



آفت کش های مختل کننده غدد درون ریز (ثبت و توصیه شده در ایران) و اثرات سوء آنها بر سلامت انسان (مقاله مروری)

محسن مروتی

بخش تحقیقات آفت کش ها، موسسه تحقیقات گیاه پزشکی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

M_Morowati@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۲۵

چکیده

مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز (EDC)، مواد شیمیایی برون زاد (غیر طبیعی) یا مخلوطی از مواد شیمیایی هستند که در کلیه عملکردهای هورمونها تداخل می کنند و تعادل هورمونی بدن را از طریق مکانیزم های مختلف تغییر می دهند. EDC های موجود در محیط شامل آفت کش ها، پلاستیک ها، زباله های الکترونیکی، امحاء کننده های آتش، فلزات، افزودنی های غذایی و محصولات بهداشتی شخصی می باشند. این مواد با برهم زدن تعادل هورمونی منجر به اختلال در رشد و تولیدمثل، افزایش شیوع سرطان، اختلال در رشد عصبی، الگوی رشد در کودکان و عملکرد سیستم ایمنی می گردند. در ایران از ۴۰۰ ترکیب آفت کش ثبت شده، حدود ۷۴ ترکیب قابلیت اختلال در غدد درون ریز را دارند یا مشکوک به این عمل هستند. از این تعداد ۲۴ مورد آن حذف گردیده است و صرفاً ۵۰ ترکیب یعنی حدود ۱۲/۵ درصد در لیست سموم مجاز کشور موجود می باشند و از آنها استفاده می گردد. از این تعداد ۲۰ قارچ کش (۴۰٪)، ۱۷ حشره کش (۳۴٪) و ۱۳ علف کش (۲۶٪) هستند که لیست آنها در این مقاله ارائه گردیده است. شواهد زیادی موجود است که شرایط و بیماری های خاصی را با این نوع آفت کش ها در حیات وحش و انسان مرتبط می کند. نکته حائز اهمیت، مطرح نمودن خواص خطرناک اینگونه آفت کشها به منظور شناسایی پیامدهای آن برای ارزیابی خطر بوده و در نتیجه آشنایی با اثرات سوء آنها، می تواند در تشخیص و درمان بیماری های مرتبط کمک بسزایی نماید.

واژه‌های کلیدی: آفت کش های مجاز کشور، سرطانزایی، سیستم ایمنی، سیستم عصبی، غدد درون ریز.

مقدمه

اثرات آلودگی محیط زیست بر سلامت انسان به طور فزاینده ای مورد توجه بیشتر جهانی قرار گرفته است. آلاینده های محیطی مواد شیمیایی هستند که در نتیجه فعالیت های انسانی حاصل می شوند و در نهایت به محیط زیست می رسند و متعاقب آن سلامتی انسان و حیوانات را به خطر می اندازد. چندین نوع از این مواد شیمیایی در مجموع به عنوان مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز^۱ (EDC) شناخته می شوند که امروزه به دلیل تأثیرات گسترده ای که دارند، از نظر بهداشت عمومی و خطرات بالقوه بیماری

¹ Endocrine-disrupting chemicals

زایی از اهمیت بیشتری برخوردار شده اند. انجمن غدد درون ریز، EDC ها را به شرح ذیل تعریف می کند: "یک ماده شیمیایی برون زاد (غیر طبیعی) یا مخلوطی از مواد شیمیایی، که با هر جنبه ای در عملکرد هورمونها تداخل می کند. این مواد شیمیایی تعادل هورمونی بدن را از طریق مکانیزم های مختلف تغییر می دهند؛ آنها می توانند مکانیزم عمل هورمون ها را تقلید کنند، سنتز یا تجزیه هورمون را مختل کنند، ایجاد و توسعه گیرنده های هورمونی را دگرگون کنند، به عنوان آنتاگونیست هورمون عمل کنند و یا نحوه اتصال هورمون ها را تغییر دهند. این مواد شیمیایی در محیط بیشتر در هنگام ساخت و استفاده از آنها توسط انسان مانند آفت کش ها، پلاستیک ها، زباله های الکترونیکی، امحاء کننده های آتش، فلزات، افزودنی های غذایی و محصولات بهداشتی شخصی رها می گردند. این مواد می توانند تعادل هورمونی را برهم زده و در نتیجه منجر به اختلال در سلامتی از جمله ناهنجاری های رشد و تولید مثل، افزایش شیوع سرطان های حساس به تغییرات هورمونی، تاخیر در رشد عصبی و الگوی رشد غیر طبیعی در کودکان، و اختلال در عملکرد سیستم ایمنی در بدن شوند (Kumar et al., 2020).

هورمونها و سیستم غدد درون ریز

به منظور درک EDC ها و تأثیر آنها بر انسان، به طور خلاصه به ویژگی ها و عملکرد هورمونها و سیستم غدد درون ریز اشاره خواهد شد. در ارگانسیم های پیشرفته، ارتباط بین سلول ها برای عملکرد هماهنگ آنها ضروری است. چنین ارتباطی بر اساس سیگنال های شیمیایی صورت می گیرد. سلول های مجاور از طریق مولکول های سطحی و اتصالات ویژه ارتباط برقرار می کنند، در حالی که ارتباطات بین سلولهای دور از طریق ترشح سیگنال های شیمیایی، هورمون هایی که سلولهای هدف را فعال می کنند و با گیرنده های خاص انجام می شود. سیگنالهای شیمیایی جهت رسیدن به سلول های هدف از طریق جریان خون انتقال داده می شوند (Marty et al., 2018, Kleine and Rossmannith 2016, Kabir et al., 2015, Yang et al., 2015).

* ساختار تشریحی سیستم غدد درون ریز:

سلول های مسئول رها سازی و انتشار سیگنال (هورمون) سلول های درون ریز نامیده می شوند و اساساً در سه مکان یافت می شوند: سلولهای درون ریز که اندام خاصی را تشکیل می دهند، یا غدد درون ریز، سلولهای درون ریز که گروههای کوچکی در دیگر اندام های تخصصی تشکیل می دهند (تخمندان، بیضه، لوزالمعده)، سلولهای درون ریز که به طور جداگانه در میان سلولهای بافت روپوشه ای^۱، به ویژه در دستگاه گوارش و سیستم تنفسی و بخشی از سیستم پراکنده عصبی - هورمونی^۲ پراکنده شده اند (شکل ۱) (Romano 2012).

* مکانیزم عملکرد هورمون ها:

هورمون ها ممکن است به عنوان آنزیم در واکنشهای شیمیایی خاص و همچنین با اتصال به یک گیرنده خاص بر روی سلول هدف عمل کنند. مکانیسم عمل به نوع گیرنده بستگی دارد:

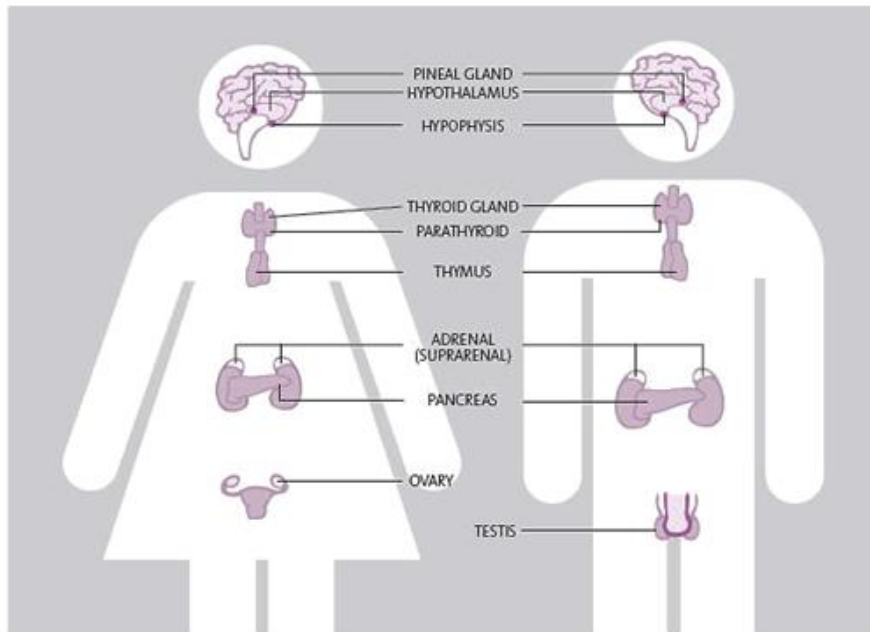
گیرنده های غشایی: پروتئین های تخصصی در غشای سلول هستند که در ارتباطات بین سلول و محیط خارج نقش دارند. گیرنده های داخل سلولی: این گیرنده ها، درون سلول قرار دارند، توسط هورمون ها فعال شده و به هسته منتقل و باعث تحریک سنتز یک پروتئین اثرگذار جدید می شوند. هورمون ها عملکردهای مختلفی را با درجات مختلف پیچیدگی تنظیم می کنند، این عملکردها شامل انتقال اطلاعات ساده، کنترل حداکثر و حداقل سطح عملکرد متابولیکی، کنترل عملکردها با استفاده از روش بازخورد^۳، کنترل فرآیندهای پیچیده مانند چرخه قاعدگی، تنظیم رشد غدد پستان، تنظیم سطوح متابولیسم، تنظیم جنین زایی (تشکیل جنین و

¹ Epithelial

² Diffuse neuroendocrine system

³ Feedback

تکامل) می شود. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد تناسلی^۱ (HHG) سنتز هورمون تخمدان را از طریق فاکتورهای ترشح^۲ (GnRH) و هورمون های گنادوتروپی (LH^۳ و FSH^۴) کنترل می کند و استروئیدهای تخمدان با بازخورد منفی بر هیپوتالاموس و غده هیپوفیز که هر دو در مغز قرار دارند تاثیرگذار می باشد. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^۵ (محور HPA یا HTPA) یک قسمت اساسی از سیستم نورواندوکرین است که استرس را کنترل می کند و فرآیندهای بدنی مانند هضم غذا، سیستم ایمنی، جنسیت و متابولیسم انرژی را تنظیم می کند (Romano 2012).



شکل ۱- غدد درون ریز در انسان (Romano 2012).

Figure 1. Endocrine glands in human (Romano, 2012).

مختل کننده های غدد درون ریز و چگونگی عمل آنها

استروژن های محیطی، زینواستروژن ها^۶، تعدیل کننده های غدد درون ریز، هورمون های محیط زیست، ترکیبات فعال هورمونی و فیلواستروژن ها^۷ همه به مختل کننده های غدد درون ریز (EDC) معروف هستند. این مواد شیمیایی قادر به تغییر تعادل هورمونی و رشد و تکامل جنین بوده و از این رو قادر به ایجاد عوارض سوء در موجودات زنده و نسلهای بعدی آنها می باشند. توانایی برخی مواد شیمیایی در تداخل با سیستم های فیزیولوژیکی باعث آسیب به سیستم های تولید مثل و ایمنی و انواع خاصی از سرطان در اندام های وابسته به هورمون، و دیگر چالش ها و مسایل مربوط به بهداشت و سلامت می گردد.

¹ Hypothalamic-pituitary-gonadal

² Gonadotropin-releasing hormone

³ Luteinizing hormone

⁴ Follicle-stimulating hormone

⁵ Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

⁶ Xenoestrogens

⁷ Philoestrogens

اصطلاح EDC به طور گسترده به عنوان "یک عامل خارجی برون زاد که در تولید، رها سازی و انتشار، حمل و نقل، متابولیسم، اتصال و عملکرد هورمون های طبیعی مسئول حفظ هم ایستایی^۱ و تنظیم کننده فرآیند تکامل و رشد در بدن اختلال ایجاد می کند" تعریف گردیده است. فهرست مختل کننده های غدد درون ریز گسترده و در حال افزایش می باشد. این مواد شامل ترکیبات شیمیایی سنتز شده و همچنین برخی مواد طبیعی موجود در محیط زیست می باشد (Kavlock *et al.*, 1996).

* مکانیزم و اصول عمل :

اصول و سازوکارهای عمل مختل کننده های غدد درون ریز شامل فرایندهای، تقلید از هورمون ها، اثرات ضد هورمونی، تغییر دهنده اتصال هورمونی و الگوی متابولیسم آنها و تعدیل کننده سطح گیرنده های هورمونی می باشند. بیشترین مکانیسم های عملیاتی که بروی آنها تحقیق شده عبارتند از (Kortenkamp *et al.*, 2011, Miquel and Duk-Hee 2012):

- استروژنی / ضد استروژنی بودن
- آندروژنی / ضد آندروژنی بودن
- تغییرات در تیروئید
- تغییرات در گیرنده های هورمونی
- تغییرات در مسیرهای اسید رتینوئیک ، PPAR و ویتامین D
- تغییرات در بافتهای هدف در مغز و سیستم های تولید مثل و قلب و عروق
- اختلال در عملکرد سلولهای β پانکراس (سلولهای بتا غده لوزالمعده)
- مهار درون زای متابولیسم هورمون
- اثرات چندگانه تعدیل کننده هورمون

مختل کننده های غدد درون ریز (EDCs) به عنوان "آفتاب پرست های شیمیایی"^۲ معروف هستند، بدین معنی که یک EDC واحد بسته به غلظت آن دارای مکانیسم های عمل مختلفی می باشد. برای مثال، دوزهای بالای دی اکسین می تواند کشنده باشد، اما غلظت های بسیار کم آن (مانند غلظتی هایی که جامعه از طریق محصولات غذایی آلوده با آن مواجه می شوند) به طور قابل توجهی خطر ابتلا به ناهنجاری های تولید مثل در زنان را افزایش می دهد (Vandenberg 2014).

دوره های آسیب پذیری خاص / زمان مواجهه

اطلاع از زمان مواجهه در رشد ارگانیسم ها در ارزیابی ماهیت، شدت و اثرات بعدی EDC ها در تکامل ضروری است زیرا این اثرات در جنین، نوزادان و بزرگسالان متفاوت هستند. اگر مواجهه با EDC ها در دوره های حساس (مانند دوران اولیه رشد) صورت گیرد، آسیب ایجاد شده غیرقابل بازگشت است (Fernandez 2012). شواهد قابل توجهی مبنی بر حساسیت خاص موجودات در حال رشد به مواد شیمیایی وجود دارد که در زمان فعالیت هورمون ها، به ویژه در مراحل حیاتی (در رحم) و اندامزایی اختلال ایجاد می کنند. این اثرات غالباً غیرقابل بازگشت هستند و در موجودات آسیب دیده تا آخر عمر باقی می ماند. علاوه بر این، دوره تأخیر (زمان مواجهه و بروز اولین علائم آسیب) می تواند طولانی باشد (Bern *et al.*, 1992). مواجهه با مواد شیمیایی فعال بیولوژیکی در غلظت هایی که بر هورمون ها تأثیر می گذارد می تواند منجر به مجموعه ای از اثرات گردد که به تدریج در مراحل مختلف رشد ارگانیسم بروز داده می شود. این تأثیرات ممکن است با پاسخ متفاوتی در مواجهه با دوزهای بالای همان ماده شیمیایی، یا در پاسخ موجود تکامل یافته (فردی و یا اجدادی) مشاهده گردد (Kortenkamp *et al.*, 2011).

¹ Homeostasis

² Chemical chameleons

مکانیسم های ژنتیکی که توسط آن اثرات مواجهه به نسل بعدی انتقال می یابد را تغییرات اپی ژنتیکی^۱ می نامند. چند نمونه از آن در ذیل ذکر شده است:

- مواد دارای اثر متقابل با آندروژن ها مانند آفت کش ها و فتالات که باعث ایجاد اختلال در عملکرد آندروژنی شده و تأثیرات آن شامل دفرمه شدن اندام های تولید مثل است که بازگشت ناپذیر هستند
 - مطالعات همه گیرشناسی نشان می دهد که مواجهه با دیوکسین ها^۲ (TCDD) در طول دوره پیش از تولد تأثیر منفی بر کیفیت اسپرم دارد
 - استرادیول^۳ و مواد شیمیایی استروژنی ممکن است با سیستم پپتیدی KiSS-1 در جنودگان در دوره نوزادی تداخل ایجاد کنند و در دوران بلوغ تأثیر گذارد.
 - اختلال در رشد و تکامل سیستم تولید مثل جنس مونث در طول رشد جنین توسط داروهایی مانند دی اتیل استیل بسترول^۴ که می تواند باعث ناهنجاری های مختلف بازگشت ناپذیر گردد.
- برخی از سرطان های مرتبط با هورمون ها (پستان، پروستات، بیضه، تخمدان و مخاط رحم) ممکن است در طی رشد جنین یا بلوغ آغاز شود.

تأثیرات سوء بر انسان

مجموعه قابل توجهی از شواهد علمی نشان می دهد که بسیاری از EDC های مورد مطالعه تا به امروز دارای طیف وسیعی از تأثیرات سوء بر سلامت انسان می باشند (Kortenkamp *et al.*, 2011).

*آسیب به سیستم تولید مثل در مردان:

- مواجهه با EDC ها با سه اثر همراه است که معمولاً به عنوان یک اثر کلی در نظر گرفته می شود:
- (۱) کاهش توانایی تولید مثل که به صورت ناباروری و کاهش کیفیت اسپرم بروز داده می شود؛
 - (۲) تغییرات در رشد و تکامل جنین و در نتیجه بدشکل شدن مادرزادی دستگاه تناسلی از جمله کریپتورشیڈیسم^۵ (نهان بیضگی) و هیپوسپادیاس^۶ (قرار گرفتن غیر طبیعی روزنه مجرای خارجی ادرار)
 - (۳) وجود تومورهای سرطانی در سلولهای زایای^۷ بیضه

*آسیب به سیستم تولید مثل در زنان:

مواجهه با EDC ها، به ویژه در دوره رشد جنین داخل رحم، با بلوغ زودرس، کاهش باروری، عوارض بارداری، آندومتریوز، فیبروم رحم (تومورهای غیر سرطانی) و همچنین سرطان پستان و تخمدان همراه می باشد (Kortenkamp *et al.*, 2011).

*بلوغ زودرس^۸:

¹ Epigenetic

² Tetrachlorodibenzodioxin

³ Estradiol

⁴ Diethylstilbestrol (DES)

⁵ Cryptorchidism

⁶ Hypospadias

⁷ Germ cell

⁸ Precocious puberty

شواهد علمی قابل توجهی در مورد توانایی برخی مواد شیمیایی سنتز شده برای تغییر برنامه بلوغ در دوران آسیب پذیر رشد وجود دارد. بلوغ زودرس در زنان در دهه های اخیر بیش از حد افزایش یافته است. از دهه ۱۹۹۰ تا به امروز، سن قاعدگی به طور پیوسته به ۱۲ سال با علائم رشد زودرس پستان در دختران ۵ تا ۶ ساله کاهش یافته است. بلوغ زودرس با مواجهه با EDC های استروژنی قبل از تولد مرتبط است (Kortenkamp et al., 2011).

*کاهش باروری^۱ در زنان:

قابلیت باروری به توانایی بارداری زنان اشاره دارد، در حالی که قابلیت باردار شدن^۲ به معنای توانایی حمل جنین تا پایان دوره بارداری و تولید نوزاد را نشان می دهد. برآوردها نشان می دهد در مجموع از هر ده زوج اروپایی یک زوج توانایی باروری ندارند (آمار صرفاً مربوط به EDC ها نمی باشد). کاهش قابلیت باردار شدن در اثر آسیب به تخمک و تغییرات در چرخه قاعدگی ایجاد می شود. این مشکل همچنین با تغییر در سیستم نورو- اندوکراین، فرآیندهای غدد درون ریز و پاراکراین که تخمک سازی، رشد فولیکولی و تخمک گذاری را تنظیم می کنند در ارتباط است. برخی مواد شیمیایی خاصی مانند ترکیبات ارگانوکلره، ممکن است این فرایندها را مختل کنند (Kortenkamp et al., 2011).

* سندرم تخمدان پلی کیستی^۳ (PCOS):

یکی از دلایل ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستی اختلال در غدد درون ریز می باشد که باعث مختل شدن قاعدگی، ناباروری، هیرسوتیسم^۴ (پرمویی صورت و بدن)، آکه، چاقی و سندرم متابولیک، با تأثیرات روانی، اجتماعی و اقتصادی قابل توجه می باشد. سندرم پلی کیستی تخمدان شایع ترین بیماری ایجاد شده از اختلال غدد درون ریز در زنان در دوره باروری، با شیوع ۱۸ درصدی در جهان می باشد (Romano 2012).

*کاهش باروری و آسیب مادرزادی:

مشکلات باروری همچنان در بین جمعیت کشورهای مختلف در حال رشد و گاهی اوقات در سطح اپیدمی می باشد. مواجهه با EDC ها مرتبط با یک سری اختلالات پزشکی مانند سقط جنین، حاملگی خارج رحمی، مرگ جنین، تولد نوزاد مرده، تولد زودرس، وزن کم هنگام تولد، تغییرات نسبت جنسیتی (تعداد نوزادان مذکر و مونث)، و ناهنجاری های مادرزادی می باشد. سقط جنین، پره اکلامپسی^۵ (فشار خون بالا در سه ماهه ی آخر بارداری) و محدودیت رشد داخل رحمی^۶ (IUGR) از شایع ترین عوارض ناشی از عدم لانه گزینی^۷ صحیح جنین می باشد. سایر اختلالات غدد درون ریز مانند دیابت، کم کاری/ پرکاری تیروئید، الیگومنوره^۸ (بی نظمی چرخه قاعدگی)، سندروم تخمدان پلی کیستی، هیپر آندروژنمی^۹ (میزان بالای هورمون آندروژن)، و هیپر پرولاکتینمی^{۱۰} (میزان بالای هورمون پرولاکتین) ممکن است جزو علل سقط جنین باشد. تغییر در سطح پروژسترون همچنین با بارداری خارج رحمی و کاهش رشد جنین و جفت مرتبط می باشد، در حالی که تغییر در سطح استروژن به تغییر در نسبت های جنسی و انواع خاصی از آسیب های مادرزادی مرتبط می باشد. برخی از EDC های مرتبط با مشکلات باروری و ناهنجاری های مادرزادی شامل

¹ Fecundity

² Fertility

³ Polycystic ovary syndrome

⁴ Hirsutism

⁵ Pre-eclampsia

⁶ Intrauterine growth restriction

⁷ Implantation

⁸ Oligomenorrhea

⁹ Hyperandrogenemia

¹⁰ Hyperprolactinaemia

دی اتیل استیل بسترول (استروژن سنتتیک)، بیس فنول A (ماده ای جهت ساخت بطری های پلاستیکی پلی کربنات)، آفت کش های ارگانوفسفره و ارگانوکلره (د.د.ت، پنتاکلروفنول، بی فنیل های پلی کلره)، بی فنیل های پلی برومین (PBB) و سرب می باشد.

* فیبروم رحم^۱:

فیبروم رحم، تومورهای غیرسرطانی بافت عضلانی نرم است که از لایه عضله نرم (میومتر)^۲ رحم منشاء می گیرند. به دلیل موقعیت آنها در رحم و حفره لگن، ممکن است باعث منوراژی (خونریزی غیرطبیعی و سنگین قاعدگی)، درد شکم، افتادگی اندام لگن، ناباروری، و عوارض دوران بارداری گردند. این بیماری با مواجهه با فلزات سنگین، هیدروکربنهای معطر چند حلقه ای (PAH^۳)، آفت کش های کلره، بی فنیل های پلی کلره، امحا کننده های آتش پلی بروم^۴، دی فنیل اترهای پلی برومین شده یا (PBDE^۵) و بیسفنول A مرتبط می باشند (Kleine 2016).

سرطانزایی مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز

* سرطان پستان:

افزایش بروز سرطان پستان باعث نگرانی های زیادی در کشورهای صنعتی و دیگر کشورها شده است. عوامل افزایش دهنده ریسک ابتلا به سرطان شامل موارد تعیین کننده باروری (سن قاعدگی و یائسگی، تعداد فرزند و سن اولین زایمان، مدت زمان دوره شیردهی)، زمینه های ژنتیکی و مواجهه با آلاینده های محیطی می باشد. حیاتی ترین زمان، دوره هایی است که در آنها پستان دارای بافت آسیب پذیرتر یعنی در دوران بلوغ و رشد رحم است. اگرچه مکانیزم ایجاد این بیماری به طور دقیق مشخص نشده است، اما محققان مشاهده کرده اند که سرطان پستان وابسته به تغییرات هورمونی بوده و در مواجهه با EDC های استروژنی مانند بی فنیل های پلی کلره، هیدروکربن های معطر چند حلقه ای (PAHs)، دیوکسین ها، فوران های کلره شده و حلالهای آلی مرتبط می باشد (Kortenkamp et al., 2011).

* سرطان پروستات:

سرطان پروستات در میان شایع ترین انواع سرطان در مردان می باشد. افزایش چشمگیر بروز سرطان پروستات در همه کشورها مشاهده شده است. هورمون های آندروژنیک نقش کلیدی در ایجاد سرطان پروستات دارند. پژوهش ها نشان داده است که سطح بالایی از تستوسترون و متابولیت آن^۶ DHT باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات می شود. بروز سرطان پروستات در مواجهه با EDC ها، به ویژه آفت کش های ارگانوکلره و ارگانوفسفره در طی فرایند ساخت و کاربرد آنها و همچنین PCB ها، کادمیوم و آرسنیک مرتبط می باشد (Van Maele-Fabry and Willems 2004).

* سرطان بیضه:

طی سه دهه اخیر سرطان بیضه با بروز ۱۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ساکن در قاره اروپا به شایع ترین نئوپلاسم^۷ های (رشد غیر طبیعی و بیش از حد بافت) بدخیم در مردان بین ۱۵ تا ۳۴ سال تبدیل شده است. کاهش عملکرد آندروژن ها در طی دوره جنینی

¹ Uterine fibroids

² Myometrium

³ Polycyclic aromatic hydrocarbons

⁴ Polybrominated flame retardants

⁵ Polybrominated diphenyl ethers

⁶ Dihydrotestosterone

⁷ Neoplasm

از جمله عوامل خطر می باشد. چندین EDC ارگانوکلره از جمله متابولیت های د.د.ت، PCB ها، و سایر آفت کش های ارگانوکلره با سرطان بیضه ارتباط دارند (Kleine 2016).

*سرطان تیروئید:

سرطان تیروئید از جمله بیماری های شایع در زنان جوان با نرخ ۱/۱۸ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر در دنیا می باشد. سرطان تیروئید در زنان سه برابر بیشتر از مردان است، و بالاترین میزان بروز آن در سنین ۱۵ تا ۴۴ سال می باشد. ژنتیک به عنوان یکی از عوامل خطر نقش اساسی دارد اما افزایش شدید این نوع سرطان در سالهای اخیر را توضیح نمی دهد. تعداد زیادی از EDC ها به عنوان آنتی هورمون های تیروئید عمل می کنند و دسترسی به هورمونهای تیروئید را محدود می کنند. مواجهه با مواد شیمیایی که ممکن است محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید را تغییر دهند به پیشرفت بیماری می افزایند. در میان EDC های مرتبط با سرطان تیروئید چندین ترکیب ارگانوکلره مانند دیوکسین ها، PCB ها، آفت کش ها و حلالها می باشند (Kortenkamp et al., 2011).

اختلال در تکامل سیستم مغز و اعصاب

این اختلالات شامل ناتوانی های شناختی (یادگیری و حافظه)، اوتیسم (کمبود توجه و بیش فعالی)^۱، عقب ماندگی ذهنی و فلج مغزی، نقایص فیزیولوژیکی اعصاب (عملکردهای شناختی و چالش ها و مسائل رفتاری)، ناهنجاری در حرکات، از دست دادن حافظه و تغییر رفتارهایی که ظرافت نیاز دارد، اختلالات حرکتی (هیپوتونی، هیپورفلکسی، تکامل مختل شده سیستم حرکتی)، کندی عمومی و کاهش ضریب هوشی، نقص سیستم حسی از جمله عیوب بینایی، رفتار پرخاشگرانه، تغییر رفتار هنگام بازی، نقایص مادرزادی مانند نقص لوله عصبی می گردد. در سال های اخیر مطالعات انجام شده در ایالات متحده آمریکا حاکی از افزایش اختلالات عصبی در طی دوران رشد جنین می باشد، که حدود ۲۵ درصد آن را نتیجه ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی در نظر می گیرند. صدها هزار کودک از ناتوانی ذهنی مانند عقب ماندگی ذهنی، مشکلات یادگیری و اوتیسم رنج می برند. بیش از ۱۰ درصد کودکان دارای معلولیت در یادگیری، ۱۷ درصد ناشنوایی (کم شنوایی)، نابینایی و مشکلات بینایی، صرع، مشکلات گفتاری و اختلالات عاطفی می باشند. مکانیسم های غدد درون ریز درگیر در مسمومیت عصبی در دوران رشد جنین شامل تداخل در عملکرد سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز و همچنین تداخل در هورمون های گردش خون (هورمونهای تیروئید و آندروژن ها/ استروژن های تنظیم کننده آنها) می باشد. در مطالعاتی در رابطه با ۴۸ مورد EDC نشان داده شد که ۵۰ درصد از این مواد شیمیایی دارای پتانسیل نورووتوکسیک می باشند (Kajta and Wojtowicz, 2013; Weiss, 2011).

اختلالات متابولیکی

سندرم متابولیک، دیابت و چاقی سه حالت متابولیکی مرتبط با اختلال در غدد درون ریز هستند که شیوع جهانی آن رشد قابل توجهی را نشان می دهد. دانشمندان چندین مکانیزم برای چاقی ایجاد شده در مواجهه با مواد شیمیایی، از جمله تغییر در تنظیمات متابولیکی، اختلالات کنترل اشتها و تغییر در هموستاز چربی در طول دوران تکامل پیشنهاد کرده اند. با اینکه رشد جنین یک دوره بحرانی است، مواجهه بزرگسالان با برخی مواد شیمیایی نیز می تواند باعث چاقی شود. مکانیسم تغییر مرتبط با دیابت نوع ۲ تحریک گیرنده های ER-alpha استروژنی از سلولهای بتا لوزالمعده است، که منجر به علامت دهی^۲ انسولین اضافی می گردد. این عمل می تواند مقاومت به انسولین در کبد و عضلات ایجاد کند و همچنین باعث فرسودگی سلول های بتا گردد. EDC هایی که ممکن است در افزایش چنین مواردی تاثیرگذار باشند شامل آفت کش های ارگانوفسفره (کلرپیریفوس، دیازینون، دی کلروس) و کاربامات ها، فتالات ها، بیسفنول A، پلی فنول ها، فلزات و ترکیبات آلی فلزی (سرب، آرسنیک، تری بوتیلن) و سایر آلاینده

¹ Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD)

² Signalling

های زیست محیطی و شغلی مانند دود آگروز ماشین آلات دیزلی می باشند (Nadal et al., 2009).

اختلالات در سیستم عصبی - ایمنی - هورمونی^۱

تعدادی از اختلالات ناتوان کننده (انسفالوپاتی میالژیک^۲، که به نام سندروم خستگی مزمن شناخته می شود یا سندرم خستگی پس از عارضه ویروسی^۳؛ فیبرومیالژیا^۴ و اسکلروز چندگانه^۵) طی چند سال گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است و باعث ایجاد بیماری و رنج قابل توجهی برای افراد مبتلا و خانواده هایشان شده است. سیستم های عصبی - ایمنی - هورمونی ارتباط نزدیکی با یکدیگر داشته و همدیگر را تنظیم می کنند. EDC های مرتبط با اختلالات در این سیستم ها شامل هیدروکربن های معطر چند حلقه ای (PAH)، ترکیبات ارگانوکلره (PCBs)، دیوکسین ها، آفت کش ها، فلزات و ترکیبات فلزات آلی می باشند (Kajta and Wojtowicz 2013, Weiss 2011).

آفت کش های مختل کننده غدد درون ریز

افزایش بی رویه مصرف آفتکشها و کودهای شیمیایی به منظور افزایش میزان محصولات باغی و زراعی، در کنار صنعتی شدن کشورها، دنیا را با خطر آلودگی هر چه بیشتر محصولات غذایی و محیط زیست روبرو کرده است. بدون کنترل آفات ۵۶ تا ۷۳ درصد محصولات کشاورزی از بین می روند در حالیکه با استفاده از روشهای مختلف کنترل آفات می توان ۴۰ تا ۶۰ درصد این خسارت را کاهش داد. در بین روشهای کنترل آفات، استفاده از آفتکشها چه به صورت یک روش منحصر و چه در قالب برنامه های مدیریت تلفیقی آفات اهمیت خاصی دارد. بیش از ۵۰ درصد از سموم مورد استفاده در اکوسیستم روی منطقه هدف یعنی گیاهان قرار نمی گیرد و به طرق مختلف وارد محیط زیست می شود. قسمتی از سموم مصرفی درون گیاه سمپاشی شده باقی می ماند که چنانچه این مقدار پس از گذشت زمان معین از حد مجاز شناخته شده بالاتر باشد به عنوان باقیمانده خطرناک محسوب می شود. این مشکل بخصوص در مورد محصولاتی که بصورت تازه خوری مصرف می شوند (مانند خیار، گوجه فرنگی و دیگر سبزیجات) اهمیت بیشتری پیدا می کند. نوع و مقدار مصرف آفت کش ها در کشاورزی برای انواع محصولات و همچنین دام و طیور تا حدی متفاوت است. مصرف آفت کش ها برای محصولات علوفه ای بسیار کم می باشد در صورتیکه برای محصولات گلخانه ای، باغی و سبزیجات، و همچنین مناطق تفریحی، مانند پارک ها، زمین های بازی و زمین های گلف، بیشتر می باشد (Yang et al. 2015, Skakkebaek 2002, Snoo et al., 1997). میوه ها و سبزیجات بیشتری استفاده از حشره کش ها و قارچ کش ها را دارند، در حالی که در کشت سنتی غلات به شدت از علف کش ها استفاده می شود (Sultan et al., 2001)، علاوه بر این، فرمولاسیون آفت کش ها نیز متفاوت است. شواهدی وجود دارد دال بر اینکه آفت کش های مختل کننده غدد درون ریز حتی با دوزهای بسیار پایین نیز در بدن فعال می باشند (Pesticide Action Network 2009, Hardell et al., 2006, Gilbertson and Brophy 2001)، و بنابر این میزان باقی مانده مجاز تعیین شده برای این سموم می تواند برای آفت کش های مختل کننده غدد درون ریز بیش از حد بالا باشد زیرا که این حدود مجاز بر اساس سمیت حاد و مزمن تعیین گشته اند (Pesticide Action Network 2009, Mathur et al., 2002, Menegaux et al., 2006). همچنین این نگرانی وجود دارد که مقادیری که تحت عنوان حد قابل قبول تعیین شده بدون در نظر گرفتن مواجهه جنین، نوزاد و کودک که حساسیت بیشتری نسبت به بزرگسالان نشان می دهند تعیین گردیده باشد (Van Maele-Fabry

¹ Neuro-immuno-endocrine disorders

² Myalgic encephalopathy

³ Post viral fatigue syndrome

⁴ Fibromyalgia

⁵ M.S. (multiple sclerosis)

EDC در طول گامت زایی و رشد اولیه جنین باشد، گرچه ممکن است تأثیرات آن تا بزرگسالی آشکار نشود، اما اثبات ایجاد ارتباط بین مواد شیمیایی EDC و بیماری های انسانی دشوار است (Snoo *et al.*, 1997, Mathews 2005, Weltje *et al.*, 2005). در مجموع آفت کش هایی که خاصیت اختلال در غدد درون ریز یا پتانسیل این اختلال را دارند می توانند باعث بروز بیماری های عصبی نظیر پارکینسون (Firestone *et al.*, 2005, Ascherio *et al.*, 2006)، انواع سرطان (Daniels *et al.*, 1997, Birnbaum and Fenton 2003)، سقط جنین و ناقص الخلقه بودن نوزاد در هنگام تولد و نقص هایی در اعمال و بافت های بدن گردند (Morowati 1997, 1998). در تحقیقاتی نشان داده شده که حشره کش کارباریل باعث ایجاد بدشکلی غیر طبیعی در اسپرم می شود. همچنین مشخص گردیده است که علف کش توفوردی تأثیرات سوء بروی دستگاه تولید مثل می گذارد. آزمایشات نشان داده است که این علف کش باعث کاهش تعداد اسپرم و افزایش اسپرم های بدشکل و همچنین اثرات مخرب و سمی روی اندامهای تولید مثلی، تداخل در اعمال هورمونی، عقیمی مردان و زنان و دوره های قاعدگی نامنظم می شود (Morovati *et al.*, 2009, Morovati *et al.*, 2008, McCauley *et al.*, 2006, Eskenazi *et al.*, 1999).

بر اساس گزارش نهایی و مصوب اتحادیه اروپا تحت عنوان "فهرست مواد اولویت دار برای ارزیابی بیشتر نقش آنها در ایجاد اختلال غدد درون ریز" این مواد به سه گروه تقسیم بندی شده اند:

- گروه ۱- شواهدی از اختلال در غدد درون ریز در ارگانیزم زنده موجود می باشد
- گروه ۲- شواهدی از احتمال و پتانسیل ایجاد اختلال در غدد درون ریز موجود می باشد
- گروه ۳- شواهد کافی/فاقد اطلاعات و شواهد کافی برای تأیید/عدم تأیید اثر اختلال در غدد درون ریز توسط مواد شیمیایی آزمایش شده (European Commission 2000). در حال حاضر ۱۲۷ آفت کش از ۵ گروه شیمیایی با خصوصیات مختل کننده ای غدد درون ریز در دنیا شناسایی شده اند (جدول ۱)، و همچنین ۹۱ مورد توسط PAN¹ ذکر شده است (Hayes *et al.*, 2002). این آفت کش ها طی چندین دهه گذشته به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته اند، و بروز بیماری های مرتبط با آنها در این دوره زمانی به طور قابل توجهی افزایش یافته و بسیاری از دانشمندان را بر آن داشته است که با وجود دشواری در اثبات هرگونه ارتباط با استفاده از داده های همه گیرشناسی، ارتباط بین آنها را پیشنهاد دهند. نرخ بالای بیماری در جمعیت های ساکن در مناطقی که در معرض آلودگی شدید EDC ها (از جمله آفت کش ها) هستند، مانند شهرهایی در کانادا، سرزمین های اشغالی فلسطین و هندوستان گزارش شده است (Myers and Hesler 2007, Goldman *et al.*, 2004, Hayes *et al.*, 2003, Kieszak *et al.*, 2002).

جدول ۱- آفت کش های با قابلیت اختلال در غدد درون ریز در پنج گروه شیمیایی

Table 1. Endocrine disrupting pesticides in 5 chemical groups

آفت کش ها	نوع	هورمون های تحت تاثیر
ارگانوکلره	حشره کش ها	آندروژن ها، استروژن ها و پرولاکتین
ارگانوفسفره	برخی حشره کش ها و برخی علف کش ها	استروژن ها، هورمون های تیروئید
کاربامات	علف کش ها و قارچ کش ها	آندروژن ها، استروژن ها، استروئیدها
تریازین	علف کش ها	آندروژن ها
پیرتروئید	حشره کش ها	استروژن ها، پروژسترون

Ref.: (Hardell *et al.*, 2006)

¹ Pesticide Action Network

آفت کش های مختل کننده غدد درون ریز در ایران

همانطور که ذکر گردید در حال حاضر در دنیا حدود ۱۲۷ مورد آفت کش (حدود ۱۳ درصد از کل) شناسایی شده که قابلیت اختلال در غدد درون ریز را دارا بوده و یا مشکوک به آن هستند که موجود می باشند (McKinlay et al., 2008). در ایران با بررسی تعداد حدود ۴۰۰ ترکیب آفت کش ثبت شده می توان دریافت که حدود ۷۴ ترکیب قابلیت اختلال در غدد درون ریز را دارند یا مشکوک به این عمل هستند (Noorbakhsh, 2021) (جدول ۲). از این تعداد ۲۴ مورد آن توسط هیات نظارت بر سموم وزارت جهاد کشاورزی به عنوان سموم پرخطر حذف گردیده اند (جدول ۳)، البته با توجه به اینکه جایگزین مناسب داشته و در سطح دنیا نیز حذف گردیده اند و صرفاً ۵۰ ترکیب یعنی حدود ۱۲/۵ درصد در لیست سموم مجازکشور موجود می باشند و از آنها استفاده می گردد. از این تعداد ۲۰ قارچ کش (۴۰٪)، ۱۷ حشره کش (۳۴٪) و ۱۳ علف کش (۲۶٪) هستند که فهرست آنها در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- آفت کش های ثبت و توصیه شده در ایران (در حال مصرف) با قابلیت/پتانسیل اختلال در غدد درون ریز و مکانیزم اثر آنها

Table 2. Registered and recommended pesticides in the country (in use) with the ability/potential of disrupting endocrine system and their mechanism of action

آفت کش ها	نوع	مکانیزم	گروه*
دلتامترین	حشره کش	فعالیت استروژنی ضعیف	گروه ۱
فنیتروتیون	حشره کش	مهار کننده آندروژن ها	گروه ۱
توفور دی (تعلیق)	علف کش	هم افزایی اثرات آندروژنیک	گروه ۱
آترازین	علف کش	مهار کننده آندروژن	گروه ۱
متریپوزین	علف کش	باعث پرکاری تیروئید	گروه ۱
تری فلورالین	علف کش	تداخل در متابولیسم استروئیدها	گروه ۱
ایوکسینیل	علف کش	مهار هورمونهای تیروئید	گروه ۱
لینورون	علف کش	مهار آندروژن ها	گروه ۱
پیکلورام	علف کش	مکانیزم مشخص نیست	گروه ۱
مانکوزب	قارچ کش	جلوگیری از تولید هورمون های تیروئید	گروه ۱
تیرام (تعلیق)	قارچ کش	کاهش ترشح هورمون T4	گروه ۱
پریمیکارب	حشره کش	آنتاگونیست گیرنده های استروژن	گروه ۲
تری کلروفون	حشره کش	تغییر در عملکرد تیروئید	گروه ۲
اسفیت	حشره کش	اختلال در بیان هورمون در هیپوتالاموس	گروه ۲
سایپرترین	حشره کش	تقلید عملکرد استروژن	گروه ۲
پرترین	حشره کش	جلوگیری از تکثیر سلولهای حساس به استروژن	گروه ۲
دیمتوات	حشره کش	اختلال در هورمون های تیروئید و افزایش انسولین	گروه ۲
فن ولریت	حشره کش	مهار عمل پروژسترون	گروه ۲
مالاتیون (تعلیق)	حشره کش	مهار ترشح کاتکول آمین	گروه ۲
دیورون (تعلیق)	علف کش	مهار عملکرد آندروژن ها	گروه ۲
پروپانیل	علف کش	افزایش واکنش سلولی به استروژن	گروه ۲
پرومترین	علف کش	مکانیزم مشخص نیست	گروه ۲

گروه ۲	کاهش استروئیدوزن جنین	قارچ کش	پروکلوراز
گروه ۲	تقلید فعالیت استروژن	قارچ کش	تریادیمنول
گروه ۲	افزایش تولید استروژن	قارچ کش	کاربندازیم
گروه ۲	افزایش تولید استروژن	قارچ کش	اپیرودیون
گروه ۳	مهار فعالیت آندروژن	حشره کش	متیوکارب
گروه ۳	اختلال درهورمونهای تیروئید	حشره کش	فیپرونیل
گروه ۳	آنتاگونیست آندروژنی	حشره کش	دیکلرئوس
گروه ۳	تقلید کننده استروژن ها	IGR	پری پروکسی فن
گروه ۳	جلوگیری از تولید استروژنها	علف کش	گلایفوزیت
گروه ۳	آسیب به دستگاه تناسلی و کاهش باروری	علف کش	مولینیت (تعلیق)
گروه ۳	مهار گیرنده های استروژن و آندروژن	علف کش	پیریدیت
گروه ۳	کاهش استروژن ها و افزایش آندروژن	قارچ کش	تبوکونازول
گروه ۳	کاهش استروژن و افزایش آندروژن	قارچ کش	پنکونازول
گروه ۳	کاهش استروژن و افزایش آندروژن	قارچ کش	پرو پیکونازول
گروه ۳	کاهش استروژن ها و افزایش آندروژن های	قارچ کش	بیترانول
گروه ۳	مهار عملکرد استروژن	قارچ کش	کاپتان
گروه ۳	کاهش تولید استروژن	قارچ کش	هگزاکونازول
گروه ۳	کاهش تولید استروژن ها	قارچ کش	سایپروکونازول
گروه ۳	بازدارنده ضعیف استروژن و افزایش آندروژن موجود	قارچ کش	اپوکسی کونازول
گروه ۳	کاهش تولید استروژن ها	قارچ کش	فلوسیلانول
گروه ۳	مهارکننده ضعیف استروژن	قارچ کش	فلوتریافلور

*گروه بندی بر اساس مصوبه اتحادیه اروپا:

گروه ۱- شواهدی از اختلال در غدد درون ریز در ارگانیزم زنده موجود می باشد

گروه ۲- شواهدی از احتمال و پتانسیل ایجاد اختلال در غدد درون ریز موجود می باشد

گروه ۳- شواهد کافی/ فاقد اطلاعات و شواهد کافی برای تأیید / عدم تأیید اثر اختلال در غدد درون ریز توسط مواد شیمیایی آزمایش شده

جدول ۳- آفت کش های ثبت و توصیه شده در ایران با قابلیت/پتانسیل اختلال در عملکرد غدد درون ریز که از لیست سموم مجاز کشور حذف شده اند

Table 3. Registered and recommended pesticides in the country with the ability/ potential of disrupting endocrine system that have been removed from the Registered pesticide list of Iran

آفات کش ها	نوع	اثرات اختلال کننده ای غدد درون ریز
کاربوفوران	حشره کش	افزایش سطح پروژسترون، کورتیزول و استرادیول
دیازینون	حشره کش	تقلید فعالیت استروژن
کلرپیریفوس متیل	حشره کش	جلوگیری از فعالیت آندروژن
آلدیکارب	حشره کش	اثرات ضعیف استروژنیک.
آلدترین	حشره کش	مهار آندروژن ها

بندیوکارب	حشره کش، کنه کش، نماتدکش	تقلید کننده ضعیف استروژن
بیواترین	حشره کش	جلوگیری از تکثیر سلولهای حساس به استروژن
کارباریل	حشره کش	تقلید کننده ضعیف استروژن
کلردان	حشره کش	جلوگیری از عملکرد آندروژن
لامبدا-سای هالوترین (WP %۱۰)	حشره کش، کنه کش	کاهش هورمونهای تیروئید
د.د.ت و متابولیت ها	حشره کش	تقلید عملکرد استروژن
دیلدترین	حشره کش	جلوگیری از عملکرد آندروژنها
اندوسولفان	حشره کش، کنه کش	جلوگیری از عملکرد آندروژنها
اندرین	حشره کش	جلوگیری از عملکرد آندروژنها
فنوترین	حشره کش	مکانیزم مشخص نیست
لپندن	حشره کش	کاهش پروژسترون و افزایش انسولین
هیپتاکلر	حشره کش	اتصال به گیرنده های استروژن و آندروژن سلولی
متومیل	حشره کش، کنه کش	افزایش تولید
پاراتیون	حشره کش، کنه کش	اختلال تولید هورمون تیروئید
پروپوکسور	حشره کش	تقلید کننده ضعیف استروژن
تترامترین	حشره کش	آنتاگونیست استروژن
مایرکس	حشره کش	تقلید کننده ضعیف استروژن
متیل بروماید	آفت کش	کاهش تستوسترون در خون
دیکوفول	کنه کش	مهار سنتز آندروژن
هگزاکلرو بنزن	قارچ کش	اختلال تولید هورمون تیروئید
مانب	قارچ کش	جلوگیری از تولید هورمون های تیروئید
زینب	قارچ کش	جلوگیری از تولید هورمون های تیروئید
بنومیل	قارچ کش	افزایش تولید استروژن
کلروتالونیل	قارچ کش	تکثیر سلولهای حساس به آندروژن
ترالکوکسیدیم	علف کش	مکانیزم مشخص نیست
استوکلر	علف کش	تغییر در بیان ژن وابسته به هورمون تیروئید
آلاکلر	علف کش	تداخل در تولید آنزیم های مسئول متابولیسم هورمون استروئید

نتیجه گیری

همان طور که مشخص است آفت کش ها با وجود خدماتی که به بشر می کنند می توانند به عنوان عوامل بالقوه خطرناک برای انسان و محیط زیست نیز مطرح باشند و برای استفاده اصولی از آن ها در هر کشور مسئولیت های سنگینی بر عهده دولت ها، تولید کنندگان و کاربران می باشد. در نتیجه باید اظهار داشت که با توجه به اینکه ارتباط مستقیم بین استفاده از آفت کش های مختل کننده

غدد درون ریز (EDC) و بیماری‌های خاص بدلیل ماهیت چند عاملی بیماری‌ها پیچیده است و می‌تواند تحت تأثیر عوامل دیگری نیز باشد، با این وجود شواهد حاکی از آن هست که بیماری‌های خاصی را با این نوع آفت کش‌ها مرتبط می‌کند (McKinlay et al., 2008). بنابر این رویکرد احتیاطی بیشتری برای استفاده از آفت کش‌های مختل کننده غدد درون ریز، به ویژه برای اهداف غیر ضروری پیشنهاد می‌گردد. نکته حائز اهمیت در این مقاله، مطرح نمودن خواص خطرناک اینگونه آفت کشها به منظور شناسایی پیامدهای آن برای ارزیابی خطر (Risk Assessment) بوده و قطعاً توجه ویژه در برنامه ثبت آفت کش‌ها و بازنگری آن‌ها می‌تواند تنوع سموم در کشور را به سمت آفت کش‌هایی سوق دهد که مخاطرات آن‌ها کمتر باشد. وظیفه کاربران، مدیریت در مصرف آفت کش‌ها به طوری که خود کمتر در معرض تماس با سموم قرار گرفته و همچنین مصرف کننده‌های نهائی محصولات کشاورزی با مقادیر کمتری از باقیمانده آفت کش‌ها روبرو باشند. در ضمن شناسایی اینگونه سموم و اثرات سوء آنها در تشخیص و درمان بیماری‌های مرتبط کمک بسزایی می‌کند.

منابع

- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., Schwarzschild, M. A. & Thun M. J. 2006. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 60 (2): 197–203.
- Bern, H., Blair, S., Brasseur, T. & Golborn G. R. 1992. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection, pp:1-8, In: Colborn, T. & Clement, C. (Eds.) *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. Scientific Publishing Co. N.J.
- Birnbaum, L. S. & Fenton S. E. 2003. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives*, 111(4): 389–94.
- Colborn, D. D., Dumanoski, D. & Peterson, M. J. 1997. *Our Stolen Future* (New York: Penguin Books). Edición en castellano: *Nuestro futuro robado*, de Theo Colborn, Dianne Dumanoski y Pete Myers; Ecoespaña y Gaia-Proyecto; Madrid.
- Daniels, J. L., Olshan, A. F. & Savitz, D. A. 1997. Pesticides and childhood cancers. *Environmental Health Perspectives*, 105 (10): 1068–77.
- Eskenazi, B., Bradman, A. & Castorina, R. 1999. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environmental Health Perspectives*, 107(3): 409–19.
- European Commission DG ENV. 2000. *Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption*, Final Report, Annex 12, BKH Consulting Engineers, Delft, Netherlands in association with TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands.
- Fernández M. 2012. Fundamentos de toxicología. *Seminario de actualización en Toxicología Laboral. ISTAS, Madrid, 21 de septiembre de 2011*.
- Firestone, J. A., Smith-Weller, T., Franklin, G., Swanson, P., Longstreth, W. T. & Checkoway, H. 2005. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Archives of Neurology*, 62 (1): 91–5.
- Gilbertson, M. & Brophy, J. 2001, Community health profile of Windsor, Ontario, Canada: anatomy of a Great Lakes area of concern. *Environmental Health Perspectives*, 109: 827–43.
- Goldman, L., Falk, H., Landrigan, P. J., Balk, S. J., Reigart, R. & Etzel, R. A. 2004. Environmental pediatrics and its impact on government health policy. *Pediatrics*, 113(4) 1146–57.
- Hardell, L., Van Bavel, B., Lindstrom, G., Eriksson, M. & Carlberg, M. 2006. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *International Journal of Andrology*, 29(1): 228–34.

- Gilbertson, M., & Brophy, J. 2001. Community health profile of Windsor, Ontario, Canada: anatomy of a Great Lakes area of concern. *Environmental Health Perspectives*, 109: 827–843.
- Hayes, T. B., Collins, A., Lee, M., Mendoza, M., Noriega, N., Stuart, A. & Vonk, A. 2002. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8): 5476–80.
- Hayes, T. B., Tsui, M., Hoang, A., Haeffele, C. & Vonk, A. 2003. Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Environmental Health Perspectives*, 111: 568–75.
- Kabir, E. R., Rahman, M. S. & Rahman, I. A. 2015. Review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40: 241–258.
- Kajta, M. & Wojtowicz, A. 2013. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacological Reports*, 65(6): 1632–9.
- Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D. M., Sinks, T. & Tilson, H. A. 1996. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U. S. EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 104 (Suppl. 4): 715–740.
- Kieszak, S. M., Naeher, L. P., Rubin, C. S., Needham, L. L., Backer, L., Barr, D. & McGeehin, M. 2002. Investigation of the relation between self-reported food consumption and household chemical exposures with urinary levels of selected nonpersistent pesticides. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 12(6): 404–8.
- Kleine, B. & Rossmanith, W. G. 2016. *Hormones and the Endocrine System: Textbook of Endocrinology*. Springer International Publishing: Heidelberg, Germany.
- Kortenkamp, A., Olwenn, M., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F. & Rosivatz, E. 2011. *State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors*. Final Report, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3. 23.12.
- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A. & Tiwari, R. 2020. Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health*, 24: 1–60.
- Marty, M. S., Borgert, C., Coady, K., Green, R., Levine, S. L., Mihaich, E., Ortego, L., Wheeler, J. R., Yi, K. D. & Zorrilla, L. M. 2018. Distinguishing between endocrine disruption and non-specific effects on endocrine systems. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 99: 142–158.
- Mathews, G. A. 2005. *Application of Pesticides to Crops*. London: Imperial College Press.
- Mathur, V., Bhatnagar, P., Sharma, R. G., Acharya, V. & Sexana, R. 2002. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environment International*, 28(5): 331–6.
- McCauley, L. A., Kent Anger, W., Keifer, M., Langley, R., Robson, M. G. & Rohlman, D. 2006. Studying health outcomes in farmworker populations exposed to pesticides. *Environmental Health Perspectives*, 114(6): 953–960.
- McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B. & Voulvoulis, N. 2008. Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environment International*, 34: 168–183.
- Menegaux, F. F., Baruchel, A., Bertrand, Y., Lescoeur, B., Leverger, G., Nelken, B., Sommelet, D., Hemon, D. & Clavel, J. 2006. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occupational and Environmental Medicine*, 2: 131.

- Miquel, P. & Duk-Hee, L. 2012. *Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes*. CHEM Trust report, pp. 35.
- Morowati, M. 1997. Inhalation toxicity studies of thimet (phorate) in male Swiss albino mouse, *Mus musculus*: I. Hepatotoxicity. *Environmental Pollution*, 96(3): 283-288.
- Morowati, M. 1998. Inhalation toxicity studies of Thimet (Phorate) in the male swiss albino mouse, *Mus musculus*: II. Lung histopathology, pseudocholinesterase level and haematological studies. *Environmental Pollution*, 103(2-3): 309-315.
- Morovati, M., Mahmoudi, M., Ghazi-khansari, M., Khalilaria, A., Jabbari, L. 2008. Sterility and Abortive Effects of the Commercial Neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) Extract NeemAzal- T/S® on Female Rat (*Rattus norvegicus*). *Turkish Journal of Zoology*, 32(2): 155-162.
- Morovati, M., Mahmoudi, M., Ghazi-khansari, M., Jabbari, L. & Khalilaria, A. 2009. Sterility Effect of the Commercial Neem Extract NeemAzal-T/S® (*Azadirachta indica* A. Jus.) on Male Rats (*Rattus norvegicus*). *Turkish Journal of Zoology*, 33(2): 201-206.
- Myers, P. & Hesler, W. 2007. Does ‘the dose makes the poison? Extensive results challenge a core assumption in toxicology. *Environmental Health News*, 30, 1-6.
- Nadal, A., Paloma, A. M., Sergi, S., Ivan, Q. & Ana, B. R. 2009. The pancreatic-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304: 63–68.
- Noorbakhsh, S. 2021. *Registered Pesticides in Iran*. Plant Protection Organization Press, Tehran, Iran (In Persian).
- Pesticide Action Network. 2009. The List of Lists: A catalogue of lists of pesticides identifying those associated with particularly harmful health or environmental impacts, Pesticide Action Network UK.
- Romano, M. D. 2012. Endocrine disruptors, solutions to new challenges. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS) ISTAS is a non-profit, technical foundation promoted by a major Spanish trade union confederation (CC.OO.) for the promotion of occupational health and environmental protection.
- Safi, J. J. 2002. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990–1999). *Science of the Total Environment*, 284(1-3): 75–84.
- Skakkebaek, N. N. 2002. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Hormone Research*, 57(suppl 2): 43.
- Snoo, G. R. D., de Jong, F. M. W., Van der Poll, R. J., Janzen, S. E., Van der Veen, L. J. & Schuemie, M. P. 1997. Variation of pesticide use among farmers in Drenthe: a starting point for environmental protection. *Mededelingen – Faculteit Landbouwkundige en Toegepaste Biologische Wetenschappen, Universiteit Gent*, 62 (2a): 199–212.
- Sultan, C., Balaguer, P., Terouanne, B., Georget, V., Paris, F., Jeandel, C., Lumbroso, S. & Nicolas, J. C. 2001. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 178(1-2): 99–105.
- Van Maele-Fabry, G. & Willems, J. L. 2004. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(8): 559–70.
- Vandenberg, L. 2014. Opinion: Low-dose effects of hormones and endocrine disruptors. *Vitamins and hormones*, 94:129-165.
- Weiss B. 2011. Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 305(1-2): 11-21.
- Weltje, L., vom Saal, F. S. & Oehlmann, J. 2005. Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptive response. *Human and Experimental Toxicology*, 24(9): 431–7.

Yang, O., Kim, H. L., Weon, J. I. & Seo, Y. R. 2015. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 20: 12–24.



Endocrine disrupting pesticides (registered and recommended in Iran) and their adverse effects on human health

(Review Article)

Mohsen Morowati

*Pesticides Research Dept., Iranian Research Institute of Plant Protection,
Agricultural Research, Education and Extension Organization, Iran*

M_Morowati@yahoo.com

Abstract

Endocrine disrupting chemicals (EDCs), are exogenous (synthetic) chemicals or mixture of chemicals, which interfere with any aspect of the hormones, altering the body's hormonal balance through several different mechanisms. Environmental EDCs include pesticides, plastics, e-waste, fire extinguishers, metals, food additives and personal hygiene products. By disrupting the hormonal balance, these substances lead to abnormalities in growth and reproduction, increase the prevalence of cancers, disrupt nerve growth, growth pattern in children and the function of the immune system. In Iran, out of 400 registered pesticides, about 74 compounds have or are suspected to have endocrine disrupting properties. Out of which, 24 have been deleted from the list and only 50 compounds, i.e., about 12.5 percent, are available in the list of registered pesticides and are being used. Of these, 20 are fungicides (40%), 17 are insecticides (34%) and 13 are herbicides (26%), the list of which is presented in this article. A large body of evidence has accumulated linking specific conditions to EDC pesticides in wildlife and humans. the hazardous properties of pesticides which are known to have EDC properties are reviewed in order to assess the implications for risk assessment and therefore identification of such pesticides and their adverse effects helps in the diagnosis and treatment of EDC related diseases.

Keywords: Registered pesticides, Carcinogenic, Immune system, Nervous system, Endocrine glands.