

Pestisit Maruziyeti ve Nöropsikiyatrik Etkileri

¹Özkan Özay, ¹Didem Arslantaş

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
*email: oozay@ogu.edu.tr

ÖZET: Pestisitler tarım ürünlerinin üretim, depolama ve tüketimi sırasında tarım ürünlerine zarar veren böcekler, hayvanlar, mikroorganizmalar, yabani otlar ve diğer zararlı canlıların ölmesini sağlayan veya bu canlıların tarım ürünlerine verdikleri zararları azaltan kimyasallar olarak tanımlanmaktadır. Pestisitler su ve toprakta birikerek birikimsel etkilere sebep olabilmektedir. Ayrıca süt ve yumurta gibi hayvansal gıdalarda da birikmesi bu birikimsel etkisini arttırmaktadır. Pestisitler genel olarak insan sağlığını etkilemekle birlikte, özellikle nörolojik sistemi de olumsuz etkilemektedir. Pestisit maruziyeti depresyon, demans, Alzheimer, Parkinson, amyotrofik lateral skleroz gibi birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın gelişmesine ve ilerlemesine sebep olabilmektedir. Bu etkilerine ek olarak pestisit maruziyetinin ciltte oluşturacağı etkiler de kişilerde psikolojik bozukluklara sebep olmakta, sosyal izolasyon oluşturarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, kişilerde pestisit maruziyetini azaltmak için pestisit uygulaması esnasında gerekli kurallara özen gösterilmeli, kişisel koruyucu önlemlere dikkat edilmeli, toplum bilinçlendirilmeli, besinlerin tüketiminde pestisit kalıntılarını azaltmak için besinler iyice yıkanmalı ve kabukları soyularak tüketilmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: Pestisit, beyin sağlığı, nörolojik etkiler, psikiyatrik etkiler, korunma

PESTICIDE EXPOSURE AND ITS NEUROLOGICAL EFFECTS

ABSTRACT: Pesticides are defined as chemicals that kill insects, animals, microorganisms, weeds and other harmful organisms or reduce their harms to agricultural products during production, storage and consumption of foods. Pesticides may cause cumulative effects by accumulating in water and soil. Furthermore accumulation of pesticides in foods such as milk and eggs increases their cumulative effects. Pesticides affect generally human health, but especially neurological system. Pesticide exposure may cause occurring and progressing of some psychiatric and neurological illnesses such as depression, dementia, Alzheimer, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis. Additionally skin effects of pesticide exposure causes psychological disorders and it may affect quality of life negatively by making social isolation. Therefore to reduce pesticide exposure the rules must be sticken to by using pesticides, personal protective measures must be attended, the society must be raised awareness, foods must be washed thoroughly and they must be eaten after hulling.

KEYWORDS: Pesticide, mental health, neurological effects, psychiatric effects, protection.

1. Giriş

Çevre; canlıların içine doğduğu, sürekli olarak ilişki içinde bulunduğu dış ortam olarak tanımlanmaktadır. Kişi çevresi ile bir bütündür. Yani kişiler fiziksel, biyolojik ve

sosyal çevrelerinden etkilenirler ve bu çevreden ayrı olarak ele alınamazlar. Çevre sağlığı ise; hastalık ve sakatlıkların önlenmesi amacıyla, insan sağlığını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen fiziksel, kimyasal, biyolojik, sosyal ve kültürel çevresel

etkenlerin saptanması ve kontrol altına alınmasını hedeflemektedir. Sağlık hizmetinin her kademesinde hizmet verilen kişinin içinde yaşadığı çevre öğrenilmeli ve hizmet verilirken bu dikkate alınmalıdır (1,2).

İnsan sağlığını etkileyen çevresel nedenler fiziksel etkenler, kimyasal etkenler, temel madde eksiklikleri ve çevredeki biyolojik etkenlerden (mikroorganizmalar) oluşmaktadır. Sıcaklık-soğukluk, güneş ışınları, travma, içme-kullanma suyu, atıklar, konut sağlığı, iklim koşulları, hava-su kirliliği fiziksel etkenleri oluştururken; zehirler ve kimyasal maddeler ise kimyasal etkenleri oluşturmaktadır. Bunların yanında insanın sağlıklı bir şekilde hayatını sürdürebilmesi için dışarıdan alması gereken maddeler (vitaminler, esansiyel aminoasitler, mineraller vb.) vardır. Bu maddelere temel maddeler denmektedir. Tüm bu özellikler dikkate alındığında çevre; hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayan, doğrudan hastalık nedeni olabilen, bazı hastalıkların seyrini, sonucunu, yayılımını etkileyen bir etken olabilmektedir. Kimyasal etkenler içinde incelediğimiz pestisitler (tarım ilacı) beyin sağlığını etkilemekte ve önemli nörolojik komplikasyonlara yol açmaktadır (3,4,5).

Pestisitler, tarım ürünlerinin üretim, depolama ve tüketimi sırasında tarım ürünlerine zarar veren veya besin değerini düşüren böcekler, hayvanlar, mikroorganizmalar, yabancı otlar ve diğer zararlı canlıların ölmesini sağlayan veya bu canlıların tarım ürünlerine verdikleri zararları azaltan kimyasallar olarak tanımlanmaktadır. Daha önceki yüzyıllarda insanlar, böcekler ve mikroorganizmaların zararlı etkileri nedeniyle ciddi oranda besin kaybı yaşamakta ve uzun süreli açlıklar gözlenmekteydi. Bu durum ürün kaybını daha aza indirmek ve besinlerin daha uzun süre kullanılabilmesi için insanları pestisit kullanmaya yöneltmiştir (1,4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pestisitleri aktif oldukları etkene göre 9 ana grup altında sınıflandırmaktadır: insektisit (böcek öldürücüler), herbisit (zararlı ot öldürücüler), fungusit (mantar öldürücüler), akarisit (kene vb. akar öldürücüler), rodentisit (fare vb. kemirgen öldürücüler), pisisit (balık öldürücüler), avisit (kuş öldürücüler), mollusisit (yumuşakça öldürücüler), nematosit (nematod öldürücü) (1). Dünya'da pestisit olarak kullanılan ilk kimyasallar

arsenik ve kükürt olup, bunu bitkisel kökenli olan nikotin izlemiştir. Özellikle 1970'lerden sonra da organofosfatlı pestisitler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pestisitler biyolojik olarak insan vücudunda birikmekte ve yoğunlaşmaktadır. Ayrıca, uygun olmayan giysi ve materyaller de pestisit maruziyetini arttırmaktadır. Bunun yanında su ve toprağa direkt uygulanan pestisitler de su ve toprakta uzun yıllar birikmekte, bu birikimsel etkisi ile de insan sağlığını olumsuz etkilemektedir (4,6,7). Pestisitler genel olarak insan sağlığını etkilemekle birlikte, özellikle nörolojik sistemde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda pestisit maruziyeti ile depresyon, demans, Alzheimer, Parkinson, amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (8,9).

Nörodavranışsal ve Nöropsikolojik Etkileri

Özellikle organofosfatlı pestisitlerin mental ve psikolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (4). Birleşik Krallık'ta 2002 yılında yapılan bir çalışmada kısa ve uzun dönem organofosfatlı pestisit kullanımının özellikle depresyon olmakla birlikte tüm psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Aynı şekilde, 2014 yılında İngiltere'de çiftçiler üzerinde yapılan bir çalışmada organofosfatlı pestisit kullanımının depresyon, demans, parkinsonizm ve nöropati ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (11). Psikotik hastalarda yapılan bir çalışmada çok düşük dozlarda bile organofosfatlı pestisit maruziyetinin psikoz semptomlarını alevlendirdiği rapor edilmiştir (12). Benzer şekilde literatürde pestisitle zehirlenen kişilerde düşünme ve bellek yeteneğinde ciddi azalmalar olduğu bildirilmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1982-1990 yılları arasında pestisit zehirlenmelerinin izlendiği bir çalışmada da zehirlenen kişilerin nörodavranışsal testlerden daha kötü puan aldığı, santral ve periferik sinir fonksiyonlarının daha kötü olduğu belirtilmiştir (14). Benzer şekilde, ABD'de yapılan bir başka çalışmada da pestisite maruz kalan tarım işçilerinde daha fazla nörodavranışsal problemlerin saptandığı rapor edilmiştir (15).

Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da özellikle su yolu ile olan arsenik maruziyetinin düşük kognitif performans ve entelektüel

fonksiyon, psikomotor gelişim, dikkat, konuşma ve bellek problemleriyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (16,17). Ayrıca, arsenik maruziyeti kişilerde lepra benzeri lezyonlara sebep olarak sosyal izolasyona maruz kalmalarına, iş kaybı, maddi problemler ve evlilikle ilgili sorunlar yaşamalarına neden olarak psikolojik ve sosyal etkilere de sebep olmaktadır (18,19).

Nörotoksik ve Nöropatik Etkileri

Organofosfat maruziyetine bağlı olarak gelişen nöromusküler komplikasyonlar nadir görülmektedir. Bu komplikasyonlar maruziyetten sonraki 2-4 hafta içinde gelişmekte olup genellikle periferik kas güçsüzlüğü ve ağrıya sebep olmaktadır (20,21). Organofosfatlı pestisitler bu etkilerini kolinerjik aktivasyonla yapmaktadır (22). Ayrıca, pestisit kaynaklı demyelinizasyon nedeniyle ortaya çıkan kas zayıflığı alt ekstremitelerde felce de neden olabilmektedir (23).

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, sinir sisteminin tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite ile karakterize kronik ilerleyici bir rahatsızlıktır. Hastalığın temel patolojisinden özellikle substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı sorumludur. Hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmaları pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı gelişimine neden olan nörodejeneratif değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (24,25).

Literatürde yapılan çalışmalarda, çiftçilerde pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (25,26). Birleşik Krallık'ta 1998 yılında yapılan bir çalışmada da özellikle rotenon ve parakuat içeren pestisitlerin Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Tayvan'da yapılan bir çalışmada da parakuat içerikli pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı ile ilişkisinin daha ön planda olduğu ifade edilmektedir (27,28).

Avrupa'da 5 farklı ülkede (İsveç, Romanya, İtalya, Malta ve İskoçya) yapılan çok merkezli bir çalışmada da pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığının ilişkili olduğu bulunurken, diğer bir çalışmada da yüksek doz pestiside maruz kalanlarda düşük doz

pestiside maruz kalanlara göre daha fazla Parkinson hastalığı saptanmıştır (29,30).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, beyinde senil plaklar ve nörofibriler yumakların oluşumuyla nöron kaybı ve beyin atrofisi ile giden ve görülme sıklığı yaşla artan demansın en sık nedeni olan bir rahatsızlıktır (31,32).

Pestisit maruziyetinin, kognitif ve bellek fonksiyonlarını azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca bu yeti yitimleri pestisit maruziyeti kesildikten 6 ay sonra bile görülmektedir (15-17,33). Benzer şekilde, Fransa'da yapılan bir çalışmada da erkeklerde pestisit maruziyetinin Alzheimer hastalığı ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (34).

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda da Alzheimer hastalarında asetilkolinesteraz enziminde ciddi bir düşüklük saptandığı belirtilmektedir. Özellikle paration, fenitroton ve karbamat içeren organofosfatlı pestisitler asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmektedir. Bu durum da Alzheimer hastalığı gelişimini kolaylaştırmaktadır (35,36).

Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), yetişkin dönemde başlayan, hızlı ilerleyen ve ölümcül olan bir motor nöron hastalığıdır. ALS beyin sapı, omurilik ve kortikospinal yoldaki motor nöronları etkileyip kas gruplarını tutarak kas zayıflığı ve atrofiye yol açmakta, konuşma ve yutkunma problemlerine sebep olmaktadır (37,38). Pestisitler, ALS gelişimini indüklemeye riskleri açısından ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda ve hayvan deneylerinde pestisit maruziyeti ile ALS gelişimi arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, literatürdeki çalışmalarda Körfez Savaşı'nda organofosfat maruziyeti sonrası kişilerde ALS sıklığında artış saptandığı rapor edilmiştir (39,40). ALS'nin patogenezi inceleyen araştırmalarda, pestisit maruziyetinin ALS gelişimi ile ilişkili olan gen grupları üzerinde genetik zararlar oluşturduğu ve bunun da ALS gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (41,42). Benzer şekilde, ABD'de yapılan 2 farklı çalışmada da pestisit maruziyeti olanlarda daha fazla ALS saptandığı rapor edilmiştir (29,43).

2. Sonuç ve Öneriler

Ekonomik açıdan düşünüldüğünde, besin ürünlerinin daha uzun süre bozulmadan dayanabilmesini sağlaması nedeniyle gerek üreticiler gerekse ürünlerin taşınması, depolanması ve satışında çalışan kişiler açısından pestisit kullanımı kaçınılmaz hale gelmektedir (1,4,44). Bunun yanında pestisit kullanımının depresyon, demans, Parkinson, Alzheimer, ALS, vb. gibi pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalığa sebep olduğu literatürde yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (4,8,24,31,40). Ayrıca, pestisit kullanımı sadece kişilerin sağlığını değil, su ve topraktaki birikimsel etkisi nedeniyle çevre sağlığını da olumsuz yönde etkilemektedir (4,45). Pestisitlerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, su kaynaklarının zehirlenerek doğal çevrenin zarar görmesine, hayvan ve bitkilerin ölmesine sebep olmaktadır. Doğada su ve toprakta birikime uğrayan pestisitler, aynı zamanda hayvan eti, yumurta, süt gibi gıdalarda da birikerek insan sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (4).

Bütün bu özellikler birlikte düşünüldüğünde, pestisit maruziyetini azaltmaya yönelik çeşitli önlemler bulunmaktadır. Bunlardan ilki iyi tarım uygulamalarıdır. Bu uygulamalar çeşitli ülkelerde ve uluslararası düzenlemelerle uygulanmaktadır. Avrupa Birliği Pestisit Ruhsatlandırma Direktifi de pestisitlerin ambalajlarının üzerinde pestisitle ilgili uyarıların olması gerektiğini vurgulamaktadır (46,47). Seçilecek pestisitler hedefe yönelik olmalı, insana ve diğer canlılara zarar vermemelidir. Pestisit kullanımında da pestisit çeşitleri açısından bir tercih sırası olmalıdır. Öncelikle katı-sıvı şeklinde pestisitler tercih edilmeli, daha sonrasında yeterli korunma sağlanamazsa sıvı pestisitlere yönelmek gerekmektedir. Havadan uygulanan gaz veya sis formları ise toplum sağlığını ciddi bir şekilde tehdit ettiği için tercih edilmemelidir. Havadan uygulamalarda hedef alanı aşılarak evler ve yollar da ilaçlanabilmekte, rüzgârlı havalarda yapılan ilaçlamalarda hedefte sapmalar olabilmektedir (4,23). Bunların yanında pestisit uygulayan kişiler kendi kişisel önlemlerini de almalıdır. Uygulama sırasında kapalı elbise, çizme, eldiven gibi koruyucu malzemelerin kullanılması ve pestisit uygulaması bittikten sonra hızlı bir

şekilde bu malzemelerin temizlenmesi gerekmektedir (4).

Pestisit maruziyetini azaltma açısından ikinci önlem uygulayıcıların eğitimidir. Ülkemizde pestisitlerin çoğu insana zararsız olduğunu iddia ederek satılmaktadır. Fakat bu maddelerin, gerek insan sağlığı gerekse çevre sağlığı açısından ne kadar zararlı olduğu bilimsel olarak da kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında topluma da gerekli eğitimler yapılmalı ve kişiler pestisit kullanımı açısından bilinçlendirilmelidir. Ayrıca, bireylere pestisit zehirlenmesi ve zehirlenmelerin akut tedavisi ile ilgili eğitimler de planlanmalıdır. Zehirlenmeye neden olan kimyasal maddenin antidotunu yanlarında bulundurarak hayati öneme sahip olan ilk tedavinin nasıl yapılacağı konusunda da kişiler bilgilendirilmelidir (4,6,23,48).

Bunun yanında, pestisit olarak kullanılmayan fakat içerisinde pestisit bulunan sinek kovmak amacıyla kullanılan elektrikli cihazlara takılarak havaya kimyasal madde salan veya vücuda sürülebilen, giysilere emdirilebilen kimyasal ürünler bulunmaktadır. Aynı şekilde toplumdaki bireyler zararsızmış gibi görünen bu ürünler hakkında da aydınlatılmalıdır (4,49).

Ayrıca, pestisit uygulanmış besinlerdeki pestisit kalıntılarını azaltmaya yönelik önlemler de bulunmaktadır. Bunların başlıcaları besinleri yıkamak, kabuklarını soymak ve pişirmektir. Su ile yıkandığı takdirde besinlerde bulunan pestisit kalıntıları yaklaşık %90 oranında azalmaktadır. Yıkamanın bu etkisi daha çok kontakt etki yapan pestisitler için geçerliken, sistemik etkili pestisitler için böyle bir etkisinin bulunmadığı belirtilmektedir. Benzer şekilde literatürde besinlerin kabuklarının soyulmasının da pestisit kalıntısını %99'a varan oranda azalttığı belirtilmektedir (50,51).

Sonuç olarak pestisit maruziyetini azaltmak için pestisit uygulaması esnasında gerekli kurallara özen gösterilmeli, kişisel koruyucu önlemlere dikkat edilmeli, toplum bilinçlendirilmeli ve besinlerin tüketiminde pestisit kalıntılarını azaltmak için besinler iyice yıkanmalı ve kabukları soyularak tüketilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Koren, H., & Bisesi, M. (1996). Handbook of environmental health and Safety, CRC. Inc, USA, 275-310.
2. Akın, L., & Güler, Ç. (2006). Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: Hacettepe Yayınları.
3. GÜLER, Ç., & ÇOBANOĞLU, Z. ÇEVRESEL ETKENLERE BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR.
4. Güler, Ç., & Çobanoğlu, Z. (1997). Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 52. Basım. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü yayını, 9-10.
5. Taylor, J. R. (1992). Disorders of the nervous system. In *Principles and Practice of Environmental Medicine* (pp. 217-240). Springer US.
6. Karalliedde, L., & Senanayake, N. (1989). Organophosphorus insecticide poisoning. *British journal of anaesthesia*, 63(6), 736-750.
7. Kamel, F., & Hoppin, J. A. (2004). Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives*, 950-958.
8. Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157-177.
9. Freire, C., & Koifman, S. (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*, 33(5), 947-971.
10. Slotkin, T. A., Oliver, C. A., & Seidler, F. J. (2005). Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Developmental brain research*, 157(2), 172-180.
11. Povey, A. C., McNamee, R., Alhamwi, H., Stocks, S. J., Watkins, G., Burns, A., & Agius, R. (2014). Pesticide exposure and screen-positive neuropsychiatric disease in British sheep farmers. *Environmental research*, 135, 262-270
12. Sharp, D. S., Eskenazi, B., Harrison, R., Callas, P., & Smith, A. H. (1986). Delayed health hazards of pesticide exposure. *Annual Review of Public Health*, 7(1), 441-471.
13. Savage, E. P., Keefe, T. J., Mounce, L. M., Heaton, R. K., Lewis, J. A., & Burcar, P. J. (1988). Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 43(1), 38-45.
14. Steenland, K., Jenkins, B., Ames, R. G., O'Malley, M., Chrislip, D., & Russo, J. (1994). Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *American Journal of Public Health*, 84(5), 731-736.
15. Rohlman, D. S., Bailey, S. R., Anger, W. K., & McCauley, L. (2001). Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of Hispanic adolescents working in agriculture. *Environmental Research*, 85(1), 14-24.
16. Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., van Geen, A., ... & Momotaj, H. (2004). Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*, 1329-1333.
17. Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., Kline, J., ... & Cheng, Z. (2007). Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihasar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*, 285-289.
18. Grunner, M. (1990). Leprosy and human dignity. *Cultural and Environmental Dimension of Health*, 114-123.
19. Sarker, P.C.; Mohiudin, M.D. Arsenic poisoning and its impact on the socio-economic and cultural life of the people of Bangladesh. *South Asian Anthropol.* 2002, 2, 97-102
20. Kwong, T. C. (2002). Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic drug monitoring*, 24(1), 144-149.
21. Johnson, M. K., Jacobsen, D., Meredith, T. J., Eyer, P., Heath, A. J., Ligtenstein, D. A., ... & Haines, J. A. (2000). Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emergency Medicine*, 12(1), 22-37.
22. Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., & Ruddon, R. W. (1996). Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*, 1247-51.
23. ÖF, T. (2010). Çevre Sağlığı. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, 261-298.
24. Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., Marin, C., Kordower, J. H., Rodriguez, M., ... & Halliday, G. (2010). Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature medicine*, 16(6), 653-661.
25. Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., Zhang, X., & Ritz, B. (2009). Parkinson's disease and residential exposure to maneb

- and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *American journal of epidemiology*, kwp006..
26. Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., ... & Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 60(2), 197-203.
 27. Goldman, S. M., & Tanner, C. (1998). Etiology of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease and Movement Disorders (Jankovic J, Tolosa E, eds)*. London, UK: Williams and Wilkins, 133-158.
 28. Liou, H. H., Tsai, M. C., Chen, C. J., Jeng, J. S., Chang, Y. C., Chen, S. Y., & Chen, R. C. (1997). Environmental risk factors and Parkinson's disease A case-control study in Taiwan. *Neurology*, 48(6), 1583-1588.
 29. Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., ... & Haites, N. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(10), 666-672.
 30. Nelson, L. M., Van den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Efrid, J. T., & Bernstein, A. L. (2000, April). Home pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease. In *Neurology* (Vol. 54, No. 7, pp. A472-A473). 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
 31. Katzman, R. O. B. E. R. T., & Saitoh, T. (1991). Advances in Alzheimer's disease. *The FASEB journal*, 5(3), 278-286.
 32. Khachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42(11), 1097.
 33. Karczmar, A. G. (1984). Acute and long lasting central actions of organophosphorus agents. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4(2), S1-S17.
 34. Baldi, I., Lebaillly, P., Mohammed-Brahim, B., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & Brochard, P. (2003). Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly Am J Epidemiol 157: 409-414. *Find this article online*.
 35. Fukuto, T. R. (1990). Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environmental Health Perspectives*, 87, 245.
 36. Bardin, P. G., van Eeden, S. F., Moolman, J. A., Foden, A. P., & Joubert, J. R. (1994). Organophosphate and carbamate poisoning. *Archives of internal medicine*, 154(13), 1433-1441.
 37. Morrison, B. M., & Morrison, J. H. (1999). Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in superoxide dismutase: a putative mechanism of degeneration. *Brain research reviews*, 29(1), 121-135.
 38. Sejvar, J. J., Holman, R. C., Bresee, J. S., Kochanek, K. D., & Schonberger, L. B. (2005). Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology*, 25(3), 144-152.
 39. Elbaz, A., Dufouil, C., & Alperovitch, A. (2007). Interaction between genes and environment in neurodegenerative diseases. *Comptes rendus biologiques*, 330(4), 318-328.
 40. Horner, R. D., Grambow, S. C., Coffman, C. J., Lindquist, J. H., Oddone, E. Z., Allen, K. D., & Kasarskis, E. J. (2008). Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology*, 31(1), 28-32.
 41. Furlong CE, Cole TB, Jarvik GP, Pettan-Brewer C, Geiss GK, Richter RJ, et al. Role of paraoxonase (PON1) status in pesticide sensitivity: genetic and temporal determinants. *Neurotoxicology* 2005;26:651-9.
 42. Landers, J. E., Shi, L., Cho, T. J., Glass, J. D., Shaw, C. E., Leigh, P. N., ... & Traynor, B. J. (2008). A common haplotype within the PON1 promoter region is associated with sporadic ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 9(5), 306-314.
 43. Brown, R. C., Lockwood, A. H., & Sonawane, B. R. (2005). Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environmental health perspectives*, 1250-1256.
 44. Turabi, M. S. (2007). Bitki koruma ürünlerinin ruhsatlandırılması. *Tarım İlaçları Kongre ve Sergisi Bildirileri*, 25-26.
 45. ERSOY, N., TATLI, Ö., ÖZCAN, S., EVCİL, E., COŞKUN, L. Ş., & ERDOĞAN, E. (2011). Konya'da Halkın Tüketimine Sunulan Bazı Yumuşak Çekirdekli Meyve Türlerinde Pestisit Kalıntı Düzeyleri. *Selcuk Journal of Agriculture & Food Sciences/Selcuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 25(1).
 46. Jordan, V. W. L. (1993). Scientific basis for codes of good agricultural practice.
 47. Beumont, P. (1992). Pesticides, Europe and the environment : a review. *Pesticide News* 16,12-15.
 48. İlaçlamak, A. A. (2009). Kene ve Haşerelerle Mücadelede Yapılan Önemli Bir Yanlış. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(3), 3.
 49. Babayiğit, M. A., Tekbaş, Ö. F., & Çetin, H. (2014). Public health effects of pesticides used in pest management and precautions for the protection. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(5), 405-412.

50. KARAKAYA, Y. D. D. M., & BOYRAZ, A. G. N. (1992). GIDA KİRLENMESİNDE PESTİSİTLER VE KORUNMA YOLLARI. *Ekoloji Çevre Dergisi*, 1(4), 11-15.
51. Fahey, J. E., Gould, G. E., & Nelson, P. E. (1969). Removal of Gardona and Azodrin from vegetable crops by commercial preparative methods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 17(6), 1204-1206.