urinary pesticide concentrations among children, mothers and fathers living in farm and non-farm households in Iowa. *Ann Occup Hyg* 2007;51(1):53-65.
27. Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, Solomon KR, Marshall EJ. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(15-16):986-97.
28. Wang G, Fan XN, Tan YY, Cheng Q, Chen SD. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(6):486-7.
29. Brewster DW, Warren J, Hopkins WE 2nd. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17(1):43-51.
30. Pesticides, Glyphosate, isopropylamine salt: Data Evaluation Record, Glyphosate. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 1984;61:1-24.
31. Reregistration Eligibility Decision Facts - Glyphosate. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 1993;1-7.
32. Borggaard OK, Gimsing AL. Fate of glyphosate in soil and the possibility of leaching to ground and surface waters: a review. *Pest Manag Sci* 2008;64(4):441-56.
33. Annual Report on Pesticide Residues according to Article 32 of Regulation (EC) No 396/2005. *EFSA Journal* 2010;8(7):1646.
34. The expert committee on Pesticide Residues in Food (PRIF) Annual Report. York: Pesticide Residues Committee; 2014. p.1-50.
35. How V, Hashim Z, Ismail P, Md Said S, Omar D, Bahri Mohd Tamrin S. Exploring cancer development in adulthood: cholinesterase depression and genotoxic effect from chronic exposure to organophosphate pesticides among rural farm children. *J Agromed* 2014;19(1):35-43.
36. Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, et al. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. *J Agric Food Chem* 1997;45:1957-62.
37. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 2011;3(1):118-34.
38. Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, Hafez HM, Krüger M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr Microbiol* 2013;66(4):350-8.
39. Lu W, Li L, Chen M, Zhou Z, Zhang W, Ping S, et al. Genome-wide transcriptional responses of *Escherichia coli* to glyphosate, a potent inhibitor of the shikimate pathway enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase. *Mol Biosys* 2013;9(3):522-30.
40. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull* 1999;55(3):578-92.
41. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutation Res* 2001;475(1-2):7-20.
42. Gress S, Lemoine S, Séralini GE, Puddu PE. Glyphosate-based herbicides potentially affect cardiovascular system in mammals: review of the literature. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15(2):117-26.
43. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(2):129-36.
44. Olorunsogo OO, Bababunmi EA, Bassir O. Effect of glyphosate on rat liver mitochondria in vivo. *Bull Environ Contam Toxicol* 1979;22(3): 357-64.
45. Benedetti AL, Vituri Cde L, Trentin AG, Domingues MA, Alvarez-Silva M. The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicol Lett* 2004;153(2):227-32.
46. Peixoto F. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere* 2005;61(8):1115-22.
47. Malatesta M, Perdoni F, Santin G, Battistelli S, Muller S, Biggiogera M. Hepatoma tissue culture (HTC) cells as a model for investigating the effects of low concentrations of herbicide on cell structure and function. *Toxicol In Vitro* 2008;22(8):1853-60.
48. Çağlar S, Kolankaya D. The effect of sub-acute and sub-chronic exposure of rats to the glyphosate-based herbicide Roundup. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008;25(1):57-62.
49. Astiz M, de Alaniz MJ, Marra CA. The impact of simultaneous intoxication with agrochemicals on the antioxidant defense system in rat. *Pestic Biochem Physiol* 2009;94(2-3):93-9.
50. 2012 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency (EPA)-Office of Water; 2012. p.1-20.
51. Larsen K, Najle R, Lifschitz A, Virkel G. Effects of sub-lethal exposure of rats to the herbicide glyphosate in drinking water: glutathione transferase enzyme activities, levels of reduced glutathione and lipid peroxidation in liver, kidneys and small intestine. *Environ Toxicol Pharmacol* 2012;34(3):811-8.
52. Cavaşoğlu K, Yapar K, Oruç E, Yalçın E. Protective effect of Ginkgo biloba L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice. *J Med Food* 2011;14(10):1263-72.
53. Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol* 2012;50(11):4221-31.
54. Larsen K, Najle R, Lifschitz A, Maté ML, Lanusse C, Virkel GL. Effects of Sublethal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Formulation on Metabolic Activities of Different Xenobiotic-Metabolizing Enzymes in Rats. *Int J Toxicol* 2014;33(4):307-18.
55. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. Parma, Italy: EFSA Journal 2015;13(11): 4302, 1-107. (Erişim linki: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4302/epdf>)
56. El-Demerdash FM, Yousef MI, Elagamy EI. Influence of paraquat, glyphosate, and cadmium on the activity of some serum enzymes and protein electrophoretic behavior (in vitro). *J Environ Sci Health B* 2001;36(1):29-42.
57. Astiz M, de Alaniz MJ, Marra CA. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009;72(7): 2025-32.
58. Gluszcak L, Miron Ddos S, Moraes BS, Simões RR, Schetinger MR, Morsch VM, et al. Acute effects of glyphosate herbicide on metabolic and enzymatic parameters of silver catfish (*Rhamdia quelen*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2007;146(4):519-24.
59. Modesto KA, Martinez CB. Effects of Roundup Transorb on fish: hematology, antioxidant defenses and acetylcholinesterase activity. *Chemosphere* 2010;81(6):781-7.
60. Gluszcak L, dos Santos Miron D, Crestani M, Braga da Fonseca M, de Araújo Pedron F, Duarte MF, et al. Effect of glyphosate herbicide on acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*). *Ecotoxicol Environ Saf* 2006;65(2):237-41.
61. Salbego J, Pretto A, Gioda CR, de Menezes CC, Lazzari R, Radünz Neto J, et al. Herbicide formulation with glyphosate affects growth, acetylcholinesterase activity, and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*). *Arch Environ Contam Toxicol* 2010;58(3):740-5.
62. Cattaneo R, Clasen B, Loro VL, de Menezes CC, Pretto A, Baldisserotto B, et al. Toxicological responses of *Cyprinus carpio* exposed to a commercial formulation containing glyphosate. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011;87(6):597-602.
63. Lajmanovich RC, Attademo AM, Peltzer PM, Junges CM, Cabagna MC. Toxicity of four herbicide formulations with glyphosate on *Rhinella arenarum* (anura: bufonidae) tadpoles: B-esterases and glutathione S-transferase inhibitors. *Arch Environ Contam Toxicol* 2011;60(4):681-9.
64. Menéndez-Helman RJ, Ferreyro GV, dos Santos Afonso M, Salibián A. Glyphosate as an acetylcholinesterase inhibitor in *Cnesterodon decemmaculatus*. *Bull Environ Contam Toxicol* 2012;88(1):6-9.

65. Li Q, Lambrechts MJ, Zhang Q, Liu S, Ge D, Yin R, et al. Glyphosate and AMPA inhibit cancer cell growth through inhibiting intracellular glycine synthesis. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:635-43.
66. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 3:441-9.
67. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006;163(8):743-53.
68. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides: Diazinon, Glyphosate, Malathion, Parathion, and Tetrachlorvinphos. Vol 112. International Agency for Research on Cancer 2015.
69. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996;104(4):362-9.
70. Agricultural Health Study Enrollment Questionnaire - Private Applicator. Washington (DC): National Institutes of Health; 2015. p.1-20.
71. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157(9):800-14.
72. Swanson NL, Leu A, Abrahamson J, Wallet B. Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. *J Organic Systems* 2014;9(2):6-37.
73. Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid* 2006;16(5):455-60.
74. Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(8):1068-83.
75. Galano E, Mangiapane E, Bianga J, Palmese A, Pessione E, Szpunar J, et al. Privileged incorporation of selenium as selenocysteine in *Lactobacillus reuteri* proteins demonstrated by selenium-specific imaging and proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2013;12(8):2196-204.
76. Archibald FS, Fridovich I. Manganese, superoxide dismutase, and oxygen tolerance in some lactic acid bacteria. *J Bacteriol* 1981;146(3):928-36.
77. Archibald FS, Duong MN. Manganese acquisition by *Lactobacillus plantarum*. *J Bacteriol* 1984;158(1):1-8.
78. De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, et al. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;113(1):49-54.
79. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study partici pants. *Environ Health Perspect* 2004;112(5):631-5.
80. De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003;60(9):E11.
81. Kachuri L, Demers PA, Blair A, Spinelli JJ, Pahwa M, McLaughlin JR, et al. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. *Int J Cancer* 2013;133(8):1846-58.
82. Second peer review of Glyphosate. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 1991. p.1-19.
83. Dykstra W. Glyphosate; 2-Year Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Sprague-Dawley Rats-List A Pesticide for Reregistration. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 1991. p.1-29.
84. Cox C. Glyphosate, Part 1: Toxicology. *Journal of Pesticide Reform* 1995;15(3):1-8.
85. 2-year chronic feeding/oncogenicity study in rats with technical glyphosate. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (EPA)- Office of Pesticides and Toxic Substances; 1991d. p.1-38.
86. Tian N, Arany I, Waxman DJ, Baliga R. Cytochrome-450 2B1 gene silencing attenuates puromycin aminonucleoside-induced cytotoxicity in glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 2010;78(2):182-90.
87. George J, Shukla Y. Emptying of Intracellular Calcium Pool and Oxidative Stress Imbalance Are Associated with the Glyphosate-Induced Proliferation in Human Skin Keratinocytes HaCaT Cells. *ISRN Dermatol* 2013;2013:825180.
88. Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol* 2013;59:129-36.
89. Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environ Sci Eur* 2014;26(1):1-14.
90. Curtis KM, Savitz DA, Weinberg CR, Arbuckle TE. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology* 1999;10(2):112-7.
91. Sanin LH, Carrasquilla G, Solomon KR, Cole DC, Marshall EJ. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(15-16):949-60.
92. Dallegrove E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJ, Dalsenter PR, Langeloh A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol* 2007;81(9):665-73.
93. Romano MA, Romano RM, Santos LD, Wisniewski P, Campos DA, de Souza PB, et al. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. *Arch Toxicol* 2012;86(4):663-73.
94. Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV, Oliveira CA. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Arch Toxicol* 2010;84(4):309-17.
95. Benachour N, Siphahutar H, Moslemi S, Gasnier C, Travert C, Séralini GE. Time- and dose-dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 2007;53(1):126-33.
96. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 2015;13(11):4302.
97. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
98. Koning F. Celiac disease: caught between a rock and a hard place. *Gastroenterology* 2005;129(4):1294-301.
99. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;31(2 Pt 1):117-65.
100. Senapati T, Mukerjee AK, Ghosh AR. Observations on the effect of glyphosate based herbicide on ultra structure (SEM) and enzymatic activity in different regions of alimentary canal and gill of *Channa punctatus* (Bloch). *Journal of Crop and Weed* 2009;5(1):236-45.
101. Abraham W. Glyphosate formulations and their use for the inhibition of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase. *US Patent* 2010;2:1-10.
102. Bostwick HE, Berezin SH, Halata MS, Jacobson R, Medow MS. Celiac disease presenting with microcephaly. *J Pediatr* 2001;138(4):589-92.
103. Lapunzina P. Celiac disease and microcephaly. *J Pediatr* 2002;140(1):142.
104. Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. *Am J Med* 2012;125(3):278-82.
105. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG, et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environ Health* 2016;15:19.
106. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, Castellano VJ, Martínez M, Martín MT, et al. Toxicokinetics of glyphosate and its metabolite aminomethyl phosphonic acid in rats. *Toxicol Lett* 2009;190(1):91-5.
107. SRC. ToxNet Toxicology Data Network. Glyphosate. CASRN: 1071-83-6. U.S. National Library of Medicine 2015.