



Review article

Endokrin Bozucu Olan Atrazinin Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Toxic Effects of Endocrine Disruptor Atrazine

Betül İşiner Kaya *

Department of Basic Sciences, Faculty of Dentistry, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Turkey

Özet

Pestisitlerin ve herbisitlerin aşırı kullanımı, kalıcılıkları ve toksik etkileri dünya çapında önemli bir çevre ve sağlık sorunudur. Geniş yapraklı yabancı otları kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan sentetik bir triazin herbisit olan atrazin, toprak ve su ekosistemlerinin başlıca kirleticilerinden biridir. Atrazin ve olumsuz etkileri çevresel sürdürülebilirlik için vurgulanan bir tehdit olarak kabul edilir. Atrazinin mahsullere doğrudan uygulanması nedeniyle, maddenin toprağı ve dolayısıyla su kaynaklarını kirlenme fırsatı vardır. Atrazinin topraktaki kalıcılığı yüksektir ve bu kalıcılık yeraltı sularına doğru hareket ederek suların kirlenme riskini arttırır. Atrazin her ne kadar hedefindeki yabancı bitkiler için üretilmiş olsa bile etkileri sadece o canlılar ile sınırlı değildir. Atrazinin çevreye ve canlılara olan zararlı potansiyelinin yüksek olması nedeniyle kullanımı, yasaklanması ve oluşturduğu etkiler uzun süre araştırılmış ve tartışılmıştır. Atrazinin, hedef olmayan canlılarda hormonel dengesizliklere neden olduğu, üreme ve gelişim üzerine olumsuz etkiler gösterdiği ve kansere neden olabileceği saptanmıştır. Bu nedenle atrazinin kullanımını en aza indirmek için eşgüdümlü çabalara acil ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda maruziyetin canlılar üzerindeki olumsuz etkilerini belirleyerek önlemeye çalışmak gereklidir. Bu çalışmada, atrazinin yapısı ve etki mekanizmasının yanında canlıların sağlık parametreleri üzerine olası etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Atrazin, Toksikite, Endokrin Bozucu, Kanser.

Abstract

Overuse, persistence, and toxic effects of pesticides and herbicides are major environmental and health problems around the world. Atrazine, a synthetic triazine herbicide commonly used to control broadleaf weeds, is one of the major contaminants of soil and water ecosystems. Atrazine and its adverse effects are considered an emphasized threat to environmental sustainability. Due to the direct application of atrazine to crops, there is an opportunity for the substance to contaminate the soil and therefore water resources. The persistence of atrazine in the soil is high and this persistence increases the risk of water contamination by moving towards underground waters. Although atrazine is produced for its target wild plants, its effects are not limited to those living beings. As the atrazine's harmful potential to the environment and living beings is high, its use, prohibition, and its effects have been studied and discussed for a long time. It has been determined that atrazine causes hormonal imbalances in non-target organisms, has negative effects on reproduction and development, and can cause cancer. Therefore, coordinated efforts are urgently needed to minimize the use of atrazine. At the same time, it is necessary to identify and try to prevent the negative effects

* Corresponding author:

Betül İşiner Kaya, Department of Basic Sciences, Faculty of Dentistry, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Turkey.
Email: betulisiner@mehmetakif.edu.tr

of exposure on living things. In this study, besides the structure and mechanism of action of atrazine, its possible effects on the health parameters of living things are summarized.

Keywords: Atrazine, Toxicity, Endocrine Disruptor, Cancer.

Received: 22 December 2020 * **Accepted:** 01 January 2021 * **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2020.299.4>

INTRODUCTION

Herbisitler, genellikle kimyasal olan, mesken veya tarımsal yabancı otlar ve istilacı türler gibi istenmeyen bitkileri öldürmek veya büyümesini engellemek için kullanılan ajanlardır. 6-kloro-N-etil-N-(1-metiletil) -1,3,5-triazin-2,4-diamin (Atrazin), 50 yıldan uzun süredir piyasada yaygın olarak kullanılan sentetik bir herbisittir ve uzun süre uygulanmış olmasının yanında halen bazı ülkelerde yasaklanmaması kullanıldığı alanın ötesinde toprakların, tortulların, tarlaların, otlakların, yeraltı sularının, akarsuların, göllerin, nehirlerin, denizlerin ve hatta buzulların olası kirlenmesine yol açmaktadır ve tüm canlılar hava ve içme suyunda düşük seviyelerde de olsa bu kimyasala maruz kalmaktadır. Atrazinin solunma, oral ve dermal olarak maruz kalmanın oluşturabileceği savunulan birçok toksik etkisi bulunmuştur. Endokrin bozucu etkisi kanıtlanan atrazinin kanserojen etkisi üzerine çalışmalar yapılmış ve üreme ile gelişmeyi de olumsuz etkilediğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır.

Atrazinin Yapısı ve Kullanımı

Bir triazin olan atrazin, geniş yapraklı yabancı otları kontrol etmek için dünya çapında kullanılan bir herbisittir. Saf atrazin, doğada kendiliğinden oluşmaz laboratuvarlarda siyanürik klorür, izopropilamin ile bazik koşullar altında reaksiyona sokularak 2,4-dikloro-6-izopropilamino-s-triazin oluşturulur, daha sonra monoetilamin ve seyreltik kostik ile oluşturulan reaksiyonlar sonucunda oluşturulur (İzmerov, 1982). Atrazin yapısı gereği kokusuz ve beyazdır, suda çözünür, çok uçucudur ve yanıcı değildir.

Atrazin genellikle mısır, ananas, sorgum, macadamia fıstığı ve şeker kamışı gibi mahsullerin yetiştirildiği bölgelerde, yaprak dökmeyen ağaç çiftliklerinde, golf sahaları gibi çim alanlarında, otoyol ve demir yolunda, yüksek voltajlı elektrik hatlarının yakınlarında geniş yapraklı yabancı otları önlemek için yaygın olarak kullanılmıştır.

Yer altı sularına karışarak, suda yaşayan canlılar ve bu suyu kullanan insanlarda ciddi sağlık problemlerine yol açtığı tespit edilen atrazin aktif maddesi, Avrupa Birliğinde 2003 yılında, Türkiye'de ise 31.8.2009 tarihinde yasaklanmıştır. Ancak EPA, içme suyu kaynaklarının, litre başına 3 mikrogram ($\mu\text{g} / \text{L}$) olan maksimum kirletici seviyesinin (MCL) altında bir seviyeyi muhafaza etmesini zorunlu kılarak, atrazin kullanımı kısıtlı bir pestisit olarak sınıflandırmaya devam etmektedir (EPA, 2010).

Bununla birlikte atrazin günümüzde Amerika Birleşik Devletleri, Brezilya, Çin ve Hindistan'da hala tarımda yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (Balakrishnan ve Athilakshmi, 2016; Rusiecki ve diğ., 2004; Sass ve Colangelo, 2006; Sun ve diğ., 2017).

Atrazin Etki Mekanizması ve Maruziyet

Atrazin, hedef bitki üzerinde fotosentezi inhibe ederek çalışır. Bu bitkide fotosistem II'de plastokinon bağlayıcı proteine bağlanarak elektron taşınmasını bloke eder. Elektron akışının kesintiye uğraması nedeniyle, elektronlar kimyasal enerjiye dönüştürülmez ve klorofil moleküllerine yüksek enerji yükü yükler, bu da zarlarda lipid peroksidasyonuna, yaprak klorofilinin yok olmasına, karbonhidrat sentezinin engellenmesine, karbon stoğunun azalmasına, bitki hücrelerinde karbondioksit birikmesine ve istenmeyen bitkinin ölümüne neden olmaktadır (Marchi ve diğ., 2008). Atrazin öldürülmesi istenen bitkiye doğrudan uygulanması nedeniyle diğer bitkilerin ve fotosentez sisteminin hayvanlarda bulunmaması sebebi ile de hayvanların etkilenmeyeceği düşünülmüştür.

Atrazin çevreye salındığında kimyasal, fotokimyasal ve biyolojik reaksiyonlara maruz kalır, her dönüşüm ürünü kalıcılığı ve toksisitesi açısından farklılık gösterir (Chevrier ve diğ., 2011). Atrazin birincil bozunması, toprak bakterileri ve abiyotik süreçler yoluyla olur. Atrazin toprakta bu mikrobiyal süreçler ve abiyotik degradasyonla bozularak deetilatrizin, deizopropilatrizin, hidroksiatrazin ve ekstrakte edilemeyen kalıntılar verir. Toprakta birkaç aydan dört yıla kadar kalır. Atrazin biyodegradasyonu daha çok toprağın üst kesiminde meydana gelir ve atrazin klorohidrolaz yolu ile olur. Ancak yüksek kalıcılığı nedeniyle topraktan yeraltı sularına göç edebilir ve suda daha yavaş bozunur (EPA, 2007).

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

Endokrin Bozucu Etkisi

Endokrin bozucular, vücudun endokrin sistemine müdahale ederek olumsuz gelişimsel, üreme, nörolojik ve bağışıklık etkileri gösteren, çocuklarda anormal büyüme paternleri ve nörogelişimsel gecikmeler üreten kimyasallardır. Endokrin bozucular, düşük dozlarda bile olumsuz etkilere sahip olabilir ve maruziyetin zamanlaması, dozun miktarı çok önemlidir.

Triazinler genel olarak endokrin bozucular olarak kabul edilir ve atrazin organizmadaki hormon dengesine müdahale ettiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Atrazin, endokrin sistemin normal işleyişini bozarak üreme, gelişimsel, immünolojik ve çeşitli sistemik etkilere neden olabilmektedir.

Atrazin etkisi,mutajenik etkiden ziyade hormonal dengesizlikle ilişkili genotoksik olmayan bir etki mekanizmasına işaret etmektedir. Atrazinin endokrin sistemi üzerindeki etki mekanizmaları araştırılmış ve steroid hormon metabolizmasının, sıçanların ön hipofizinde 5 α -steroid redüktazı inhibe eden atrazin tarafından bozulmuş olduğu bulunmuştur (Kniewald ve diğ., 1979). Ayrıca atrazinin, G proteinine bağlı östrojen reseptörü 'in bir agonisti olarak hareket ettiği saptanmıştır (Prossnitz ve Barton, 2014).

Yapılan çalışmalar atrazine bağlı diyetlerle beslenen hamile sıçan yavrularının deforme doğduğunu ve atrazine maruz kalan erkeklerde ergenliğin geciktiğini göstermiştir. Diğer çalışmalar atrazinin sperm üretimi ve cinsiyet hormonu seviyeleri üzerinde olumsuz etkilerini bulmuştur. Doğum sırasında düşük dozda atrazine maruz kalan farelerde ise steroid hormonların etkilenmesi ile cinsiyete özgü fizyolojik ve davranışsal farklılıklar gözlenerek erkek farelerde kadınsı davranışlar kaydedilmiştir (Abarikwu ve diğ., 2010; Kniewald ve diğ., 2000; EPA, 2006; Belloni ve diğ., 2011). Son derece düşük konsantrasyonlarda bile atrazin, erkek kurbağaların testislerinde yumurta geliştirmelerine veya çift cinsiyetli hale gelmelerine neden olmuştur (McDaniel ve diğ., 2008). Tekrarlayan atrazin maruziyetinin steroidogenez ve cinsel hormon seviyelerinde enzim ekspresyonunu artırdığını görülmüştür (Taketa ve diğ., 2011; Buck Louisve diğ., 2014). Ancak bu konudaki çoğu çalışma hayvanlar üzerinde yapılmıştır ve insanlar üzerindeki veriler oldukça sınırlıdır Ayrıca mevcut toksisite verilerinin büyük kısmı, hayvanlarda oral maruziyet çalışmalarından alınmıştır.

Üreme ve Gelişim Üzerine Etkileri

Herbisitler ve parçalanma ürünlerinin, organizmalardaki gelişimsel ve üreme toksisitesiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Atrazinin endokrin bozucu olması sebebiyle, maruziyeti ile düşük yapma riski, düşük erkek doğurganlığı, düşük doğum ağırlığı, herhangi bir doğum kusuru olasılığı gibi üreme ve gelişim etkileri arasında ilişki bulunması şaşırtıcı değildir. Ancak bu konuda maruz kalma zamanlaması, maruz kalma seviyelerinden daha önemli olabilir çünkü araştırmalar, hamileliğin önemli dönemlerinde düşük seviyelerde atrazine maruziyetinin bile sağlıklı fetal gelişimi engelleyebileceğini göstermektedir.

Birçok epidemiyolojik çalışma, atrazin maruziyeti ile artan doğum kusurları arasında ilişkiler bulmuştur. Çalışmalarda araştırmacılar, özellikle atrazinin yaygın olarak uygulandığı ilkbaharda gebelik oluştuğunda doğan bebeklerinde gastroşizis izlenme ihtimalinin daha yüksek olduğunu bulmuştur (Winchester ve diğ., 2009; Mattix ve diğ., 2007). Birçok çalışma bunu desteklemiş ve atrazine maruz kalmanın düşük kilolu, küçük veya prematüre bir bebek sahibi olma şansını ve düşük yapma riskini artırdığını bulmuştur (Ochoa-Acuñave diğ., 2009; Villanueva ve diğ., 2005; Arbuckle ve diğ., 2001). ABD'de yapılan başka bir araştırma, atrazin maruziyetinde yükselmelerin olduğu nisan ve haziran ayları arasında gebe kalan kadınlarda genel doğum kusurları oranında artış bulmuştur (Winchester ve diğ., 2009).

Erkeklerin üreme sistemi üzerine atrazin maruziyetinin etkilerine bakıldığında ise, idrarında saptanabilir atrazin seviyeleri olan erkeklerin, idrarlarında atrazin bulunmayan erkeklere kıyasla düşük semen kalitesine sahip olduğu bulunmuştur (Wan ve diğ., 2003). Bütün bu çalışmalar hem erkek hem de kadınlarda atrazin maruziyetinin üreme sistemini ve fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir.

Kanserojenik Etkisi

Atrazinin karsinojenik potansiyeline ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır. Atrazin maruziyeti, meme ve prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendiren birçok çalışma yapılmıştır. Atrazine maruz kalan dişi sıçanlar göğüs tümörleri geliştirmiştir ancak sıçan ve insan dişi üreme sistemlerindeki farklılıklar nedeniyle aynı etkileri insanlar üzerinde oluşturup oluşturmayacağı konusunda fikir ayrılıkları ortaya çıkmıştır.

Kentucky'de insanlar ile yapılan bir araştırma, içme suyunda yüksek atrazin seviyelerine sahip ilçelerde yaşayan kadınlar arasında meme kanseri yaygınlığında hafif bir artış olduğunu ve bir Kanada çalışması, mide kanseri insidansının içme suyundaki atrazin ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Kettles ve diğ., 1997; Van Leeuwen ve diğ., 1999). Ancak insanlarda atrazine maruz kalma ve kanser arasında ilişki bulamayan çalışmalarda yapılmıştır (Alavanja ve Bonner, 2005).

EPA, atrazini "insanlar için kanserojen olma olasılığı yok" olarak sınıflandırırken Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü, atrazinin "insanlar için kanserojen bir risk oluşturmasının muhtemel olmadığı" sonucuna varmıştır (EPA, 2018).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, atrazinin hayvanlarda kansere neden olduğu sonucuna varmış, ancak "insanlarda atrazinin kanserojenliği konusunda yetersiz kanıt" bulmuştur. İnsan popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar, atrazin kullanımı ile bazı kanser türleri arasında bir bağlantı olabileceğini, ancak bu bilgilerin atrazin ve kanser arasında kesin bir bağlantı kuracak kadar spesifik olmadığını öne sürmüştür.

SONUÇ ve ÖNERİLER

DeneySEL ve epidemiyolojik verilerin çoğuna göre, atrazinin birçok canlı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği açıktır. Atrazinin endokrin bozucu etkisinin olduğu bilimsel olarak kabul edilmiş ve birçok çalışmada gösterilmiştir. Üreme ve fetal gelişim sistemini olumsuz etkilediği de birçok çalışma ile desteklenmiştir. Kanserojenik etkisi ise halen bilimsel olarak çalışılmakta ve tartışılmaktadır. Birçok çalışma kanserojen olduğunu bulurken bazı çalışmalar bunu bulgularında saptayamamıştır. Ayrıca birçok araştırma örgütü ve ajansı da bu konuda farklı görüşler bildirmiştir. Bu konudaki görüş birliği ancak çok sayıda çalışma yapıldıktan sonra sağlanabilecektir.

Atrazinin tüm bu toksik etkilerinin doza bağlı olabileceği ve maruz kalınan diğer kimyasallar, yaş, cinsiyet, diyet, genetik özellikler, kronik rahatsızlıklar, yaşam tarzı ve sağlık durumunda da maruziyetin etkilerinde farklılıklar yaratabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ne yazık ki, atrazin zaten çevresel zincirin bir parçasıdır ve kanser ve diğer hastalıklar üzerindeki potansiyel zararlı etkilerinin değerlendirilmesi hem mevcut hem de gelecek nesiller için büyük önem arz etmektedir.

Ek Beyan

Makalenin tüm süreçlerinde JIAM'ın araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun olarak hareket edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abarikwu SO, Adesiyun AC, Oyeloja TO, et al. Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2010;58(3):874-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-009-9371-2>
- Alavanja MCR, Bonner MR. Pesticides and human cancers. *Cancer Invest.* 2005;23:700–711. <http://informahealthcare.com/doi/abs/>
- Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An Exploratory Analysis of the Effect of Pesticide Exposure on the Risk of Spontaneous Abortion in an Ontario Farm Population. *Environ. Health Perspect.* 2001;109:851-857. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240415/>
- Balakrishnan L, Athilakshmi N. Degradation of atrazine by *Pseudomonas* spp. and *Bacillus* spp. from *Saccharum officinarum* (sugar cane) fields of southern india and its potential application in bioremediation. *AJST.* 2016;7,2903–2911
- Belloni V, Dessi-Fulgheri F, Zaccaroni M, et al. Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CD1 mice. *Toxicology* 2011 Jan 2011;11;279(1-3):19-26. doi: 10.1016/j.tox.2010.07.002
- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril.* 2014;101:1359–1366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.022
- Catenacci G, Maroni, M, Cottica D, Pozzoli L. Assessment of human exposure to atrazine through the determination of free atrazine in urine. *Bull. environ. Contam. Toxicol.* 1990;44,1–7. doi: 10.1007/BF01702354
- Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantézec R, Petit C, Durand G, Cordier S. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the pelagic birth cohort. *Environ. Health Perspect.* 2011;119,1034–1041. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002775>
- Environmental Protection Agency (EPA) (2006). Decision Documents for Atrazine. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. 2006; Apr 6. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/atrazine_combined_docs.pdf

- Environmental Protection Agency (EPA) Atrazine: Chemical Summary. Toxicity and Exposure Assessment for Children's Health (PDF) (Report). 2007; Apr 24. https://archive.epa.gov/region5/teach/web/pdf/atrazine_summary.pdf
- Environmental Protection Agency (EPA) Human Health Risk Assessment for Registration Review - Atrazine; Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018
- Environmental Protection Agency (EPA). Consumer factsheet on: atrazine 2010; Oct 4. <http://www.epa.gov/ogwdw000/pdfs/factsheets/soc/atrazine.pdf>
- Izmerov NF. ed. International Register of Potentially Toxic Chemicals, Scientific Reviews of Society Literature on Toxicity of Chemicals: Atrazine (Issue 18), Moscow, Centre of International Projects, United Nations Environment Programme; 1982
- Kettles MA, Browning SR, Prince TC, et al. Triazine Herbicide Exposure and Breast Cancer Incidence: An Ecologic Study of Kentucky Counties. *Environ. Health Perspect.* 1997;105(11):1222–1227. <http://ehp.niehs.nih.gov/docs/1997/105-11/kettles.html>
- Kniewald J, Jakomini M, Tomljenovi A, et al. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *J. Appl. Toxicol.* 2000;20(1):61-68. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1263\(200001/10\)20:1<61::AID-JAT1002>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1263(200001/10)20:1<61::AID-JAT1002>3.0.CO;2-1)
- Kniewald J, Mildner P, Kniewald Z. Effects of s-triazine herbicides on hormonereceptor complex formation, 5 α -reductase and 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity at the anterior pituitary level. *J. Steroid Biochem.* 1979;11, 833–838. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(79\)90018-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(79)90018-9)
- Marchi G., Marchi ECS. Guimarães, T.G., 2008. Herbicidas: mecanismos de ação e uso. Embrapa Cerrados, Planaltina, DF. 2008. <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/571939/1/doc227.pdf>
- Mattix KD, Winchester PD, Scherer LR. "Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels." *J. Pediatr. Surg.* 2007;42(6):947–949. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3468\(07\)00056-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3468(07)00056-5)
- McDaniel TV, Martin PA, Struger J, et al. Potential endocrine disruption of sexual development in free ranging male northern leopard frogs (*Rana pipiens*) and green frogs (*Rana clamitans*) from areas of intensive row crop agriculture. *Aquat. Toxicol.* 2008;88:230–242. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.05.002
- Ochoa-Acuña H, Frankenberger J, Hahn L, and Carbajo C. Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational- age and preterm delivery. *Environ. Health Perspect.* 2009;117(10):1619-1624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2790519/>
- Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: New insights into GPER function and clinical opportunities". *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2014;389(1–2):71–83. doi:10.1016/j.mce.2014.02.002.
- Rusiecki JA, Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to Atrazine in the agricultural health study. *J. Natl Cancer Inst.* 2004;96,1375–1382. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh264>
- Sass JB, Colangelo A. European Union Bans Atrazine, while the United States negotiates continued use. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2006;12,260–267. <https://doi.org/10.1179/oeh.2006.12.3.260>
- Sun JT, Pan LL, Zhan Y, Tsang DCW, Zhu LZ, Li XD. Atrazine contamination in agricultural soils from the Yangtze River Delta of China and associated health risks. *Environ. Geochem. Health* 2017;39,369–378. <https://doi.org/10.1007/s10653-016-9853-x>

- Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, Yamate J, Nishikawa A. Differential stimulation pathway of progesterone secretion from newly formed corpora lutea in rats treated with ethylene glycol monomethyl ether, sulpiride or antrazine. *Toxicol Sci.* 2011;121:267–278. doi: 10.1093/toxsci/kfr062
- Van Leeuwen JA, Waltner-Toews D, Abernathy T, et al. Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987–1991. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28(5):836–840. <http://ije.oxfordjournals.org/content/28/5/836.long>
- Villanueva CM, Durand G, Coutté MB, et al. Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small for gestational age status. *Occup. Environ. Med.* 2005;62:400–405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741023/>
- Wan SH, Kruse RL, Liu F, et al. (Semen Quality in Relation to Biomarkers of Pesticide Exposure. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(12):1478–1484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241650/>
- Winchester PD, Huskins J, and Ying J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States.” *Acta Paediatr.* 2009;98(4):664-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667895/>