

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANNE VE KORDON KANINDA ORGANOKLORİN PESTİSİT  
DÜZEYLERİNİN BELİRLENEREK ANNENİN BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELERİ VE YENİDOĞAN ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Betül İŞİNER KAYA**

**Biyokimya Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANNE VE KORDON KANINDA ORGANOKLORİN PESTİSİT  
DÜZEYLERİNİN BELİRLENEREK ANNENİN BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELERİ VE YENİDOĞAN ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Betül İŞİNER KAYA**

**Biyokimya Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN**

**İKİNCİ DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mukaddes GÜRLER**

**ANKARA  
2017**

**ANNE VE KORDON KANINDA ORGANOKLORİN PESTİSİT DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENEREK ANNENİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ VE YENİDOĞAN  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Betül İşiner Kaya**

Bu çalışma 12.07.2017 tarihinde jürimiz tarafından "Biyokimya Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. Aslıhan Avcı  
(Ankara Üniversitesi) 

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen  
(Hacettepe Üniversitesi) 

**Üye:** Doç. Dr. Yeşim Er Öztaş  
(Hacettepe Üniversitesi) 

**Üye:** Doç. Dr. Ayşe Ercan  
(Hacettepe Üniversitesi) 

**Üye:** Doç. Dr. Aylin Sepici  
(Gazi Üniversitesi) 

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Tarih 17 Temmuz 2017

Prof. Dr. Diclehan Orhan  
Enstitü Müdürü



## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.  
(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)
- **Tezimin/Raporumun 12.07.2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**  
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)
- o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

12/07/2017



**Betül İŞİNER KAYA**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN ve Doç. Dr. Mukaddes GÜRLER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



*Betül İŞİNER KAYA*

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen, fikirlerimde beni destekleyerek beni cesaretlendiren, hep güler yüzüyle beni karşılayan sevgili danışman hocam Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN'e,

Tez çalışmasının her aşamasında bana katkı sağlayan, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, beni sabırla dinleyen sevgili ikinci danışmanım Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mukaddes GÜRLER'e,

Hayatım boyunca bütün sıkıntılarımı ve sevinçlerimi benimle birlikte yaşayan ve benim her zaman yanımda olan, bütün başarılarımın gerçek sahibi en değerli varlıklarım olan annem Hatice İŞİNER'e, babam Hasan İŞİNER'e ve kardeşim Nisa İŞİNER'e,

Sevgiyle ve bilgisiyle her süreçte olduğu üzere doktora sürecimde de akademik ve manevi desteğin ötesinde her daim benimle olan eşim Arş. Gör. Onur KAYA'ya,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Müslüm GÖK ve Arş. Gör. Mehmet ÖZCAN başta olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Bölümündeki arkadaşlarıma ve İstatistik Bölümündeki arkadaşım Arş. Gör. Dr. Eda KARAİSMAİLOĞLU'na,

2211/A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ile doktora süresince beni destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK),

6492 Numaralı Hızlı Destek Projesi ile tezimi destekleyen Hacettepe Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimine,

Çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**İşiner Kaya, B., Anne ve Kordon Kanında Organoklorin Pestisit Düzeylerinin Belirlenerek Annenin Biyokimyasal Parametreleri ve Yenidoğan Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Programı Doktora Tezi, Ankara, 2017.** Yasaklı organoklorin pestisitlerin uzun çevresel ve biyolojik yarı ömürleri nedeniyle, dünyanın her köşesinde hala mevcut oldukları ve insanların maruziyetinin devam ettiği bilinmektedir. Bu tez çalışmasında, toplanan anne (n=76) ve kordon (n=76) kanlarında organoklorin pestisitlerden heksaklorobenzen (HKB), p,p-diklorodifenildikloroetilen (p,p'-DDE), p,p-diklorodifeniltrikloroetan (p,p'-DDT) ve o,p'-DDT tayini gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile yapıldı. Ortalama olarak HKB anne kanında 31,53 ng/mL, kordon kanında 26,5 ng/mL; p,p'-DDE anne kanında 17,02 ng/mL, kordon kanında 14,53 ng/mL; p,p'-DDT anne kanında 60,56 ng/mL, kordon kanında 55,03 ng/mL; o,p'-DDT anne kanında 13,33 ng/mL, kordon kanında 13,4 ng/mL düzeyinde bulundu. Annelerin maruziyet düzeyleri ile annelerin demografik özellikleri, bebeğin doğum bilgileri, annelerin biyokimya test sonuçları, tiroid fonksiyon testleri, kan sayımı değerleri ve idrar tetkiki sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tez çalışmasına alınan annelerin, HKB, p,p'-DDE, p,p'-DDT, ve o,p'-DDT'ye maruz kaldığı ve kordon kanıyla bu kimyasalların bebeğe aktarıldığı saptandı. HKB ile hemoglobin düzeyleri arasında; p,p'-DDE ile deniz ürünleri tüketimi, alkalin fosfataz, potasyum, triiodotironin düzeyleri, eritrositlerdeki hemoglobin konsantrasyonu yüzdesi ve trombosit ortalama büyüklüğü arasında; p,p'-DDT ile kreatinin düzeyi ve kandaki lökosit sayısı arasında; o,p'-DDT düzeyi ile doğum şekli ve gelir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). Bu bulgular ışığında OKP'lerin annelerin ve bebeklerin bazı sağlık parametrelerini etkilediği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** HKB, p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT.

Bu tez çalışması Türkiye Bilimsel Ve Teknolojik Araştırma Kurumu (Tübitak) 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No:6492) tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**İşiner Kaya, B., Determination of Organochlorine Pesticide Levels in Mother Blood and Umbilical Vein and Its Effects on Biochemical Parameters of Mothers and Newborns, Hacettepe University Institute of Health Sciences Department of Biochemistry Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2017.** Due to their environmental and biological long half-lives, it is known that banned organochlorine pesticides are still present in every corner of the world and human exposure persists. In this study, determination of hexachlorobenzene (HKB), p,p-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE), p,p-dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and o,p'-DDT, organochlorine pesticides in maternal (n=76) and cord (n=76) blood was determined with gas chromatograph-mass spectrometry. For HKB, mean was 31.53 ng/mL in maternal blood, 26.5 ng/mL in cord blood; for p,p'-DDE, 17.02 ng/mL in maternal blood and 14.53 ng/mL in cord blood; for p,p'-DDT, 60.56 ng/mL in maternal blood, 55.03 ng/mL in cord blood and for o,p'-DDT, 13.33 ng/mL in maternal blood, 13.4 ng/mL in cord blood. Mothers' demographic characteristics, babies' birth information, maternal biochemical test results, thyroid function tests, blood count values and urine test results were statistically compared with exposure levels of mothers. It was found that the mothers exposed to HKB, p,p'-DDE, p,p'-DDT and o,p'-DDT, in addition these chemicals were transferred to the newborn baby with cord blood. A statistically significant difference was found between HKB and hemoglobin levels; p,p'-DDE and seafood consumption, alkaline phosphatase, potassium, triiodothyronine levels, percentage of hemoglobin concentration in erythrocytes, mean thrombocyte size; p,p'-DDT and creatinine levels and leukocyte number; o,p'-DDT level and type of birth and level of income ( $p < 0.05$ ). With these findings, we can conclude that OCPs effect certain health parameters of mothers and newborns.

**Key Words:** HKB, p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT.

This thesis study is supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (Tübitak) 2211-A General Domestic Ph.D. Scholarship Program and Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project ID:6492).



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Pestisitler	2
2.1.1. Pestisitlerin Sınıflandırılması	3
2.1.2. Pestisit Maruziyeti	5
2.1.3. Pestisit Maruziyetinin İzlenmesi	7
2.1.4. Dünyada ve Türkiye’de Pestisit Kullanımı	8
2.1. Organoklorin Pestisitler	11
2.2.1. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Heksaklorobenzen Yapıları	12
2.2.2. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Heksaklorobenzen Etki Mekanizmaları	15
2.2.3. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Heksaklorobenzen Tayininin Klinik Önemi	17
2.3. Hamilelerde ve Yenidoğanlarda Organoklorin Pestisit Maruziyeti	28
2.4. Örnek Hazırlama ve Ekstraksiyon	30
2.5. Organoklorin Pestisitlerin Tayin Yöntemleri	31
2.6. Kromatografi	32
2.7. Spektrometre	33
2.8. Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi (GC-MS)	35
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	39
3.1. Tayin İçin kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	39
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	39

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması	40
3.2.2. Örneklem Grubunun Seçimi ve Numunenin Analize Hazırlanması	41
3.2.3. Analiz Şartları	43
3.2.4. Yöntem Geçerlilik Testleri	44
<b>4. BULGULAR</b>	46
4.1. Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, p,p'-DDT ve o,p'-DDT'nin GC-MS ile Analizi	46
4.1.1. Doğrusallık Bulguları	47
4.1.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları	49
4.1.3. Verim (Geri Kazanım) Bulguları	50
4.2. Anne ve Kordon Kanı Örneklerinin Analiz Sonuçları	52
<b>5. TARTIŞMA</b>	69
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	80
<b>KAYNAKLAR</b>	81
<b>EKLER</b>	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
EK-2: Veri Toplama Formu	
EK-3: Annelerin demografik özellikleri	
EK-4: Yenidoğanın doğum bilgileri	
EK-5: Annelere ait biyokimya test sonuçları	
EK -6: Annelere ait tiroid fonksiyonu test sonuçları	
EK-7: Annelere ait tam kan analiz değerleri	
EK-8: Annelere ait idrar analiz değerleri	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AD</b>	Alzheimer Hastalığı
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>Anti TG</b>	Tiroglobulin
<b>Anti TPO</b>	Anti-Mikrozomal Antikor
<b>ASD</b>	Otizm spektrum bozukluğu
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BAS</b>	Bazofil
<b>C</b>	Karbon
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>CRC</b>	Kolorektal Kanser
<b>DBCP</b>	1,2-Dibromo-3-Kloropropan
<b>dc</b>	Doğru Akım
<b>DNBP</b>	Dinoseb
<b>EDC</b>	Endokrin Bozucu Kimyasallar
<b>EOS</b>	Eozinofil
<b>EPA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
<b>EPI</b>	Epitel
<b>FAO</b>	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Organizasyonu
<b>FİFRA</b>	Federal İnektisit, Fungisit ve Rodentisit Yasası
<b>GC</b>	Gaz Kromatografisi
<b>GDM</b>	Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>HKB</b>	Hekzaklorobenzen
<b>HCH</b>	Hekzaklorohekzan
<b>HCT</b>	Hematokrit
<b>HGB</b>	Hemoglobin
<b>IARC</b>	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
<b>IGT</b>	Glikoz Toleransı
<b>IUPAC</b>	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
<b>LYM</b>	Lenfosit
<b>m</b>	Kütle
<b>MCH</b>	Eritrositlerdeki Hemoglobin Miktarı

<b>MCHC</b>	Eritrositlerdeki Hemogloblin Konsantrasyonu Yüzdesi
<b>MCV</b>	Eritrositlerin Ortalama Büyüklüğü
<b>MON</b>	Monosit
<b>MPV</b>	Trombosit Ortalama Büyüklüğü
<b>MS</b>	Kütle Spektrometresi
<b>MSMA</b>	Arsenikli Bileşikler
<b>NADPH</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NEU</b>	Nötrofil
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin Lenfoma
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>o,p'-DDT</b>	orta,para-diklorodifeniltrikloroetan
<b>OCP</b>	Organoklorin Pestisit
<b>p,p'-DDE</b>	para,para-diklorodifenildikloroetilen
<b>p,p'-DDT</b>	para,para-diklorodifeniltrikloroetan
<b>PCB</b>	Poliklorlu Bifeniller
<b>PDW</b>	Trombositlerin Dağılım Genişliği
<b>PLT</b>	Trombosit Sayısı
<b>q</b>	Yük
<b>RBC</b>	Kırmızı Kan Hücrelerinin Sayısı
<b>RDW</b>	Eritrositlerin Dağılım Genişliği
<b>RF</b>	Radyo Frekansı
<b>SIM</b>	Seçilmiş İyon Modu
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>T3</b>	Triiodotironin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>TCA</b>	Sitrik Asit Döngüsü
<b>TEPP</b>	Tetraetil Pirofosfat
<b>TSH</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>WBC</b>	Lökosit Sayısı
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. DDT' den HCl'nin çıkarılmasıyla DDE'nin oluşum tepkimesi	14
2.2. Hekzaklorobenzen iskelet yapısı	15
2.3. Sitrik Asit Döngüsü	16
2.4. Asetilkolin esteraz enziminin etki mekanizması	16
2.5. GC-MS Sistemi (181)	36
2.6. Gaz Kromatografisi (181)	37
2.7. Kuadrupol kütle spektrometresi (181)	38
3.1. 5 mL etil eter/hekzan (1:1, v/v) ile 15 dakika 3000 rpm'de santrifüjden edilen çözelti	42
3.2. Toplanan organik fazların azot uçurma sistemine yerleştirilerek buharlaştırılma düzeneği	42
3.3. Katı faz ekstraksiyon kartuşu	43
4.1. 20 ng/mL hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT ve 50 ng/mL internal standarta ait kromatogram	46
4.2. Hekzaklorobenzen için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve $r^2$ değeri	47
4.3. p,p'-DDE için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve $r^2$ değeri	48
4.4. o,p'-DDT için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve $r^2$ değeri	48
4.5. p,p'-DDT için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve $r^2$ değeri	49
4.6. Serum örneğine 200 ng/mL hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT standartları eklendikten sonra yapılan geri kazanım çalışması kromatogramı	51
4.7. Anne kanlarında bulunan HKB düzeyleri saçılım grafiği	55
4.8. Anne kanlarında bulunan p,p'-DDE düzeyleri saçılım grafiği	56
4.9. Anne kanlarında bulunan o,p'-DDT düzeyleri saçılım grafiği	56
4.10. Anne kanlarında bulunan p,p'-DDT düzeyleri saçılım grafiği	57

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Türkiye’de yasaklanan pestisitler	10
<b>2.2.</b> Faydalanma gruplarına göre Türkiye pestisit tüketimi	11
<b>4.1.</b> Analiz edilen maddelerin alıkonma süreleri	46
<b>4.2.</b> Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin LOD ve LOQ değerleri	50
<b>4.3.</b> Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT tayinlerinde tekrarlanabilirlik ölçümlerinde; ortalama, standart sapma ve yüzde bağlı standart sapma değerleri	50
<b>4.4.</b> Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT için verim yüzde değerleri	51
<b>4.5.</b> Anne ve kordon kanlarında ölçülen heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları	53
<b>4.6.</b> Anne ve kordon kanlarında ölçülen ortalama heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları	55
<b>4.7.</b> Anne ve kordon kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT ortanca, minimum, maksimum konsantrasyonları	57
<b>4.8.</b> Anneye ait demografik bilgiler ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	58
<b>4.9.</b> Yenidoğan bebeğe ait doğum bilgileri ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	60
<b>4.10.</b> Anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	61
<b>4.11.</b> Anne kanında ölçülen tiroid fonksiyon testleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	64
<b>4.12.</b> Annenin tam kan analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	65
<b>4.13.</b> Annenin idrar analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri	67
<b>5.1.</b> Bizim çalışmamız ve literatürdeki maruziyet düzeyleri	71

## 1. GİRİŞ

Çevre Koruma Ajansı (EPA)'ya göre pestisit herhangi bir zararlıyı önleyen, yok eden, iteleyeni veya olumsuz etkilerini hafifleten bir madde veya madde karışımıdır. Pestisitlerin bir sınıfı olan organoklorin pestisitler (OKP), klorlu organik bileşiklerin yapısal olarak heterojen bir grubudur ve molekül başına birden fazla klor atomu içerirler. Organoklorin pestisitlerin yarılanma ömrü uzundur ve lipofiliktirler. Bu nedenle zehirli organik klorürlü pestisitler, insanlar bu pestisitlere maruz kaldıktan yıllar sonra bile insan vücudunda mevcudiyetini sürdürür.

Organoklorin pestisitlerin maruziyet düzeylerinin izlenmesi ileri zamanlarda oluşabilecek potansiyel sağlık risklerini araştırmak için önemlidir. Tezde nihai amacımız, anne ve kordon kanında organoklorin pestisitlerden heksaklorobenzen (HKB), p,p-diklorodifenildikloroetilen (p,p'-DDE), o,p-diklorodifeniltrikloroetan (o,p'-DDT) ve p,p'-DDT maruziyet düzeyini belirlemektir. Anne ve kordon kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılarak, organoklorin pestisitlerin kordon kanı ile anne kanındaki fetusa geçtiği bulundu. Ayrıca bulunan organoklorin pestisit maruziyet düzeylerinin, annenin ve yenidoğan bebeğin bazı sağlık parametreleri üzerine etkilerine bakıldı. Anneye ait demografik bilgiler, yenidoğan bebeğe ait doğum bilgileri, anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan değerleri, idrar analiz değerleri ile anne kanında analiz edilen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT konsantrasyonları karşılaştırıldı. Yapılan tüm karşılaştırmaların istatistiksel analizi yapılarak yorumlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pestisitler

Pestisitler "zararlı" tür için kimyasal öldürme veya caydırma amacıyla kullanılan madde ya da maddelerden oluşan karışımlardır. Pestisitün günümüze kadar birçok tanımı yapılmıştır. Kelime anlamıyla pestisit, böcek öldürücüler, mantar ilaçları veya diğer haşere kontrol formülasyonları anlamlarına gelebilir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Organizasyonu (FAO) tarafından pestisit 1986 yılında gıda veya tarımsal ürünlerin üretimi, işlenmesi, depolanması, nakliyesi veya pazarlanması sırasında onlara zarar veren zararlıyı önlemek, yok etmek veya kontrol etmek için tasarlanan madde veya madde karışımı olarak tanımlanmıştır. Bu zararlı organizmalar, insanların besin kaynaklarına, mal varlıklarına zarar veren, hastalık yayan böcekler, bitki patojenleri, yabancı otlar, yumuşakçalar, kuşlar, memeliler, balıklar, solucanlar ve mikroplar olabilir.

Pestisit olarak kullanılan bu kimyasallar bitkilerden çıkarılabilir veya "sentetik" olabilirler. Pestisit, kimyasal bir madde, virüs ya da bakteri gibi bir biyolojik ajan, antimikrobik, dezenfektan ya da bunların bir karışımı olabilir. Her ne kadar pestisit kullanılmasının bazı yararları olsa da insanlar ve diğer hayvanlar için potansiyel toksisiteleri nedeniyle bazı sorunlar da yaratabilir. Pestisitler doğal toksiktir ve genellikle hedef olmayan organizmalarda da olumsuz sağlık etkilerine neden olurlar (1).

Pestisitler binden fazla aktif maddeden üretilir, sanayi, tarım ve halk sağlığı çalışanları gibi milyonlarca insan tarafından dünya çapında kullanılmaktadır. Pestisitler toksik oldukları halde özellikle üretilmektedir ve çevreye zararlıları uzaklaştırmak için bırakılırlar. İnsan nüfusunun büyük bir bölümü çevrelerinde ya da iş yerlerinde bu kimyasallara maruz kalır. Pestisitlerin varlığı insan dahil olmak üzere tüm canlı türlerini tehlikeye sokabilir (2).

Federal İsektisit, Fungisit ve Rodentisit Yasası (FİFRA), böcek ilacı, mantar ilacı ve rodentisit uygulamalarını denetleyen, tüketiciyi ve çevreyi korumak için kurulan Amerika Birleşik Devletlerinin federal bir yasasıdır. Bu yasa aynı zamanda herbisitler, fungisitler, dezenfektanlar ve büyüme düzenleyicilerinin uygulamalarının denetlenmesini de içerir. Bu yasanın denetlediği zirai ilaç yapımında kullanılan aktif



maddeler, bazı yardımcı maddeler ile karıştırılarak kullanılır. Bu karışıma formulasyon adı verilir. Formulasyon uygulamanın amacı daha emniyetli, insan ve çevre sağlığı açısından daha az zararlı ve ekonomik kullanım sağlamaktır. Şu anda ABD Çevre Koruma Ajansına (EPA) kayıtlı 21 000 farklı ürün olarak formüle edilmiş 800'den fazla pestisit içeren bir katalog vardır. Türkiye'de en son 25 Kasım 2016 tarihli resmi gazete yazısına göre, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından pestisitlerin maksimum kalıntı limitleri yönetmeliği yayınlanmış, tüketicinin yüksek seviyede korunmasını sağlamak üzere bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalarda pestisit kalıntılarının maksimum limitlerine ilişkin uygulama usul ve esaslarını belirlenmiştir.

Toprağa geçen bu pestisitler güneş ışınlarının etkisiyle fotokimyasal degradasyona, bitki ve toprak mikroorganizmaları ve diğer organizmaların etkisiyle biyolojik degradasyona, toprak katı maddeleri (kil ve organik madde) tarafından adsorblanıp kimyasal degradasyona uğramaktadır. Toprak içine geçmiş bu pestisitler kapiller su vasıtasıyla toprak yüzeyine taşınmakta ve buradan havaya karışabilmektedir. Toprağın yapısı, topraktaki kil tipi ve miktarı, organik madde içeriği, demir ve alüminyum oksit içeriği, toprağın pH'sı ve toprakta var olan baskın mikroorganizma türleri tüm bu pestisit emilimlerini etkileyen en önemli faktörlerdir. Topraktaki pestisit çeşitli şekillerde degradasyona uğrayarak ya toksik özelliğini kaybetmekte ya da daha toksik metabolitlere dönüşebilmektedir. Pestisit kendisinin ya da toksik dönüşüm ürünlerinin hedef olmayan yerleri veya organizmaları kontamine etmesi istenmediğinden tüm bu olayların ayrıntılarıyla bilinmesi ve araştırılması büyük önem taşır (3).

### **2.1.1. Pestisitlerin Sınıflandırılması**

Pestisitler kimyasal tiplerine, işlevlerine, kullanımına ve kalıcılıklarına göre çok değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Pestisitlerin sınıflandırılmasında formulasyon şekillerine göre ve etkili oldukları zararlı grubuna göre olan sınıflandırma daha yaygın olarak kullanılır.

Aktif oldukları etkene göre sınıflandırılan pestisitler:

1. Ensektisitler: Böcek öldürücüler (karıncalar, böcekler, tırtıllar, hamam böcekleri, sivrisinekler)

2. Herbisitler: Ot öldürücüler (yabani otlar, bitkiler, yosunlar)
3. Fungisitler: Mantar öldürücüler (bitkisel hastalık mantarları, diğer mantar cinsleri)
4. Akarisitler: Akar öldürücüler (Keneler, halı böcekleri, toz böcekleri)
5. Rodentisitler: Fare öldürücüler, kemirici öldürücüler.
6. Pisisitler: Balık öldürücüler
7. Avisitler : Kuş Öldürücüler
8. Mollusisitler: Yumuşakça öldürücüler
9. Nematisitler: Topraktaki segmentsiz kurtları öldürücüler.

Formülasyon şekillerine göre sınıflandırma: toz ilaçlar, ıslanabilir toz ilaçlar, emülsiyon konsantre ilaçlar, solüsyon konsantre ilaçlar, suda çözünebilir toz ilaçlar, yazlık ve kışık yağlarda çözünenler, granüller, peletler, tabletler, toz tohum ilaçları, sıvı tohum ilaçları, aerosoller, zehirli yemler, kapsül şekli verilmiş formülasyonlar, akıcı konsantreler, kuru akışkanlar.

EPA pestisitleri işlevlerine göre sınıflandırmaktadır:

1. Yaprak dökücüler (defoliants): Bitkilerin yaprağını dökerek etkileyenler
2. Kurutucular (dessicants): Bitkilere kurutucu etki yapanlar
3. Dezenfektanlar (mikroorganizmaları etkisiz hale getirenler)
4. Kaçırıcılar (böcek ve kuşları kaçıranlar, iticiler)
5. Çekiciler (pheromonlar, yemler): Böcekleri onları yok edecek sisteme doğru çekenler ve yönlendirenler.
6. Kısırlık yapan kimyasallar (kemosterilantlar): Böceklerde kısırlaştırıcı etki yapanlar.
7. Büyüme düzenleyicileri: Böcek veya bitkilerin büyümelerini geciktirenler veya hızlandıranlar.

Pestisitlerin kimyasal tiplerine göre de sınıflandırılabilmesi de mümkündür:

1. Organofosfatlar
2. N-metil karbamatlar
3. Klorlu hidrokarbonlar
4. Bisditiyokarbamatlar
5. Organotinler

6. Botanik kökenli maddeler
7. Arsenikler
8. Fenoksialifatik asitler
9. Piretrodiler
10. Fenol türevleri
11. Mikrobiyaller.

Pestisitler kullanımına göre ikiye ayrılmaktadır:

1. Tarımsal kullanım
2. Tarımsal olmayan kullanım.

Pestisitler kalıcılıklarına göre de sınıflandırılmaktadırlar:

1. Kalıcı olmayanlar: Birkaç günden-12 haftaya kadar etkisini sürdürenler.
2. Orta derecede kalıcı: 1-18 ay arasında bozulmadan dayanabilenler
3. Kalıcı olanlar (persistent): Bir çok klorlu hidrokarbon bu gruba girmektedir (DDT, aldrin, dieldrin gibi maddeler bu gruba dahildir ve 20 yıl kadar doğada kalabilmektedir)
4. Sürekli kalıcılar (permanent): Cıva, kurşun, arsenik gibi etkisini yıllarca devam ettiren pestisitler (3).

### **2.1.2. Pestisit Maruziyeti**

Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanların yetersiz yaşama denetimi, eğitilmiş personel ve ekipmanın eksikliği ve pestisit üretim şirketlerinin sayısındaki artış nedeniyle pestisit maruziyeti risk yaratmaktadır (4). Pestisitler çeşitli yollarla ortama yayılabilir. Hava ve su yolu ile yayılım olduğu gibi yiyecekler ve toprak aracılığı ile de yayılımları gerçekleşir. Pestisitler havaya; püskürtme, sis ve duman makineleri, basınçlı kutulardan bireylerin püskürtmesi yoluyla karışır. Parçacıkların büyüklüğüne, dağılan hacimlerine, hava akımının hızına, havanın sıcaklığına ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak belirli bir alanda kalabilir veya istenmeyen bölgelere kayabilir.

Pestisitlerin oluşturduğu toprak kirliliği, sadece toprağın kirliliği olarak kalmaz. Söz konusu pestisitler topraktan havaya buharlaşabilecekleri gibi yer altı sularına sızarak veya akararak da tehlike oluşturabilir. Pestisitler topraktan yayılarak su

kütlelerine ulaşabilir. Bu doğrudan toprak yüzeyinden akıntılarla veya evlerden, bitkilerden ve tarımsal bölgelerden kanalizasyona karışarak olabilir. Rüzgar ve yağmur bu pestisitlerin taşınmasında önemli bir etkidir ve zehirli pestisitleri kullandıkları yerden çok uzaklaştırabilir, bu da çok uzaklarda bulunan yüzey sularının veya toprağın kirlenmesine neden olabilir (5, 6). Organoklorin pestisitler de üretildikleri ve kullandıkları yerden atmosferik olaylar ve okyanus akıntıları ile çok daha uzun mesafelere taşınırlar ve hayvanların yağ dokularında birikirler (7).

Eviniz veya araziniz gibi yakın çevrenizde pestisit kullanılması da bu kimyasallara maruz kalma oranınızı artırabilir ve bu alanlara yakın bir yerde yaşamak veya çalışmak yine bir risk faktörüdür (8). Pestisit kaplarının yiyeceklerle birlikte taşınması ve depolanması maruziyete yol açar ve çok tehlikelidir. Bu yol ile meydana gelen maruziyet kitlesel etkilenmelere yol açar. Evde kullanılan pestisitler önemli bir yakın çevre kirliliği, kapalı ortam kirliliği yaratır. Bir çok kişi pestisit saklanması, kullanılması ve kalıntılarının ortadan kaldırılmasıyla ilgili yeterli bilgiye sahip değildir. Bu da pestisitlerin yüksek dozlarda akut olarak maruziyetine neden olur.

Organoklorin pestisitlerin farklı kullanım tipleri ve kullanımları nedeniyle insanların bu kimyasallara maruz kalmasının birçok yolu vardır. İnsanların maruziyeti esas olarak ciltten emilim, solunum ve diyet yoluyla olur (9).

Pestisitler akciğerlerden, cilt üzerinden ve barsaklardan çeşitli derecelerde emilir. Bu emilim derecesi farklı türdeki pestisitler için farklılıklar gösterir. Örneğin dikloro difenil trikloroethan (DDT), dikofol, metoksiklor, toksafen ve mireksin cilt üzerinden emilimi önemli ölçüde daha düşük iken, heksaklorosikloheksan, lindan, aldrin, dieldrin, endrin, klordan, heptaklor ve endosülfan deriden etkin bir şekilde emilir. Lindan'ın yaklaşık % 9.3'lük dermal absorpsiyon hızı vardır ve aşınmış cilt boyunca daha hızlı ve verimli bir şekilde emilir. Şiddetli dermatiti olan çocukların deriden pestisit maruziyetinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (10). Yağ ve yağ solventleri gastrointestinal sistemden ve deriden pestisit emilimini artırır.

Pestisit maruziyetinde diğer bir yol ise solunum yoluyla maruziyettir. Katı organoklorinlerin pestisitlerin çoğu uçucu olmasa da, pestisit yüklü aerosoller veya solunum mukozasına yapışan pestisit partikülleri, önemli miktarda gastrointestinal absorpsiyona neden olan araçlar olarak kabul edilir.

Diyet yoluyla maruz kalma, kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi yoluyla gerçekleşir. Yapılmış olan birçok çalışma, organoklorin pestisit maruziyetini kirlenmiş hayvan ürünleri, çoğunlukla et, süt, balık ve deniz ürünleri tüketimi ile ilişkilendirmiştir (11, 12). Organoklorin pestisitlere insan maruziyeti büyük bir oranda diyet kontaminasyonu ile ilgili olmasına rağmen, maruz kalan kişinin yaşı (13), cinsiyeti (13-15), yaşam tarzı (16) ve habitat türü (13-15) insan popülasyonlarındaki organoklorin düzeyi maruziyetinde etkilidir.

Bebekler ve çocuklar da pestisitlere anne karnında plasentadan veya doğduktan sonra anne sütü yoluyla maruz kalırlar. Çocukların oyun alanlarının pestisitle kirlenmesi, pestisitlerin evde yetersiz koruma koşullarında ve çocukların ulaşabileceği yerlerde saklanması, özellikle evlerde çiçeklerin bakımıyla ilgili olarak pestisit kullanılırken gerekli önlemlerin alınmaması çocukların önemli maruziyet risklerinin nedeni olabilmektedir (17).

### **2.1.3. Pestisit Maruziyetinin İzlenmesi**

Sentetik pestisitlerin kullanımı insanlara farklı yararlar sağlamıştır (18). Temin edilen gıdalarda vektör kaynaklı hastalık oluşumu önemli ölçüde azaldığı için güvenilirlik ve bolluk oluşmuştur. Ancak pestisitlerin bariz faydalarına rağmen, çevre ve halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri de büyüktür. Bu nedenle pestisit maruziyet düzeyinin izlenmesi büyük önem taşır.

Maruziyet düzeylerinin değerlendirilme sürecinde ilk basamak vücuda giren pestisit dozunu ölçmektir. Bu ölçüm genellikle biyolojik izleme ile yapılır. Son yıllarda araştırmacılar, biyolojik izlemenin spesifik belirteçler ile yapılabileceği konusunda birçok çalışma gerçekleştirmiştir. Pestisit maruziyetinin izlenmesi için mevcut biyolojik göstergeler üç ana gruba ayrılır. Bunlardan ilki olan maruziyet biyobelirteci, maruz kalınan toksik doz hakkında bilgi verir. Duyarlılık biyobelirteci ise belirli bir zehrin, bireydeki yanıtını etkileyen değişkenleri gösterir. Etki biyobelirteçleri ise klinik öncesi aşamada, maruz kalan kişide oluşan hastalık belirtilerini göstermektedir (19).

Pestisit maruziyetinin izlenmesi, aşağıdaki nedenler nedeniyle genellikle rutin olarak yapılmamaktadır:

1. Analitik olarak ölçüm yöntemleri genellikle çok (örneklerin hazırlanması, kromatografik analizler ve kütle spektrometresiyle ölçüm) karmaşık ve son derece uzmanlaşmış laboratuvarlar gerektirir.
2. Saf standartları, ticari olarak mevcut değildir.
3. Referans kuruluşlar tarafından önerilen az sayıda valide yöntem vardır ve bu yöntemlerin uzman kişilerce laboratuvarlarda tekrar valide edilmesi gerekmektedir.
4. Pestisitlere maruz kalmış temsili örnekleri toplamak ve doğru bir örnekleme zamanı bulmak zordur. Pestisit maruziyeti için saptanan örneklerde bu maruziyet konsantrasyon değerleri bulunsa bile sadece maruz kalma derecesinin tanımını etkinleştirmek için kullanılır, ancak ileride oluşabilecek sağlık risklerini tahmin etmek için gerekli bilgiyi vermemektedir (2).

Bu nedenle pestisit maruziyetinin rutin olarak izlenmesi gelecekte oluşabilecek sağlık risklerini önlemek için büyük önem taşır.

#### **2.1.4. Dünyada ve Türkiye’de Pestisit Kullanımı**

İnsanların pestisitleri tanımaları yüzyıllar öncesine uzanmaktadır. M.Ö. 2000 yıllarında bile insanlar bitkileri korumak için çeşitli yöntemler geliştirmiştir. Bilinen ilk pestisit antik Mezopotamya’da yaklaşık 4500 yıl önce antik Sümer’de kullanılan elemental kükürt tozlamasıydı. Yaklaşık 4000 yaşında olan Hinduizmin kutsal metinleri olan Rig Veda, haşere mücadelesi için zehirli bitkilerden bahsetmektedir (20). M.Ö. 1000 yıllarında Yunanlı Homer, kükürt fumigasyonundan söz etmektedir. MÖ 460-370’lü yıllarda yaşamış ve doğa filozoflarından olan Demokritos, bitki küfünün önlenmesi için bitki yapraklarını zeytin ekstreleri ile yağlamıştır. M.Ö. 200 yıllarında Roma’da Cato üzüm bağlarında kükürt dumanını kullanmıştır. Romalılar sıçan savaşı için çöpleme bitkisi (Helleborus) kullanmıştır. Buğday pasının önlenmesi için tahıl tohumlarına şarap uygulanmasını önerilmekteydi. Çinliler, ağaçları böceklerden korunmak için karıncalardan yararlanmaktaydı ve 900’lü yıllarda bahçe böcekleriyle savaşmak için arsenik kullanmışlardır. Pestisit olarak kullanılan ilk kimyasal maddeler arsenik ve kükürttür. 15. yüzyılda, arsenik, cıva ve kurşun gibi toksik kimyasallar, zararlıları öldürmek için bitkilere

uygulanmıştır. 17. yüzyılda, nikotin sülfat, böcek ilacı olarak kullanılmak üzere tütün yapraklarından ekstrakte edilmiştir (21). 1950'li yıllara kadar, arseniğin pestisit olarak kullanımı oldukça yaygındır.

Tabii kaynaklı organik ve inorganik maddelerin, çeşitli zararlılara karşı bitki koruma alanında kullanılmasına II. Dünya Savaşına kadar devam edilmiştir. Daha sonra sentetik pestisitlerin üretilmeye başlanması ile bu pestisitlerin kullanımına geçilmiştir. İlk organik fosfatlı insektisit olan tetraetil pirofosfat (TEPP), Bernard Shrader tarafından 1938 yılında; ilk organik klorlu insektisit olan dikloro difenil trikloroetan (DDT), 1874 yılında Paul Müller tarafından sentezlenmiştir. 1939 yılında ise DDT'nin insektisit özelliği keşfedilmiştir. İlk ditiyokarbamat fungusiti olan zineb, Heuberger ve Manns tarafından 1943'te; ilk herbisit olan amonyum sülfamat Dupont tarafından 1945'te; ilk karbamat herbisiti propham, Templemen ve Sexton tarafından 1945'te; ilk karbamisid fungusiti olan captan, Kittlesen tarafından 1949'da keşfedilmiştir. İlk karbamat insektisitleri 1951'de, ilk sentetik piretroid ise Sumitoma tarafından 1949'da sentezlenmiştir. İlk mikrobiyal insektisit ise 1938'de kullanılmaya başlanmıştır (22).

Sentetik kimyasalların yoğun bir biçimde kullanılması bu kimyasalların insan sağlığı açısından risklerini arttırmıştır. Her ülkede pestisit kullanımını kontrol altına alabilmek için yasal düzenlemeler getirilirken aynı zamanda uluslararası kuruluşlar da bu alana eğilmişlerdir. Bugün Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı (EPA) gibi pek çok kuruluş pestisitlerin emniyetli kullanımı için çalışmaktadır.

Pestisitlerin kullanımının düzenlenmesi için federal otoriteyi sağlayan ilk yasal düzenleme olan "Federal İnsektisit Yasası" 1910 yılında yürürlüğe girdi; ancak bu yasaya rağmen 1940'lı yıllarda üreticiler büyük miktarlarda sentetik pestisit üretmeye başlamış ve sentetik pestisit kullanımı yaygınlaşmıştır (23, 24). Bazı kaynaklar 1940'ları ve 1950'leri "pestisit çağının" başlangıcı olarak görmüştür. Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı (EPA) 1970 yılında kurulmuş ve aynı yıl pestisit olarak kullanılan alkil civaların kullanımdan kaldırılmasını kararlaştırmış ve ruhsatlarının iptalini onaylamıştır. EPA, 1978 yılında kullanımı sınırlandırılmış ve yasalaştırılmış pestisitler ile ilgili ilk defa bir liste hazırlamıştır. İkinci listesini ise 1985 yılında yayınlamıştır. EPA'nın bu yayınları ve uluslararası organizasyonların

da konuya eğilmeleri sonucu, ülkeler kendi menfaatlerini de göz önüne alarak ruhsatlı pestisitlerini yeniden değerlendirmişler ve bazı pestisitleri yasaklama, kısıtlama yoluna gitmişlerdir. Bu alınan kararlarda ülkelerin fayda risk karşılaştırmaları etkili olmuştur (22).

Türkiye’de bu gelişmelere paralel olarak bazı pestisitlerin kullanımının yasaklanması ve ruhsatlarının iptali; bazılarının ise kısıtlanması ve kontrollü kullanım kararı almıştır. Yasaklanan pestisit isimleri Tablo 2.1.’de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Türkiye’de yasaklanan pestisitler (22)

1979 yılına kadar	1982	1989	1990
Aldrin	Fenil merkür asetat	Sieksatin	Zineb
Dieldrin	DDT	Dinoseb(DNBP)	
Klordan	Klorbenzilata	Daminozit	
Etil Paratyon	MSMA(Arsenikli bileşikler)		
Endrin	DBCP(1,2dibromo-3-kloropropan)		
Leptofos			
2,4,5-T (dioksin nedeniyle)			
BHC (HCH)			
Toksafen			
Heptaklor			
Klorodimeform			

Türkiye’de pestisit tüketiminin formülasyonlarına bakıldığında, toplam pestisit tüketiminin %70-80 oranında toz ve emüsyon konsantre formülasyon şeklinde, geri kalan kısmı ise ıslanabilir toz, yağ, granül formülasyonları şeklindedir. Tablet, şerit formülasyonları ise en az tercih edilen formülasyonlardır (22).

Türkiye’nin yıllar itibarıyla tükettiği pestisit türleri Tablo 2.2.’de gösterilmiştir. İnsektisit grubundan organik klorluların bazılarının yasaklanması nedeniyle onlar azalırken organik fosforlular, karbamatlılar ve sentetik pirotroidlerin artmıştır. Herbisitlerin kullanımı da yıllar içinde dikkat çekici şekilde artmıştır.



**Tablo 2.2.** Faydalanma gruplarına göre Türkiye pestisit tüketimi (%100 etkili madde üzerinden) (22)

Faydalanma gruplarına göre Türkiye pestisit tüketimi (%100 etkili madde üzerinden)								
Pestisitler	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
İnsektisitler	3466	2639	4042	3978	3792	3077	3234	3006
Organik Klorlular	1065	333	398	242	182	227	272	192
Organik Fosforular	1912	1788	2921	3080	3030	2268	2442	1859
Karbamatlılar	429	471	649	586	488	416	401	844
Sentetik Piretroidler	59	43	71	66	88	162	119	111
Akarisitler	249	234	340	304	230	225	154	134
Yağlar	1980	2080	2793	1761	2286	2635	2238	2919
Fumigantlar	117	196	117	121	200	501	41	22
Molluskisitler		3	3	4	3		2	1
Fungusitler	1407	2755	2860	2553	2342	2483	2477	2924
Koruyucular	1340	2705	2790	2433	2285	2395	2465	2902
Sistemikler	37	50	70	120	57	88	12	22
Herbisitler	2226	2540	3679	3034	2815	3437	5892	4487
Phenoxy Bileşikler	1318	1738	2679	2917	1838	2363	4728	3544

Türkiye’de ilk pestisit ile ilgili kalıntı çalışması ise 1959 yılında Zirai Mücadele İlaç ve Aletleri Enstitüsü’nde yapılan “Hekzaklorobenzenle İlaçlanmış Tohumluk Buğdaylarda Hekzaklorobenzen Tayini” adlı çalışmadır. Hekzaklorobenzen C<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub> formülünde bir bileşik olduğu için klorür tayini yolu ile kantitatif analizi yapılmıştır (25).

### 2.1. Organoklorin Pestisitler

Organoklorin pestisitler klorür ikame edilmiş alifatik veya aromatik siklik halkalar gösteren kimyasal yapılara sahiptir. Bu pestisit sınıfı kalıcılık, toksisite, biyoakümülyasyon ve uzun menzilli ulaşım potansiyeli gibi belirli fizikokimyasal özellikleri paylaşmaktadır. Suda iki aydan fazla, toprakta ise altı aylık bir yarı ömürleri vardır. Bu nedenle bu kimyasalların doğal ortamda daha az tehlikeli

maddeler haline gelmeleri zordur. Yağ zincirleri yoluyla yağ dokularında biyolojik olarak birikme eğilimi gösteren lipofilik bileşiklerdir (26). Bu zehirli pestisit sınıfının üyeleri, suda çözünmez ve yarı-uçucu özelliktedirler ve atmosfere girdiklerinde hava kütlesi hareketleri ile küresel çapta uzun mesafeler de taşınırlar. Rüzgar ve yağmur bu zehirli maddeleri kullandıkları yerden uzaklaştırabilir, bu da yüzey suları, yeraltı suları ve toprak kirliliğine neden olabilir (5). Hiç pestisit kullanılmadığı kutup bölgelerine veya yüksek dağlık bölgelere bile ulaşabilirler ve soğuk yoğuşma ve küresel distilasyon yoluyla soğuk bölgelerde karla etkin bir şekilde çökerek maruziyete neden olabilirler (27).

Organoklorin pestisitlerin çok farklı tipleri ve geniş kullanımları nedeniyle insanların bu kimyasallara maruz kalmasının birçok yolu vardır. İnsanların organoklorin pestisitlerine maruziyeti öncelikle diyet yoluyla olur. Beslenmede en çok maruziyet ana kaynakları et, balık, kümes hayvanları ve süt ürünleri gibi yağlı besinlerdir. Evde veya arazide böcek ilacı kullanılması bu kimyasallara maruz kalma oranını artırabilir. Kullanıldıkları yere yakın bir yerde yaşamak veya çalışmak bir risk faktörüdür (8).

Organoklorin pestisitler, yüksek toksisiteleri nedeniyle kişisel bakım ürünlerinde sıkça kullanılsa bile, geçmişte kullanılan bit şampuanları gibi bazı ürünler bu bileşikler içerdiği için kişisel bakım ürünleri bile geçmişte maruz kalma kaynağı olmuştur (28). Organoklorin pestisitler bazı ülkelerde kullanılmamış bile olsa diğer ülkelerden ithal edilen gıdalar ile de insan maruziyetinin kaynağı olabilir. Ortam havasının teneffüs edilmesi yoluyla organoklorin pestisit maruziyetinin diyet alımı ile karşılaştırıldığında önemsiz derecede olduğu düşünülmektedir. Ancak bu da maruziyetin diğer bir şeklidir. Ancak İntrauterin dönemde bile plasenta yoluyla organik klorlu pestisitlere prenatal maruz kalma mümkündür.

### **2.2.1. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Hekzaklorobenzen Yapıları**

Diklorodifenil trikloroetan (DDT), böcek öldürücü özellikleri ve olumsuz çevresel etkileri ile bilinen renksiz, kristalimsi, tatsız ve neredeyse kokusuz bir organik klorürdür. DDT'nin kimyasal formülü  $C_{14}H_9Cl_5$ , IUPAC adı 1,1'-(2,2,2-Trikloroetan-1,1-di)bis(4-klorobenzen)'dir.

İlk olarak 1874 yılında sentezlenen DDT'nin böcek öldürücü etkisi, 1939 yılında İsviçre'de kimyager Paul Hermann Müller tarafından keşfedildi. Paul Hermann Müller, 1948'de çeşitli eklem bacaklılara karşı bir temas zehiri olarak DDT'nin yüksek verimliliğini keşfettiği için "Fizyoloji ve Tıp Alanında Nobel Ödülü" aldı. DDT II. Dünya Savaşı'nın ikinci yarısında siviller ve birlikler arasında yayılan sıtma ve tifüs hastalıklarını kontrol etmek amacıyla kullanıldı. Savaş sırasında ve sonrasında DDT hastalık kontrolü ile aynı zamanda bir tarımsal böcek öldürücü olarak kullanıldı, üretimi ve kullanımı artış gösterdi.

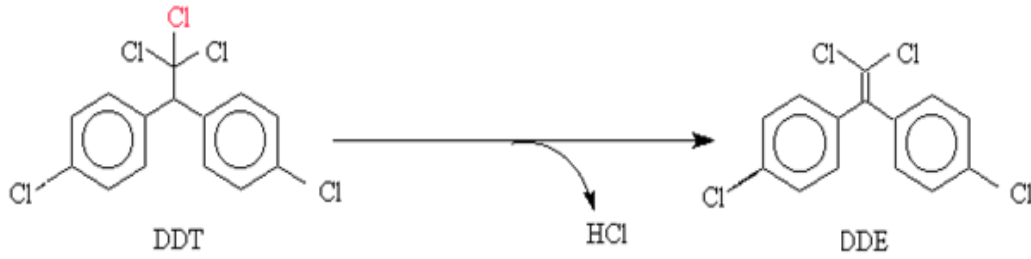
Teknik sınıf DDT, klorür hidratin kükürt asidi mevcudiyetinde klorobenzen ile yoğunlaştırılmasıyla yapılır. Teknik sınıf DDT aslında bir karışımdır. Aktif bileşen p,p'-DDT (% 65-80) oranındadır. Diğer bileşenler %15-21 oranında o,p'-DDT, %4'e kadar diklorodifenil dikloroetan (p,p'-DDD) ve diğer bileşenleri olan 1-(p-klorofenil)-2,2,2-trikloroetan ve o,o'-DDT ve bis (p-klorofenil) sülfondan oluşur. o,p'-DDT hazırlamak için ise aşırı miktarda klorobenzen 60°C'de %96 sülfürik asit ve %25 oleum karışımı varlığında 1-(2-klorofenil)-2,2,2-trikloroetan ile yoğunlaştırılır (29).

DDT metabolize olarak daha kalıcı olan diklorodifenildikloroetan (DDD) ve diklorodifenildikloroetilen (DDE) haline kolayca dönüşür. DDT, çevre ve canlı organizmalarda esas olarak p,p'-DDE'ye metabolize edilir. Bu metaboliti, DDT bileşiğine göre çok daha kalıcıdır ve DDT'ye kronik maruz kalmanın bir göstergesi olarak kabul edilir (30)

DDT emülsifiye edilebilir konsantreler, suda ıslanabilen tozlar, granüller, aerosoller, duman mumları, buharlaştırıcılar ve losyonlar için kullanılan solüsyonlar da dahil olmak üzere birçok formda formüle edilmiştir. Pestisit olarak kullanılan DDT formları yaklaşık %85 p,p'-DDT ve %15 o,p'-DDT izomerlerinden (31) oluşan bir karışım oluşturur. DDT'nin yarı ömrü formülasyonlarına ve buldukları ortama göre değişmektedir. DDT'nin insan maruziyetinin başlıca yolları ise inhalasyon ve yutmadır (32). Bu madde, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup 2A kanserojeni yani insanlar için muhtemelen kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

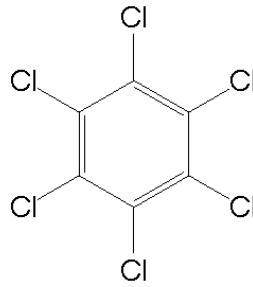
Kimyasal formülü  $C_{14}H_8Cl_4$  olan diklorodifenildikloroetilen (DDE)'nin IUPAC adı 1,1-bis-(4-klorofenil)-2,2-dikloroetan'dır, Şekil 2.1.'de görüldüğü gibi

DDT'den hidrojen klorür kaybıyla (dehidrohalojenasyon) oluşan kimyasal bir bileşiktir. 20. yüzyılın ortalarında DDT'nin tarımdaki yaygın kullanımına bağlı olarak, DDT ve DDE halen insan ve hayvan doku örneklerinde yüksek miktarda görülmektedir. DDE, diğer organoklorinler gibi yağda eriyebilir, bu nedenle nadiren vücuttan atıldığı için tehlikelidir. Ancak, annenin DDE yükünün önemli bir bölümü anne sütü ile atılmaktadır ve bu da bebeğin maruziyetine neden olur. İnsanlarda p,p'-DDE'nin yarılanma ömrünün 7 yıldan fazla olduğu tahmin edilmektedir (33).



**Şekil 2.1.** DDT'den HCl'nin çıkarılmasıyla DDE'nin oluşum tepkimesi

Hekzaklorobenzen, Şekil 2.2.'de iskelet yapısı görüldüğü üzere,  $C_6Cl_6$  molekül formülüne sahip bir organoklorin pestisittir. Hekzaklorobenzenin endüstriyel sentezi, benzenin  $150-200^\circ C$ 'da bir ferrik klorür katalizörü ile klorlanması ya da tetrakloroetilen üretiminden kalıntıların damıtılması ile gerçekleşir. Teknik HKB yaklaşık %98 hekzaklorobenzen, %1.8 pentaklorobenzen ve %0.2 1,2,4,5-tetraklorobenzen içermektedir. Toprakta ve havadaki çevresel yarı ömrü sırasıyla yaklaşık 3-6 yıl ve 0,63-2,28 yıl arasındadır. İnsanda, HKB'nin yarılanma ömrünün 6 yıldan çok daha uzun olduğu düşünülmektedir (34). Özellikle ülkemizde yaygın olarak yetiştirilen buğdayda mantar hastalığının kontrolünde kullanıldığı için maruziyet büyük orandadır. Bu bileşik kalıcı organik kirleticilere ilişkin Stockholm Sözleşmesinde göre tüm dünyada küresel olarak yasaklanmıştır. Bu madde, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup 2B kanserojeni yani insanlar için kanserojen olabilir olarak sınıflandırılmıştır.



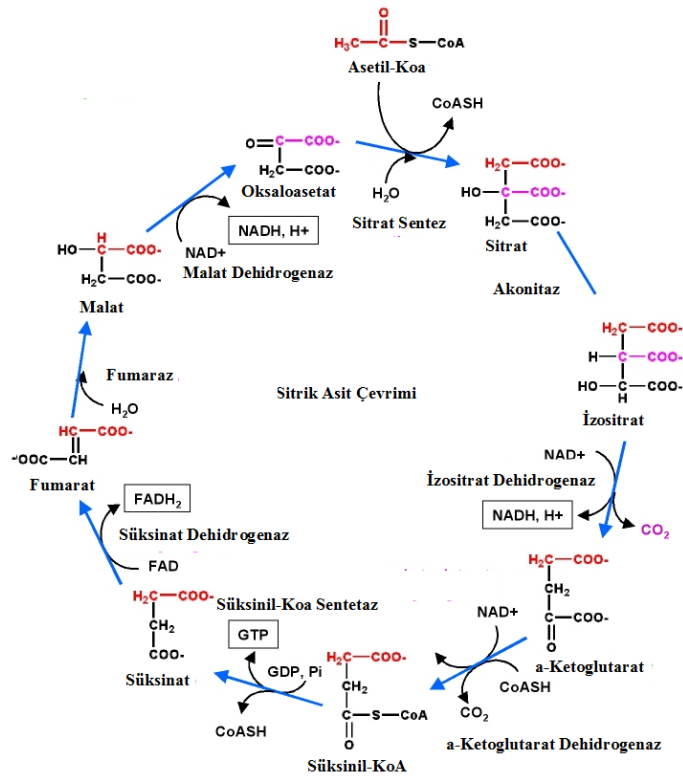
**Şekil 2.2.** Hekzaklorobenzen iskelet yapısı

### 2.2.2. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Hekzaklorobenzen Etki

#### Mekanizmaları

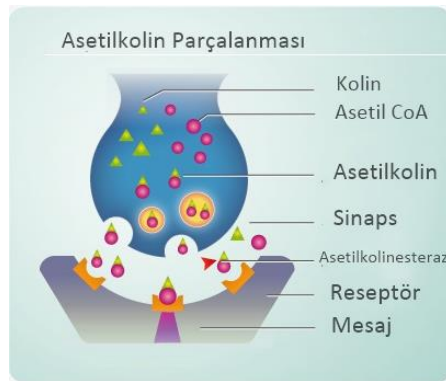
Pestisitler diğer ksenobiyotikler gibi vücutta bir takım enzimatik olaylara katılmaktadır. Bunlar; oksidasyon, redüksiyon, kopma ve konjugasyondur. Bunlardan ilk üçü faz I aşaması iken, konjugasyon faz II aşaması'dır. Pestisitler, faz I aşamasında karaciğerde sitokrom P450 monooksijenazlar tarafından oksidasyona uğrayarak biyolojik yarı ömrü kısa olan polar bileşiklere dönüşmektedir. Faz II aşamasında ise değişime uğrayan pestisitler sudaki polariteleri yüksek olan glukuronik asitle ya da glutatyon ile konjuge edilmektedir (35).

Pestisitlerde yapılan bir araştırma pestisitlerin sitrik asit döngüsü (TCA) enzimlerinin (malat dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz) inhibe olmasına sebep olduğu bulunmuştur (Şekil 2.3.). Pestisitler aynı zamanda eritrositlerin boyutlarını ve yüzey şekillerinin bozulmasına ve eritrosit antioksidan sistem enzimlerinin aktivitelerinin değişmesine sebep olmaktadır (3).



Şekil 2.3. Sitririk Asit Döngüsü.

Pestisitlerin en önemli etkilerinden biri Şekil 2.4'te gösterilen asetilkolin esteraz enzimini inhibe etmeleridir. Enzimin kendiliğinden reaktivasyon hızı insektisit yan zincir yapısına göre değişir. Bu durumda alt beyin kökünde solunum kontrol merkezlerinin baskılanır ve canlı ölüme gider.



Şekil 2.4. Asetilkolin esteraz enziminin etki mekanizması.

p,p'-DDE, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazı aktive eder, süperoksit dismutaz (SOD) ve kalataz (CAT) aktivitelerini azaltabilir. p,p'-DDE'nin süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^-$ ) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olabileceği de bilinmektedir. p,p'-DDE'nin öncülüğünde, oksidatif stres aracılı yollar yoluyla, kolorektal kanser büyümesine neden olduğunu gösterilmiştir (36). Oksidatif stres, kolorektal kanserin (CRC) tetiklenmesinde kritik rol oynamaktadır. p,p'-DDE maruziyetinin, oksidatif stres aracılı Wnt/ $\beta$ -katenin ve Hedgehog/Gli1 sinyalleri yoluyla kolorektal adenokarsinoma hücre çoğalmasını ilerlettiğini göstermiştir Bu etkiler, hedef protein c-Myc ve siklin D1'in artmış ekspresyonu ile sonuçlanır ve böylece kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olur (37).

DDT, sinir membranında sodyum potasyum kanallarının geçirgenliğini değiştirir ve voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş kapanmasına neden olarak aşırı sinir stimülasyonu yapar. Ayrıca, nöronal ATPazı inhibe etmek suretiyle sinir repolarizasyonunu yapar ve kalmodulini bağlayarak kalsiyum düzeylerini etkiler (38).

### **2.2.3. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, Hekzaklorobenzen Tayininin Klinik Önemi**

Pestisitler, "zararlı" türlerin öldürülmesi veya caydırılması amacıyla oluşturulan kimyasal formülasyonlardır. Pestisit sözcüğü böcek öldürücülere, herbisitlere, fungusitlere veya diğer haşere kontrol formülasyonlarına işaret edebilir.

Çoğu yasaklanmış OKP'ler, uzun çevresel ve biyolojik yarılanma ömürleri nedeniyle çeşitli gıdalarda farklı seviyelerinde halen bulunmaktadır. Pestisitler yasaklanmalarına rağmen dünyanın her köşesinde, coğrafi olarak önemli farklılıklar gösteren bölgelerde bile, genel popülasyon için halen bir maruz kalma kaynağı oluştururlar. Bu nedenle pestisit kalıntıları olan gıda ürünlerine maruz kalmanın sağlık için potansiyel bir tehlike oluşturabileceği riski her zaman vardır.

FAO/WHO ortak toplantısında DDT için 0.01 mg/kg geçici tolere edilebilir günlük alım olarak belirlenmiştir. Ölümcül olmayan akut dozu ise 285 mg/kg'dır. Organik kirleticilerden DDT için izin verilebilir maksimum yükleme oranı 1.2 kg/hektar/yıl olarak belirlenmiştir.

Tarımsal üretimde pestisit varlığının tek tehlikeli sonucu akut zehirlenme değildir. Aynı derecede önemli bir diğer tehdit, vücuttaki maddelerin birikimi kabul edilebilir seviyeyi aştığında ortaya çıkan kronik zehirlenmedir. Vücut tarafından emilen düşük miktardaki pestisitlere bile yeterince uzun süre maruz kalındığında toksik etki gösterdiği görülmüştür. Bu durumda oluşan patolojik değişiklikler ise genellikle geri döndürülemez değişikliklerdir.

Pestisitlerin kanserojenik özelliklerinin yanı sıra nörotoksik ve immünotoksik etkileri de vardır. OKP'lerin insan endokrin sistemini etkilediği gösterilen bir dizi çalışma yapılmıştır. Günümüzde diyabet hastalığındaki artışın bir sebebi de organoklorlu pestisit maruziyetinin devam etmesidir. OKP'lerin üreme ve lipit metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin yanında nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında da etkileri vardır.

### **Kanser**

Pestisitler bağışıklık, üreme, sinir ve endokrin sistemlerini etkileyebileceğinden, kansere ve kanser dışı birçok sağlık problemlerine neden olabileceği gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılmış çalışmalar bu potansiyel kanserojenik ve kanserojen olmayan etkiler için destekleyici kanıt sağlamaktadır (39, 40). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) DDT'yi 2016 yılında (grup 2A) "insanlar için muhtemelen kanserojen", heksaklorobenzeni ise 2001 yılında (grup 2B) "insanlar için kanserojen olabilir" olarak sınıflandırmıştır.

OKP'ler hormonları taklit eden ve endojen hormonların fizyolojik fonksiyonlarını bozan eksojen maddelerdir ve tümör oluşumunda rol oynayabilirler (41, 42). Bu nedenle OKP'ler endokrin bozucular olarak nitelendirilirler.

OKP'lerin östrojenik, antiöstrojenik veya antiandrojenik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. p,p'-DDT ve p,p'-DDE'nin östrojen reseptör agonisti ve p,p'-DDE'nin androjen reseptör antagonisti oldukları kanıtlanmıştır (43). Bu kanıtlar doğrultusunda OKP'lerin meme ve prostat kanserleri gibi hormon ile ilişkili kanser riskinde artış ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, kanserle ilgili epidemiyolojik kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır (44). Wolff ve ark. (45), serum p,p'-DDE konsantrasyonlarının meme kanseri riski ile ilişkisini analiz etmiştir. p,p'-DDE seviyeleri meme kanseri olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve meme kanseri riski ile serum p,p'-DDE düzeyleri arasında güçlü pozitif ilişki



olduğu saptanmıştır. Öte yandan, 1987-1992 döneminde New York Üniversitesinde benzer prospektif bir araştırmada meme kanseri riski ile serum p,p'-DDE konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır (46). Son zamanlarda, bir Asya popülasyonunun büyük ölçekli çalışması olan Japon kadınlarında meme kanseri riski ve organoklorin pestisitler arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Organoklorin pestisitlerin serum konsantrasyonları ile Japon popülasyonunda meme kanseri riski artışı arasında ilişki bulunamamıştır (47).

OKP'lere maruziyetin prostat kanseri riski yaratması da bir endişe kaynağıdır. OKP'lere maruz kalmış popülasyonlarda, bu bileşiklere maruz kalma ile prostat kanseri arasındaki ilişkileri bildiren birkaç çalışma vardır (48, 49). İsveç'te yapılan bir çalışmada, PCB maruziyeti ile prostat kanseri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. (50). 2010 yılında 70 ve 623 prostat kanseri tanısı koyulmuş hasta ile yapılmış çalışmalarda klordekon, β-hekzaklorosikloheksan (HCH) dahil birçok OKP maruziyeti, prostat kanseri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkilendirilmiştir (51, 52). OKP'ler, endojen hormonların fizyolojik fonksiyonlarını bozarak etki gösterebilen ve bu nedenle prostat kanseri riskini muhtemelen artırabilen endokrin bozuculardır. Yeni tanı konmuş prostat kanseri hastaları ve aynı yaş grubunda sağlıklı erkek kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışma da kandaki OKP seviyeleri, gaz kromatografisi kütle spektrometresi kullanılarak belirlenmiştir. Hastaların kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek b-HCH, c-HCH ve p,p'-DDE seviyeleri bulunmuştur. Bu çalışma OKP'lerin, özellikle b-HCH, c-HCH ve p,p'-DDE'ye yüksek maruziyetin, prostat kanseri riskini arttırdığı hipotezini desteklemektedir (51).

OKP ile ilişkilendirilen bir diğer kanser türü ise kolorektal kanserdir (CRC). Kolorektal kanser, Amerika'da teşhis edilen en yaygın üçüncü kanserdir ve kanser ölümleri sıralamasında ikinci sıradadır (53). Türkiye'de ise en yaygın dördüncü kanser türüdür. Bu kanser türü CRC insidansı, kalıtsal faktör, yaşam tarzı ve vücut kütlesi gibi birden çok risk faktörü ile ilişkilidir (54, 55). Bunun yanında gıda maddelerinin pestisit kontaminasyonunun, halk sağlığında kolorektal kanser riskini arttıran potansiyel bir faktör olduğu da söylenmektedir (56, 57). Epidemiyolojik araştırmalar, p,p'-DDE maruziyeti ve kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğunu önermektedir. Bu konuda dünyanın farklı bölgelerinde çalışmalar yapılmıştır.

Mısır'da bulunan kolorektal kanser hastalarında yapılmış bir çalışma, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek serum p,p'-DDE düzeyleri bulunmuştur (58, 59). Çin'de yapılan başka bir çalışma da, kolorektal kanser ve p,p'-DDE maruziyeti arasındaki ilişki anlamlı derecede anlamlı bulunmuştur (56). Howsam ve ark. (57)'nin yaptıkları çalışma sonucunda kolorektal kanser oluşumunda, p,p'-DDE'nin rolünün daha karmaşık olabileceğini keşfettiler. p,p'-DDE maruziyeti ve kolorektal kanser arasındaki ilişki, çalışmadaki tüm bireyler için anlamlı değildi, fakat p53 veya K-ras geni mutasyonlu tümör alt grubu için anlamlı bulundu. Sonuç olarak epidemiyolojik veriler, p'-DDE maruziyetinin kolorektal kanser insidansını arttırabildiğini göstermektedir, ancak OKP'nin kolorektal kanser üzerindeki etkisini arttıran moleküler mekanizmalar ise halen net bilinmemektedir.

OKP'lerin etki ettiği düşünülen bir diğer kanser türü ise non-Hodgkin lenfoma (NHL)'dir. Lenf nodları ve lenfoid dokular da dahil lenfatik sistemden kaynaklanan ve sonunda kemik iliği ve kana göç eden heterojen bir malignite grubu olan NHL, Amerika Birleşik Devletleri'deki hem erkek hem de kadınlarda en çok teşhis edilen altıncı kanserdir ve kanser ölümleri sırasında üçüncü sırada yer alır (60). Türkiye'de ise erkeklerde 7.sırada, kadınlarda 9.sırada en çok teşhis edilen kanser türüdür. Yeni NHL vakalarının oranları son 10 yılda nispeten sabit kalmış ve ölüm oranı düşmüş olmakla birlikte, Ulusal Kanser Enstitüsü'nden alınan veriler, birçok kişinin NHL ile yaşadığını göstermektedir. Eldeki veriler, organoklorin pestisitlere maruziyetin NHL riskini arttırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmaların sonuçları tartışmalıdır.

1970'lerden bu yana batı ülkelerinde NHL insidansı neredeyse ikiye katlanmıştır, ancak 1990'ların ortalarından beri artış görülmemiştir (61). Çoğu NHL'nin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir ancak NHL insidansındaki artış; teşhis edilebilme oranının artması, insan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyon oranlarının artması, immünoşüpresif ilaçların kullanımındaki artış, mesleki ve çevresel risk faktörlerin artışı (poliklorlu bifeniller, zirai ilaçlar, çözücüler, saç boyaları) ve kalıtsal genetik varyasyonlar ile ilgilidir (62). Son yıllarda, artmakta olan kanıtlar organoklorin bileşiklerinin de NHL oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (63).

Son zamanlarda, bir dizi çalışma, NHL riskini OKP'ler de dahil olmak üzere bazı çevresel kirleticiler ile ilişkilendirmiştir. Spinelli ve ark. (64), Kanada'da, OKP'lere ( $\beta$ -HCH, p, p'-DDE, HKB, mireks, oksiklordan ve trans-nonaklor) maruz kalmış bir popülasyonda yaptıkları çalışmada, OKP maruziyeti ve artmış NHL riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Quintana ve ark (65), ABD'de Çevre Koruma Kurumundan alınan insan yağ dokusu örnekleri üzerinde yaptıkları araştırmada, yağ dokusu OKP düzeylerinin (heptaklor epoksit, oksiklordan, dieldrin, p,p'-DDE ve  $\beta$ -BHC) NHL riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Buna karşılık, bazı çalışmalar OKP'lere maruz kalma ile NHL riski arasında bir ilişki olmadığını savunmuştur (66, 67).

### **Diyabet**

Diyabet çok yaygın olan bir halk sağlığı problemidir. OKP, diyabet dahil olmak üzere birçok bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşumunda da rol alabilir (68, 69). Diyabet, pankreas tarafından insülin üretiminde kalıtsal ve/veya edinsel eksikliğin veya üretilen insülinin etkisizliğinin neden olduğu kronik bir hastalıktır. Böyle bir eksiklik, kandaki glukoz konsantrasyonlarının artmasına neden olur ve bunun sonucunda vücut sistemlerinin çoğu özellikle de kan damarları ve sinirler zarar görür (70-72). Yakın geçmişte derlenen veriler, dünya çapında yaklaşık 150 milyon insanın diyabete sahip olduğunu ve bu rakamın 2025 yılına kadar iki katına çıkabileceğini göstermektedir. Bu artışın büyük bir kısmının gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği ve bu artışın yaşlanma, sağlıksız beslenme, obezite ve yerleşik yaşam tarzlarına bağlı olacağı öngörülmektedir. Bu tahminlere göre 2025'e gelindiğinde, gelişmiş ülkelerde diyabeti olan çoğu insan 65 yaş ve üzerinde iken gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda olacak ve bu insanlar en üretken yıllarında diyabetten etkilenecektir.

Kanıtlar diyabet etiyolojisinin muhtemelen multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Kimyasal maruziyetin artması, fiziksel aktivite eksikliği ve vücut kitle indeksinin artması ile birlikte pestisitlerin de geleneksel risk faktörleri ile birlikte diyabetin artışında rol oynayabileceği bildirilmektedir (73, 74).

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar OKP ile diyabet arasındaki ilişkiyi göstermiştir (75-77). İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, obezite ve tip 2 diyabet gelişiminde OKP'lerin potansiyel rolünü desteklemektedir (78, 79).

Çevresel kimyasal ve pestisit maruziyeti; glukoz metabolizması, pankreatik  $\beta$  hücresi fonksiyonu ve adiponektin salınımı üzerindeki olumsuz etkilerini de içeren endokrin bozukluklar ile diyabet riskini artırabilir (80). Yapılmış olan çalışmalar bu pestisit sınıfının, glukoz metabolizmasının modülasyonu yoluyla (78, 81), mitokondriyal disfonksiyon yoluyla, pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri yoluyla (76, 81) ve adiponektin salınımı içeren endokrin bozucu mekanizmalar yoluyla (82) diyabet riskini artırdığı hipotezini savunmuşlardır.

Çalışmalar son on yıl içinde gebeliğe bağlı diyabet (gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) oranlarının da arttığını bildirmektedir. Mevcut literatür ışığında, kimyasal sınıflara ve pestisitlere maruz kalmanın gebelik sırasında da GDM veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ile ilişkili olabileceğini hipotezi vardır. Gebelikte organoklorin pestisitlere maruz kalmanın riskli olduğu ve maruziyetin gebelik sırasında artmış GDM ile ilişkili olduğu bulunmuştur (80). Bununla birlikte bu araştırmalar sınırlıdır ve etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

### **Hormonlar**

Endokrin bozucu kimyasallar, endokrin sistemin işlevlerini, durumlarını değiştiren ve dolayısıyla olumsuz sağlık etkileri yaratan eksojen madde veya karışımlardır. Cinsiyet steroidlerinin homeostazı, endokrin bozucu kimyasalların başlıca hedefidir. Bu nedenle, üreme ve gelişimsel sağlık, özellikle endokrin sistemin bozulmasına karşı savunmasız olarak kabul edilmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar doğal hormonların sentezini, salınımını, taşınmasını, metabolizmasını ve bağlanmasını veya eliminasyonunu taklit edebilir, önleyebilir veya değiştirebilirler. Potansiyel endokrin bozucu kimyasallar ortamda çok düşük seviyelerde bile zararlı etkilere neden olabilirler.

Deneyel olarak DDT izomerlerinin hormon değiştirici eylemleri nedeniyle olumsuz üreme ve gelişme değişikliklerine neden oldukları saptanmıştır. OKP'lerden o,p'-DDT östrojen benzeri özelliklere sahipken, p,p'-DDE anti-androjenik özelliklere sahiptir. Bu nedenle DDT ve HCH gibi OKP'ler EDC'ler endokrin bozucu özelliklere sahiptirler. Bunlara ek olarak OKP'ler üreme hasarı, DNA hasarının indüklenmesi ve oksidatif strese yol açarlar (83-84).

Endokrin bozucu kimyasallar için birçok etki mekanizma olmakla birlikte temel olarak yapısal bakımdan hormonlarla benzerlik gösterenler yalancı bir hormon

olarak aktivite gösterebilirler. Hedef hücrelerdeki alıcıları bloke ederek, doğal hormonların bağlanmasını engelleyebilirler. Hücrelerde daha fazla reseptör alanlarının oluşumunu indükleyerek, hormonların aktivitelerini arttırlar. Endokrin bozucu kimyasallar doğal hormonlarla direk veya dolaylı olarak etkileşime girerek, hormonal mesajları değiştirerek hücre aktiviterlerini etkileyebilir ve doğal hormon sentezini ve metabolizmasını değiştirerek, hormonların sirkülasyon miktarlarında hatalara neden olabilirler (85).

OKP'de dahil olmak üzere endokrin bozucu kimyasalların, dünya çapında sperm sayısının azalmasında etyolojik faktörlerden olduğu ve kriptorşidizm, hipospadias de dahil olmak üzere erkek üreme sisteminin diğer problemleriyle de ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (86). Bir çalışmada HKB,  $\beta$ -HCH ve p,p'-DDE'nin, erkek kemirgen yavrularında fetal büyüme geriliği, gecikmiş testiküler iniş ve düşük doğurganlık olmak üzere üreme ve gelişimsel anormalliklerle OKP maruziyetinin ilişkisi bulunmuştur (87, 88). Çevresel OKP'lere özellikle de HKB ve  $\beta$ -HCH'e maruz kalmanın erkeklerde cinsel olgunluk yaşını etkilediği bulunmuştur (89). OKP'lerin pubertal gelişim ile ilişkisi üzerine de epidemiyolojik çalışmalar yapılmasına rağmen kanıtlar sınırlı ve bulgular tutarsızdır (90).

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sosyal bir hastalık olarak kabul edilen kısırlığın da, tarımsal gıda üretiminde pestisitlerin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu infertilite sorunu şu anda gebe kalmaya çalışan çiftlerin yaklaşık %15-20'sini ilgilendirmektedir. Pestisitlerin piyasaya sürülmesinden bu yana, yani 20. yüzyılın ortalarından bu yana, yaklaşık olarak Avrupalı toplumunda spermlerin niceliği ve kalitesi açısından düşüş görülmüştür. Bunun sebeplerinden birinin de yiyeceklerde bulunan kimyasal zirai ilaçlar olduğu savunulmuştur. Erkeklerde yapılmış başka bir çalışma da yüksek konsantrasyonlarda p,p'-DDE'nin, testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren enzim olan  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörü olarak görev yapabildiği saptanmıştır (91). Bu durumun nedeni yalnızca OKP'ler değildir, çeşitli faktörlerden oluşmaktadır, ancak pestisitlerin de üreme üzerine olumsuz etkisi tartışılmazdır (92). İnsanlarda düşük seviyelerde bulunmalarına rağmen, geniş bir yelpazedeki enzimler, proteinler, reseptörler ve kopyalama faktörleri ile etkileşerek olumsuz etkilere sahip olabilirler, bu da üreme ve gelişimsel kusurlara neden olmaktadır (93). Ancak OKP maruziyetin erkek üreme

sağlığı üzerine etkilerini yorumlamak ve mekanizmalarını aydınlatmak için daha geniş popülasyonlarda ve daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır (94).

OKP'lerin etkilediği bir diğer hormon ise tiroid hormonudur. Çoğu organoklorin pestisit ve poliklorlu bifenil, tiroid hormon dengesizliğine neden olabilir. Tiroid hormonu, tiroit bezi tarafından üretilir ve başlıca formları tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)'dir. Laboratuvar hayvanlarında yapılmış olan çalışmalarda, dioksinler ve poliklorlu bifenillerin (PCB) tiroid hormonu durumunu etkileyerek, tiroid stimüle edici hormon konsantrasyonlarının (TSH) artması ile birlikte plazma T4 seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca, insanların bu bileşiklere maruz kalmasının da, tiroid hormonu değişimine neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. PCB'lere maruz bırakılan tamir işçilerinde, azalmış serum T4 seviyeleri gözlemlenmiştir (95). Turyk ve ark. (96)'nın, 2006 yılında yaptığı çalışma da total T4 ve TSH ile p,p'-DDE maruziyetinin ilişkisini inceledi. Çalışmada yer alan tüm kadınlarda T4 seviyeleri p,p'-DDE maruziyeti ile ilişkili bulunurken, erkeklerde böyle bir ilişki bulunamamıştır. Tiroid stimüle edici hormonunun (TSH) ise p,p'-DDE ile ilişkisi önemsiz ve tutarsız bulunmuştur.

p,p'-DDT ve p,p'-DDE'nin tiroid hormonlarına yapısal benzerliği nedeniyle, p,p'-DDT veya p,p'-DDE'nin tiroid hormonlarını etkileyebileceği akla yatkındır. Bu benzerlik tiroid hormonlarının sentezini, taşınmasını, hormonların reseptöre bağlanmasını veya hareketini etkiler. Epidemiyolojik kanıtlar çelişkili olmasına rağmen, prenatal p,p'-DDT ve p,p'-DDE ile bebek tiroit hormonu düzeylerini araştıran çalışmalar, bu OKP'lere maruz kalmanın tiroid stimüle edici hormondaki artışa (TSH) (97), serbest tiroksininde azalmaya (fT4) (98), toplam tiroksininde azalmaya (TT4) (99) ve/veya total triiodothyronine (TT3) azalmaya (100, 101) neden olduğunu bulmuştur. Yine de, aynı konuda yapılan diğer çalışmalar böyle bir ilişki bildirmemektedir (102, 103). Farklı bulgu yöntemleri, yaş, cinsiyet ve diğer yaşam biçimi faktörleri arasındaki farklar da dahil olmak üzere bir dizi faktör tutarsız bulgulara neden olabilmektedir.

### **Nörodejeneratif Hastalıklar**

OKP maruziyeti, insanlardaki nörogelişimsel sağlık etkileriyle de ilişkilidir ve normal nörogelişimi bozduğu yönünde birçok kanıt vardır. Prenatal dönemde maruziyet ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılmış bir

çalışmada, farelerde doğumdan kısa süre sonra DDT'ye maruz kalmanın beyinde ömür boyu sürecek bir hassasiyet oluşturduğu ve ikincil maruz kalma durumunda kalıcı davranış değişiklikleri oluşturduğu bulunmuştur. Prenatal dönemde, değişen DDT seviyelerine maruz bırakılan sıçanlar ise erişkinliğe kadar süren davranış değişiklikleri göstermiştir (104). DDT ve DDE' pestisitlerine doğum öncesi maruz kalmanın erken çocukluk döneminde nörogelişimsel gecikmeler ile ilişkili olduğu ve bu DDE maruziyetinin, 3.5-5 yaşlarında çocuk nörogelişimini bozduğu saptanmıştır (105).

Çok sayıda zihinsel aktivite üzerinde yapılmış araştırmalar sonucunda, pestisitlerin uygulandığı tarım alanlarında doğan çocukların, tarımsal bir bölgede doğmamış çocuklar ile karşılaştırıldığında, daha düşük performans gösterdikleri tespit edilmiştir. Organoklorin pestisitlere maruz kalma, çocuklarda hafıza, dikkat ve sözel beceriler de dahil olmak üzere azalmış psikomotor işlevler ve zihinsel işlevler ile bağlantılıdır (106, 107).

Ayrıca organoklorin pestisit maruziyetinin otizmin gelişimi ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır, ancak bu bilgi sınırlı sayıdaki araştırmaya dayanmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişimde kısıtlı, tekrarlayan ve eksik davranışlar olarak tanımlanan bir durumdur. Kanıtlar, otizm spektrum bozukluğunun etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir (108-110). Ortaya çıkan çalışmalar sonucunda doğrudan veya dolaylı olarak, gebelikte kritik zaman dönemlerinde nörogelişimi etkileyen maruziyetlere dikkat çekilmiştir (111, 112). OKP'ler hamilelikte plasentayı geçerek bebeğe ulaşır (113) ve endokrin, bağışıklık, üreme ve sinir sistemleri üzerindeki olumsuz etkilerinin yanında otizm spektrum bozukluğunu tetikleyerek nörogelişimi de etkileyebilir (114-117).

İnsanların yaşamlarının farklı dönemlerinde OKP'ye maruz kalmış olmaları ileri ki yaşlarda farklı zihinsel problemlere yol açabilir. Nüfus yaşlandıkça, yaşlılığın getirdiği bilişsel düşüşten etkilenen bireylerin getirdiği yükler ve maliyetler, toplum için endişe vericidir. Birkaç yeni araştırma, genel popülasyonlarda organoklorin pestisitlere maruziyetin, yaşlılarda düşük biliş veya demans riski ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (118-120). Nörotoksik, yağda çözünen, kolayca

metabolize edilemeyen ve kan-beyin bariyerini aşan OKP'lere daha fazla maruz kalanlarda yaşlanmayla birlikte bilişsel (kognitif) kayıp daha hızlı olmaktadır.

OKP'ler yıllar önce yasaklanmalarına rağmen besin zincirinde güçlü lipofilisite, zayıf biyolojik bozunum ve biyomagnifikasyon gibi benzersiz özellikleri bu kimyasalları 21. yüzyılda insan sağlığı için sürekli bir endişe haline getirmektedir (82). İlk olarak, pestisitlerin yüksek dozlama dönemlerinde yaşayan insanlar yani bugünün yaşlıları, insanlık tarihinde en yüksek maruz kalma süresi de dahil olmak üzere, OKP'lere karşı ömür boyu maruz kalmış ilk nesildir. Bu nedenle bilişsel düşüş, günümüzde yaşlı nüfusta çok yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır (121, 122). Bununla birlikte, yaşla ilişkili kognitif düşüş, yaşlılarda büyük oranda farklılık göstermektedir ve yaşla ilişkili bilişsel gerilemedeki farklılıkların belirleyicileri açık değildir. Bilişsel yaşlanmada, bireysel farklılıkların önemi farklı çalışmalarda araştırılmış ve genetik, tıbbi bozukluklar, diyet ve yaşam tarzı gibi pek çok risk faktörü ile bilişsel yaşlanma arasında çok büyük etkiler bulunamamıştır (123). Bu nedenle, OKP'lere kronik maruziyetin, aşırı demans yaşayan ABD'li yaşlılar arasında yaşla ilişkili bilişsel düşüşü değiştirip değiştirmeyeceğini araştırılmıştır. Çalışma sonucunda OKP maruziyeti ile bilişsel bozukluklar arasında güçlü ilişkiler olduğu bulunmuştur (120). Ancak OKP'lerin bilişsel düşüşteki etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır.

OKP'lerle ilişkilendirilen diğer nörodejeneratif hastalık ise Alzheimer'dır. Bugün, dünya genelinde insan popülasyonu Alzheimer hastalığı salgını ile karşı karşıyadır. 2050 yılına kadar dünyadaki Alzheimer hasta sayısının yaklaşık 106 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (124). Birleşik Devletlerde altıncı ölüm nedeni Alzheimer olup, rapor edilen demans vakalarının %60 ila %80'inde ölüm meydana gelmektedir (125). İnsanda Alzheimer hastalığı patolojisi, bilişsel işlev, bellek ve entelektüel yeteneğin azalması ile karakterizedir ve geri dönüşüz nörodejeneratif bozukluğa yol açmaktadır.

Yaşlanma, genetik (126), kafa travması (127) ve bazı kimyasal bileşiklere maruz kalma da dahil olmak üzere Alzheimer etiyojisine katkıda bulunduğu bilinen çok sayıda faktörün varlığı bildirilmiştir (128). Alzheimer hastalığının, gelişmiş dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve %70'i genetiğe atfedilir. Alzheimer riskinin kalan %30'unun çevresel faktörleri ve insan yaşam tarzı



kalıplarını içerdiği varsayılmaktadır. Çevresel faktörler arasında muhtemelen inorganik ve organik tehlikeler, toksik metallere (alüminyum, bakır) maruz kalma, zehirli ilaçlar (organoklor ve organofosfat böcek ilaçları), endüstriyel kimyasallar (alev geciktiriciler) ve hava kirleticileri (partiküler maddeler) bulunmaktadır. Bir çevresel kirleticiye uzun süre maruz kalınmasının Alzheimer gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Çevresel kirletici maruz kalma ile Alzheimer hastalığı arasındaki epidemiyolojik ilişkileri inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Ancak özellikle tarımda mesleki maruziyet de dahil olmak üzere, organofosfatlar (129) gibi pestisitlere kronik olarak maruz bırakılmanın bilişsel ve psikomotor bozukluklara ve muhtemelen Alzheimer ve Parkinson hastalığının gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (130). Alzheimer tanısı alan kişilerde, kontrol grubunda yer alan kişilere göre yüksek serum HCH, dieldrin ve p,p'-DDE düzeyleri saptanmıştır. B-HCH, dieldrin ve p,p'-DDE düzeylerinin, Alzheimer riskiyle ilişkili olduğu bu çalışmalara dayanılarak söylenebilir (118, 131). Kuzey kıvılderili popülasyonundaki yapılmış bir çalışma, aynı şekilde  $\beta$ -HCH'nin ve OKP'lerden dieldrin düzeyinin artmasının, genetik risk faktöründen bağımsız olarak Alzheimer riskinde anlamlı bir artışa neden olduğunu bildirmiştir (131). Ancak OKP'lerin Alzheimer üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması ve etki mekanizmasının anlaşılması gerekmektedir.

### **Safra Taşı**

Safra kesesi taşları, safra kesesi hastalıkları arasında en sık görülenidir. Batı ülkelerinde safra kesesi taşları, sık görülen ve ağrılı seyredabilen bir hastalıktır. Safra kesesi taşları, kolesterol ve bilirubin içerikli olmalarına göre kolesterol taşları ve bilirubin taşları olarak da adlandırılır. En sık görülen taşlar ise kolesterol taşlarıdır. Yaş ilerledikçe bu taşların oluşma riski artar; ayrıca kadınlarda bu hastalık daha sık görülür. Toplumda her 8-10 yetişkinden birinde safra kesesi taşı bulunur ve bu nedenle sebeplerinin araştırılması büyük önem taşır. Dislipidemi, safra taşı hastalığı için risk faktörlerinden biri olarak bilinir (132). OKP'lerin de safra taşı hastalığı ve hepatik lipit metabolizması üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Yağ dokusunda yüksek miktarda bulunabilen OKP'ler; karaciğer kolesterol taşıyıcılarının ekspresyonunda artışa, yüksek kolesterol indeksine ve HepG2 hücrelerinde hepatik yağ asitleri sentezine yol açmıştır (133). Çin'de yapılan bir

çalışmada safra taşı hastalığı olan insanların serumunda OKP metabolitlerinin yüksek konsantrasyonu dikkat çekmiştir (134). Ancak serum OKP seviyeleri diyet lipidlerinden etkilendiğinden, vücutta OKP birikiminin yükünü yansıtamazlar. Bununla birlikte, insandan yağ dokusu elde edilmesinde yaşanan zorluklar nedeniyle, yağ dokusunda OKP'lerin birikiminin incelenmesini zordur. Bu engelleri aşarak yapılan kapsamlı bir çalışmada, safra taşı olan ve olmayan hastalardan karın ameliyatları sırasında alınan omentum adipoz dokularının benzersiz bir koleksiyonunda, OKP düzeyleri analiz edilmiştir. Yüksek ve düşük OKP düzeyleri olan safra taşı hastalarından, lipid metabolizmasını içeren genlerin karaciğer ekspresyonunu karşılaştırmak için, karaciğer biyopsisi örnekleri de toplanmıştır. Bu kapsamlı çalışmada safra taşı hastalığı ile pozitif ilişkili olan yüksek OKP seviyeleri bulunmuştur. Yağ dokusunda yüksek oranda bulunan OKP'lerin, safra taşı hastalığını ve lipogenezi teşvik ettiği bu şekilde kanıtlanmıştır (133). Ancak OKP'lerin, karaciğerdeki lipid metabolizması üzerindeki etkisiyle, safra taşı hastalığına bağlı patofizyolojik değişikliklere neden olup olmadığı henüz araştırılmamıştır.

### **2.3. Hamilelerde ve Yenidoğanlarda Organoklorin Pestisit Maruziyeti**

Hamilelerde ve yenidoğanlarda organoklorin pestisitlere maruziyet birçok sağlık problemini de beraberinde getirir. OKP maruziyetinin, üreme sağlığı ve fetal gelişimi olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (135, 136). OKP maruziyeti, preterm doğum, perinatal mortalite ile ilişkilidir ve bebeklerde solunum yolu hastalığı, enfeksiyon, nörolojik bozukluk ve gelişimsel gecikme gibi uzun vadeli olumsuz etkilere sahiptir (137).

Preterm doğum, üzerinde yapılan birçok araştırmaya rağmen yaygın halk sağlığı problemlerinden biri olmayı sürdürmektedir, ayrıca idiyopatik preterm doğumun başlangıcındaki mekanizmalar da tam olarak anlaşılammıştır (138). Preterm doğumun (erken doğum eylemi) patofizyolojisi tam olarak net değildir, ancak progesteron ve östrojen gibi üreme hormonlarının dengesi bu problemde büyük rol oynamaktadır. Östrojen, uterotonik ajanlarda artma sağlayarak miyometriyum aktivasyonunu teşvik edebilir. Bu nedenle, endokrin bozucular, özellikle de östrojenik etkilere sahip olanlar erken doğuma neden olabilirler. OKP'lerden o,p'-DDT östrojenik etkiye sahiptir ve endokrin bozucu etkisiyle erken

doğumda etkisi vardır (139). Hayvan çalışmalarında, prenatal p,p'-DDT maruziyeti, prematüre doğum ve abortus (düşük) ile ilişkilendirilmiştir (140-142).

Anneler esas olarak gıda zinciri kontaminasyonu yoluyla OKP'lere maruz kalmaktadır ve bu maruz kaldıkları pestisitler hamilelik sırasında plasenta vasıtasıyla anneden fetusa aktarılmaktadır (143). OKP'lerin plasentayı geçmesi, yenidoğanların da olumsuz sağlık etkileri ile karşılaşabileceği riskini arttırmaktadır. Bu pestisitlerin gelişmekte olan fetuslara plasenta yoluyla taşınması, bebeğin rahim içindeki büyümesini ve gelişimini de etkileyebilir (84) Bu nedenle hamileler savunmasız bir gruptur ve hamilelerin kanlarındaki OKP'lerin ölçümü fetusa yönelik riskleri tahmin etmek için kullanışlı bir yoldur (144).

Epidemiyolojik çalışmalarda, p,p'-DDT ve p,p'-DDE'ye maruz kalma ile fetal büyüme arasındaki ilişki farklı çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. 2002 yılında yapılmış bir çalışma p,p'-DDT maruziyetinin preterm doğum ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (145). Ancak pek çok çalışmada doğum ağırlığı ve preterm doğum ile OKP maruziyeti arasında ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (146, 147). Bu konuda bulunan farklı sonuçlar, maruziyet karakterizasyonu konularına bağlanmıştır. Maruz kalınan bileşiğin maruziyet zamanlaması, seviyesi ve maruz kalma kaynakları ile her insanın metabolizmasının farklı olması farklı sonuçlara neden olmaktadır.

Bazı kanıtlar, olumsuz gebelik sonuçları ile hem OKP maruziyeti (136, 148, 149), hem de gebelik sırasında maternal tiroid işlevinde bozulma arasında bağımsız bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (150, 151). İnsanlar, organoklorin kirleticilere intrauterin dönemde plasenta aracılığıyla ve doğumdan sonra laktasyon yoluyla maruz kalınır, bununla ilişkili olarak doğum ağırlığında azalmanın yanında bebeğin psikomotor ve bilişsel işlevleri de olumsuz etkilenir (152, 153). Anneden bebeğe plasenta yoluyla pestisitlerin geçişi, yapılmış olan çalışmalar ile belgelenmiştir (154, 155). Araştırmacılar, bebeklerin doğum öncesi poliklorlu bifenillere ve organoklorlu bifenillere yüksek oranda maruziyetinin, çocuklarda nörogelişimsel anormalliklerle yol açtığını keşfetmişlerdir (146, 156, 157). OKP maruziteyi ile ilişkili nörogelişimsel sorunların, intrauterin büyüme geriliği ile paralel olduğu bulunmuştur (158, 159).

Yenidoğanlar ve çocuklar ise pestisitlere maruziyette yetişkinlere göre daha fazla risk altındadır. Ayrıca bebekler, ağızlarıyla çevrelerini keşfetme eğilimleri, yere yakınlıkları ve dışarıda oynamak için harcadıkları uzun zaman nedeniyle daha fazla maruz kalma riskine sahiptir (17, 160). Gıdalar, daha büyük çocuklarda pestisit maruziyetinin önemli bir potansiyel yoludur. Çocuklar yetişkinlere kıyasla vücut ağırlığına göre daha fazla miktarda yiyecek ve su tüketmeleri nedeniyle özellikle daha fazla pestisit maruziyetine açıktırlar (160, 161). Ayrıca, çocukların tükettikleri yiyecek türleri yetişkinler tarafından tüketilenlerden farklıdır. Çocukların beslenme biçimi, yağda çözünebilir pestisitlere maruz kalma kaynakları olarak bilinen süt ürünleri ile meyve ve sebzeyle daha fazla içerir (160). Ayrıca çocukların gelişmekte olan organ sistemleri daha hassasdır ve vücutlarının böcek ilacı detoksifiye edebilme yeteneği daha azdır (160, 162).

Bütün bu olumsuz sonuçlara rağmen birçok çalışma çevrede, insan yağ dokusunda, maternal ve kord kanlarında ve anne sütlerinde bulunan çeşitli OKP ve poliklorlu bifenil düzeylerinin yasaklandıktan sonra azaldığını göstermiştir (163, 164).

#### **2.4. Örnek Hazırlama ve Ekstraksiyon**

Literatür insan serumundaki organoklorlu pestisit miktarını ölçmek için çeşitli hazırlama yöntemleri tanımlamaktadır (165-169).

Standart örnek hazırlama yöntemi üç aşamadan oluşur: denatürasyon, ekstraksiyon ve temizleme. Serum proteinlerinin denatürasyonu için organik çözücüler (metanol, propanol veya asetonitril) veya asitler (asetik asit, formik asit ve hidroklorik asit) kullanılır. Formik asit, siklodienler gibi aside duyarlı pestisitleri yok etmediğinden, denatürasyon için yaygın olarak kullanılır (166). Serum numunesi ayrıca hidroklorik asit ve 2-propanol ile denatüre edilebilir (170).

Örnek hazırlama yönteminin ikinci adımı ekstraksiyondur. Serum numuneleri sıvı sıvı ekstraksiyonu veya katı faz ekstraksiyonu kullanılarak ekstrakte edilir. Geleneksel yöntem, hekzan gibi bir organik çözücü ile sıvı sıvı ekstraksiyondur. Bununla birlikte, bu yöntem zahmetli ve zaman alıcıdır ve bu nedenle epidemiyolojik araştırmalarda, büyük ölçekli biyolojik izleme için uygun değildir. Yeterli katı fazlı ekstraksiyon kartuşu var ise katı faz ekstraksiyonu önerilir. Katı faz ekstraksiyonu

basit temizleme, otomasyon kolaylığı ve yüksek verim gibi avantajlara sahiptir. Diğer yandan, katı faz ekstraksiyon basit ve etkili bir yöntemdir ama daha maliyetlidir. Genellikle, organik klorlu pestisit çıkarımı için bir C18 katı fazlı ekstraksiyon kartuşu kullanılır, çünkü ters fazlı sorbent çoğu organik analitleri matrikste tutar. C18 veya oktadesil C18 kartuşu genellikle ters fazlı kromatografik ayırma veya yöntem geliştirme için ilk tercih edilen kolondur. Katı faz ekstraksiyon kartuşu ilave lipid temizleme adımları olmaksızın organik klorürlü pestisit ekstraksiyonu için kullanılabilir (171). Bu sorbentlerin her biri, organoklorin pestisit bileşikleri için alıkoyma ve seçicilik özelliklerine sahiptir.

Örnek hazırlığında üçüncü aşama temizlemedir. Ekstrakt, lipidler gibi istenmeyen bileşikleri gidermek için çeşitli temizleme yöntemleri kullanılarak saflaştırılır. Bu yöntemler, geleneksel cam kolonları veya nötr silika, florisil, asit silisli katı faz ekstraksiyon kartuşlarını içerir. Ek temizleme adımları için, sülfürik asit muamelesi, jel permeasyon kromatografisi ve aktif karbon muamelesi eklenebilir. Aside duyarlı olan böcek ilaçlarını analiz etmek için sülfürik asit işlemi ile temizleme aşamasından kaçınılmalıdır (172). Diğer organoklorlu pestisitler için böyle bir durum söz konusu değildir. Analizi yapılacak olan organoklorlu pestisitlerin yapıları göz önüne alınarak örnek hazırlama aşamaları modifiye edilir ve en uygun hazırlama yöntemi belirlenir.

## **2.5. Organoklorin Pestisitlerin Tayin Yöntemleri**

İnsan serumundaki organoklorlu pestisit miktarını ölçmek için çeşitli hazırlama yöntemleri tanımlandıktan sonra gaz kromatografisi ile analizi yapılacak olan organoklorlu pestisitler birbirinden ayrılırlar. Hazırlanmış serum numunesinin gaz kromatografisi ile işleminden sonra, temizlenmiş ekstraktlar bir elektron yakalama detektörü, kütle spektrometresi veya yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi gibi detektörler ile analiz edilir. Elektron yakalama dedektörü, halojenli bileşiklerin ölçülmesi için en hassas dedektörlerden biridir. Elektron yakalama detektörü ile gaz kromatografisi, düşük maliyetli ve aynı zamanda organoklorin pestisitlere karşı yüksek hassasiyetli ölçüm yapabilmeleri nedeniyle kullanılır. Bununla birlikte, bu teknikler, tam ayrıştırılmayan bileşikleri ayırt

edemez. Bu nedenle örnek hazırlama ve bileşenlerin ayrılması adımları büyük önem taşır.

Gaz kromatografisinde kullanılan kolon ayırıştırma büyük önem taşır. Bir DB-5 kapiler kolon (30 m uzunluk, 0.25 mm iç çap, 0.25 mm film kalınlığı) insan serumundaki organoklorin pestisitleri tanımlamak ve ölçmek için en yaygın olarak kullanılan kolondur. Bazı pestisitler bu kolon koşullarında tamamen ayırıştırılamayabilir. Bu durumda pestisit cinsine göre farklı kolon kullanılır. Kütle spektrometresi ile gaz kromatografisi, seçilen iyon izleme modunda çalıştırılırsa, analitlerin yanlış tanımlanmasını önlediği gibi ve ayırıştırılamama problemini de çözülmüş olur.

Bununla birlikte, genel popülasyondaki bazı organoklorin pestisitlerin mevcut serum konsantrasyonları, gaz kromatografisi elektron yakalama dedektörü ya da gaz kromatografisi kütle spektrometresi ile sayısal değer vermek için çok düşük olabilir. Bu durumda da kütle spektrometresinin, izotop seyreltmesiyle kantitasyon yapılmasını sağlanabilir. Gaz kromatografisi - izotop seyreltme yöntemi ile yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrik analiz, belirtilen diğer yöntemlerden daha iyi tanımlama ve kantitasyon sağlar. Her analit, kütle farkları ile ayırt edilir ve her numunedeki her analit için yüksek geri kazanım sağlanmış olur. Gaz kromatografi kütle spektrometresinin seçilmiş iyon modunda (SIM) çalıştırılması duyarlılığın artmasını sağlar (26).

## 2.6. Kromatografi

Kromatografi teknik olarak, bir karışımda bulunan maddelerin, biri sabit diğeri hareketli faz olmak üzere birbirleriyle karışmayan iki fazlı bir sistemde ayrılması ve saflaştırılması yöntemidir.

Rus botanikçi M.S. Tswett, yirminci yüzyılın başında kromatografi keşfi ile ilgili ilk anılan isimdir. Klorofil ve ksantofiller gibi çeşitli pigmentleri içeren bir çözeltiyi, toz halinde kalsiyum karbonatla doldurulmuş bir cam kolondan geçirerek birbirinden ayırmayı başarmıştır. Ayrılan maddeler kolonda renkli bölgeler halinde gruplar oluşturmuştur. Bu nedenle bu ayırma yöntemine, renkli fotoğraf anlamına gelen kromatografi adı verilmiştir. Bununla birlikte, 1930'lu yılların başlarında yeniden keşfedilene kadar kromatografi, bir laboratuvar yöntemi haline gelmemiştir.

Kromatografi uygulamaları ve yeni yöntemler geliştirilmesi son 70 yılda büyük aşamalar göstermiştir. A.J.P. Martin ve R.L.M. kromatografi alanındaki çalışmaları ile 1952 yılında Nobel ödülünü kazanmışlardır. Laboratuvarlarda ayırma yöntemlerinde 1940'lı yıllarda kromatografi hızlı bir yükselme göstermekle birlikte ancak 1950'li yıllarda gaz-sıvı kromatografisinin gelişimi ile günümüzdeki modern kromatografinin temeli atılmıştır (173).

## 2.7. Spektrometre

1886'da Eugen Goldstein, katot ışınlarının elektronların ters yönünde hareket eden tek ışın olmadığını, anot ışınlarının da aynı şeyi yaptığını keşfetmiştir. Goldstein, bu pozitif yüklü anot ışınlarını "Kanalstrahlen" olarak adlandırmış, bu terim İngilizceye "kanal ışınları" olarak çevrilmiştir. Wilhelm Wien, 1898 yılına gelindiğinde kanal ışınlarının güçlü elektrik ve manyetik alanlar tarafından saptırılabilceğini göstermiştir. Wien, iyon sapması için üst üste binmiş paralel elektrik ve manyetik alan kullanmış, farklı yük-kütle oranları ( $Q / m$ ) olan parçacıkların farklı parabolik eğrileri izlediğini bulmuştur. Ayrıca Wien, yük-kütle oranının tüp içindeki gazın niteliğine bağlı olduğunu da keşfetmiştir. Bir fizikçi olan Joseph John Thomson, Wien'in deney sonuçlarına ilgi duyarak 1995 yılında Goldstein'in "Kanalstrahlen" çalışması üzerine kendi çalışmalarına başlamış ve kütle spektrografının yaratılması için Wien'in çalışmalarını geliştirmiştir (174).

Spektrografi, günümüzde uluslararası bilimsel kelimelerin bir parçası haline gelmiştir. Kütle spektrometresi sıklıkla kütle spekt olarak veya basitçe MS olarak kısaltılır. Günümüze kadar da gelişimini sürdürmüştür. Arthur Jeffrey Dempster ve Francis William Aston tarafından sırasıyla 1918 ve 1919'da modern kütle spektrometresi teknikleri geliştirilmiştir. Calutron olarak bilinen sektör kütle spektrometreleri, Manhattan Projesi sırasında Ernest Orlando Lawrence tarafından geliştirilen uranyum izotoplarının ayrılması için kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında kurulan Oak Ridge, Tennessee Y-12 tesisinde kalitron kütle spektrometreleri, uranyum zenginleştirilmesi için kullanılmıştır. Spektrometre üzerine yapılan çalışmalar birçok bilim adamına nobel ödülü kazandırmıştır. 1989 yılında Fizik Nobel Ödülünü, iyon tuzak tekniğini 1950'lerde ve 1960'larda geliştiren Hans Dehmelt ve Wolfgang Paul paylaşmıştır. Kimya Nobel Ödülü, 2002'de

çözeltideki biyolojik makromoleküllerinin üç boyutlu yapılarının belirlenmesi için nükleer manyetik rezonans spektroskopisini geliştirdiği için Kurt Wüthrich ve biyolojik makromoleküllerin kütle spektrometrik analizi için soft desorpsiyon iyonizasyon metotlarını geliştirdikleri için John Bennett Fenn ve Koichi Tanaka'ya verilmiştir.

Kütle spektrumu, örnekteki bileşiklerin kolaylıkla hareket edebilen iyonlara (çoğunlukla pozitif) dönüştürülmesi ve bu iyonların kütle/yük oranına göre sıralanmasıyla elde edilir. İyonizasyon işlemi, çoğunlukla kütle dağılımı ana maddeye göre özel olan, bir pozitif tanecikler serisi meydana gelir. Kütle spektrometresi de bu gerçek üzerine kurulmuştur. Bir kütle spektrumu kimyasal yapı hakkında önemli bilgiler verir. Spektral veriler, bazı bakımlardan, infrared ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektralarından daha kolay tanımlanır; çünkü bu bilgiler, bir örneğin, yapısal bileşiminin moleküler kütlesi cinsinden ifade edilir. Ayrıca verilerden analitin molekül ağırlığı da doğru olarak saptanabilir. Kütle spektrası kompleks karışımların kantitatif analizlerinde de kullanılır. Bu yöntemde, değişik kütlelerdeki iyon akımlarının konsantrasyonla olan ilişkisinden yararlanılır (175).

Kütle spektrometresi eşsiz hassasiyeti, düşük algılama limitleri, yüksek hızı ve analiz çeşitlilik özellikleri nedeniyle analitik yöntemler arasında önemli bir konumdadır. Analitik kimyada en yeni spektrometri uygulamaları çoğunlukla proteom, metabolom, ilaç keşfi ve metabolizması gibi yüksek biyokimyasal problemlere yöneliktir. Diğer rutin analitik uygulamaları ise kirlilik kontrolünde, gıda kontrolünde, adli bilimlerde veya proses izlemede uygulanmaktadır. Sayabileceğimiz diğer uygulamalar arasında atom fiziği, reaksiyon fiziği, reaksiyon kinetiği, jeokronoloji, inorganik kimyasal analiz, iyon molekül reaksiyonları, termodinamik parametrelerin belirlenmesi yer alır (175). Kütle spektrometresi, 1995 ile 2005 yılları arasında son derece hızlı bir şekilde ilerlemiştir. Bu ilerleme, tamamen yeni enstrümanların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Yeni atmosferik basınç kaynakları geliştirilmiş (176, 177), mevcut analizörler tamamlanmış ve yeni analizör kombinasyonları ile yeni melez araçlar geliştirilmiştir. Bunun yanında proteomik (178, 179), metabolomik (180) ihtiyaçlarını karşılamak için yeni yüksek kütle spektrometresi de geliştirilmiştir.



## 2.8. Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi (GC-MS)

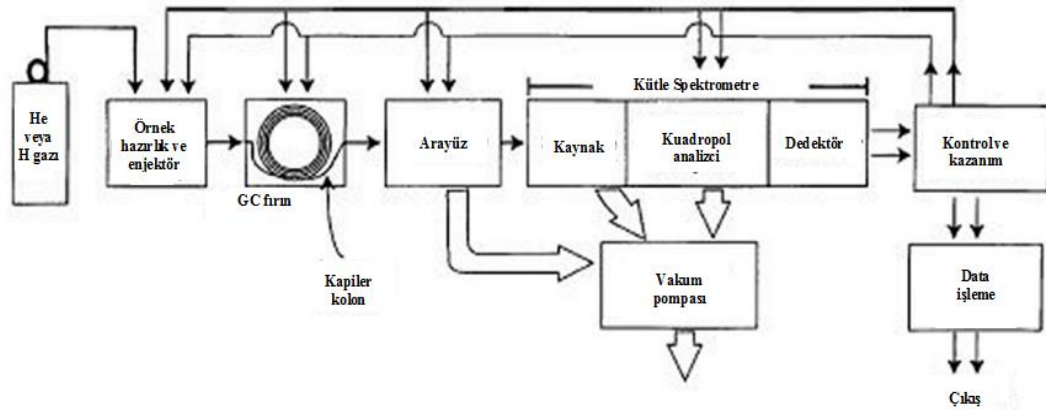
Gaz kromatografisi (GC); popüler, makul fiyatlı ve kullanımı kolay analitik bir araçtır. Analiz edilecek olan karışımlar, inert bir gaz akımı içine enjekte edilir ve katı destek ile materyali ile paketlenmiş bir kolon içine sürüklenir. Gaz akımındaki bileşenler ile kolon içerisindeki materyal arasındaki soğurma etkileşimi, karışım bileşenlerinin diferansiyel ayrılmasına yol açar ve daha sonra bunlar bir dedektör akış hücresi boyunca sürüklenir. Gaz kromatografisi, uçucu bileşikler gibi birtakım zorluklardan etkilenir, fakat en büyük problemi, ayrılan bileşenlerin kesin olarak tanımlanamamasıdır. Çoğu gaz kromatografisi dedektörü için tanımlama, yalnızca kolondaki alıkonma zamanına dayanır.

Kütle spektrometresi (MS), enjekte edilen materyali alır, onu yüksek bir vakumda iyonlaştırır, bu iyonları ve parçalanma ürünlerini manyetik bir kütle analizörüyle iter ve odaklamaya başlar, daha sonra bir dedektör ile seçilen her bir iyon miktarını toplar ve ölçer. Bir kütle spektrometresi, tek bir bileşiğin yapısını açıkça tanımlamak için mükemmel bir araçtır ancak bir karışım ile sunulduğunda daha az kullanışlıdır.

Bu iki bileşenin tek bir GC-MS sisteminde birleştirilmesi, karışımları kendi bileşenlerine ayıran, her bir bileşiğin miktarları ve kimyasal yapısı hakkında nicel ve nitel bilgi sağlayan bir sistem oluşturur. Yine de bu birleşim her iki bileşenin zayıf yönlerine sahiptir. Anlamlı veriler elde edebilmek için önce kütle spektrometresi ayarlanmalı ve kalibre edilmelidir. Elde edilen verilerin süresi, yoğunluğu ve spektral bileşenleri vardır ve bu bileşenleri işlemek ve tanımlamak için bir depolama sistemi olan bir bilgisayar gereklidir. Sistemin en büyük dezavantajı diğer diğer analitik sistemlere kıyasla büyük ve pahalı olmasıdır. Ancak GC-MS sistemi, her laboratuarda, organik veya biyokimyasal analiz için en fazla kullanılan cihaz olduğu için yüksek fiyatı makuldür. Ancak sistemin bir diğer gereksinimi cihazı kullanabilecek bir uzman gerektirmesidir. Bir bileşiğin molekül ağırlığı ve parçalanma spektrumundan moleküler yapısının saptanması, çok eğitilmiş bir uzmanın yapabileceği bir işidir.

Farklı GC-MS modelleri vardır, ancak hepsi ortak bileşen türlerinden oluşur. GC-MS sistemini oluşturan bileşenler Şekil 2.5.'te gösterilmiştir. Numune bir enjektör ile kromatograma gönderilir. Bu aşama, bileşenleri saflaştırma ve hazırlama

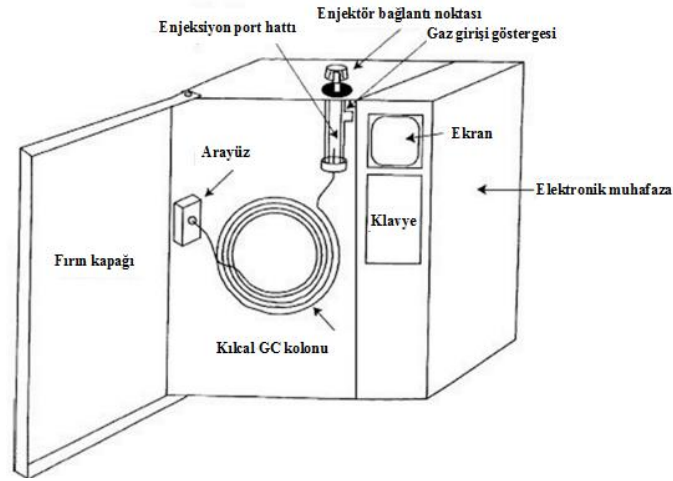
adımlarını içerebilir ya da sadece ürün gönderme yapılır. Gaz kromatografisinde taşıyıcı gaz kaynağı ve kontrol subabı bulunur. Sıcaklık kontrolü yapılabilen fırın ve mikroişlemci programcının yanında, enjektörü kolona bağlayan tüp bulunur ki bu tüp kütle spektrometresi arayüzüne bağlanır. Ayrıca sistemde destek materyali ile paketlenmiş ve ayırmanın gerçekleştiği sabit bir faz ile kaplanmış bir kolon bulunur. Ayrılmış bileşiklerin kütle spektrometresinin iyonizasyon kaynağına aktarıldığı bir arabirim modülü de sistemin parçasıdır. Kütle spektrometresi sisteminde ayrıca iyonizasyon kaynağı, odaklama lensi, kütle özümleyicisi, iyon dedektörü ve çok kademeli pompalama sistemi bulunmaktadır. Son olarak, lens ve dedektör kontrolü sağlamak ve veri işlemek için, GC ve enjektör ile arayüz oluşturmak için bir veri/kontrol sistemi bulunur.



**Şekil 2.5.** GC-MS Sistemi (181).

Enjektör, bir numunenin kademeli kılcal şırınga kullanılarak enjekte edildiği gaz kromatografisinin üzerinde bir enjeksiyon portu içerisinde olabilir. Bazı durumlarda, bu enjeksiyon portu, fırın sıcaklık derecelendirmesi programını başlatan ve veri edinmeye başlamasını sağlamak için veri/kontrol sistemine bir sinyal gönderebilecek şekilde donatılmıştır. Daha karmaşık veya rutin analizler için enjeksiyon, enjektör yıkamaya ve barkod tanımlamasına izin veren bir otomatik örnekleyiciden yapılabilir. Ön enjeksiyon işlemesine ihtiyaç duyan ham numuneler için, split/splitless enjektörler ve kartuş arıtma sistemleri bulunmaktadır. Bütün bu sistemler, analitik örneğin gaz kromatografi kolonuna verilmesinden önce numune ekstraksiyonunu ve saflaştırılmasını sağlar.

Gaz kromatografisi Şekil 2.6’te görüldüğü gibi, temelde GC sütununu sabit tutmak ve ısıtmak için tasarlanmış bir sıcaklık kontrollü fırındır. Taşıyıcı gaz, genellikle azot, helyum veya hidrojenidir. Bu taşıyıcı gaz, enjekte edilen numuneyi, ayırmanın meydana geldiği kolona ve sonra da kütle spektrometresi arayüzüne sürüklemek için kullanılır (181).

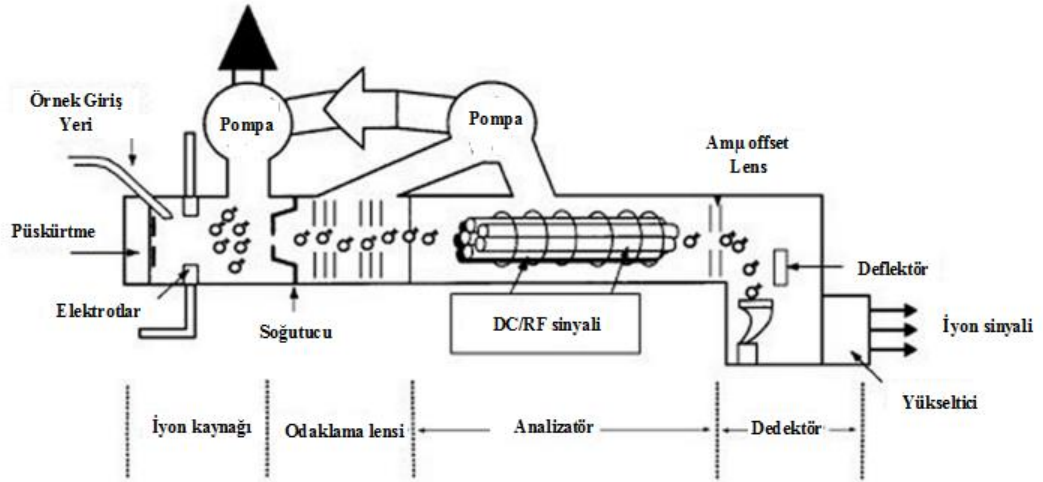


**Şekil 2.6.** Gaz Kromatografisi (181).

Şekil 2.6.’da görülen arayüz, yalnızca basınçlı gaz kromatografi çıktısını, kütle spektrometresine ileten bir aktarma hattı olarak kullanılabilir ya da taşıyıcı gazın büyük bir kısmını ortadan kaldırarak bir örneği deriştirici olarak işlev görebilir. Bu da taşıyıcı gazın daha uyumlu bir gaz ile yer değiştirmesine olanak tanır.

GC-MS cihazında dedektör olarak kullanılan kütle spektrometresi ise şekil 2.7.’te gösterilmiştir. Kütle spektrometresi, atomların ve moleküllerin kütlelerini ve konsantrasyonlarını ölçebilen bir araçtır, bunu yaparken hareketli yüklü bir parçacık üzerindeki temel manyetik kuvveti kullanır ve üç temel bölümden oluşur;

- 1) İyonizasyon odacığı
- 2) Analizör
- 3) İyon dedektörü.



Şekil 2.7. Kuadropol kütle spektrometresi (181).

Örnek giriş yerine püskürtülen numune, iyonize edilmiş molekülleri üretmek için elektronlar veya yüklü moleküller ile bombardımana tutulur. Bunlar, elektrikle odaklanır ve daha sonra kuadropol çubuklarında seçilen yüksek vakum analiz cihazına sürüklenir. Kuadropol çubukların kutupları ile şarj edilen doğru akım (dc) sinyali, iyonların hizalanacağı bir manyetik alan oluşturur. Özgün kütleler, bu alandan bir radyo frekansı (RF) sinyaliyle süpürülerek seçilir. Farklı dc / RF frekanslarına erişildiğinde, farklı kütle / yük oranı ( $m / Q$ ) iyonları analiz cihazından kaçabilir ve iyon dedektörüne erişebilir. Yüksekten alçağa doğru uygun  $m / z$  iyonları salınarak bir kütle spektrumu üretilir.

İyonlar, dedektöre girdiğinde sinyalin çoğaltılacağı bir kaskad plakasına saptırılır ve daha sonra zaman karşısında  $m / Q$ 'ya karşı bir iyon akımı olarak veri sistemine gönderilir. Toplanan ham sinyal, zamana karşı toplam iyon kromatogramı (TIC: *Total-ion chromatogram*) olarak çizilebilir veya zamana karşı tek iyonlu kromatogram (SIC: *Single-ion chromatogram*) olarak çizilebilir (181).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Tayin İçin kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

##### 3.1.1. Kullanılan Cihazlar

- GC (Agilent Technologies 7890B)
- Enjektör (Agilent Standart Gold Syringe 10 µl)
- MS (Agilent Technologies 5977A MSD)
- GC-MS Kolon (Hp-5ms Ultra Inert 30m, 0.25mm)
- Çeker Ocak (Protech Protek Lab Group Phf-120)
- Otomatik Pipetler (Isolab 1-5 mL, Isolab 100-1000 µl; Isolab 10-100 µl)
- Pipet Uçları (Isolab)
- Ultra Saf Su Cihazı (MES Mp MINIpure)
- Elektronik Hassas Terazî (OHAUS PA214 Pioneer Analytical Balance)
- Derin Dondurucu (-35°C) (Sanyo Biomedical Freezer)
- Buz Dolabı (+4°C) (Arçelik 3021 EC)
- Santrifüj Aleti (Sigma 2-6E)
- Vorteks Karıştırıcı (VWR International)
- Azot Uçurma Sistemi (Teknosem Test Ve Analiz Cihazları TBT- 24-2)
- Katı Faz Ekstraksiyon Kartuşu (Sep-Pak Waters Wat051900 Silica Cartridges )
- Cam Malzemeler (Interlab)

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 4,4 Diklorobenzofenon (Sigma-Aldrich)
- Hekzaklorobenzen (Sigma-Aldrich)
- 1,1,1-Trikloro-2,2-Bis(4-Klorofenil)Etan (Sigma-Aldrich)
- 1,1,1-trikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4-diklorofenil)etan (Sigma-Aldrich)
- 1,1-Dikloro-2,2-Bis(4-Klorofenil)Eten (Sigma-Aldrich)
- Dietil Eter (Sigma-Aldrich)
- Metanol (Sigma-Aldrich)

- Sulfirik Asit (Sigma-Aldrich)
- 2-Propanol (Sigma-Aldrich)
- N-Hekzan (Merck)

### 3.2. Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Adli Toksikoloji Doğrulama Laboratuvarında bulunan cihazlar ile yapılan çalışmada heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE ve internal standart olarak kullanılan p,p'-diklorobenzofenon için Moreno Frias M ve ark. (182), Rivas A ve ark. (183), Carreño J ve ark. (184), Doucet J ve ark. (185) gibi birçok makaleden alınan yöntemler birebir ve değiştirilerek GC-MS cihazına uygulandı. Bu metotlarda internal standart görülemedi ve bakacağımız maddelerden izomer olan p,p'-DDT, o,p'-DDT'nin pikleri ayrı olarak elde edilemedi. GC-MS cihazında kullanılan kolonun firmasından alınan pestisit metodu ve standart maddelerin analiz sertifikalarında bulunan analiz metotları da uygulandı. Bu metotlar ise sadece standart gösterirken diğer maddelerin pikleri elde edilemedi. Tüm bu metotlardan yararlanarak laboratuvarımız şartlarına uygun yeni bir metot geliştirildi.

Analiz yönteminin en önemli basamağı olan ekstraksiyon basamakları Mariscal-Arcas ve ark. (186)'nın çalışmasından alınmıştır.

Ekstraksiyon aşamaları ve geliştirilen yöntem anne ve kordon kanlarındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE tayininde kullanılmıştır.

#### 3.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması

##### Stok Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Deneyssel olarak gaz kromatografisi kütle spektroskopisinde tayini yapılacak olan heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT ana stok çözelti konsantrasyonları her biri 100 µg/mL olacak şekilde hekzan içerisinde hazırlandı. Ana stok standart çözeltilerinden, hekzan ile seyreltilerek derişimleri 50 ng/mL, 100 ng/mL, 500 ng/mL, 1000 ng/mL, 5000 ng/mL, 10000 ng/mL, ve 25000 ng/mL heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE karışımını içeren ara stok standart çözeltileri hazırlandı. Bu ara stok standart çözeltilerden tekrar hekzan ile seyreltilerek

500 ng/mL, 250 ng/mL, 100 ng/mL, 50 ng/mL, 10 ng/mL, 5 ng/mL, 1 ng/mL derişimlerde çözeltiler hazırlandı.

Tüm heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE ana stok ve ara stok çözeltileri cam şişelerde ve +4°C'de muhafaza edildi ve 6 ayda bir tüm çözeltiler yenilenerek stok kimyasaldan tekrar hazırlandı. Bu standart çözeltiler metot oluşturma, kalibrasyon grafiği çizimi, yöntem geçerliliği ve verimlilik testleri için kullanıldı.

### **İnternal Standart Stok Çözeltilisinin Hazırlanması**

Deneyssel olarak gaz kromatografisi kütle spektroskopisinde tayini yapılacak olan heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için internal standart olarak Mariscal-Arcas ve ark. (186)'nın yönteminde kullanılan p,p'-diklorobenzofenon seçildi ve 100 µg/mL ana stok standart çözeltisi heksan içerisinde hazırlandı. Bu ana stok heksan ile seyreltilerek 500ng/mL ara stok çözeltisi hazırlandı. Bu internal standart için hazırlanan çözeltiler 3 ayda bir yenilerek stok kimyasaldan tekrar hazırlandı.

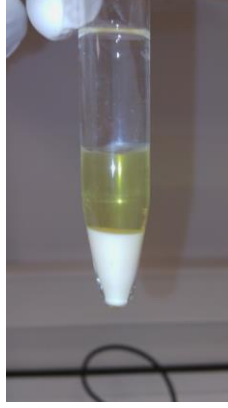
### **3.2.2. Örneklem Grubunun Seçimi ve Numunenin Analize Hazırlanması**

Anne ve kordon kanları Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesinden sağlandı. 19 anne ve 19 kordon kanı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden alınırken geri kalanı Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesinden alındı. Kanlar 2015 Eylül – 2016 Aralık dönminde hastanede doğum yapan kronik rahatsızlığı olmayan hastalardan toplandı. Bu kan örneklerinin alınabilmesi için, GO 15/27–06 karar numaralı ve 01.04.2015 tarihli, Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alındı. Adı geçen etik kurul belgesi Ek1'de verilmiştir. Alınan anne ve kordon kanları alındığı gün santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve toplanan serumlar -35°C'de analizleri yapılana kadar saklandı.

### **Sıvı Faz Ekstraksiyon**

Anne veya kordon kanından ayrılarak -35°C'de analizine kadar saklanmış olan 2 mL serum çözüldü. Serum proteinlerinin denatürasyonu için 2 mL metanol eklenerek 5 dakika vortekste karıştırıldı.

Bu çözelti 5 mL etil eter/hekzan (1:1, v/v) ile 15 dakika 3000 rpm’de santrifüj edildi ve organik faz başka bir cam tüpe aktarıldı. Bu işlem iki kere daha tekrarlandı (Şekil 3.1.). Böylece organoklorlu pestisitlerin, sıvı faz ekstraksiyonu ile organik faz içerisine alınması sağlandı.



**Şekil 3.1.** 5 mL etil eter/hekzan (1:1, v/v) ile 15 dakika 3000 rpm’de santrifüjden edilen çözelti.

Toplanan organik fazlar Şekil 3.2.’de gösterilen azot uçurma sistemine yerleştirilerek buharlaştırıldı. Cam tüpte kalan kalıntı 0,5 mL derişik sülfürik asit ile 10 dakika 3000 rpm’de santrifüj edildi. Tekrar 1 mL hekzan ile sıvı faz ekstraksiyonu yapılarak organik faz ayrıldı. Bu işlem iki kere daha tekrarlandı. Toplanan organik fazlar azot uçurma sistemine yerleştirilerek buharlaştırıldı. Cam tüpün içerisindeki kalıntı 1 mL hekzanda çözüldü. Bu aşamadan sonra örneğe katı faz ekstraksiyonu uygulandı.



**Şekil 3.2.** Toplanan organik fazların azot uçurma sistemine yerleştirilerek buharlaştırılma düzeneği.



### **Katı Faz Ekstraksiyon**

Ekstraksiyon kartuşu 2 mL hekzan ile yıkanarak hazırlandıktan sonra örnek kartuşa uygulandı. Bu işlemin ardından sırasıyla 6 mL hekzan ve 6 mL hekzan/metanol/izopropanol (45:40:15; v/v/v) uygulanarak ekstraksiyon kartuşundan çıkan organik faz cam tüpte toplandı. Toplanan organik faz azot uçurma sistemine yerleştirilerek buharlaştırıldı. Kalıntı internal standart olan p,p'-diklorobenzofenon eklenerek 1 mL hekzanda çözüldü (Şekil 3.3.).



**Şekil 3.3.** Katı faz ekstraksiyon kartuşu

### **3.2.3. Analiz Şartları**

Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT analizi için GC-MS cihazında daha düşük algılama düzeyi ve gelişmiş sinyal / gürültü oranına sahip olduğu için Agilent HP-5MS ultra inert kolon kullanıldı. Sistemi kontrol eden bilgisayar, deneysel koşullar altında hedef analitler için özel olarak oluşturulmuş bir kitaplık içeriyordu. Çalışma koşulları; enjektör sıcaklığı 250°C; başlangıç kolon sıcaklığı 50°C (3 dakika bekleme), 30°C/dakika artış ile 150°C (5 dakika bekleme), 10°C/dakika artış ile 300°C (2 dakika bekleme) olacak şekilde planlandı. Taşıyıcı gaz olarak helyum (saflık% 99.99) kullanıldı ve akış hızı 1 mL/dakika olarak ayarlandı.

### 3.2.4. Yöntem Geçerlilik Testleri

#### Doğrusallık

Doğrusallığı kontrol etmek için yapılabilecek en basit işlem regresyon doğrusu ile kalibrasyon verilerinin görsel olarak kontrol edilmesidir. X ve Y arasındaki doğrusallığın iyi olması için  $r^2$  değerinin 1'e yakın olması beklenir.

Ölçüm aralığı yöntemin uygulama aralığının belirlenmesi için yapılır. Metot geçerli kılma çalışmalarında analitin konsantrasyonları bu aralık dikkate alınarak planlanır. Standart eğri, metoda ve ürüne bağlı belirli sayıda ölçüm noktası ile belirlenir. Her bir ölçüm noktasında en az iki ölçüm yapılır. Ayrıca örnek çözeltilerin derişimlerinin, sinyal alanının derişimle doğrusal olarak değiştiği aralıkta olmasına dikkat edilir. Derişimler bu aralığın dışında ise seyreltme veya deriştirme yolu ile bu aralığa çekilir.

Doğrusallık deneyleri için artan derişimlerde standart p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, heksaklorobenzen içeren çözeltiler oluşturuldu. Heksaklorobenzen için konsantrasyonları 1ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 250 ng/mL ve 500 ng/mL olan 7 farklı seri kalibrasyon grafiği çiziminde kullanıldı. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için kalibrasyon grafiği çiziminde ise 1ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL ve 250 ng/mL olacak şekilde 6 farklı seri kullanıldı. Her bir ölçüm noktasında iki ölçüm yapıldı. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi ile yapılan tayinlerde bu konsantrasyonlar arasında doğrusallık arandı ve kalibrasyon grafikleri çizildi.

#### Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, "r" harfi ile ifade edilmekte olup, tekrarlanabilirlik koşulları altında elde edilen kesinliktir. Tekrarlanabilirlik koşulları aynı metot ile eşdeğer örneklerde aynı laboratuvarında, aynı ekipman ve aynı analist tarafından kısa zaman aralığında elde edilen bağımsız benzer test sonuçları elde edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Yöntem tekrarlanabilirlik çalışmaları, belirlenen tayin şartlarında, bu yöntem ile birbirine yakın sonuçlar alınıp alınmayacağını belirlemek amacıyla gerçekleştirildi. Bu yöntemin tekrarlanabilirlik çalışmaları heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için hem düşük konstrasyonda (5 ng/mL) hem de yüksek

konsantrasyonda (250 ng/mL) yapıldı. Elde edilen sonuçlar, yöntemin tekrarlanabilirliğinde ne kadar sapma olduğunu değerlendirmede kullanıldı.

### **Verim (Geri Kazanım)**

Normal bir kan serum içerisinde heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT bulunacağından geri kazanım verimi için öncelikle serum havuzundan alınan örneğin heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE düzeyine bakıldı. Ardından bu serum havuzundan alınan serumlara düşük, orta ve yüksek konsantrasyonlarda 10 ng/mL, 100ng/mL ve 200ng/mL olacak şekilde heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE ilavesi yapıldı. Üç konsantrasyondaki bu örneklerde heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için ayrı ayrı verim hesaplandı.

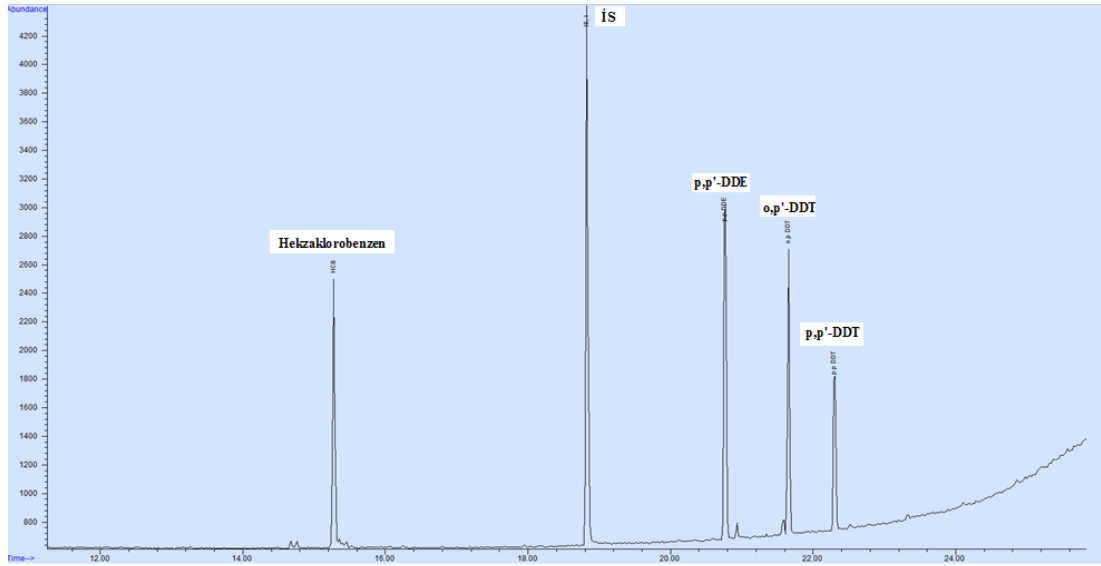
### **3.2.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı uygunluk testlerine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Bağımlı iki grup arasındaki farklılık Wilcoxon testi ile incelendi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırması ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenlerde ortalama, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, p,p'-DDT ve o,p'-DDT'nin GC-MS ile Analizi

Analiz esnasında internal standart olarak kullanılan 4,4'-diklorobenzofenon hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'ye ait kromatogram Şekil 4.1.'de verilmiştir. Tüm çalışma boyunca GC-MS cihazı oda sıcaklığında çalıştırıldı.



**Şekil 4.1.** 20 ng/mL hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT ve 50 ng/mL internal standarta ait kromatogram.

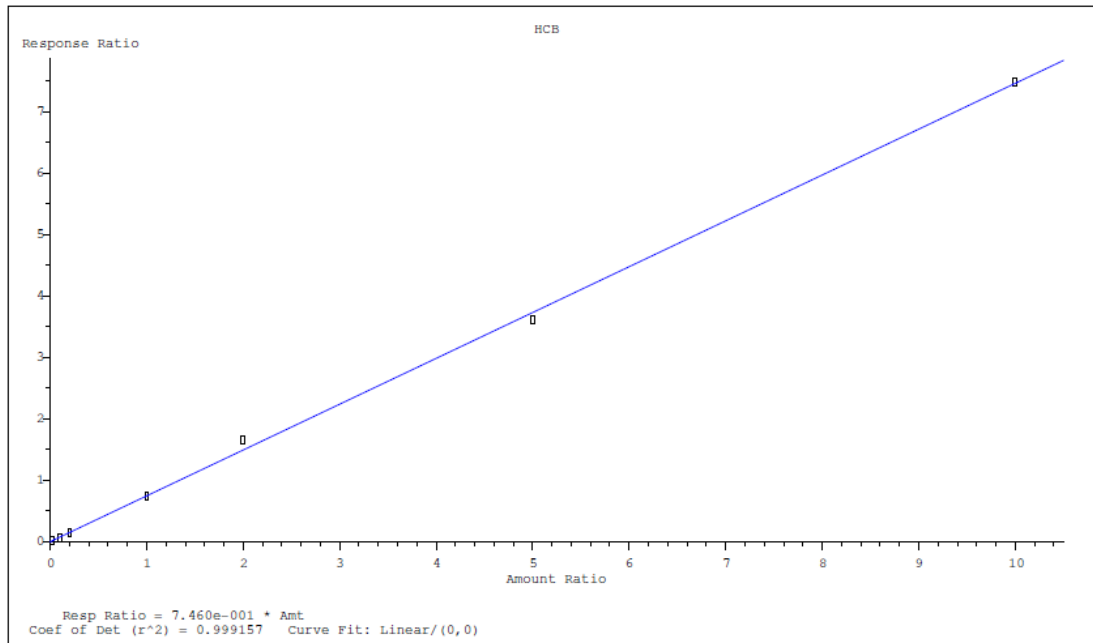
Yukarıdaki kromatogramda internal standart olarak kullanılan 4,4 diklorobenzofenona ait olan pik 18,82 dakikada elde edilmiştir. Kromatogram sonuçlarına göre bulunan alıkonma süreleri de Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Analiz edilen maddelerin alıkonma süreleri.

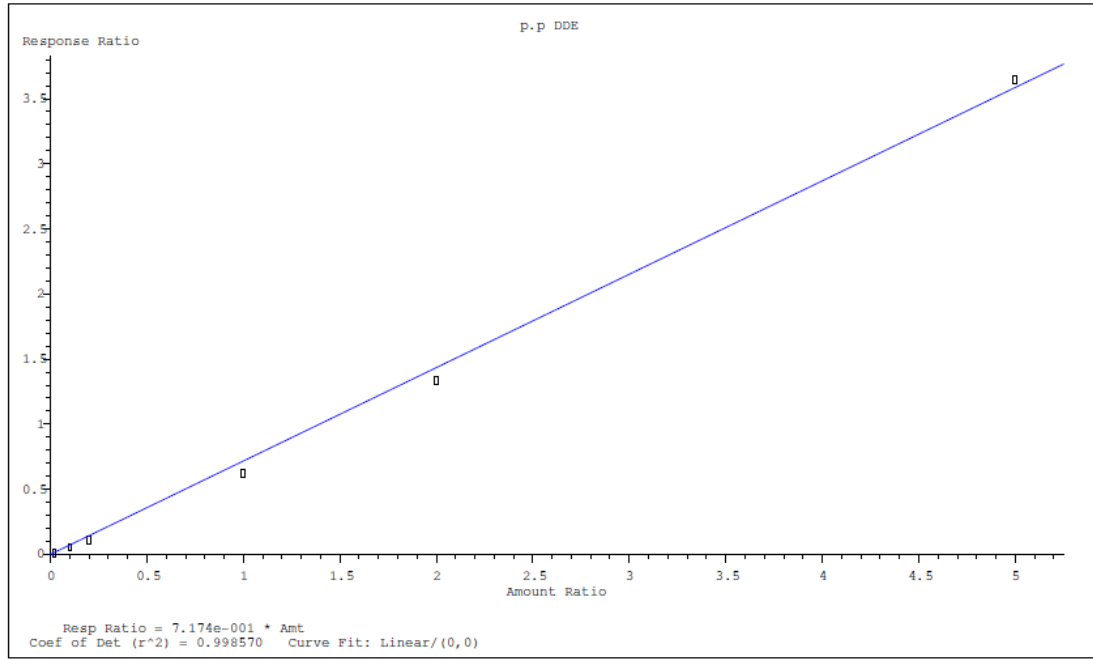
Madde	Alıkonma Süresi (dk)
Hekzaklorobenzen	15,27
İnternal Standart	18,82
p,p'-DDE	20,77
o,p'-DDT	21,66
p,p'-DDT	22,29

#### 4.1.1. Doğrusallık Bulguları

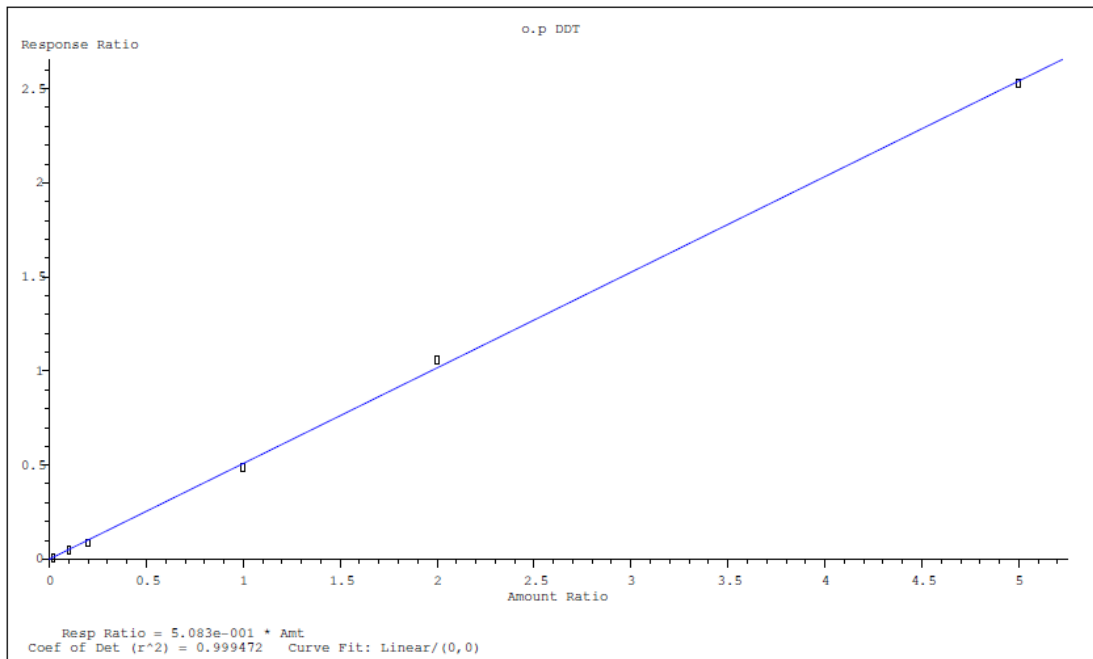
Kalibrasyon grafiğinin çizilebilmesi için hazırlanan standart çözeltilerden yararlanıldı. Hekzaklorobenzen için konsantrasyonları 1 ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 250 ng/mL ve 500 ng/mL olan 7 farklı seri, kalibrasyon grafiği çiziminde kullanıldı. p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için ise 1 ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL ve 250 ng/mL olacak şekilde 6 farklı standart seri, kalibrasyon grafiği çiziminde kullanıldı. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi ile yapılan tayinlerde elde edilmiş olan kalibrasyon grafikleri Şekil 4.2.; Şekil 4.3.; Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.'te verilmiştir.



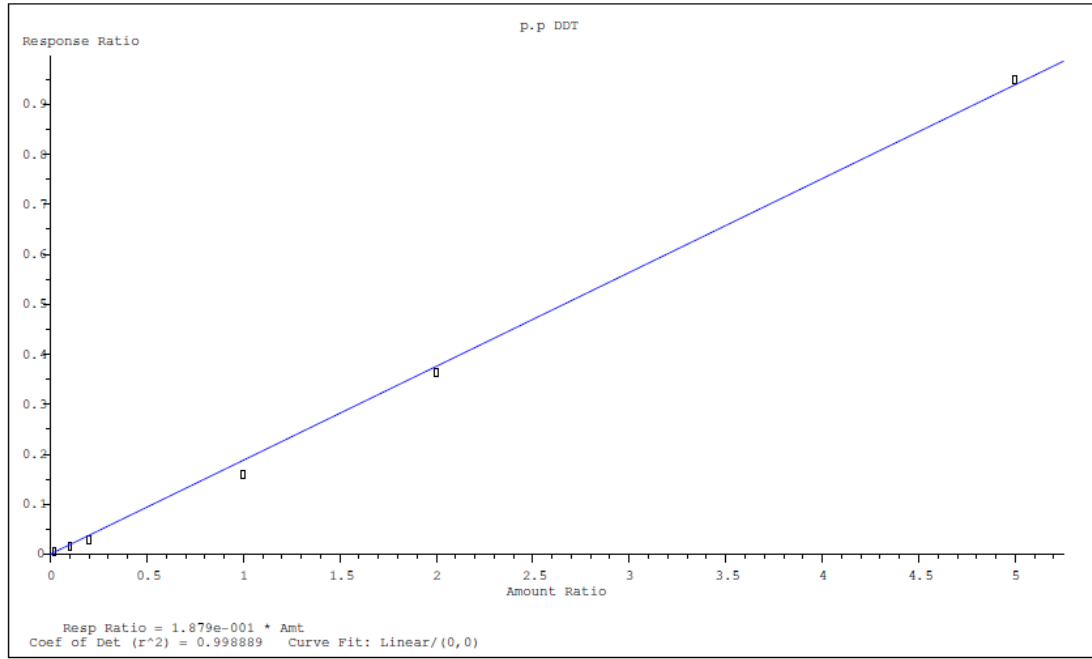
Şekil 4.2. Hekzaklorobenzen için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemleri ve  $r^2$  değeri (0,999157).



**Şekil 4.3.** p,p'DDE için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve  $r^2$  değeri (0,998570).



**Şekil 4.4.** o,p'-DDT için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve  $r^2$  değeri (0999472).



**Şekil 4.5.** p,p'-DDT için kalibrasyon grafiği, doğrusallık denklemi ve r<sup>2</sup> değeri (0,998989).

Çalışılan aralıklarda, heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT derişimi ile alınan sinyaller doğrusaldır. Heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT için kalibrasyon grafiklerinde r<sup>2</sup> değerleri 1'e yakındır ve sırasıyla 0,9992; 0,9986; 0,9995 ve 0,9989 olarak bulunmuştur.

Anne ve kordon kanlarındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları bu kalibrasyon grafikleri kullanılarak saptandı. Anne ve kordon kanlarındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları, kalibrasyon grafiğindeki sinyal alanının derişimle doğrusal olarak değıştiği aralıktadır.

#### 4.1.2. Tekrarlanabilirlik Bulguları

Alıkonma süreleri tayin edilen heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT'nin GC-MS cihazında gürültüyü aşabilen kalitatif konsantrasyon değeri olan tespit limiti (LOD: *Limit of dedection*) ve kantitatif konsantrasyon değeri olan ölçüm limiti (LOQ: *Limit of quantification*) Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin LOD ve LOQ değerleri

Madde	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)
Hekzaklorobenzen	0,39	1,28
p,p'-DDE	0,26	0,86
o,p'-DDT	1,08	3,60
p,p'-DDT	1,12	3,74

Yöntemin kesinliği, herhangi bir değerin tekrarlanabilme kabiliyetinin veya bireysel test sonuçlarının birbirine yakınlığının bir derecesidir. Geliştirilmiş yeni yöntemin tekrarlanabilirlik çalışmaları hekzaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için hem düşük (5 ng/mL) hem de yüksek (250 ng/mL) konsantrasyonda yapılmıştır. Bu tekrarlanabilirlik çalışmaları ile aynı kişi tarafından aynı şartlarda bu yeni yöntem ile hekzaklorobenzen p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE tayini yapıldığında birbirine ne kadar yakın sonuçlar alındığı ve ne kadar hata payı olduğu saptandı. Bu tekrarlanabilirlik testleri sonucu bulunan ortalama, standart sapma (SP) ve yüzde bağıl standart sapma değerleri (RSD%) Tablo 4.3.'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT tayinlerinde tekrarlanabilirlik ölçümlerinde; ortalama, standart sapma ve yüzde bağıl standart sapma değerleri.

Madde	Konsantrasyon	Gözlenen Konsantrasyon (Ortalama $\pm$ SD)	Yüzde Bağıl Standart Sapma (%RSD)
Hekzaklorobenzen	5 ng/mL	4,85 $\pm$ 0,13	2,65
	250 ng/mL	241,24 $\pm$ 5,87	2,43
p,p'-DDE	5 ng/mL	4,04 $\pm$ 0,09	2,13
	250 ng/mL	248 $\pm$ 6,43	2,58
o,p'-DDT	5 ng/mL	3,94 $\pm$ 0,36	9,13
	250 ng/mL	220,9 $\pm$ 4,00	1,81
p,p'-DDT	5 ng/mL	4,24 $\pm$ 0,37	8,83
	250 ng/mL	214,32 $\pm$ 3,75	1,75

#### 4.1.3. Verim (Geri Kazanım) Bulguları

Verim çalışması, kan serum havuzundan alınan eşit miktardaki serum örneğine düşük (10 ng/mL), orta (100 ng/mL) ve yüksek (200 ng/mL)

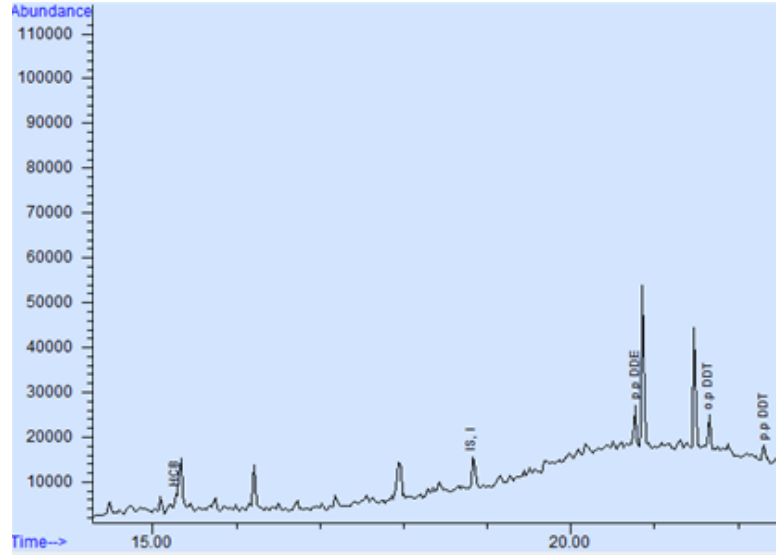


konsantrasyonlardaki heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT standartlarını ekleme yöntemi ile yapılmıştır. Bu maddeler ekstraksiyondan önce eklendikleri için ekstraksiyon veriminde etkilidir. Bu çalışma sonucunda bulunan verim yüzdeleri Tablo 4.4.'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT için verim yüzde değerleri.

Seruma ilave edilen konsantrasyon (ng/mL)	Heksaklorobenzen	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
10	% 10,50	% 38,60	% 28,60	% 60,70
100	% 44,86	% 55,51	% 73,81	% 85,30
200	% 71,80	% 84,32	% 75,92	% 83,11

Seruma 200 ng/mL derişimde heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT standartları katıldıktan sonra analize verilen örnekten elde edilen kromatogram Şekil 4.6.'da verilmiştir. Bu kromatogramda heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT dışında diğer bileşenlere ait piklerde yer almaktadır. Ancak heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT ve internal standart pikleri, diğer bileşenlerin piklerinden etkilenmedikleri için diğer bileşenler analizlerde olumsuzluk oluşturmamışlardır.



**Şekil 4.6.** Serum örneğine 200 ng/mL heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT standartları eklendikten sonra yapılan geri kazanım çalışması kromatogramı.

#### 4.2. Anne ve Kordon Kanı Örneklerinin Analiz Sonuçları

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesinden toplamda 76 anne kanı ve doğumda 76 kordon kanı olmak üzere 152 örnek toplandı. Annenin demografik özellikleri, yeni doğanın doğum bilgileri, annenin kan ve idrar tahlil sonuçları kaydedildi. Veri toplama formu EK 2’de verildi. Annelerin demografik özellikleri ve yenidoğanın doğum bilgileri kaydedildi (Bkz. EK 3, EK4).

Annelerden alınana kandan elde edilen serum örneklerinde biyokimya parametrelerinden alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, üre ve ürik asit değerlerine BECKMAN COULTER cihazında bakıldı. Hormon testlerinden ise sadece tiroid fonksiyon testlerinden; tiroksin (T4), triiodotironin (T3), tiroid stimule edici hormon (TSH), anti tiroglobulin (Anti TG) ve anti-mikrozomal antikor (Anti TPO) HITACHI cihazında bakıldı. Annenin bakılan biyokimya parametrelerinin sonuçları tiroid hormonlarının test sonuçları verilmiştir (Bkz. EK 5, EK 6). Koyu renkli olan değerler beklenen değer üzerinde ve altında olan değerlerdir.

Ayrıca çalışmaya alınan tüm annelerde tam kan sayımı mindray cihazında yapılmış olup bulunan değerler verilmiştir (Bkz. EK 7). Tam kan sayımında beyaz kan hücrelerinin lökosit sayısı (WBC), kırmızı kan hücrelerinin sayısı (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit sayısı (PLT), eritrositlerin ortalama büyüklüğü (MCV), eritrositlerdeki hemoglobin konsantrasyonu yüzdesi (MCHC), eritrositlerdeki hemoglobin miktarı (MCH), trombosit ortalama büyüklüğü (MPV), trombositlerin dağılım genişliği (PDW), eritrositlerin dağılım genişliği (RDW) verilmiştir. Ayrıca Tablo 4.9’un devamında nötrofil ve yüzdesi (NEU%), lenfosit ve yüzdesi (LYM%), monosit ve yüzdesi (MON%), eozinofil ve yüzdesi (EOS%), bazofil ve yüzdesi (BAS%) belirtilmiştir. Ekteki tabloda koyu renkli ile gösterilen değerler beklenen değer altında ve üzerinde bulunan değerlerdir.

Annelere ait idrar analiz değerleri de kayıt altına alınmıştır (Bkz EK 8). İdrar tetkikinde protein, bilirubin, keton, nitrit, pH, dansite, eritrosit, lökosit, alyuvar (RBC), beyaz kan hücresi (WBC), epitel (EPİ) bt uricell1280 cihazında bakıldı.

Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5’de verilen kalibrasyon eğrileri kullanılarak anne ve kordon kanında heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT miktarı tayin edilmiştir. Tablo 4.5.’de bulunan heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları verildi.

**Tablo 4.5.** Anne ve kordon kanlarında ölçülen heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları.

Hasta No	Anne Kanı				Kordon Kanı			
	HKB (ng/mL)	p,p'-DDE (ng/mL)	o,p'-DDT (ng/mL)	p,p'-DDT (ng/mL)	HKB (ng/mL)	p,p'-DDE (ng/mL)	o,p'-DDT (ng/mL)	p,p'-DDT (ng/mL)
1	7,43	2,00	**1,85	*	10,93	1,45	**1,51	42,37
2	15,07	42,02	14,76	*	32,40	60,70	7,40	*
3	**0,54	1,05	*	*	**1,06	2,12	**2,14	*
4	3,95	0,99	3,80	*	1,37	2,39	*	*
5	**0,082	0,89	*	*	*	*	*	*
6	16,40	144,05	*	*	14,26	30,14	6,57	*
7	13,47	42,50	8,69	*	21,03	67,43	*	*
8	6,66	2,27	**2,08	*	*	4,33	*	*
9	9,72	76,83	6,02	*	4,00	14,53	7,00	*
10	11,22	13,65	**2,68	*	9,01	25,18	14,94	*
11	11,58	9,63	20,30	37,33	6,05	10,30	10,45	29,76
12	11,73	52,92	58,19	*	10,95	25,47	43,01	*
13	13,20	24,10	3,84	*	6,63	28,78	7,66	*
14	6,70	23,89	*	*	12,76	47,05	30,23	*
15	5,49	17,88	5,18	*	5,06	29,55	4,94	*
16	7,22	10,53	*	*	16,66	50,27	23,42	*
17	3,76	16,01	*	*	**0,98	*	*	*
18	1,45	1,13	*	53,50	5,03	*	6,14	*
19	5,30	19,70	24,25	*	1,92	8,99	*	*
20	12,78	35,47	22,92	*	20,71	22,74	24,62	67,56
21	13,99	20,75	16,82	*	6,50	7,35	10,56	*
22	4,79	24,92	18,37	*	13,01	56,13	7,80	*
23	**1,05	7,02	*	*	2,48	4,87	**2,18	*
24	4,00	4,99	*	*	19,35	70,55	*	*
25	5,16	31,12	**3,19	69,90	1,60	8,66	*	*
26	3,05	11,93	*	*	2,85	12,37	*	*
27	**1,22	4,20	*	*	3,69	20,25	8,88	*
28	4,80	23,90	**2,84	*	10,61	37,19	*	*
29	2,91	16,56	*	*	5,60	6,72	*	*
30	2,99	13,60	*	*	13,10	17,26	15,87	*
31	7,93	24,57	*	100,8	10,46	14,54	*	*
32	18,46	*	12,07	*	12,09	14,14	15,14	95,79
33	3,34	7,26	*	*	1,40	3,13	**2,02	*
34	4,59	12,79	8,08	*	5,77	11,79	*	55,01
35	18,54	21,80	22,47	78,28	3,28	9,45	11,69	*
36	10,37	14,33	*	*	15,50	21,69	*	*

**Tablo 4.5.** (Devam) Anne ve kordon kanlarında ölçülen heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları.

Hasta No	Anne Kanı				Kordon Kanı			
	HKB (ng/mL)	p,p'-DDE (ng/mL)	o,p'-DDT (ng/mL)	p,p'-DDT (ng/mL)	HKB (ng/mL)	p,p'-DDE (ng/mL)	o,p'-DDT (ng/mL)	p,p'-DDT (ng/mL)
37	14,45	1,53	*	44,75	13,60	1,89	*	*
38	206,35	1,99	*	*	178,38	1,86	**3,00	*
39	1,78	6,67	*	*	4,17	8,02	*	*
40	252,00	4,90	*	*	15,68	1,82	*	*
41	2,66	8,67	6,36	32,33	3,48	10,99	*	*
42	4,04	18,00	13,89	*	3,70	18,76	*	*
43	184,45	2,90	*	*	212,40	2,87	7,93	*
44	222,04	3,68	*	*	136,31	1,92	*	*
45	10,74	1,83	5,00	*	5,18	1,76	*	*
46	22,28	3,59	*	47,79	4,86	1,17	*	26,53
47	14,18	47,07	*	39,84	9,19	10,53	20,14	47,06
48	128,39	22,40	*	24,87	232,33	3,16	*	*
49	20,73	1,28	*	*	11,99	2,06	*	49,99
50	3,67	4,05	12,16	*	7,70	6,25	15,26	29,10
51	9,10	4,95	9,04	23,50	2,75	2,73	14,10	38,46
52	11,58	9,63	20,30	37,33	6,05	10,30	10,45	29,76
53	226,23	1,04	*	*	253,24	1,04	*	*
54	223,70	1,60	*	*	249,08	1,61	*	*
55	15,09	0,91	*	*	6,87	2,20	**2,84	*
56	1,60	0,86	*	*	**1,20	0,86	*	*
57	164,65	2,74	*	*	**0,64	2,74	*	*
58	18,91	1,95	*	*	1,34	2,63	*	*
59	10,25	6,07	5,42	*	6,35	11,11	**3,22	*
60	**0,64	**0,51	*	*	*	10,13	3,71	*
61	1,88	11,78	**1,94	*	1,41	13,85	**1,625	*
62	6,97	10,10	**1,53	*	3,66	33,76	4,03	*
63	3,02	22,09	**1,60	*	2,50	12,13	*	*
64	6,95	21,06	*	*	9,17	26,14	6,43	*
65	8,60	15,10	*	*	5,90	7,65	*	*
66	**0,39	5,53	6,27	108,5	**0,86	4,67	8,01	132,0
67	6,07	29,58	*	*	9,08	8,61	29,85	*
68	8,06	36,34	4,02	*	4,31	21,44	21,58	*
69	5,86	22,45	*	*	2,67	3,98	*	*
70	**0,60	8,86	**2,76	*	**0,36	8,37	**2,58	*
71	**0,45	6,02	8,65	129,6	**0,46	4,35	**3,3	92,26
72	9,46	39,14	**1,71	*	3,48	12,59	10,54	*
73	11,04	58,37	9,84	*	2,71	5,48	**1,16	*
74	2,31	16,22	**2,29	*	2,18	11,03	7,22	*
75	5,36	12,10	*	*	4,63	11,97	**3,13	34,80
76	**0,56	9,06	**2,94	80,09	**0,58	8,97	**2,29	*

\* Saptanmadı

\*\* LOQ'dan küçük olup tespit edilen düzeyler (HKB n=9; p,p'-DDE n=1; o,p'-DDT n=12).

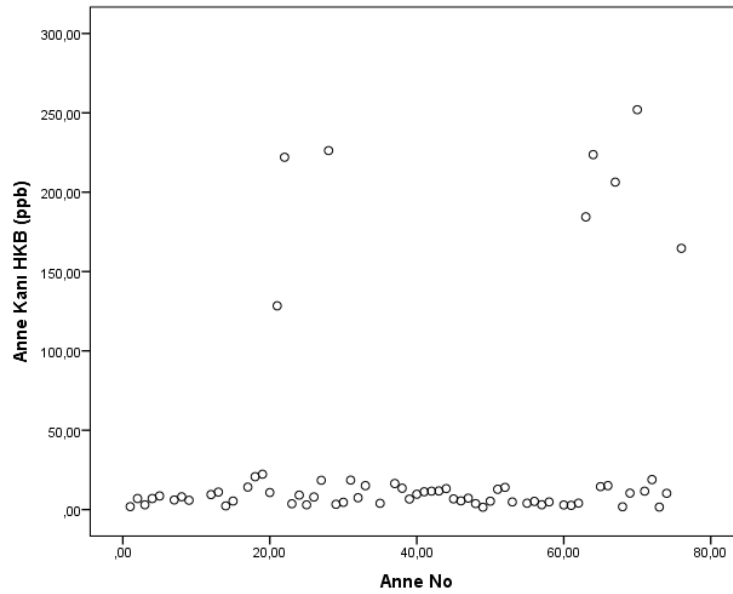
Hekzaklorobenzen her anne kanında bulundu, kordon kanında ise 3 örnekte bulunamadı. DDT'nin metaboliti olan p,p'-DDE'ye sadece 1 annenin kanında ve 3 kordon kanında rastlanamamıştır. o,p'-DDT ise 38 anne kanında, 44 kordon kanında saptandı. p,p'-DDT sadece 15 anne kanında, 14 kordon kanında bulundu.

Analiz sonucunda bulunan sonuçlara göre anne ve kordon kanında bulunan heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyinin ortalaması Tablo 4.6.'da verildi.

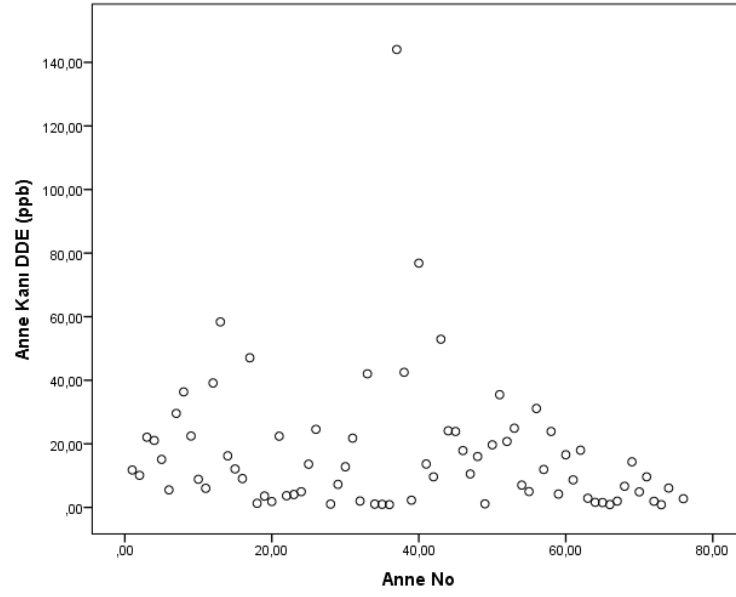
**Tablo 4.6.** Anne ve kordon kanlarında ölçülen ortalama heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonları

	Ortalama HKB (ng/mL)	Ortalama p,p'-DDE (ng/mL)	Ortalama o,p'-DDT (ng/mL)	Ortalama p,p'-DDT (ng/mL)
Anne Kanı	31,53	17,02	13,33	60,56
Kordon Kanı	26,5	14,53	13,4	55,03

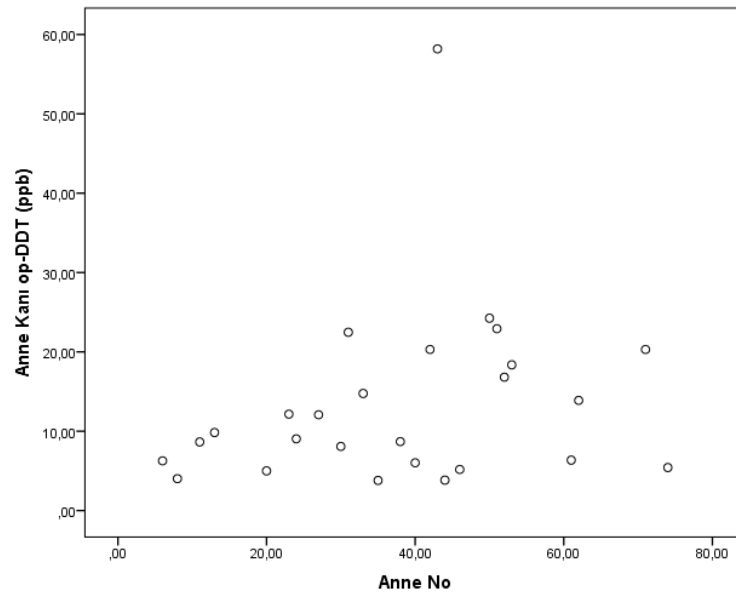
Analiz sonucunda bulunan sonuçlara göre anne kanında bulunan heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyinin saçılım grafikleri ise Şekil 4.7., 4.8., 4.9. ve 4.10'da verildi.



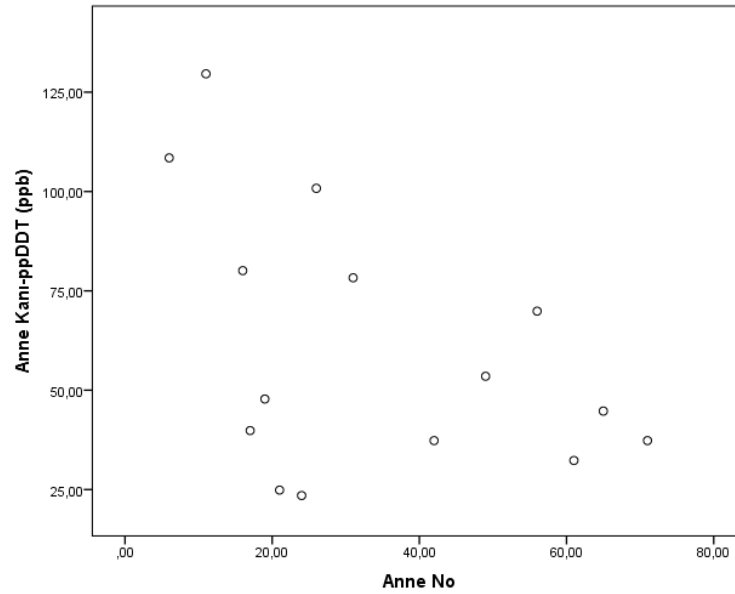
**Şekil 4.7.** Anne kanlarında bulunan HKB düzeyleri saçılım grafiği.



Şekil 4.8. Anne kanlarında bulunan p,p'-DDE düzeyleri saçılım grafiği.



Şekil 4.9. Anne kanlarında bulunan o,p'-DDT düzeyleri saçılım grafiği.



**Şekil 4.10.** Anne kanlarında bulunan p,p'-DDT düzeyleri saçılım grafiği.

Anne ve kordon kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin ortanca, minimum maksimum düzeyleri Tablo 4.7.'de gösterilmektedir. Tablo 4.8.'de anneye ait demografik bilgiler, Tablo 4.9.'da yenidoğan bebeğe ait doğum bilgileri, 4.10.'da anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler, Tablo 4.11.'de anne kanında ölçülen tiroid fonksiyon testleri, Tablo 4.12'de annenin tam kan analiz değerleri, Tablo 4.13.'te annenin idrar analiz değerleri ile ilişkili anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin ortanca, minimum maksimum düzeyleri yer almaktadır.

**Tablo 4.7.** Anne ve kordon kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT ortanca, minimum, maksimum konsantrasyonları.

Anne ve Kordon Kanı		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
Anne Kanı	n	67	74	26	15
	ortanca	8,60	11,15	9,44	47,79
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Kordon Kanı	n	65	73	31	14
	ortanca	6,35	9,45	10,45	44,71
	minimum	1,34	,86	3,71	26,53
	maksimum	253,24	70,55	43,01	132,00
P		0,372	0,441	0,379	0,611

**Tablo 4.8.** Anneye ait demografik bilgiler ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

YAŞ		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
<35 (n=68)	n	61	66	25	13
	ortanca	8,06	12,01	9,84	44,75
	minimum	1,45	,89	3,80	23
	maksimum	252,00	76,83	58,19	130
≥35 (n=8)	n	6	8	1	2
	ortanca	17,65	3,74	6,27	89,18
	minimum	1,60	,86	6,27	69,90
	maksimum	226,23	144,05	6,27	108,46
P		0,197	0,18	*	*
VÜCUT KÜTLE İNDEKSİ		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
18,5-24,9 (n=19)	n	17	19	6	3
	ortanca	9,46	9,63	5,30	53,50
	minimum	1,45	,91	3,84	37,33
	maksimum	164,65	58,37	20,30	100,81
25-29,9 (n=33)	n	28	29	12	8
	ortanca	8,03	16,01	12,11	42,29
	minimum	2,91	,99	3,80	23,50
	maksimum	223,70	144,05	24,25	108,46
>30 (n=23)	n	21	25	8	4
	ortanca	6,97	10,10	11,27	63,04
	minimum	1,60	,86	6,02	32,33
	maksimum	252,00	76,83	58,19	129,61
P		0,77	0,484	0,198	0,681
DOĞUM ŞEKLİ		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
Normal (n=29)	n	24	28	8	2
	ortanca	10,64	11,10	5,84	74,15
	minimum	2,31	,89	3,80	39,84
	maksimum	226,23	144,05	58,19	108,46
Sezeryan (n=47)	n	43	46	18	13
	ortanca	7,22	11,15	13,02	47,79
	minimum	1,45	,86	5,00	23,50
	maksimum	252,00	76,83	24,25	129,61
P		0,143	0,73	0,047	*



**Tablo 4.8.** (Devam) Anneye ait demografik bilgiler ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>DENİZ ÜRÜNLERİ TÜKETİMİ</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Hiç (n=12)	n	11	12	5	1
	ortanca	6,95	21,58	5,18	80,09
	minimum	2,31	,99	3,80	80,09
	maksimum	16,40	144,05	14,76	80,09
Az (n=62)	n	54	60	21	14
	ortanca	9,28	9,63	12,07	46,27
	minimum	1,45	,86	3,84	23,50
	maksimum	252,00	76,83	58,19	129,61
P		0,484	0,021	0,067	*
<b>İŞ DURUMU</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Yok (n=62)	n	53	59	24	12
	ortanca	8,60	11,93	9,44	49,12
	minimum	1,45	,89	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Çalışıyor (n=9)	n	10	11	2	3
	ortanca	5,61	12,79	14,19	47,79
	minimum	1,60	,86	8,08	37,33
	maksimum	164,65	31,12	20,30	69,90
P		0,424	0,897	*	0,84
<b>GELİR DÜZEYİ</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Düşük (n=52)	n	37	40	16	6
	ortanca	7,93	11,85	7,70	49,12
	minimum	1,45	,99	3,80	23,50
	maksimum	252,00	76,83	22,92	100,81
Yüksek (n=20)	n	26	30	10	9
	ortanca	8,02	13,19	16,19	47,79
	minimum	1,60	,86	6,27	24,87
	maksimum	164,65	144,05	58,19	129,61
P		0,426	0,713	0,047	0,776

**Tablo 4.8.** (Devam) Anneye ait demografik bilgiler ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

EĞİTİM		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
İlk ve ortaokul (n=30)	n	27	29	10	5
	ortanca	7,93	11,93	7,70	39,84
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	226,23	144,05	16,82	100,81
Lise (n=27)	n	22	26	9	6
	ortanca	7,19	12,85	8,69	74,09
	minimum	1,45	,89	3,84	47,79
	maksimum	184,45	76,83	58,19	129,61
Üniversite (n=8)	n	7	8	4	3
	ortanca	6,97	11,44	20,30	37,33
	minimum	4,59	7,02	8,08	24,87
	maksimum	128,39	23,90	24,25	37,33
P		0,902	0,952	0,126	0,074

**Tablo 4.9.** Yenidoğan bebeğe ait doğum bilgileri ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

DOĞUM HAFTASI		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
<39 (n=24)	N	16	20	6	5
	ortanca	9,85	7,94	8,85	39,84
	minimum	4,00	,89	4,02	23,50
	maksimum	252,00	144,05	13,89	129,61
≥39 (n=51)	N	48	50	20	9
	ortanca	7,32	12,44	12,11	53,50
	minimum	1,45	,86	3,80	32,33
	maksimum	226,23	76,83	58,19	108,46
P		0,553	0,553	0,339	0,945
CİNSİYET		HKB	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p'-DDT
Kız (n=38)	N	33	38	8	6
	ortanca	6,97	11,94	6,31	42,29
	minimum	1,45	,89	3,80	24,87
	maksimum	226,23	144,05	24,25	108,46
Erkek (n=35)	N	33	33	17	7
	ortanca	10,74	11,93	13,89	47,79
	minimum	1,60	,86	3,84	23,50
	maksimum	252,00	76,83	58,19	100,81
P		0,415	0,407	0,086	0,836

**Tablo 4.9.** (Devam) Yenidoğan bebeğe ait doğum bilgileri ve anne kanında ölçülen HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>KİLO</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
<3 kg (n=19)	N	16	20	6	5
	ortanca	9,85	7,94	8,85	39,84
	minimum	4,00	,89	4,02	23,50
	Maksimum	252,00	144,05	13,89	129,61
≥3 kg (n=53)	N	48	50	20	9
	Ortanca	7,32	12,44	12,11	53,50
	Minimum	1,45	,86	3,80	32,33
	Maksimum	226,23	76,83	58,19	108,46
P		0,141	0,621	0,324	0,364

**Tablo 4.10.** Anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>ALT</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 0-33 U/L (n=71)	n	65	69	25	13
	ortanca	8,60	11,93	9,84	44,75
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	108,46
Referans aralığı dışındakiler (n=1)	n	0	1	0	0
	ortanca	*	4,20	*	*
	minimum	*	4,20	*	*
	maksimum	*	4,20	*	*
P		*	*	*	*
<b>ALKALEN FOSFATAZ</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 40-110 U/L (n=10)	n	10	12	4	1
	ortanca	8,33	5,30	6,05	47,79
	minimum	3,34	,99	3,80	47,79
	maksimum	206,35	36,34	16,82	47,79
Referans aralığı dışındakiler (n=43)	n	35	41	15	9
	ortanca	6,70	16,01	9,84	53,50
	minimum	1,45	,89	3,84	32,33
	maksimum	226,23	144,05	58,19	129,61
P		0,262	0,014	0,152	*
<b>GLUKOZ</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 74-106 mg/dL (n=52)	n	45	49	16	9
	ortanca	9,46	10,53	8,37	44,75
	minimum	1,45	,86	4,02	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61

**Tablo 4.10.** (Devam) Anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>GLUKOZ</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı dışındakiler (n=21)	n	20	22	10	5
	ortanca	6,01	12,01	17,59	47,79
	minimum	1,78	,89	3,80	37,33
	maksimum	226,23	31,12	24,25	78,28
P		0,306	0,663	0,11	*
<b>KREATİNİN</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 0,5-0,9 mg/dL (n=43)	n	6	2	27	36
	ortanca	9,10	10,53	9,44	37,33
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	226,23	76,83	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=30)	n	27	30	9	8
	ortanca	6,70	12,44	13,89	74,09
	minimum	1,45	1,13	5,18	44,75
	maksimum	252,00	144,05	22,92	108,46
P		0,61	*	0,803	0,021
<b>POTASYUM</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 3,5-5,1 mmol/L (n=69)	n	60	67	23	15
	ortanca	8,26	10,10	9,04	47,79
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=6)	n	6	6	3	0
	ortanca	9,55	29,21	9,84	*
	minimum	3,02	2,90	4,02	*
	maksimum	184,45	58,37	14,76	*
P		0,624	0,039	0,705	*
<b>TOTAL PROTEİN</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 6,6-8,3 g/dL (n=5)	n	4	5	2	1
	ortanca	6,62	13,60	4,63	80,09
	minimum	2,91	6,07	3,84	80,09
	maksimum	13,20	24,10	5,42	80,09
Referans aralığı dışındakiler (n=37)	n	31	35	13	8
	ortanca	7,93	13,65	16,82	43,82
	minimum	1,45	,89	3,80	32,33
	maksimum	226,23	144,05	58,19	100,81
P		0,407	0,847	0,076	*

**Tablo 4.10.** (Devam) Anne kanında ölçülen biyokimyasal parametreler ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>SODYUM</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 136-145 mmol/L (n=51)	n	45	49	15	8
	ortanca	7,43	11,93	12,16	42,29
	minimum	1,45	,86	3,84	24,87
	maksimum	252,00	144,05	58,19	80,09
Referans aralığı dışındakiler (n=23)	n	21	23	10	6
	ortanca	8,60	10,53	6,31	74,09
	minimum	2,66	,99	3,80	23,50
	maksimum	226,23	42,02	22,47	108,46
P		0,496	0,918	0,129	0,414
<b>ÜRE</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 10-50 mg/dL (n=69)	n	61	67	23	14
	ortanca	8,06	10,53	9,04	46,27
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=5)	n	5	5	3	0
	ortanca	10,37	18,00	13,89	*
	minimum	4,04	1,83	5,00	*
	maksimum	15,07	42,02	14,76	*
P		0,888	0,387	0,940	*
<b>ÜRİK ASİT</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 2,6-6 mg/dL (n=61)	n	53	59	22	13
	ortanca	7,93	12,10	10,95	53,50
	minimum	1,45	,89	3,80	24,87
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=8)	n	7	8	3	2
	ortanca	9,72	11,64	9,04	30,41
	minimum	5,86	3,68	6,02	23,50
	maksimum	222,04	76,83	20,30	37,33
P		0,442	0,839	0,969	*

**Tablo 4.11.** Anne kanında ölçülen tiroid fonksiyon testleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>T3</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 2-4,4 pg/mL (n=63)	n	56	61	24	14
	ortanca	8,33	9,63	8,87	46,27
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	76,83	58,19	129,61
<b>T3</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı dışındakiler (n=5)	n	5	5	2	0
	ortanca	12,78	35,47	18,84	*
	minimum	4,80	13,65	14,76	*
	maksimum	16,40	144,05	22,92	*
P		0,348	0,006	*	*
<b>T4</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 0,93-1,7 ng/dL (n=40)	n	36	38	15	11
	ortanca	10,49	6,37	8,69	47,79
	minimum	1,45	,86	3,84	23,50
	maksimum	252,00	76,83	22,47	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=33)	n	28	33	11	4
	ortanca	7,09	14,33	16,82	58,71
	minimum	1,88	,99	3,80	24,87
	maksimum	223,70	144,05	58,19	108,46
P		0,710	0,093	0,180	0,949
<b>TSH</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 0,93-1,7 µIU/ml (n=67)	n	62	69	23	14
	ortanca	8,85	10,53	9,04	46,27
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	22,92	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=5)	n	5	5	3	1
	ortanca	8,06	19,70	24,25	53,50
	minimum	1,45	1,13	4,02	53,50
	maksimum	164,65	52,92	58,19	53,50
P		0,844	0,630	0,312	*
<b>ANTİ TPO</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 0-34 U/mL (n=65)	n	42	46	15	8
	ortanca	8,33	9,58	9,04	46,27
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=4)	n	18	22	8	4
	ortanca	5,40	13,62	8,39	61,70
	minimum	1,45	,89	3,84	37,33
	maksimum	15,07	76,83	24,25	100,81
P		0,214	0,401	0,975	0,808

**Tablo 4.12.** Annenin tam kan analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>WBC (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 4-10,5 K/uL (n=41)	n	36	41	18	6
	ortanca	7,09	13,65	11,00	89,54
	minimum	1,45	,86	3,84	37,33
	maksimum	223,70	58,37	24,25	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=33)	n	30	31	8	9
	ortanca	10,31	7,26	7,70	39,84
	minimum	1,78	,91	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	80,09
P		0,318	0,241	0,605	0,026
<b>RBC (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 4-5,3 M/uL (n=54)	n	49	53	22	11
	ortanca	9,72	10,10	10,95	39,84
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	226,23	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=20)	n	17	19	4	4
	ortanca	7,22	12,79	6,63	66,79
	minimum	1,45	1,13	3,84	47,79
	maksimum	252,00	24,57	24,25	100,81
P		0,199	0,803	0,429	0,226
<b>HGB (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 12-15,5 g/dL (n=45)	n	42	45	19	8
	ortanca	10,89	13,60	9,84	41,04
	minimum	1,60	,86	3,80	23,50
	maksimum	226,23	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=29)	n	24	27	7	7
	ortanca	5,78	10,53	8,08	53,50
	minimum	1,45	1,05	5,18	32,33
	maksimum	252,00	47,07	22,92	108,46
P		0,032	0,688	0,91	0,336
<b>HCT (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 35-45 % (n=47)	n	45	46	19	7
	ortanca	10,74	13,62	12,07	44,75
	minimum	1,60	,86	3,80	24,87
	maksimum	226,23	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=27)	n	21	26	7	8
	ortanca	7,22	8,76	8,08	50,64
	minimum	1,45	,89	5,18	23,50
	maksimum	252,00	47,07	22,92	108,46
P		0,15	0,342	0,611	0,867

**Tablo 4.12.** (Devam) Annenin tam kan analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>PLT (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 150-450 k/uL (n=67)	n	59	65	23	15
	ortanca	8,06	11,93	9,04	47,79
	minimum	1,45	,89	3,80	23,50
	maksimum	252,00	76,83	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=2)	n	7	7	3	0
	ortanca	13,20	11,78	12,16	*
	minimum	1,60	,86	3,84	*
	maksimum	20,73	144,05	14,76	*
P		0,909	0,932	0,762	*
<b>MCV (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 80-100 fL (n=53)	n	49	51	18	9
	ortanca	8,60	12,79	12,98	47,79
	minimum	1,45	,86	3,84	24,87
	maksimum	252,00	144,05	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=21)	n	17	21	8	6
	ortanca	7,93	8,67	8,87	59,97
	minimum	1,78	,89	3,80	23,50
	maksimum	18,91	58,37	22,92	108,46
P		0,634	0,469	0,567	0,955
<b>MCHC (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 32-36 g/dL (n=49)	n	44	48	17	10
	ortanca	10,31	8,76	9,04	42,29
	minimum	1,45	,86	3,80	23,50
	maksimum	252,00	144,05	58,19	100,81
Referans aralığı dışındakiler (n=25)	n	22	24	9	5
	ortanca	6,96	18,81	9,84	80,09
	minimum	1,78	1,28	4,02	24,87
	maksimum	128,39	76,83	22,92	129,61
P		0,201	0,011	1	0,099
<b>MCH (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 27-33 pg, (n=49)	n	45	48	18	10
	ortanca	8,60	12,44	14,32	50,64
	minimum	1,45	,86	3,84	23,50
	maksimum	226,23	144,05	58,19	108,46
Referans aralığı dışındakiler (n=25)	n	21	24	8	5
	ortanca	8,06	9,48	8,67	39,84
	minimum	1,78	,89	3,80	24,87
	maksimum	252,00	58,37	12,16	129,61
P		0,606	0,542	0,144	0,953



**Tablo 4.12.** (Devam) Annenin tam kan analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>MPV (Kan)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 7-11 fL (n=58)	n	52	56	21	13
	ortanca	8,33	13,99	9,04	47,79
	minimum	1,45	,91	3,84	23,50
	maksimum	252,00	144,05	24,25	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=16)	n	14	16	5	2
	ortanca	9,58	2,45	13,89	55,30
	minimum	1,60	,86	3,80	32,33
	maksimum	223,70	52,92	58,19	78,28
P		0,480	0,002	0,613	*

**Tablo 4.13.** Annenin idrar analiz değerleri ve HKB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeyleri.

<b>YOğUNLUK (İdrar)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 7-11 (n=41)	n	36	40	16	9
	ortanca	7,20	9,86	8,37	47,79
	minimum	1,45	,86	4,02	24,87
	maksimum	222,04	76,83	58,19	129,61
Referans aralığı dışındakiler (n=23)	n	20	22	8	3
	ortanca	10,34	11,94	15,79	37,33
	minimum	1,88	,91	3,84	23,50
	maksimum	252,00	144,05	22,92	100,81
P		0,317	0,494	0,153	0,482
<b>LÖKOSİT (İdrar)</b>		<b>HKB</b>	<b>p,p'-DDE</b>	<b>o,p'-DDT</b>	<b>p,p'-DDT</b>
Referans aralığı 7-11 (n=32)	n	32	34	14	8
	ortanca	9,98	9,15	10,56	38,58
	minimum	1,45	,86	3,84	23,50
	maksimum	252,00	76,83	22,92	100,81
Referans aralığı dışındakiler (n=20)	n	13	14	6	2
	ortanca	7,22	8,89	16,13	36,33
	minimum	1,78	1,83	5,00	24,87
	maksimum	184,45	52,92	58,19	47,79
p		0,745	0,441	0,312	*

Sonuçların istatistiksel analizinde ise IBM SPSS 21 programı kullanılmıştır ve sonuçların istatistiksel olasılık (p) değerleri Tablo 4.8., 4.9., 4.10., 4.11., 4.12. ve 4.13.'te verilmiştir.

İstatistiksel analiz verilerine göre %95 güven aralığında bazı parametreler arasında p değeri 0,05'ten büyük olduğu için bu parametreler ile anne kanındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamışken, bazı parametreler arasında 0,05'ten küçük p değerleri bulundu. Anne kanındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT konsantrasyonu ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Anne kanında bulunan o,p'-DDT konsantrasyonu ile doğumun normal yada sezeryan olması arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile deniz ürünleri tüketimi arasında; anne kanında bulunan o,p'-DDT konsantrasyonu ile gelir düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile alkalen fosfataz düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDT konsantrasyonu ile kreatinin düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile potasyum düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile triiodotironin (T3) düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDT konsantrasyonu ile kandaki beyaz kan hücresi (WBC) düzeyi arasında; anne kanında bulunan heksaklorobenzen ile hemoglobin (HGB) düzeyi arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile eritrositlerdeki hemoglobin konsantrasyonu yüzdesi (MCHC) arasında; anne kanında bulunan p,p'-DDE konsantrasyonu ile trombosit ortalama büyüklüğü (MPV) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Türkiye’de, hamilelerde organoklorin pestisit maruziyet düzeyi ve bunun anne ile bebeğe olası olumsuz etkileri üzerine bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu tez çalışması yenidoğanın pestisitlere maruziyetinin bir göstergesi olarak, kordon kanında organoklorin pestisit tayinini kapsamaktadır. Ayrıca bu pestisit maruziyetinin annenin demografik özelliklerinden nasıl etkilendiği ve yenidoğan bebeği nasıl etkilediğine de bakılmıştır. Annenin maruziyetinin, biyokimyasal ve hormonal testlerini, ayrıca tam kan parametrelerini nasıl etkilediği incelenmiştir. Kapsamlı bir pestisit maruziyet araştırması olması nedeniyle bu alandaki çalışmalara kaynak niteliği taşıyabilir.

Organoklorin pestisitlerden heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT tayini için bir çok analitik yöntem geliştirilmiş ve yayınlanmıştır (182-185). Bu çalışma da ise GC-MS cihazında yeni bir metot geliştirildi. Analiz yönteminin ekstraksiyon basamakları Mariscal-Arcas ve ark. (186)’nın çalışmasından alındı. Belirlenen en uygun şartlarda, anne ve kordon kanında heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT ve p,p'-DDE tayinleri yapıldı.

Anne kanında yapılan analiz sonucunda bulunan sonuçlara göre annelerin tamamında heksaklorobenzen, %98,68’inde p,p'-DDE, %50’sinde o,p'-DDT ve %19,74’sinde p,p'-DDT maruziyeti görülmüştür. Bu yüksek orandaki maruziyet tarımın yaygın olduğu ülkemizde beklenen bir sonuçtur.

Hekzaklorobenzenin Türkiye’de kullanımı 1997 yılında yasaklanmasına rağmen çalışmamızda tüm anne kanlarında maruziyet saptandı. Hekzaklorobenzen dirençli bir bileşik olması nedeniyle, çevreye bulaştığında ortamda uzun süre kalan, besin zincirinde aktararak biyolojik birikime uğrayan, bu yolla insan sağlığı üzerinde zararlı olan bir bileşiktir. Yarı ömrü toprakta 3-6 yıl iken yer altı sularına karıştığı zaman bu süre 5,3-11,4 yıla kadar uzamaktadır. Geçmişte heksaklorobenzen; havai fişek ve mühimmat yapımında, sentetik kauçuk imalatında ve buğday ve diğer tohumları korumak için fungusid olarak kullanılmıştır. Kaynaklar tarımda pestisit olarak üretilen heksaklorobenzenin küçük bir kısmının ABD, Kanada, İngiltere ve diğer bazı Avrupa ülkelerinde, büyük çoğunluğunun ise Türkiye, İtalya, İspanya, Hollanda, Almanya, Fransa ve bazı Doğu Avrupa ülkelerinde kullanıldığını göstermektedir. Bu nedenler ile annelerin tamamında bu

maruziyetin bulunması kaçınılmazdır. Ayrıca heksaklorobenzen yağdaki yüksek çözünürlüğü sebebiyle yağlı gıdalardaki oranı daha yüksektir. Türkiye’de yaşayan insanların yağlı yeme alışkanlıkları nedeniyle daha yüksek maruziyet yaşadıkları söylenebilir.

Türkiye’de heksaklorobenzen tarımda o kadar yaygın kullanılmıştır ki 1955-1957 yıllarında güneydoğuda, kadınlar kazara heksaklorobenzen ile kirlenmiş tohum yedikleri için toplu bir zehirlenmeye neden olmuş ve bu maruziyetin porfiriya kutenea tardaya neden olduğu öne sürülmüştür. Yapılan incelemede, zehirlenen grubun yanında kontrol grubu olarak Ankara’da yaşayanlarda heksaklorobenzen düzeylerine bakıldığında, güney doğudan daha yüksek maruziyet bulunmuştur (187). Bu çalışmalar ışığında bizim çalışma grubumuzdaki annelerin tamamında heksaklorobenzen maruziyeti bulunması beklenen bir sonuçtur.

DDT, 1970 yıllarında yasaklanmasına rağmen anne kanlarının %98,68’inde p,p’-DDE, %50’sinde o,p’-DDT ve %19,74’ünde p,p’-DDT saptanmıştır. Geçmişteki yaygın kullanımları ve uzun yarı ömürleri nedeniyle halen bu oranda maruziyet yaratması beklenen bir durumdur. Turgut ve ark. (188)’nin 2013 yılında Söke’de yapmış olduğu bir çalışma da 0-30 cm derinliğindeki toprakların, %16.2’sinde ve %17.6’sında o,p’-DDT ve p,p’-DDE tespit edilmiştir. Diğer bir toprak analizi çalışması ise 2016 yılında yapılmış ve Türkiye’de tarımının ön saflarında yer alan Akdeniz’in Çukurova Havzası Mersin ve Adana ilçelerinden toplanan tarım topraklarında, 29 toprak numunesinin 27’sinde p,p’-DDE bulunmuştur (189). p,p’DDE, DDT’nin metabolitidir ve DDT maruziyeti sonucu kanda DDT miktarı düşerken, metabolitinin konsantrasyonu artar. Bu nedenle, DDT’nin metaboliti olan p,p’DDE daha fazla sayıda anne ve kordon kanında mevcuttur.

Kordon kanlarını analiz ettiğimizde bu kanların %96,05’inde heksaklorobenzen, %96,05’inde, p,p’-DDE, %57,89’ünde o,p’-DDT ve %18,42’sinde p,p’-DDT maruziyeti görüldü. Anne ve kordon kanında sonuçlar birbiri ile doğru orantılı bulundu. Bu tez çalışması Türkiye’de de yasaklanmış olan bu pestisitlere maruziyetin halen devam ettiğini göstermeyi hedeflemiştir. Bulunan sonuçlar da bu maruziyeti kanıtlar niteliktedir.

Anne kanı ve kordon kanında yapılan analiz sonucunda bulunan ortalama konsantrasyonlara bakıldığında anne kanında bulunan heksaklorobenzen, p,p’-DDT,

o,p'-DDT, p,p'-DDE bileşiklerinin kordon kanına geçtiğini söyleyebiliriz. İstatistiksel olarak baktığımızda p değerleri heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE için sırasıyla 0,372; 0,441; 0,379; 0,611 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, anne kanı ve kordon kanındaki heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE konsantrasyonu açısından bir fark olmadığını istatistiksel bir göstergesidir. Bu istatistiksel veri, intrauterin dönemde organoklorin pestisitlerin bir sonraki nesile aktarıldığını da göstermektedir.

Bizim tez çalışmamızda anne kanında bulunan heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT düzeylerinin ortancaları diğer ülkelerinki ile birlikte Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Maruziyet düzeylerimiz diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında, bir çok bölgeden daha yüksek düzeydedir.

**Tablo 5.1.** Bizim çalışmamız ve literatürdeki maruziyet düzeyleri.

ORTANCA DEĞERLER	Örnek Tipi	HKB (ng/mL)	p,p'-DDE (ng/mL)	o,p'-DDT (ng/mL)	p,p'-DDT (ng/mL)
Türkiye (Anne Kanı)	Serum	8,6	11,15	9,44	47,79
Güney İspanya (Erkek) (Ref.No:184)	Serum	2,31	4,15	0,5	1,85
Meksika (Ref.No:190)	Serum	1,4	23,8	0,8	2,5
Grönland (Anne Kanı) (Ref.No:191)	Anne kanı	1,2	4,8	-	0,2
Alaska (Kadın) (Ref.No:192)	Serum	-	9,1	-	-
İspanya (Kadın) (Ref.No:193)	Serum	-	4,04	4,03	8,56
Hindistan (Anne Kanı) (Ref.No:194)	Anne Kanı	-	3,7	-	1,66

Tez çalışmamızda heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE maruziyetinin annenin demografik özellikleri ile ilişkisine de bakıldı. 35 yaş ve üzerindeki gebelikler ileri yaş gebeliği olarak düşünüldüğünden 35 yaş altı ve üzeri olan annelerin kanlarındaki organoklorin maruziyet karşılaştırılması yapıldı. Heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE maruziyeti ile yaş arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamadığı için yaş ile maruziyetin artmadığı sonucuna varıldı. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde literatürdeki bazı çalışmalarda yaş ile maruziyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (186, 193, 195). Cerrillo ve ark. (196)'nın, 2006 yılında 33-75 yaş aralığında p,p'-DDE maruziyetine bakmış olduğu çalışmada, yaş ile maruziyetin arttığı görülmüştür. Menopoz öncesi ve sonrası dönemde olan kadınlarda yapılmış olan çalışmada, menopoz sonrasındaki kadınlarda

daha yüksek DDE düzeyleri saptanmıştır. Bu sonuçlar insanların pestisitlerden tarihsel etkilenişi yansıtabilir; zira bu pestisitler, yaşlı insanlar tarafından yaşamlarının büyük bir bölümünde yaygın olarak kullanılmıştır sonucuna varılmıştır (193). Ayrıca 60 yaşın üzerindeki erkek ve kadınların OKP'lerinin ortalama konsantrasyonlarını diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede farklı bulan çalışmalar da vardır (197). Bizim çalışmamızdaki annelerin yaş aralığı (16-42 yaş) ileri yaşları kapsamadığı için annelerin yaşları ile maruziyetleri arasında bir ilişki bulunamaması doğaldır.

Annelerin vücut kütle indeksleri hesaplanmış ve 18,5-24,9 normal kiloda, 25-29,9 kilolu ve 30 üzeri obez olarak değerlendirildi. Annelerin heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT konsantrasyonları ile vücut kütle indeksleri arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir sonuç bulunamadı. Geçmişte yapılmış çalışmaların sonuçları da bizim sonuçlar ile benzerdir (186, 195). Bizim çalışmamızın aksine vücut kütle indeksleri ile maruziyetin ilişkili olduğunu bulan çalışmalarda vardır (193, 196). Bu çalışmalarda, organoklorin pestisitlerin zamanla yağda birikmesinden dolayı, vücut kütle indeksi arttıkça kanlarındaki maruziyet oranının da artacağını savunulmuştur.

Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyetinin doğumun normal ve sezeryan olmasına etkisine istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Doğumun sezeryan olmasına neden olan birçok etmen olabileceğinden dolayı maruziyetin etkisini bu aşamada saptamak zordur.

Birçok deniz ürünü önemli besin kaynaklarıdır ve bu nedenle deniz organizmaları ile insanlar önemli bir bağlantı oluştururlar. Deniz ürünleri, organoklorlu pestisitleri içerisinde biriktirebilir ve onların tüketimleri, organoklorlu pestisitlerin maruziyet etkilerini artırabilir. Çin'in kıyı bölgelerinde yapılan bir çalışmada, deniz ürünlerinde 16 çeşit organoklorin pestisit bulunmuş ve insanların maruz kaldığı DDT'lerin %75'inin yenilebilir deniz ürünlerinden geldiği kanıtlanmıştır (198). Bu nedenle çalışmamızda deniz ürünleri tüketimi ile insanların heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyeti arasındaki ilişkiye bakıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu. Ancak bu karşılaştırma ancak az balık yiyen ve hiç yemeyen grup arasında yapılabilmektedir. Bunun sebebi, iç Anadolu Bölgesinde balık tüketiminin az olması ve besin zincirinde balığın önemli

bir yer tutmaması gösterilebilir. Bu nedenle, bu çalışmada hiç balık tüketmeyenler ile az balık tüketenler arasında karşılaştırma yapıldığında fark bulunamadı.

Çalışan anneler ve ev hanımı olup çalışmayan annelerin heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT, konsantrasyonları karşılaştırıldığında bir fark olmadığı gözlemlendi. Literatürdeki çalışmalar da bizimle paralel sonuç bulmuş ve organoklorin pestisit maruziyeti ile kadınların sosyoekonomik durumları arasında fark bulamamış olanlar vardır (193, 199). Zenginlik indeksinin üst seviyesi ile düşük seviyesi kıyaslandığında, p,p'-DDE, p,p'-DDT ve  $\beta$ -HCH seviyeleri ile zenginlik indeksi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki gözlemleyen çalışmalarda vardır. Porta ve ark. (200), alt mesleki sosyal sınıflarda daha yüksek DDE düzeyleri bildirmiştir.

İlk ve orta öğretim, lise ve üniversite eğitimi alan anneler arasında heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT konsantrasyonları açısından istatistiksel fark görülmedi. Literatürde düşük eğitim düzeyine sahip kadınların bu pestisitlere maruziyetini fazla bulan çalışmalarda vardır (196). Lise veya üniversite eğitimi almış olan kişilerde p,p'-DDE ve p,p'-DDT düzeylerinin, ilköğretime gitmemiş olanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (77). Bu durumun, eğitilmiş kişilerin daha çok hazır yiyeceklere yönelmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyetinin bebeğin doğum haftasına etkisi olabileceği düşünülerek karşılaştırma da yapıldı ve tez çalışmamızda OKP maruziyetinin bebeğin doğum haftasına etki etmediği sonucu bulundu.

Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyetinin bebeğin doğum kilosuna etki edebileceği düşünüldü ve bu karşılaştırma istatistiksel olarak yapıldı fakat OKP maruziyetinin doğum kilosuna etkisi olmadığı görüldü. Lopez-espinoza ve ark.(195)'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada, yenidoğan bebekler 2500 gr altı ve 2500 gram ve üstü şeklinde sınıflandırılmış ama DDT maruziyeti ile bebeğin doğum kilosu arasında istatistiksel bir bağlantı bulunamamıştır.

Bebeğin cinsiyeti ile bebeğin heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE maruziyet düzeyinin değişmediği gözlenmiştir.

Hekzaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyeti, annenin hormonlarını da etkileyebileceği için tez çalışması kapsamında incelendi. Annenin

biyokimyasal test sonuçları ile heksaklorobenzen heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyet düzeyleri karşılaştırıldı. Bu amaçla alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), glukoz, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, üre, ürik asit parametrelerine bakıldı. Sadece alkalen fosfataz ile p,p'-DDE arasında; kreatinin ve p,p'-DDT arasında ve potasyum ile p,p'-DDE arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu.

Karaciğer, potansiyel zararlı çevresel kirleticileri metabolize eder ve kirleticilerin vücuttan atılımını kolaylaştırır. Bu kirleticilerin, karaciğer fonksiyonlarına etki edebileceğini ve karaciğer enzim düzeylerini değiştirebileceği ileri sürülmektedir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalen fosfataz (ALP) önemli karaciğer enzimleridir. ALT karaciğer başta olmak üzere böbrek, klap, kaslar ve pankreasta bulunur. Genelde karaciğer hastalıkları, özellikle alkol uyuşturucu ve virüslerin neden olduğu siroz, hepatiti tespit etmek için bakılan bir parametredir. Bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalarda organoklorin pestisit düzeyleri ve karaciğer enzimleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup organoklorin pestisitlere maruz kalan grupta karaciğer enzimleri (AST, ALT) daha yüksek bulunmuştur (201). Bizim çalışma grubumuzda ise ALT enziminin anormal yüksek olan sadece biri kişi bulundu.

Alkalen fosfataz organizmanın hemen hemen her dokusunda bulunur, özellikle yüksek miktarda kemiklerde, karaciğerde, böbreklerde, bağırsaklarda bulunur. ALP'nin hem yükselmesinin hem de düşmesinin klinik olarak önemi vardır. Ancak normal bir gebelikte de ALP değerinde yükselme izlenebilir. Bunun başlıca nedeni plasentada üretilen alkalen fosfatazdır. Özellikle gebeliğin son aylarında bu yükselme belirgindir. Gebelikte ALP yüksekliği zaten olağan bir durum olduğu için tek başına ALP yüksekliği karaciğer hastalığı teşhisi koyduramaz, bu durumlarda ALT, AST ve diğer karaciğer fonksiyon testlerini de değerlendirmeye katmak gerekir. Çalışmamızda p,p'-DDE maruziyeti ve ALP arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Serum p,p'-DDE ve p,p'-DDT maruziyeti arttıkça karaciğer enzimlerinden ALT ve AST düzeyinin arttığını bulan çalışmalarda alkalen fosfataz enzimi çalışmaya dahil edilmemiştir (201). Ancak bir karaciğer enzimi olarak alkalen fosfatazın da artacağını düşünülebilir. Bununla birlikte alkalen fosfatazda ki bu artışın, hamilelikten ya da OKP maruziyetinden kaynaklandığı ayırt etmek zordur.



Kan glukoz konsantrasyonu bir çok biyokimyasal reaksiyon ve hormon tarafından düzenlendiği ve önemli olduğu için anne serumlarındaki glukoz konsantrasyonu ve organoklorin pestisitlere maruziyet arasındaki ilişki incelendi ancak istatistiksel bir ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar sınırlıdır ancak daha önce yapılmış çalışmalarda p,p'-DDE maruziyeti ile glukoz seviyesinin arttığı bulan çalışmalar mevcuttur (201).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatinin düzeyine bakıldı; p,p'-DDT maruziyeti ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Hamilelikte böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında artış meydana gelir. Bunun neticesinde kreatinin, üre, ürik asit gibi böbrek yoluyla idrarla atılan atık maddeler kanda azalır. Bu nedenle hamilelikte kan kreatinin düzeyi azalır.

Çalışmamızda p,p'-DDT maruziyeti ile düşük kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Oysa ki 2017 yılında yapılmış bir çalışmada, erkek sıçanlar p,p'-DDT'ye 10 gün boyunca maruz bırakılmış ve sonrasında histopatolojik incelemesi yapılarak böbrek hasarı incelenmiştir. Deneyin sonunda böbrek dokusunda bazı histolojik değişiklikler ve renal tübüler hücrelerde apoptoz gözlenmiş, serum üre ve kreatinin düzeylerinde ise artış bulunmuştur (202). Bizim çalışmamız ise tamamen tersini gösterir nitelik taşımaktadır. Bizim çalışma grubumuzdaki annelerde de kreatinin düzeyi normal ya da düşük bulunmuştur. ancak bu düşüşün nedeninin hamilelikten ya da DDT maruziyetinden kaynaklandığını söylemek zordur.

Hamilelikte üre ve ürik asit atılımındaki azalma göz önüne alındığında bizim çalışmamızda da üre ve ürik asit düzeyleri genelde azalma yönündedir. Hekzaklobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyeti ile üre ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sodyum ve potasyum düzeyleri elektrolit dengesizlikleri ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Gebelikte aşırı kusma (hiperemesis gravidarum), ishal, böbrek hastalıkları gibi durumlarda sodyum ve potasyum düzeyleri değişebilir. Annelerde bulunan sodyum, potasyum düzeyi ve heksaklobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyeti karşılaştırıldığında yalnızca annelerin potasyum düzeyi ile p,p'-DDE maruziyeti arasında ilişki bulundu. p,p'-DDE maruziyeti arttıkça potasyum düzeyinin düştüğü görüldü. DDE'nin iyonik

(Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup>) ve sıvı hareketi üzerindeki etkisi sıçan kolonunda in vitro olarak çalışılmıştır. DDE, K<sup>+</sup> sekresyonunu arttırdığı, Na<sup>+</sup> 'nın akışını engellediği bulunmuştur (203).

Hamilelikte kanda serum total protein değeri hamile olmayanlara göre daha düşük ölçülür. Bunun başlıca nedeni böbreklerden protein atılımının artmasıdır. Hamilelikte böbreklerden protein atılımında artış olmasının başlıca nedeni ise böbrek kan akımındaki artış (glomerüler filtrasyon hızında artış) ve böbrekte proteinlere karşı glomerüler geçirgenlikte artış olmasıdır. Bizim çalışmamızdaki hamilelerde de beklenildiği gibi total protein düzeyi düşük bulundu ve heksaklobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT maruziyeti karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunamadı.

Tiroid hormonları, fetüsün nörogelişimsel ve bilişsel işlevlerinin gelişiminde çok önemlidir. Hamile kadınlarda tiroid hormon değişimi önemlidir çünkü hamile kadınlarda meydana gelen küçük değişiklikler bile fetüsta önemli sonuçlar doğurabilir. p,p'-DDT ve p,p'-DDE'nin tiroid hormonlarına yapısal benzerliği nedeniyle, p,p'-DDT veya p,p'-DDE'nin tiroid hormonlarını etkileyebileceği düşünülmüş ve farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE pestisitlerine maruziyetin, tiroksin (T4), triiodotironin (T3), tiroid stimule edici hormon (TSH), anti tiroglobulin (Anti TG) ve anti-mikrozomal antikor (Anti TPO) değerleri üzerindeki etkisine bakıldı. Yalnızca p,p'-DDE maruziyetinin T3 hormonunu etkilediği ve p,p'-DDE maruziyeti arttıkça T3 düzeyi düştüğü bulundu.

Literatürde heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT pestisitlerinin tiroid hormonlarına etkisi üzerine yapılmış olan birçok çalışma vardır. 2008 yılında yapılmış bir çalışmada heksaklorobenzene maruz kaldığı düşünülen 98 sayıdaki bebek grubunda TSH düzeyi ve maruziyet arasında anlamlılık araştırılmış ancak maruziyet ile TSH düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (204). Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkileri nedeniyle ilerleyen yaşlarda ki ilişkisini incelemek önem kazanmıştır. 2004 yılında yapılmış diğer bir çalışma hamilelerdeki maruziyetin tiroid hormonlarına etkisini araştırmıştır. Organoklorin pestisitlere maruziyet ve T3, T4 ve TSH hormonlarının düzeyleri arasında ilişkili saptanmış ancak tutarsız ve önemsenmeyecek düzeyde bulunmuştur

(204). Bu çalışmanın yanında yine hamile kadınlarda ve yetişkinlerde yapılmış olan çalışmalarda heksaklorobenzenin T4 düzeyini düşürdüğünü (115, 205), p,p'-DDE'nin TSH düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalarda vardır (206). Hamilelikte ilave iyot alımı sıklıkla önerilmektedir. Dolayısıyla tiroid hormonlarının sentezi için gerekli olan iyot alınmış ve sentez gerçekleşmiş olacağından maruziyetin etkilerinin daha az ortaya çıkacağı göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda annelerin tam kan sayımı yapılmış olup, beyaz kan hücrelerinin lökosit sayısı (WBC), kırmızı kan hücrelerinin sayısı (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit sayısı (PLT), eritrositlerin ortalama büyüklüğü (MCV), eritrositlerdeki hemoglobin konsantrasyonu yüzdesi (MCHC), eritrositlerdeki hemoglobin miktarı (MCH), trombosit ortalama büyüklüğü (MPV), trombositlerin dağılım genişliği (PDW), eritrositlerin dağılım genişliği (RDW) sonuçları verildi. Bu değerlere, heksaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE pestisitlerin maruziyetinin etkisine bakıldı. Yalnızca p,p'-DDT maruziyeti ile WBC düzeyi arasında, heksaklorobenzen maruziyeti ile HGB düzeyi arasında, p,p'-DDE maruziyeti ile MCHC düzeyi arasında ve p,p'-DDE maruziyeti ve MPV düzeyi arasında bir ilişki bulundu.

WBC sayısı insandaki bağışıklık değişikliklerinin işareti kabul edilmiştir. Hamilelerdeki WBC değeri normal değerde ya da biraz daha yüksek olabilir. Bizim çalışma grubumuzdaki hamilelerdeki anormal WBC değerleri genellikle normal değerlerin üzerinde ve p,p'-DDT ile bağlantılıdır. p,p'-DDT maruziyeti attıkça WBC değerinin düştüğü gözlemlendi. Bizim çalışmamız ile uyumlu çalışma sonuçları vardır (207). Fakat Ebu Mourad ve ark. (208) ve Parron ve ark. (209), bizim sonuçlarımızın aksine, klorlu pestisit uygulayıcılarında WBC sayısının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Birçok araştırmacı da böcek ilaçlarının bağışıklık sistemini daha fazla WBC üretimine yönlendirdiğini düşünmektedir (210).

Hamilelikte kan plazma hacminin artması nedeniyle hemoglobin ve hematokrit değeri bir miktar düşer. Organoklorin pestisitlere maruziyetin sonunda hematolojik inceleme yapmış bir çalışma, heksaklorobenzen ve p,p'-DDE maruziyetini 415 erkek ve 432 kadın üzerinde incelemiş ve maruziyetin düşük hemoglobin düzeyine neden olduğunu savunmuştur (211). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın tersi olarak heksaklorobenzen maruziyeti ile hemoglobin düzeyinin

düştüğü bulundu. Bu hemoglobinin düşüklüğünün, heksaklorobenzen maruziyetinden daha çok hamilelikten kaynaklanabilir.

MCHC, eritrositlerdeki (kırmızı kan hücrelerindeki) hemoglobinin konsantrasyonunu ifade eder. Hamilelikte MCHC değeri genellikle değişmez veya hafif düzeyde düşme gösterebilir. Bizim çalışmamızdaki MCHC değerlerindeki anormallikler düşme yönündedir ve p,p'-DDE maruziyeti ile arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu MCHC değerindeki düşmenin OKP maruziyetinden kaynaklandığını söylemek için daha fazla kişi üzerinde araştırılma yapılması gerekmektedir.

Organoklorlu pestisitlere maruziyet sadece kan testlerinin düzeylerini etkilemekle kalmaz kırmızı / beyaz kan hücresi profillerini etkileyerek farklı bir profil ortaya koyduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği DDE maruziyetinde daha fazla bulunmuştur. Yüksek heksaklorobenzen maruziyetinde ise hem eozinofiller hemde hemoglobinin yüzdesi azalmıştır (212).

Annenin idrar tahlillerinde protein, bilirubin, keton, nitrit, pH, dansite, eritrosit, lökosit, alyuvar sayısı (RBC), beyaz kan hücresi (WBC), epitel (EPİ) değerlerine bakıldı. Heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT pestisitlere maruziyetin, idrardaki dansite ve lökosit miktarlarına etkisine bakıldı ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı.

Türkiye'de insan cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisitlerin düzeylerinin araştırıldığı bir tez çalışmasında analizi yapılan 82 yağ dokusunun hepsinde p,p'-DDE tesbit edilirken, %84.1 oranla p,p'-DDT, %62.2 oranla HKB tesbit edilmiştir. İncelenen popülasyonda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri yağ dokuda (ppb) cinsinden HKB 5,34; o,p'-DDE 1.41; o,p'-DDT 1,92;p,p'-DDT 4,13 bulunmuştur (213).

Ankara'da yapılan bir başka çalışma da anne sütünde organoklorlu pestisit düzeylerine bakılmıştır. Toplanan anne sütü örneklerinin %89.3'ünde DDT tespit edilmiştir (214).

Bu tez çalışmasında, heksaklorobenzen, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT pestisitlerin anne ve kordon kanındaki konsantrasyonları saptandı ve pestisit maruziyetinin bir çok parametreye etkisi araştırıldı. Bu çalışma, pestisit

maruziyetinin çok sayıda parametre üzerine etkisini araştıran ilk ve tek araştırmadır. Türkiye'deki maruziyetin etkilerini, literatürdeki veriler ile karşılaştırma imkanı sağlamıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tezimizde anne ve kordon kanında maruziyete neden olan organoklorin pestisitlerden p,p'-DDT, o,p-DDT, heksaklorobenzen ve p,p'-DDE tayini yapıldı. Elde ettiğimiz verilerle annenin laboratuvar testleri, demografik özellikleri ve bebeğin doğum bilgileri karşılaştırılıp istatistiksel olarak yorumlanması ile amaçlanan hedefe varılmış oldu.

Tez çalışmamızda Türkiye'de p,p'-DDT, o,p-DDT, heksaklorobenzen ve p,p'-DDE maruziyetinin oldukça ciddi seviyelerde olduğu ve kordon kanıyla bir sonraki nesillere aktarıldığı gösterildi. Bu maruziyetlerin bölgesel anlamda da çalışılması gerekmektedir. Türkiye'deki her ilin ve her bölgenin maruziyet haritası çıkarılmalı ve bu maruziyet kaynaklarından korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Organoklorin pestisitlere maruziyet ileriye yönelik kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve hormonal bozukluklar gibi toplum sağlığının genelini tehdit eden hastalıklara neden olabilmektedir. Ancak bu hastalıklara neden olan mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Bu pestisitlerin kararlı yapıları ve uzun yarı ömürleri olduğu göz önüne alındığında maruziyetlerinin bir süre daha devam edeceği söylenebilir. Bu nedenle olumsuz etkilerini gidermenin en etkin yolu etki mekanizmalarının keşfi ve bu yolların kontrol altına alınması olacaktır.

Zararlı ot ve böceklerle problemlerimizin asıl çözümü, zehirli kimyasalları içermeyen ve kültürel tarıma dayalı yöntemlerdir. Mutlaka pestisit kullanılması gerekiyor ise, kullanılan tüm pestisitlerin, kullanım miktarları ve koşulları devlet tarafından kontrol altında tutulmalıdır. Devlet ve federal ajanslar pestisitlerin sinerjik etkilerinin test edilmesi de dahil olmak üzere daha katı bağımsız testler yapmalıdır. İnsan sağlığı sorunlarına neden olduğu bilinen veya şüphe edilen böcek ilacı, aşamalı olarak kaldırılmalıdır.

Günümüze kadar maruz kalınmış tüm pestisitlerin kandaki konsantrasyonlarının ölçümü rutin testler arasına girmeli ve yüksek maruziyeti olan insanlar sürekli inceleme altında tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmania R. Effect of organoklorin pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;196:235-46.
2. Aprea C, Colosio C, Mammone T, Minoia C, Maroni M. Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;769(2):191-219.
3. Güner U, Toksikoloji Notları. Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü; 2014, p124-125.
4. el Sebae AH. Special problems experienced with pesticide use in developing countries. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1993;17:287-91.
5. Bouman BA, Castaneda AR, Bhuiyan SI. Nitrate and pesticide contamination of groundwater under rice-based cropping systems: Past and current evidence from the Philippines. *Agr. Ecosyst. Environ.* 2002;2:185-199.
6. Shomar BH, Muller G, Yahya A. Occurrence of pesticides in groundwater and topsoil of the Gaza Strip. *Water Air Soil Poll.* 2005;171:237-51.
7. Bentzen TW, Follman EH, Amstrup SC, York GS, Woller MJ, Muir DCG, O'Hara TM. Dietary biomagnification of organoklorin contaminants in Alaskan polar bears. *Can J Zool.* 2008;86(3):177-191.
8. Fenske R, Lu C, Barr D, Needham L. Childrens Exposure to chlorpyrifos and parathion in agricultural community in central Washington state. *Environ Health Perspect.* 2002;110(5):549-553.
9. World Health Organization. Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution. Europe; 2003.
10. Ginsburg CM, Lowry W, Reisch JS. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *J Pediatr.* 1977;91(6):998-1000.
11. Fitzgerald E, Hwang SA, Deres DA, Bush B, Cook K, Worswick P. The association between local fish consumption and DDE, mirex, and HKB concentrations in the breast milk of Mohawk women at Akwesansé. *J Exposure Anal Environ Epidemiol.* 2001;11:381-88.
12. Hagmar L, Rylander L, Dyremark E, Klasson-Wehler E, Erfurth EM. Plasma concentration of persistent organoklorin in relation of thyrotropin and thyroid hormone levels in women. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74:184-188.
13. Zumbado M, Goethals M, Alvarez-Leon EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Dominguez-Boada L. Inadvertent exposure to organoklorin pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2005;339:49-62.
14. Dirtu AC, Cernat, R, Dragan, D, Mocanu R, Van Grieken, R, Neels H, Covaci A. Organohalogenated pollutants in human serum from Iassy, Romania and their relation with age and gender. *Environ Int.* 2006;32:797-803.

15. Lino CM, Silveira MIN. valuation of organoklorin pesticides in serum from students in Coimbra, Portugal: 1997–2001. *Environ Res.* 2006;102(3):339-51.
16. Deutch B, Pedersen H.S, Jorgensen E., Hansen JC. Smoking as a determinant of high organoklorin levels in Greenland. *Arch Environ Health.* 2003;58:30-36.
17. Garry VF. Pesticides and children. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198:152-163.
18. Hayes WJ , Laws E.R. *Handbook of Pesticide Toxicology.* San Diego: Academic Press; 1991.
19. Barr DB, Needham LL. Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides: a review. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;778(1-2):5-29.
20. Rao GV, Rupela OP, Rao VR, Reddy YV. Role of biopesticides in crop protection: present status and future prospects. *Indian Journal of Plant Protection.* 2007;35(1):1–9.
21. Miller, GT. *Living in the Environment.* 12<sup>th</sup> ed. Belmont: Wadsworth/Thomson Learning; 2002.
22. Açar S, Aydınoglu H, Temel O, İkişunal K, Ece H. Pestisit kullanımının tarihçesi, bugünü ve geleceği. *Türk.Entemol.Derg.*1991;15(4):247-56.
23. Goldman LR. Managing pesticide chronic health risks: U.S. policies. *J Agromedicine.* 2007;12(1):57-75.
24. Daly H, Doyen JT, Purcell AH III. *Introduction to insect biology and diversity.* 2<sup>nd</sup> edition. New York,:Oxford University Press; 1998.
25. Otaci C, Güvener A. Hexachlorbenzenle ilaçlanmış tohumluk buğdaylarda hexachlorbenzen tayini. *Bit Kor.* 1959;1(2):26-29.
26. Kang JH, Chang YS. Organoklorin Pesticides in Human Serum. Stoytcheva M. *Pesticides - Strategies for Pesticides Analysis.* 2011. P. 215-240.
27. Wania F, Mackay D. A global distribution model for persistent organic chemicals. *Sci Total Environ.* 1995;160-161:211-32.
28. Hall RCW. Long term Psychological and Neurological Complications of Lindane Poisoning. *Psychosomatics.* 1999;40(6):513-517.
29. Brooks GT. *Chlorinated Insecticides, Vol. 1: Technology and Application.* Cleveland Ohio:Cre Press; 1974. 7-83p.
30. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, WHO Task Group on Environmental Health Criteria for DDT and its Derivatives: Environmental Aspects. DDT and its derivatives : environmental aspects / published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization. Geneva, Switzerland; 1989.
31. U.S. Department Of Health And Human Services. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia; 2002.



32. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomenech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organoklorin compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med.* 2011;68:332-8.
33. Axmon A, Rignell-Hydbom A. Estimations of past male and female serum concentrations of biomarkers of persistent organoklorin pollutants and their impact on fecundability estimates. *Environ Res.* 2006;101:387-94.
34. To-Figueras J, Barrot C, Sala M, Otero R, Silva M, Ozalla MD, et al. Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in feces in a highly exposed human population. *Environ Health Perspect.* 2000;108:595-98.
35. EB Kurutaş, M Kılınç. Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2003;12:215-28.
36. Song L, Zhao J, Jin X, Li Z, Newton IP, Liu W, et al. The organoklorin p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane induces colorectal cancer growth through Wnt/beta-catenin signaling. *Toxicol Lett.* 2014;229:284-91.
37. Yang J, Li TZ, Xu GH, Luo BB, Chen YX, Zhang T. Low-concentration capsaicin promotes colorectal cancer metastasis by triggering ROS production and modulating Akt/mTOR and STAT-3 pathways. *Neoplasma.* 2013;60:364-72.
38. Klaassen CD. Doull's Toxicology, The basic science of poisons. New York: McGraw-Hill; 2001; 763- 810.
39. Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Ahlborg U, Baron J, Trichopoulos D. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control.* 1995;6(6):551-66.
40. Høyer AP, Jørgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control.* 2000;11(2):177-84.
41. Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65:143-50.
42. Hansen ME, Matsumura F. Effects of heptachlor epoxide on components of various signal transduction pathways important in tumor promotion in mouse hepatoma cells. Determination of the most sensitive tumor promoter related effect induced by heptachlor epoxide. *Toxicology.* 2001;160:139-153.
43. Li J, Li N, Ma M, Giesy JP, Wang Z. In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organoklorin pesticides. *Toxicol Lett.* 2008;183:65-71.
44. Snedeker, SM. Pesticides and breast cancer risk: A review of DDT, DDE and dieldrin. *Environ Health Perspect.* 2001;109(1):35-47.
45. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organoklorin residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(8):648-52.

46. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, et al. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Research*. 2000;84:151-161.
47. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organoklorins and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5): 567-80.
48. Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to poly chlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. 2006;114:1508-14.
49. Purdue MP, Engel LS, Langseth H, Needham LL, Andersen A, Barr DB, et al. Prediagnostic serum concentrations of organoklorin compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1514-19.
50. Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006;48:700-707.
51. Kumar V, Yadav CS, Singh S, Goel S, Ahmed RS, Gupta S, et al. CYP 1A1 polymorphism and organoklorin pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere*. 2010;81:464-68.
52. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix- Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3457-62.
53. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
54. Bazensky I, Shoobridge-Moran C, Yoder LH. Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. *Medsurg Nurs*. 2007;16:46-51.
55. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis*. 2011;29:222-28.
56. Chen K, Zhao YW, Ma XY, Zhang LJ, Zheng S. Relationship between organoklorin pollution in soil and rice and the incidence of colorectal cancer in Jiashan county, Zhejiang province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004;25:479-83.
57. Howsam M, Grimalt JO, Guino E, Navarro M, Marti-Rague J, et al. Organoklorin exposure and colorectal cancer risk. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1460-66.
58. Soliman AS, Smith MA, Cooper SP, Ismail K, Khaled H, et al. Serum organoklorin pesticide levels in patients with colorectal cancer in Egypt. *Arch Environ Health*. 1997;52:409-415.
59. Jaga K. Serum organoklorin pesticide levels in patients with colorectal cancer in Egypt. *Arch Environ Health*. 1999;54:217-218.

60. Shankland, KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380:848-57.
61. Bertrand KA, Spiegelman D, Aster JC, Altshul LM, Korrick SA, Rodig SJ, et al. Plasma Organoklorin Levels and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in a Cohort of Men. *Epidemiology*. 2010;21:172-80.
62. Engel LS, Laden F, Andersen A, Strickland PT, Blair A, Needham LL, et al. Polychlorinated biphenyl levels in peripheral blood and non-Hodgkin's lymphoma: a report from three cohorts. *Cancer Res*. 2007;67(11):5545-52.
63. Palackdharry CS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increased incidence? *Oncology (Williston Park)*. 1994;8:67-73.
64. Spinelli JJ, Ng CH, Weber JP, Connors JM, Gascoyne RD, Lai AS, et al. Organoklorins and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2007;121(12):2767-75.
65. Quintana PJ, Delfino RJ, Korrick S, Ziogas A, Kutz FW, Jones EL, Laden F, Garshick E. Adipose tissue levels of organoklorin pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect*. 2004;112(8):854-61.
66. Cocco P, Brennan P, Ibbá A, de Sanjosé Llongueras S, Maynadié M, Nieters A, et al. Plasma polychlorobiphenyl and organoklorin pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med*. 2008;65(2):132-40.
67. Laden F, Bertrand KA, Altshul L, Aster CJ, Korrick SA, Sagiv SK. Plasma Organoklorin Levels and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidem Biomar*. 2010;19:1381-84.
68. Hong NS, KimKS, Lee IK, Lind PM, Lind L, Jacobs DR, et al. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(9):1170-5.
69. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012;120(6):779-89.
70. Davenport, MH, Campbell MK, Mottola MF. Increased incidence of glucose disorders during pregnancy is not explained by pre-pregnancy obesity in London, Canada. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:85.
71. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*. 2010;36(6Pt2):628-51.
72. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1590-6.
73. Bezek S, Ujhazy E, Mach M, Navarova J, Dubovicky M. Developmental origin of chronic diseases: toxicological implication. *Interdiscip Toxicol*. 2008;1(1):29-31.

74. Kuo CC, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A. Environmental chemicals and type 2 diabetes: an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diabetes Rep*. 2013;13(6):831-49.
75. Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: hispanic health and nutrition examination survey, 1982–1984. *Environ Health Perspect*. 2007;115(12):1747-52.
76. Gray SL, Shaw AC, Gagne AX, Chan HM. Chronic exposure to PCBs (Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2013;76(12):701-15.
77. Azandjeme CS, Delisle H, Fayomi B, Ayotte P, Djrolo F, Houinato D, Bouchard M. High serum organochlorine pesticide concentrations in diabetics of a cotton producing area of the Benin Republic (West Africa). *Environ Int*. 2014;69:1-8.
78. Rahimi R, Abdollahi M. A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. *Pestic Biochem Physiol*. 2007;88(2):115-21.
79. Rezag R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N. Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes: a review. *Trends Food Sci Technol*. 2010;21(7):345-57.
80. Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, Ettinger AS, Fisher M, et al. Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environ Res*. 2016;147:71-81.
81. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54(6):1273-90.
82. Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr., Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2014;35(4):557-601.
83. Criswell KA, Loch-Caruso R. Lindane-induced inhibition of spontaneous contractions of pregnant rat uterus. *Reprod Toxicol*. 1999;13:481-90.
84. Siddiqui MKJ, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra uterine fetal growth retardation: possible association. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76:75-80.
85. Gökerik M. Endokrin bozucu kimyasallar ve insan sağlığı üzerine etkileri [Bitirme ödevi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2012.
86. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, Lunadel-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996;104:1090-95.

87. Courtney KD. Hexachlorobenzene (HKB): a review. *Environ Res.* 1979; 20(2):225-66.
88. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Human Reprod Update.* 2001;7:248-64.
89. Lam T, Williams PL, Lee MM, Korrick SA, Birnbaum LS, Burns JS, et al. Prepubertal organoklorin pesticide concentrations and age of pubertal onset among Russian boys. *Environ Int.* 2014;73:135-42.
90. Den Hond E, Dhooze W, Bruckers L, Schoeters G, Nelen V, van de Mieroop E, et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011;21:224-33.
91. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, et al. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):144-59.
92. Howard V. Organic Farming, Food Quality and Human Health. Pesticides and Health. 5–6 January 2005, Newcastle, UK.
93. Androustopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organoklorin and organophosphorous pesticides. *Toxicology.* 2013;307:89-94.
94. Carreño J, Rivas A, Granada A, Jose Lopez-Espinosa M, Mariscal M, Olea N, Olea-Serrano F. Exposure of young men to organoklorin pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2007;103(1):55-61.
95. Emmett EA, Maroni M, Jefferys J, Schmith J, Levin BK, Alvares A. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs. II: Results of clinical laboratory investigation. *Am J Ind Med.* 1988;14:47-62.
96. Turyk ME, Anderson HA, Freels S, Chatterton R Jr, Needham LL, Patterson DG Jr, et al. Associations of organoklorins with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environ Res.* 2006;102(3):299-307.
97. Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Llop S, Espada M, Seco V, et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res.* 2009;109:479-85.
98. Maervoet J, Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Koppen G, Schoeters G, et al. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organoklorin compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1780-6.
99. Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. The association between organoklorin and thyroid hormone levels in cord serum: a study from northern Thailand. *Environ Int.* 2006;32:554-9.
100. Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to

- organoklorin compounds and mercury. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1039-45.
101. Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Grimalt JO, Sunyer J. Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HKB and  $\beta$ -HCH on thyroid function in preschool children. *Occup Environ Med.* 2008; 65:452-7.
  102. Chevier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organoklorin pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2008;168:298-310.
  103. Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Fuentes V, Garcia AM, Rebagliato M, et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010;20:579-88.
  104. Palanza P, Morellini F, Parmigiani S, vom Saal FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23:1011-1027.
  105. Torres-Sanchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrian ME, Osorio-Valencia E, Hernandez MC, et al. Prenatal p,p'-DDE Exposure and Neurodevelopment among Children 3.5–5 Years of Age. *Environ Health Perspec.* 2013;121(2): 263-8.
  106. Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and Childhood Exposure to Pesticides and Neurobehavioral development: Review of Epidemiological Studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2008;21(2):121-132.
  107. Korrick S, Sagiv S. Polychlorinated biphenyls, organoklorin pesticides and neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(2):198-204.
  108. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:235-58.
  109. Hallmayer, J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Arch Gen Psychiatry Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095-102.
  110. Antonelli MC, Pallarés ME, Ceccatelli S, Spulber S. Long-term consequences of prenatal stress and neurotoxicants exposure on neurodevelopment. *Prog Neurobiol.* (in press). 2016 doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.005.
  111. Cheslack-Postava K, Rantakokko PV, Hinkka-Yli-Salomäki S, Surcel HM, McKeague IW, Kiviranta HA, Sourander A, Brown AS. Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish Prenatal Study of Autism: A pilot study. *Neurotoxicol Teratol.* 2013;38:1-5
  112. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;13(3): 330-338.

113. Wolff MS, Landrigan PJ. Organochlorine chemicals and children's health. *J Pediatr*. 2002;140(1):10-3.
114. Kimura-Kuroda J, Nagata I, Kuroda Y. Disrupting effects of hydroxy-polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on neuronal development of cerebellar Purkinje cells: a possible causal factor for developmental brain disorders? *Chemosphere*. 2007;67(9):S412-20.
115. Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, BarrDB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2008;168:298-310.
116. Hertz-Picciotto I, Park HY, Dostal M, Kocan A, Trnovec T, Sram R. Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(2):146-54.
117. Shelton, JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect*. 2012;120(7):944-51.
118. Singh N, Chhillar N, Banerjee B, Bala K, Basu M, Mustafa M. Organoklorin pesticide levels and risk of Alzheimer's disease in north Indian population. *Human Exp Toxicol*. 2013;32(1):24-30.
119. Richardson JR, Roy A, Shalat SL, von Stein RT, Hossain MM, Buckley B, et al. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2014;71(3):284-90.
120. Kim KS, Lee YM, Kim SG, Lee IK, Lee HJ, Kim JH, Kim J, Moon HB, Jacobs DR, Jr Lee DH. Associations of organoklorin pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. *Chemosphere*. 2014; 94:151-157.
121. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Bula CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med*. 1999;48(4):445-69.
122. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(12):1121-34.
123. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *British medical bulletin*. 2009;92:135-52.
124. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2007;3(3):186-91.
125. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Final Data for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;61(4):1-118.
126. Coon KD, Myers AJ, DW.C, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiat*. 2007;68(4):613-8.

127. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*. 2000;54(6):1316-23.
128. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez- Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Brain Inflammation and Alzheimer's-Like Pathology in Individuals Exposed to Severe Air Pollution. *Toxicologic Pathol*. 2004;32(6):650-8.
129. Kamel F, Hoppin JA. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9): 950-8.
130. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative Diseases and Exposure to Pesticides in the Elderly. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):409-14.
131. Chhillar N, Singh NK, Banerjee BD, Bala K, Sharma D, Mustafa M, et al.  $\beta$ -hexachlorocyclohexane as a Risk for Alzheimer's Disease: A Pilot Study in North Indian Population. *Am J Alzheimers Dis*. 2013;1:60-71.
132. Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G, Wang HH, Grattagliano I, de Bari O and Portincasa P. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr Med Chem*. 2014;21:1435-1447.
133. Ji G, Xu C, Sun H, Liu Q, Hu H, Gu A, Jiang ZY. Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. *Oncotarget*. 2016;7(23):33689-702.
134. Su Y, Dai Y, Lin Y, Gao X, Han Y and Zhao B. Serum organoklorin pesticide residues and risk of gallstone disease: a case-control study in Xiamen. *Ann Epidemiol*. 2012;22:592-597.
135. Saxena MC, Siddiqui MK, Seth TD, Krishna Murti CR, Bhargava AK, Kutty D. Organoklorin pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature of full-term delivery. *J Anal Toxicol*. 1981;5(1):6-9.
136. Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of DDT metabolite DDE and preterm and small gestational age babies at birth. *Lancet*. 2001;358:110-4.
137. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-7.
138. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;2:57-62.
139. Wood SL, Jarrell JJ, Swaby C, Chan S. Endocrine disruptors and spontaneous premature labor: a case control study. *Environ Health*. 2007;6:35.
140. Hart MM, Whang-Peng J, Sieber SM, Fabro S, Adamson RH. Distribution and effects of DDT in the pregnant rabbit. *Xenobiotica*. 1972;2:567-74.
141. DeLong RL, Gilmartin WG, Simpson JG. Premature births in California sea lions: association with high organoklorin pollutant residue levels. *Science*. 1973;181:1168-70.



142. Palmer K, Green S, Legator M. Dominant lethal study of p,p-DDT in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 1973;11:53-62.
143. Pathak R, Suke SG, Ahmed T, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, et al. Endosulfan and other organoklorin pesticide residues in maternal and cord blood in north Indian population. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2008;81(2):216-9.
144. Reid A, Callan A, Stasinska A, Heyworth J, Phi DT, Odland JO, Hinwood A. Maternal exposure to organoklorin pesticides in Western Australia. *Science of the Total Environment* 2013;449:208-13.
145. Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, et al. Association of hexachlorobenzene and other organoklorin compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res.* 2002;52:163-7.
146. Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, et al. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr.* 1986;109:335-41.
147. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wolff MS. The role of DDE and polychlorinated biphenyl levels in preterm birth. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1996;30:139-41.
148. Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, Eskenazi B, Bhatia R. Association of DDT and DDE with Birth Weight and Length of Gestation in the Child Health and Development Studies, 1959–1967. *Am J Epidemiol.* 2005;162:717-25.
149. Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum , Siskind J, Barr DB, et al. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res.* 2007;61:243-50.
150. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12: 63-8.
151. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112:85-92.
152. Tilson HA, Kodavanti PRS, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:631-5.
153. Winneke G, Bucholski KA, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener JA, Steingruber HJ. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:423-8.
154. Polishuk ZW, Wassermann D, Wasserman M. Pesticides in people: organoklorin compounds in mother and foetus during labour. *Envir on Res.* 1977;13:278-84.
155. Saxena MC, Seth TD, Mahajan P. Organochlorine pesticides in human placenta and accompanying fluid. *Intern J Environ Anal Chem.* 1980;7:245-52.

156. Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr.* 1984;105:315-20.
157. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 1990a;116:38-45.
158. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on growth and activity children. *Neurotoxicol Teratol.* 1990b;12:319-326.
159. Lai TJ, Chen YC, Chou WJ, Guo YL, Ko HC, Hsu CC. Cognitive development in Yucheng children. *Organohalogen Compounds.* 1993;14:247-50.
160. Bearer CF. How are children different from adults? *Environ. Health Perspect.* 1995;103(6):7-12.
161. Biller JA, Yeager AM. *The Harriet Lane handbook.* 9<sup>th</sup> ed. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1981. 202p.
162. Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risks from chemical carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2001;109:187-193.
163. Bates MN, Thomson B, Garrett N. Reduction in organo-chlorine levels in the milk of New Zealand women. *Arch Environ Health.* 2002;57:591-597.
164. Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ Health Perspect.* 2002;110:339-47.
165. Barr JR, Maggio VL, Barr DB, Turner WE, Sjödin A, Sandau CD, et al. New high-resolution mass spectrometric approach for the measurement of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;794(1):137-48.
166. Sandau CD, Sjödin A, Davis MD, Barr JR, Maggio VL, Waterman AL, et al. Comprehensive solid-phase extraction method for persistent organic pollutants. Validation and application to the analysis of persistent chlorinated pesticides. *Anal Chem.* 2003;75:71-77.
167. Focant JF, Sjödin A, Turner WE, Patterson DG. Measurement of Selected Polybrominated Diphenyl Ethers, Polybrominated and Polychlorinated Biphenyls, and Organochlorine Pesticides in Human Serum and Milk Using Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography Isotope Dilution Time-of-Flight Mass Spectrometry. 2004;6313-6320.
168. Conka K, Drobna B, Kocan A, Petrik J. Simple solid-phase extraction method for determination of polychlorinated biphenyls and selected organochlorine pesticides in human serum. *J Chromatogr A.* 2005;1084:33-38.
169. Ramos JJ, Gómara B, Fernández MA, González MJ. A simple and fast method for the simultaneous determination of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in small volumes of human serum. *J Chromatogr A.* 2007;1152(1-2):124-9.

170. Hovander L, Athanasiadou M, Asplund L, Jensen S, Wehler EK.. Extraction and cleanup methods for analysis of phenolic and neutral organohalogens in plasma. *J Anal Toxicol.* 2000;24(8):696-703.
171. Sundberg SE, Ellington JJ, Evans JJ. A simple and fast extraction method for organoklorin pesticides and polychlorinated biphenyls in small volumes of avian serum. *J Chromatogr B.* 2006;831:99-104.
172. Goñi F, López R, Etxeandia A, Millán E, Amiano P. High throughput method for the determination of organoklorin pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;852(1-2):15-21.
173. Poole CF. *The essence of chromatography.* 1<sup>th</sup> ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2003. p2-6.
174. Grayson MA. *Measuring mass from positive rays to proteins.* USA: Alcom printing Group; 2002 4-5p.
175. Hoffmann E, Stroobant V. *Mass Spectrometry Principles and Applications.* 3<sup>rd</sup> Ed. England: Wiley; 2007. 1-10p.
176. Takats Z, Wiseman JM, Gologan B, Cooks RG. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Science.* 2004;5695:471-3.
177. Cody RB, Laram'ee JA, Durst HD. Versatile new ion source for analysis of materials in open air under ambient conditions. *Anal. Chem.* 2005;77:2297-302.
178. Naylor S, Kumar R. Emerging role of mass spectrometry in structural and functional proteomics. *Adv Protein Chem.* 2003;65217-48.
179. Reinders J, Lewandrowski U, Moebius J, Wagner Y, Sickmann A. Challenges in mass spectrometry based proteomics. *Proteomics.* 2004;4:3686-703.
180. Villas-Bôas SG, Mas S, Akesson M, Smedsgaard J, Nielsen J. Mass spectrometry in metabolome analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2005;24:613-46.
181. McMaster Marvin. *GC/MS A Practical User's Guide.* 2<sup>nd</sup> ed. 2008 New Jersey, Canada: Wiley; 2008. p1-6.
182. Moreno Frías M, Garrido Frenich A, Martínez Vidal JL, Mateu Sánchez M, Olea F, Olea N. Analyses of lindane, vinclozolin, aldrin, p,p'-DDE, o,p'-DDT and p,p'-DDT in human serum using gas chromatography with electron capture detection and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;760(1):1-15.
183. Rivas A, Fernandez MF, Cerrillo I, Ibarluzea J, Olea-Serrano MF, Pedraza V, Olea N. Human exposure to endocrine disrupters: standardisation of a marker of estrogenic exposure in adipose tissue. *APMIS.* 2001;109(3):185-97.
184. Carreño J, Rivas A, Granada A, Jose Lopez-Espinosa M, Mariscal M, Olea N, Olea-Serrano F. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2007;103(1):55-61.

185. Doucet J, Tague B, Arnold DL, Cooke GM, Hayward S, Goodyer CG. Persistent organic pollutant residues in human fetal liver and placenta from Greater Montreal, Quebec: a longitudinal study from 1998 through 2006. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):605-10.
186. Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F. Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(5):1311-5.
187. Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol.* 1998;12(4):469-76.
188. Turgut C, Cutright TJ, Mermer S, Atatanir L, Turgut N, Usluy M, Erdogan O. The source of DDT and its metabolites contamination in Turkish agricultural soils. *Environ Monit Assess.* 2013;185(2):1087-93.
189. Akça MO, Hisatomi S, Takemura M, Harada N, Nonaka M, Sakakibara F, Takagi K, Turgay OC. 4,4'-DDE and Endosulfan Levels in Agricultural Soils of the Çukurova Region, Mediterranean Turkey. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2016;96(3):376-82.
190. Waliszewski SM, Carvajal O, Infanzón RM, Gómez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R, Trujillo P, Hart MM. Organochlorine pesticide levels in blood serum samples taken at autopsy from auto accident victims in Veracruz, Mexico. *Arch Environ Health.* 2004;59(9):441-8.
191. Bjerregaard P, Hansen JC. Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. *Sci Total Environ.* 2000;245:195-202.
192. Rubin CH, Lanier A, Socha M, Brock JW, Kieszak S, Zahm S. Exposure to persistent organochlorines among Alaska Native women. *Int J Circumpolar Health.* 2001;60(2):157-69.
193. Rivas A, Cerrillo I, Granada A, Mariscal-Arcas M, Olea-Serrano F. Pesticide exposure of two age groups of women and its relationship with their diet. *Sci Total Environ.* 2007;382(1):14-21.
194. Pathak R, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Sharma CS, Makhijani SD, Banerjee BD. Maternal and cord blood levels of organochlorine pesticides: association with preterm labor. *Clin Biochem.* 2009;42(7-8):746-9.
195. Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P, Olea N. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ Res.* 2008;106(1):1-6.
196. Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarluzea J, Exposito J, Torne P, Laguna J, Pedraza V, Olea N. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere.* 2006;62(11):1917-24.

197. Thomas A, Toms LL, Harden FA, Hobson P, White NM, Mengersen KL, Mueller JF. Concentrations of organochlorine pesticides in pooled human serum by age and gender. *Environ Res.* 2017;154:10-18.
198. Nakata, H., Kawazoe, M., Arizono, K., Abe, S., Kitano, T., Shimada, H., Li, W., Ding, X. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl residues in foodstuffs and human tissues from China: status of contamination, historical trend, and human dietary exposure. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2002;43, 473-80.
199. Borrell LN, Factor-Litvak P, Wolff MS, Susser E, Matte TD. Effect of socioeconomic status on exposures to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) among pregnant African-American women. *Arch Environ Health.* 2004;59(5):250-5.
200. Porta, M, Puigdomenech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fito N, Llop S, Lopez T. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. *Environ Int.* 2008;34(4):546-561.
201. Serdar B, LeBlanc WG, Norris JM, Dickinson LM. Potential effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and selected organochlorine pesticides (OKPs) on immune cells and blood biochemistry measures: a cross-sectional assessment of the NHANES 2003-2004 data. *Environ Health.* 2014;16(13):114.
202. Marouani N, Hallegue D, Sakly M, Benkhalifa M, Ben Rhouma K, Tebourbi O. Involvement of oxidative stress in the mechanism of p,p'-DDT-induced nephrotoxicity in adult rats. *Gen Physiol Biophys.* 2017; doi: 10.4149/gpb\_2016050.
203. Iturri SJ, Zamorano B, Peña A. Effect of DDE on ionic and fluid movement in rat colon in vitro. *Comp Biochem Physiol C.* 1989;94(1):173-6.
204. Kim S, Park J, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, Kim S, Kim SY, Moon HB, Kim S, Choi K Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea. *Environ Int.* 2013;59:442-8.
205. Bloom MS, Weiner JM, Vena JE, Beehler GP. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: the New York State Angler Cohort Study. *Environ Res* 2003;93:52-66.
206. Rylander L, Wallin E, Jonsson BA, Stridsberg M, Erfurth EM, Hagmar L. Associations between CB-153 and p, p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. *Chemosphere.* 2006;65:375-81.
207. Schaalán MF, Abdelraouf SM, Mohamed WA, Hassanein FS. Correlation between maternal milk and infant serum levels of chlorinated pesticides (CP) and the impact of elevated CP on bleeding tendency and immune status in some infants in Egypt. *J Immunotoxicol.* 2012;9(1):15-24.

208. Abu Mourad, T. Adverse impact of insecticides on the health of Palestinian farm workers in the Gaza Strip: A hematologic biomarker study. *Int J Occup Environ Health*. 2005;11:144-149.
209. Parron, T., Hernandez, A. F., Pla, A., and Villanueva, E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Human Exp Toxicol*. 1996;15:957-63.
210. Ismail AA, Rohlman DS, Abdel Rasoul GM, Abou Salem ME, Hendy OM. Clinical and biochemical parameters of children and adolescents applying pesticides. *Int J Occup Environ Med*. 2010;1(3):132-43.
211. Freire C, Koifman RJ, Koifman S. Hematological and hepatic alterations in Brazilian population heavily exposed to organochlorine pesticides. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(8):534-48.
212. Dunstan RH, Roberts TK, Donohoe M, McGregor NR, Hope D, Taylor WG, Watkins JA, Murdoch RN, Butt HL. Bioaccumulated chlorinated hydrocarbons and red/white blood cell parameters. *Biochem Mol Med*. 1996;58(1):77-84.
213. Dağlıoğlu N. İnsan cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeylerinin tespiti [Doktora tezi]. Adana. Çukurova Üniversitesi; 2009.
214. Yalçın SS, Örün E, Yalçın S, Aykut O. Organochlorine pesticide residues in breast milk and maternal psychopathologies and infant growth from suburban area of Ankara, Turkey. *Int J Environ Health Res*. 2015;25(4):364-72.

## EKLER

## EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 470

## ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 01.04.2015 ÇARŞAMBA  
Toplantı No : 2015/07  
Proje No : GO 15/27 (Değerlendirme Tarihi: 07.01.2015)  
Karar No : GO 15/27 - 06

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Ömer AKYOL'un sorumlu araştırmacısı olduğu, Doç.Dr. Mukaddes GÜRLER, Doç.Dr. Özlem Gün ERYILMAZ ve Betül İşiner KAYA ile birlikte çalışacakları GO 15/27 kayıt numaralı ve "*Anne ve Kordon Kanında Organoklorin Pestisit Düzeylerinin Belirlenmesi ve Bunun Bebek ve Annenin Bazı Sağlık Parametreleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması*" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)	11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)	12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)	13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)	15. Av. Meltem Onurlu (Üye)
İZİNLİ	
8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)	

**EK-2: Veri Toplama Formu****Hastanın Adı Soyadı:**

ANNENİN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ			
Protokol No			
Yaşı			
Boyu			
Kilosu			
Kaçıncı Hamilelik			
Doğum şekli			
Obstetrik Hikaye	Evet (.....)	Hayır	
Sistemik Hastalık	Var (.....)		
Deniz Ürünleri Tüketimi	Hiç	Az	Çok
Yaşam alanı	Kırsal	Şehir	
Tarımla uğraşma durumu	Evet	Hayır	
İş durumu	Ev hanımı	Çalışıyor (.....)	
Gelir Düzeyi	Düşük (Saskeri ücret)	Yüksek	
Eğitim	Ortaöğretim	Lise	Üniversite
Hamileyken ateş yada nezle	Evet	Hayır	
Sigara kullanımı	Evet (günde.....)	Hayır	
Pasif sigara maruziyeti	Evet	Hayır	

BEBEĞİN DOĞUM BİLGİLERİ		
Kaç günlük doğduğu		
Cinsiyet		
Kilo		
apgar 1' ve 5'	1'	5'
Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı	var	yok
Yenidoğan Solunum Problemi	var	yok
Beslenme Durumu	Emiyor	Hazır gıda



<b>HEMATOLOJİ VE İDRAR LABORATUVARINDA ÇALIŞILAN TESTLER</b>	
• Tam İdrar Tahlihi	
• Tam Kan Sayımı (Hemogram +Lökosit Formülü)	

<b>BİYOKİMYA TESTLERİ (SERUM)</b>	
Alanin Aminotransferaz (ALT-SGPT)	
Alkale Fosfat (ALP)	
Aspartat Aminotransferaz (AST-SGOT)	
Glukoz	
Kreatinin	
Potasyum	
Total Protein	
Sodyum	
Üre	
Ürik Asit	

<b>BİYOKİMYA TESTLERİ (SERUM)</b>	
Alanin Aminotransferaz (ALT-SGPT)	
Alkale Fosfat (ALP)	
Aspartat Aminotransferaz (AST-SGOT)	
Glukoz	
Kreatinin	
Potasyum	
Total Protein	
Sodyum	
Üre	
Ürik Asit	

**EK-3: Annelerin demografik özellikleri**

Hasta No	Yaşı	Boy	Kilo	Vücut Kütle İndeksi	Kaçıncı Hamilelik	Doğum Şekli	Obstetrik Hikaye	Sistemik Hastalık	Deniz Ürünleri Tüketimi
1	22	1,6	60	23,44	1	sezeryan	var	yok	az
2	30	1,65	74	27,18	2	sezeryan	yok	yok	hiç
3	33	1,58	75	30,04	2	sezeryan	yok	yok	az
4	28	1,6	75	29,30	4	normal	yok	yok	hiç
5	25	1,7	91	31,49	2	normal	yok	yok	az
6	35	1,62	75	28,58	3	normal	yok	yok	hiç
7	27	1,6	70	27,34	2	normal	yok	yok	hiç
8	34	1,6	70	27,34	3	sezeryan	yok	yok	az
9	23	1,6	80	31,25	3	sezeryan	yok	yok	az
10	21	1,6	60	23,44	2	sezeryan	yok	yok	az
11	28	1,7	74	25,61	1	sezeryan	yok	yok	az
12	26	1,61	90	34,72	1	normal	yok	yok	az
13	25	1,6	60	23,44	1	normal	yok	yok	az
14	23	1,6	80	31,25	2	sezeryan	yok	yok	hiç
15	34	1,6	60	23,44	3	sezeryan	yok	yok	hiç
16	21	1,69	60	21,01	2	sezeryan	yok	yok	hiç
17	34	1,65	71	26,08	3	sezeryan	yok	yok	az
18	32	1,6	60	23,44	3	sezeryan	yok	yok	az
19	28	1,65	71	26,08	1	sezeryan	yok	yok	az
20	29	1,6	72	28,13	2	sezeryan	yok	yok	az
21	23	1,75	95	31,02	2	sezeryan	yok	yok	az
22	24	1,63	75	28,23	1	sezeryan	yok	yok	az
23	33	1,64	65	24,17	2	sezeryan	yok	yok	az
24	18	1,6	60	23,44	1	normal	yok	yok	az
25	35	1,64	68	25,28	1	sezeryan	yok	yok	az
26	20	1,67	87	31,20	1	sezeryan	yok	yok	az
27	29	1,6	90	35,16	1	normal	yok	yok	az
28	27	1,6	77	30,08	1	sezeryan	yok	yok	az
29	26	1,58	68	27,24	4	sezeryan	yok	yok	az
30	27	1,6	70	27,34	1	normal	yok	yok	az
31	33	1,65	62	22,77	3	sezeryan	yok	yok	az
32	21	1,65	76	27,92	2	sezeryan	yok	yok	az
33	29	1,62	85	32,39	2	sezeryan	yok	yok	az
34	32	1,6	90	35,16	*	sezeryan	yok	yok	az
35	24	1,62	90	34,29	2	sezeryan	yok	yok	az
36	33	1,55	103	42,87	2	sezeryan	yok	yok	az
37	21	1,64	70	26,03	2	sezeryan	yok	yok	az
38	24	1,67	80	28,69	2	sezeryan	yok	yok	az

Hasta No	Yaşı	Boy	Kilo	Vücut Kütle İndeksi	Kaçıncı Hamilelik	Doğum Şekli	Obstetrik Hikaye	Sistemik Hastalık	Deniz Ürünleri Tüketimi
39	25	1,68	101	35,79	2	sezeryan	yok	yok	az
40	20	1,67	85	30,48	2	sezeryan	yok	yok	az
41	22	1,6	80	31,25	1	sezeryan	yok	yok	az
42	23	1,65	88	32,32	2	sezeryan	yok	yok	az
43	30	1,63	72	27,10	2	normal	yok	yok	az
44	22	*	*	*	2	normal	yok	yok	*
45	33	1,63	70	26,35	2	sezeryan	yok	yok	az
46	26	1,7	100	34,60	1	sezeryan	yok	yok	az
47	20	1,61	66	25,46	1	normal	yok	yok	az
48	25	1,48	59	26,94	1	sezeryan	yok	yok	az
49	19	1,58	58	23,23	1	normal	yok	yok	*
50	22	1,65	75	27,55	3	sezeryan	yok	yok	az
51	16	1,5	60	26,67	1	sezeryan	yok	yok	az
52	28	1,68	70	24,80	1	sezeryan	yok	yok	az
53	36	1,6	85	33,20	3	normal	yok	yok	az
54	38	1,6	70	27,34	4	normal	yok	yok	az
55	23	1,67	67	24,02	1	sezeryan	yok	yok	az
56	39	1,56	86	35,34	4	sezeryan	yok	yok	az
57	28	1,56	60	24,65	2	normal	yok	yok	az
58	35	1,7	98	33,91	1	sezeryan	yok	yok	az
59	19	1,6	60	23,44	1	normal	yok	yok	az
60	30	1,68	68	24,09	3	normal	yok	yok	az
61	28	1,6	88	34,38	1.	sezeryan	yok	yok	az
62	26	1,58	84	33,65	1	normal	yok	yok	az
63	22	1,6	74	28,91	2	normal	yok	yok	hiç
64	33	1,6	73	28,52	1	sezeryan	yok	var	hiç
65	25	1,65	82	30,12	1	normal	yok	yok	çok
66	42	1,64	77	28,63	4	normal	yok	yok	çok
67	26	1,63	79	29,73	3	sezeryan	yok	yok	az
68	25	1,62	59	22,48	1	normal	yok	yok	hiç
69	21	1,64	75	27,89	1	normal	yok	yok	az
70	36	1,65	67	24,61	2.	normal	yok	yok	az
71	25	1,58	80	32,05	2	sezeryan	yok	yok	çok
72	21	1,60	60	23,44	1.	normal	yok	yok	çok
73	28	1,68	61	21,61	3.	normal	yok	yok	az
74	33	1,68	60	21,26	3	normal	yok	yok	hiç
75	24	1,69	80	28,01	3	normal	yok	yok	az
76	33	1,60	70	27,34	4	sezeryan	var	yok	hiç

Hasta No	Yaşam Alanı	Tarımla Uğraşma	İş Durumu	Gelir Düzeyi	Eğitim	Hamileyken Hastalık	Sigara İçme	Pasif Sigara Maruziyeti
1	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
2	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	yok
3	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
4	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	yok
5	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
6	şehir	yok	yok	yüksek	ortaokul	yok	hayır	yok
7	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
8	şehir	yok	yok	yüksek	ortaokul	yok	hayır	yok
9	şehir	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
10	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	yok
11	şehir	yok	var	yüksek	üniversite	yok	hayır	yok
12	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
13	şehir	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
14	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
15	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
16	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
17	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
18	kırsal	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
19	şehir	yok	yok	yüksek	üniversite	yok	hayır	yok
20	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	yok
21	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
22	şehir	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
23	şehir	yok	yok	yüksek	üniversite	yok	hayır	yok
24	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
25	şehir	yok	var	yüksek	lise	yok	hayır	yok
26	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	yok
27	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	yok
28	şehir	yok	var	yüksek	üniversite	yok	hayır	yok
29	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
30	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
31	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
32	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
33	kırsal	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
34	şehir	yok	var	yüksek	üniversite	yok	hayır	yok
35	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	yok
36	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	yok
37	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	yok
38	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok
39	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	yok
40	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	yok
41	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	yok

Hasta No	Yaşam Alanı	Tarımla Uğraşma	İş Durumu	Gelir Düzeyi	Eğitim	Hamileyken Hastalık	Sigara İçme	Pasif Sigara Maruziyeti
42	şehir	yok	*	düşük	*	yok	hayır	yok
43	şehir	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	yok
44	*	*	*	*	*	*	*	*
45	şehir	yok	yok	düşük	*	yok	hayır	hayır
46	şehir	yok	var	yüksek	lise	yok	hayır	hayır
47	şehir	yok	yok	yüksek	ortaokul	yok	hayır	hayır
48	şehir	yok	yok	yüksek	üniversite	yok	hayır	hayır
49	*	*	*	*	*	*	*	*
50	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	hayır
51	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	hayır
52	şehir	yok	yok	yüksek	üniversite	yok	hayır	hayır
53	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	hayır
54	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	hayır
55	şehir	yok	*	*	*	yok	hayır	hayır
56	şehir	yok	var	yüksek	ilkokul	yok	hayır	hayır
57	şehir	yok	var	yüksek	lise	yok	hayır	hayır
58	şehir	yok	*	*	*	yok	hayır	hayır
59	şehir	yok	yok	düşük	ilkokul	yok	hayır	hayır
60	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	hayır
61	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	var	hayır	evet
62	şehir	yok	yok	yüksek	üniversite	yok	hayır	evet
63	kırsal	yok	var	düşük	ortaokul	yok	hayır	evet
64	şehir	yok	var	yüksek	lise	yok	hayır	hayır
65	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	evet
66	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	hayır
67	şehir	var	var	düşük	lise	yok	hayır	evet
68	kırsal	yok	yok	düşük	ortaokul	var	hayır	evet
69	kırsal	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	evet	evet
70	şehir	var	var	düşük	lise	var	evet	evet
71	şehir	yok	yok	yüksek	lise	yok	hayır	hayır
72	şehir	yok	yok	yüksek	ortaokul	yok	evet	evet
73	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	yok	hayır	evet
74	şehir	yok	yok	düşük	ortaokul	var	hayır	hayır
75	şehir	yok	yok	düşük	lise	yok	hayır	evet
76	kırsal	var	yok	düşük	ortaokul	var	hayır	hayır

\*Bilgi yok.

**EK-4: Yenidoğanın doğum bilgileri**

Hasta No	Kaç Haftalık	Cinsiyet	Kilosu (g)	Apgar 1-5	Yenidoğan Yogun Bakım İhtiyacı	Yenidoğan Solunum Problemi	Beslenme Durumu
1	39	kız	3100	9-10	yok	yok	emiyor
2	39	erk	3700	9-10	yok	yok	emiyor
3	39	kız	3000	9-10	yok	yok	emiyor
4	39	kız	3300	9-10	yok	yok	emiyor
5	41	kız	2500	9-10	yok	yok	emiyor
6	38	kız	2800	9-10	yok	yok	emiyor
7	39	erk	3900	9-10	yok	yok	emiyor
8	38	kız	2580	9-10	yok	yok	emiyor
9	38	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
10	38	erk	3000	9-10	yok	yok	emiyor
11	38	erk	3800	9-10	yok	yok	emiyor
12	39	erk	3500	9-10	yok	yok	emiyor
13	39	erk	3670	9-10	yok	yok	emiyor
14	38	kız	3300	9-10	yok	yok	emiyor
15	37	erk	3000	9-10	yok	yok	emiyor
16	40	erk	3700	9-10	yok	yok	emiyor
17	41	kız	3650	9-10	yok	yok	emiyor
18	39	kız	3100	9-10	yok	yok	emiyor
19	40	kız	3800	9-10	yok	yok	emiyor
20	38	erk	3200	9-10	yok	yok	emiyor
21	38	erk	3400	9-10	yok	yok	emiyor
22	40	erk	3800	9-10	yok	yok	emiyor
23	38	kız	2000	9-10	var	yok	hazır gıda
24	41	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
25	39	erk	3700	9-10	yok	yok	emiyor
26	40	erk	4000	9-10	yok	yok	emiyor
27	38	erk	3700	9-10	yok	yok	emiyor
28	39	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
29	39	erk	3450	9-10	yok	yok	emiyor
30	39	kız	3500	9-10	yok	yok	emiyor
31	39	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
32	40	erk	4000	9-10	yok	yok	emiyor
33	38	erk	3900	9-10	yok	yok	emiyor
34	39	kız	3000	9-10	yok	yok	emiyor
35	38	erk	3700	9-10	yok	yok	emiyor
36	37	kız	3400	9-10	yok	yok	emiyor
37	*	kız	2900	9-10	yok	yok	emiyor
38	39	erk	*	9-10	yok	yok	emiyor

Hasta No	Kaç Haftalık	Cinsiyet	Kilosu (g)	Apgar 1-5	Yenidoğan Yogun Bakım İhtiyacı	Yenidoğan Solunum Problemi	Beslenme Durumu
39	37	erk	*	9-10	yok	yok	emiyor
40	38	erk	2000	9-10	yok	yok	emiyor
41	41	kız	3700	9-10	yok	yok	emiyor
42	39	erk	2800	9-10	yok	yok	emiyor
43	40	erk	3540	9-10	yok	yok	emiyor
44	40	kız	2300	9-10	yok	yok	emiyor
45	39	erk	3000	9-10	yok	yok	emiyor
46	39	erk	4000	9-10	yok	yok	emiyor
47	40	kız	2900	9-10	yok	yok	emiyor
48	39	kız	2600	9-10	yok	yok	emiyor
49	37	kız	3300	9-10	yok	yok	emiyor
50	38	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
51	38	erk	2600	9-10	yok	yok	emiyor
52	39	erk	3300	9-10	yok	yok	emiyor
53	40	kız	3600	9-10	yok	yok	emiyor
54	38	erk	3200	9-10	yok	yok	emiyor
55	40	kız	3900	9-10	yok	yok	emiyor
56	38	erk	3900	9-10	yok	yok	emiyor
57	41	*	*	9-10	yok	yok	emiyor
58	40	kız	4000	9-10	yok	yok	emiyor
59	40	kız	2500	9-10	yok	yok	emiyor
60	38	erk	3200	9-10	yok	yok	emiyor
61	39	kız	3300	9-10	yok	yok	emiyor
62	39	kız	3200	8-10	yok	yok	emiyor
63	40	kız	3000	9-10	yok	yok	emiyor
64	39	kız	3000	8-9	yok	yok	emiyor
65	39	kız	3420	9-10	yok	yok	emiyor
66	40	kız	3690	9-10	yok	yok	emiyor
67	40	kız	2950	9-10	yok	yok	emiyor
68	39	kız	2620	9-10	yok	yok	emiyor
69	39	kız	2900	9-10	yok	yok	emiyor
70	39	kız	2800	7-10	yok	yok	emiyor
71	37	*	2800	9-10	yok	yok	emiyor
72	40	kız	2600	9-10	yok	yok	emiyor
73	39	kız	2950	9-10	yok	yok	emiyor
74	40	kız	3240	9-10	yok	yok	emiyor
75	38	kız	3170	9-10	yok	yok	emiyor
76	39	*	*	*	*	*	*

\*Bilgi yok

**EK-5: Annelere ait biyokimya test sonuçları**

Hasta No	ALT (U/I)	Alkalen Fosfataz (U/I)	AST (U/I)	Glukoz (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Potasyum (mmol/L)	Total Protein (g/dL)	Sodyum (mmol/L)	Üre (mg/dL)	Ürik Asit (mg/dL)
1	4	141	11	100	0,59	3,96	*	138	14	3,7
2	7	123	13	74	0,3	3,4	5,1	132	9	4,1
3	4	89	11	130	0,59	4,9	5,4	138	25	4,5
4	6	95	15	87	0,53	4,16	5,9	133	16	4,1
5	8	162	13	65	0,61	4,06	5,79	136	19	4
6	10	138	18	81	0,48	4,11	6,21	136	11	3,8
7	9	115	14	86	0,56	3,97	5,7	136	11	4,7
8	10	108	16	113	0,66	3,91	5,4	140	16	5,6
9	12	118	15	91	0,52	4,18	5	139	19	6,3
10	11	170	15	94	0,62	4,7	5,4	138	18	7,2
11	11	132	17	125	0,56	4,37	4,9	139	11	11
12	9	129	19	90	0,57	4,9	6,1	137	14	5,9
13	6	207	14	147	0,66	3,92	6,7	140	14	4,07
14	22	152	31	110	0,42	3,77	5,39	137	8	3,9
15	11	*	16	74	0,39	4,13	yok	134	19	2,9
16	6	178	13	79	0,52	3,88	5,28	132	19	3,7
17	9	173	15	95	0,44	4,04	5,9	136	12	3,3
18	7	138	15	102	0,32	4,025	5,6	138	13	3,7
19	8	140	16	71	0,57	4,041	5,4	137	18	5,1
20	6	136	16	82	0,39	4,97	5,06	138	11	3
21	8	82	15	65	0,53	4,6	4,15	137	17	4,1
22	12	216	14	73	0,48	4,07	6,08	133	12	4,2
23	14	110	17	88	0,44	4,39	5,5	140	26	3,1
24	9	167	11	82	0,56	4,21	6	138	12	3,8
25	12	236	12	72	0,49	3,73	5,3	130	18	4,1
26	6	146	10	61	0,42	3,95	5,4	141	10	3,4
27	56	218	39	81	0,68	4,1	5,1	138	22	5,5
28	13	144	20	78	0,47	4,12	5,2	137	11	3,8
29	5	134	17	55	0,38	4,65	6,78	137	11	3,20
30	20	135	22	80	0,57	4,57	6,6	138	15	5,8
31	7	*	15	82	0,44	3,67	5,7	133	13	3,2
32	10	*	18	83	0,58	4,21	*	136	14	3,5
33	9	*	16	89	0,47	3,89	5,1	135	11	4,2
34	7	48	16	100	0,34	4,24	*	138	17	3,8
35	16	*	16	117	0,34	4,26	*	135	12	4,6
36	19	*	25	65	0,47	4,47	*	135	9	3,58
37	9	*	23	98	0,49	4,09	*	137	26	5,98
38	17	99	22	90	0,71	4,51	*	135	12	*



Hasta No	ALT (U/I)	Alkalen Fosfataz (U/I)	AST (U/I)	Glukoz (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Potasyum (mmol/L)	Total Protein (g/dL)	Sodyum (mmol/L)	Üre (mg/dL)	Ürik Asit (mg/dL)
39	11	*	17	72	0,45	4,19	*	137	15	*
40	18	*	25	79	0,4	4,03	*	137	13	3
41	10	265	20	82	0,57	4,59	6,15	135	16	5,26
42	9	*	31	64	0,46	4,48	5,89	136	9	3,44
43	26	*	51	89	0,54	5,27	*	137	17	4,2
44	7	*	22	104		4,44	5,89	140	12	2,3
45	11	*	18	99		4,18	*	137	9	
46	10	99	4	71	0,46	3,72	5,18	136	16	5,99
47	7	143	21	95	0,54	4,54	6,08	137	16	4,63
48	7	*	18	80	0,51	4,14	*	136	16	3,2
49	9	97	20	85	0,44	3,79	5,9	139	10	2,79
50	6	*	16	68	0,53	3,94	*	137	15	4,14
51	5	*	12	81	0,53	3,95	*	133	15	2
52	14	185	20	108	0,65	4,16	6,2	136	12	5,25
53	11	216	28	125	0,5	4,18	6,17	134	15	4,42
54	14	*	29	104	0,47	4,19	*	135	14	2,87
55	7	*	17	90	0,53	4,22	*	136	12	5,86
56	11	*	17	87	0,84	3,93	*	138	11	*
57	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
58	11	*	26	97	0,50	4,43	*	133	14	3,79
59	15	215	29	103	0,49	4,06	6,73	134	22	4,26
60	6	223	21	89	0,65	4,52	6,51	139	15	5,40
61	10	237	18	99	0,72	3,86	*	138	22	
62	11	*	16	91	0,2	3,82	*	141	23	5,35
63	5	162	13	92	0,65	3,22	*	136	11	3,39
64	6	*	17	86	0,62	3,36	*	135	13	yok
65	7	120	14	94	0,67	4,16	*	134	13	2,41
66	14,9	171	15,6	84,3	0,4	3,53	*	135	19	4,89
67	15	161	23		0,81	3,61	*	138	25	5,07
68	4	106	15	86	0,71	3,02	*	133	20	3,9
69	14	226	20	75	0,74	3,64	*	138	19	7,74
70	8	204	21	99	0,65	3,58	*	135	21	2,5
71	*	130	*	90,2	0,56	3,58	*	yok	11	2,86
72	17	199	19	102	0,67	3,6	5,87	133	11	4,65
73	11	179	15	76	0,79	3,32	*	136	24	3,73
74	8	238	18	77	0,62	3,52	*	136	13	3,73
75	*	192	*	107,1	0,45	3,74	*	138	16	3,99
76	*	156	*	*	0,4	4,2	6,88	139	yok	4,66

\*Bilgi yok

**EK -6:** Annelere ait tiroid fonksiyonu test sonuçları

Hasta No	T3 (pg/mL)	T4 (ng/dL)	TSH ( $\mu$ IU/ml)	Anti TG (U/mL)	Anti TPO (U/mL)
1	2,3	1,14	1,79	16	48,1
2	<b>1,91</b>	0,93	1,91	36,6	110,2
3	2,35	<b>0,79</b>	2,23	73	<b>304,8</b>
4	2,09	<b>0,88</b>	1,09	<15	31,5
5	2,56	0,99	2,85	16,8	46
6	<b>1,97</b>	<b>0,74</b>	2,45	<15	34
7	2,26	0,98	3,58	<b>117,6</b>	<b>192,1</b>
8	2,27	<b>0,84</b>	3,36	72,8	19,2
9	2,93	1,31	3,39	15	78,4
10	<b>1,85</b>	0,99	4,14	<15	39,1
11	2,34	<b>0,85</b>	2,38	18,6	80,3
12	2,79	<b>0,71</b>	<b>4,22</b>	<15	28
13	2,96	0,99	3,38	<15	57,01
14	2,36	<b>0,83</b>	2,37	<15	28
15	3,57	1,3	0,4	<15	43,4
16	2,29	<b>0,86</b>	1,94	<15	28,8
17	2,02	0,94	2,01	<15	37,3
18	3,18	1,26	<b>0,01</b>		47,6
19	2,25	<b>0,86</b>	<b>7,03</b>	<b>84,8</b>	<b>209,9</b>
20	<b>1,89</b>	<b>0,87</b>	1,17	<15	33,3
21	2,06	<b>0,7</b>	1,11	<15	29,1
22	2,41	<b>0,8</b>	3,18	<15	33,6
23	2,39	<b>0,9</b>	0,93	<15	41,6
24	3,29	1,19	1,23	<15	31,1
25	2,8	1,15	0,85	<15	<b>245,9</b>
26	2,87	1,09	3,68	15,5	45,5
27	3,32	1,11	1,3	<15	50
28	<b>1,99</b>	<b>0,79</b>	1,26	<15	39,2
29	2,71	1,07	2,43	<15	32,9
30	3,34	1,15	1,64	17,2	49,2
31	2,04	0,94	1,08	16,5	35
32	2,94	1,05	1,1	*	*
33	2,05	*	1,71	<15	37,3
34	2,49	<b>0,81</b>	2,54	32,6	62,7
35	3	1,03	0,93	*	*
36	2,9	<b>0,893</b>	2,5	19,71	26,2
37	3,06	1,04	3,56	<10	6,47
38	2,22	0,98	2,58	<10	5,75

Hasta No	T3 (pg/mL)	T4 (ng/dL)	TSH ( $\mu$ IU/ml)	Anti TG (U/mL)	Anti TPO (U/mL)
39	3,1	1,05	1,97	12,39	8,58
40	3,67	1,15	1,34	21,99	18,26
41	3	0,982	2,06	10,78	9,61
42	3,67	<b>0,897</b>	2,21	<10	8,31
43	2,97	<b>0,87</b>	1,55	*	*
44	*	*	*	*	*
45	2,86	0,96	1,76	12,8	<5
46	3,36	0,934	2,07	*	9,37
47	2,93	1,1	1,99	<10	<5
48	2,54	<b>0,91</b>	1,45	*	*
49	2,63	1,08	1,56	10,6	<5
50	2,66	1,31	1,56	<10	<5
51	2,6	1,31	1,91	<10	<5
52	3,17	1,03	2,21	*	*
53	3,32	1,18	1,91	<10	15,11
54	2,81	<b>0,831</b>	0,798	<10	13,25
55	3,23	1,07	2,00	*	*
56	4,1	1,11	2,21	<10	9,84
57	2,67	<b>0,668</b>	<b>12,82</b>	10,61	12,82
58	2,94	1,20	0,72	<10	<5
59	3,23	1,34	3,55	10,60	5,03
60	2,96	1,25	2,04	<10	5,85
61	2,51	<b>0,88</b>	1,98	0,3	0,9
62	2,59	<b>0,7</b>	2,49	0,3	0,2
63	3,74	1,03	1,04	<b>8,3</b>	1,2
64	2,96	<b>0,64</b>	1,44	0,4	0,2
65	3,18	<b>0,57</b>	2,95	0,3	0,3
66	2,66	<b>0,52</b>	3,69	0,3	0,3
67	*	*	1,13	0,2	0,2
68	3,22	<b>0,65</b>	<b>6,29</b>	3,1	11,8
69	*	<b>0,62</b>	*	<b>17</b>	7,4
70	*	<b>0,58</b>	2,03	1,7	11,8
71	3,22	1,29	1,81	0,2	0,9
72	*	<b>0,62</b>	*	0,01	0,5
73	3,43	0,93	0,77	0,2	0,6
74	*	<b>0,65</b>	*	0,9	0,9
75	*	<b>0,7</b>	1,91	1,2	0,1
76	*	<b>0,59</b>	2,89	0,8	0,7

\*Bilgi yok

**EK-7: Annelere ait tam kan analiz değerleri**

Hasta No	WBC (K/uL)	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (K/uL)	MCV (fL)	MCHC (g/dL)	MCH (pg)	MPV (fL)	PDW (%)
1	20,4	3,9	9,5	29,1	187	75,5	32,6	24,6	12,0	15,8
2	7,0	4,2	13,0	39,4	96	95,0	33,0	31,3	8,7	13,2
3	8,4	4,4	9,6	29,1	331	66,9	33,0	22,0	12,7	13,4
4	17,2	4,9	12,2	36,1	206	73,6	33,8	24,8	13,3	9,9
5	9,1	4,3	11,4	32,1	206	75,1	35,5	26,6	12,9	10,7
6	10,8	4,5	13,2	39,1	120	86,4	33,8	29,2	9,0	9,9
7	10,5	5,3	14,0	42,0	213	79,6	33,3	26,5	9,6	8,4
8	8,2	4,2	13,7	42,5	188	100,6	32,2	32,4	9,9	15,8
9	12,0	5,0	14,2	45,2	325	91,4	31,4	28,6	8,3	9,6
10	8,3	5,4	12,6	38,0	207	69,9	33,2	23,1	8,4	30,0
11	6,5	4,3	13,2	40,3	194	93,6	32,8	30,6	7,8	12,5
12	12,0	4,8	13,3	41,0	244	85,0	32,4	27,5	11,3	16,1
13	7,1	4,0	12,9	39,3	121	98,8	32,8	32,4	8,6	13,9
14	7,1	4,3	12,2	36,1	243	84,9	33,8	28,7	8,2	9,9
15	8,4	3,5	11,4	34,2	231	98,6	33,3	32,8	7,8	11,5
16	6,2	3,9	10,4	30,0	301	77,6	34,7	26,8	13,3	7,2
17	10,6	3,9	12,7	38,1	200	98,5	33,3	32,8	9,1	15,4
18	6,3	3,5	9,9	28,6	284	81,6	34,6	28,2	8,3	12,7
19	9,4	3,9	12,1	36,8	187	94,3	32,9	31,0	7,9	13,0
20	8,5	4,2	11,9	32,6	313	78,3	36,5	28,6	9,9	9,9
21	9,6	4,7	13,3	40,0	256	86,1	33,3	28,6	9,9	12,7
22	9,7	4,0	11,8	36,4	279	91,1	32,4	29,5	7,5	12,0
23	19,2	4,3	13,2	37,1	160	87,0	35,6	30,9	9,3	15,8
24	11,9	4,0	11,0	34,1	271	86,3	32,3	27,8	9,7	8,6
25	12,8	4,6	13,9	42,0	263	92,1	33,1	30,4	7,5	9,6
26	9,6	5,0	13,9	40,5	211	80,9	34,3	27,8	9,6	12,0
27	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
28	11,3	4,4	13,0	43,6	188	99,1	29,8	29,5	10,0	14,1
29	12,6	4,8	12,5	39,8	258	83,5	31,4	26,2	9,5	10,0
30	9,1	4,0	12,3	36,3	218	90,9	33,9	30,8	9,5	12,7
31	10,4	3,9	10,0	30,8	193	79,3	32,4	25,7	9,4	8,6
32	13,1	4,8	12,5	39,4	251	82,8	31,7	26,2	10,0	12,0
33	17,1	4,1	11,5	34,3	169	83,2	33,5	27,8	11,2	10,8
34	5,5	3,9	11,5	33,7	219	86,6	34,1	29,4	8,6	0,2
35	9,0	4,4	12,6	40,3	272	91,1	31,3	28,5	7,5	8,0
36	13,1	3,0	10,1	31,4	198	77,9	32,1	25,0	8,6	8,6
37	10,9	4,1	12,4	37,4	171	90,7	33,1	30,0	10,1	14,0
38	15,8	4,2	12,0	36,3	201	86,3	33,0	28,5	8,2	12,6
39	15,3	4,5	10,7	34,5	246	76,7	31,0	23,7	8,5	8,6

Hasta No	WBC (K/uL)	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (K/uL)	MCV (fL)	MCHC (g/dL)	MCH (pg)	MPV (fL)	PDW (%)
40	11,9	3,4	11,8	32,9	163	97,6	35,8	34,9	9,0	9,8
41	11,6	4,6	11,7	36,0	170	78,1	32,5	25,3	11,9	17,6
42	9,4	4,3	12,0	35,8	215	83,6	33,5	27,9	11,1	16,8
43	12,8	4,3	12,0	36,0	291	84,3	33,3	28,0	11,2	15,4
44	9,4	4,3	12,0	35,8	215	83,6	33,5	27,9	11,1	16,8
45	8,8	4,3	13,1	38,6	212	89,0	33,9	30,1	8,2	10,0
46	14,2	3,7	10,8	30,2	221	80,9	35,7	28,8	9,0	9,7
47	16,4	4,5	10,9	33,8	193	75,3	32,2	24,2	10,9	14,6
48	14,4	4,9	12,8	40,2	202	81,5	31,8	25,9	9,9	10,8
49	9,4	4,2	11,3	35,4	112	84,6	31,9	26,9	11,6	12,9
50	10,5	4,6	9,8	30,8	123	67,0	31,8	21,5	8,0	8,2
51	11,7	4,4	12,0	34,2	353	77,8	35,1	27,2	8,5	8,7
52	11,4	4,4	13,6	40,9	163	92,3	33,2	30,6	10,1	13,3
53	13,2	4,4	14,1	41,5	253	93,6	33,9	31,7	9,3	10,3
54	8,2	4,4	13,1	39,3	164	90,4	33,3	30,1	12,5	21,1
55	11,7	4,6	13,7	40,4	173	88,7	33,9	30,0	10,2	13,3
56	5,5	4,6	12,8	36,8	119	80,5	34,7	27,9	11,4	11,1
57	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
58	12,0	5,1	12,7	38,5	384	74,9	33,0	24,7	12,9	8,0
59	20,5	4,5	12,5	38,0	250	84,5	32,8	27,7	9,5	11,6
60	8,0	3,8	10,7	30,9	302	81,0	34,6	28,0	8,9	9,3
61	12,1	4,0	11,3	35,2	138	88,8	28,5	32,1	10,8	17,1
62	7,1	4,4	12,9	37,4	288	85,6	29,6	34,5	7,1	16,5
63	13,2	4,8	12,5	38,8	188	81,7	26,3	32,2	9,2	17,4
64	4,9	4,1	12,0	33,3	252	82,0	29,5	36,1	7,7	14,6
65	11,0	3,8	10,3	32,7	214	86,6	27,2	31,5	7,9	17,1
66	6,9	4,4	11,2	34,3	226	78,1	25,5	32,7	11,0	14,4
67	9,8	4,8	11,0	34,2	164	71,3	22,9	32,2	8,9	17,9
68	6,1	4,5	12,9	38,9	261	86,6	28,8	33,2	8,0	17,0
69	9,9	4,8	13,1	40,6	293	84,4	27,2	32,2	8,4	17,2
70	6,7	3,8	12,2	34,1	206	90,5	32,3	35,7	9,0	15,9
71	8,8	4,9	13,5	39,8	252	80,6	27,3	33,9	10,9	13,3
72	8,7	4,2	10,4	33,8	252	82,2	25,0	30,8	8,4	17,1
73	8,2	4,9	13,1	39,0	255	79,8	26,8	33,6	8,6	16,2
74	10,1	4,0	11,6	35,1	329	86,9	28,6	32,9	8,2	16,6
75	10,4	4,4	11,5	36,0	229	82,4	26,3	31,9	9,6	*
76	105,0	4,0	9,5	29,9	323	74,8	23,7	31,7	7,4	*

Hasta No	EOS# (K/uL)	EOS%	LYM# (K/uL)	LYM%	MON# (K/uL)	MON%	NEU# (K/uL)	NEU%	BAS%	BAS# (K/uL)
1	0,1	0,6	<b>1,0</b>	<b>4,9</b>	0,3	1,3	<b>19,0</b>	<b>93,1</b>	0,1	0,0
2	0,1	0,8	<b>1,2</b>	<b>17,5</b>	0,3	3,8	5,5	<b>77,8</b>	0,2	0,0
3	0,1	0,8	<b>1,4</b>	<b>16,8</b>	0,3	4,0	6,5	<b>78,4</b>	0,0	0,0
4	0,1	0,3	1,8	<b>11,0</b>	0,5	3,0	<b>14,7</b>	<b>85,4</b>	0,2	0,0
5	<b>0,0</b>	<b>0,3</b>	<b>2,4</b>	<b>26,4</b>	<b>0,3</b>	<b>3,6</b>	<b>6,3</b>	<b>69,4</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>
6	0,0	0,0	2,5	23,0	0,5	4,5	7,8	71,8	0,5	0,1
7	0,0	0,2	1,7	<b>15,8</b>	0,4	3,9	8,3	<b>79,9</b>	0,1	0,0
8	0,1	1,3	1,7	21,0	0,3	4,2	6,0	73,5	0,0	0,0
9	0,0	0,4	2,2	<b>17,9</b>	0,4	3,1	<b>9,4</b>	<b>78,5</b>	0,2	0,0
10	0,0	0,5	2,0	24,2	0,4	5,1	5,9	70,1	0,1	0,0
11	0,3	4,5	<b>1,5</b>	22,9	0,2	3,5	4,4	69,0	0,1	0,0
12	0,0	0,1	2,7	22,3	0,8	6,5	<b>8,4</b>	70,2	0,9	<b>0,1</b>
13	0,0	0,7	<b>1,3</b>	<b>17,8</b>	0,3	4,3	5,4	<b>77,1</b>	0,1	0,0
14	0,0	0,3	1,5	21,5	0,4	5,7	5,1	72,3	0,2	0,0
15	0,0	0,4	<b>1,6</b>	<b>19,4</b>	0,3	3,0	7,5	<b>77,1</b>	0,1	0,0
16	0,0	0,4	1,6	26,6	0,2	3,7	4,3	69,1	0,2	0,0
17	0,0	0,3	1,8	<b>17,3</b>	0,4	3,8	<b>8,3</b>	<b>78,5</b>	0,1	0,0
18	0,1	1,6	<b>0,9</b>	<b>14,2</b>	0,2	3,2	5,1	<b>80,9</b>	0,2	0,0
19	0,2	2,1	2,1	21,6	0,6	6,3	6,9	70,0	0,0	0,0
20	0,0	0,2	2,3	27,4	0,3	3,7	5,8	68,6	0,2	0,0
21	0,1	1,4	1,7	<b>17,4</b>	0,3	3,6	7,4	<b>77,3</b>	0,3	0,0
22	0,1	1,3	1,6	16,4	0,3	3,5	7,6	<b>78,8</b>	0,0	0,0
23	0,3	1,3	2,1	<b>11,2</b>	0,5	2,6	<b>16,3</b>	<b>84,8</b>	0,1	0,0
24	0,2	1,4	<b>1,3</b>	<b>11,1</b>	0,3	2,8	<b>10,1</b>	<b>84,7</b>	0,0	0,0
25	0,2	1,4	<b>0,8</b>	<b>6,2</b>	0,6	4,4	<b>11,3</b>	<b>87,9</b>	0,1	0,0
26	0,1	0,6	1,7	<b>17,9</b>	0,4	4,1	7,4	<b>77,4</b>	0,1	0,0
27	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
28	0,2	1,4	1,9	<b>17,2</b>	0,7	6,1	<b>8,6</b>	<b>75,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
29	0,1	1,0	2,5	<b>20,0</b>	0,9	6,9	<b>9,0</b>	71,8	0,0	0,0
30	0,0	0,5	1,6	<b>17,7</b>	0,4	4,6	<b>7,1</b>	<b>77,2</b>	0,1	0,0
31	0,1	1,2	1,7	<b>15,9</b>	0,8	7,9	<b>7,8</b>	75,0	0,0	0,0
32	0,1	0,6	2,4	18,6	<b>1,0</b>	7,6	<b>9,6</b>	<b>73,9</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0</b>
33	0,1	0,7	3,7	<b>21,5</b>	0,7	<b>3,9</b>	<b>12,6</b>	73,9	0,0	0,0
34	0,1	<b>1,5</b>	<b>2,0</b>	<b>36,1</b>	<b>0,3</b>	<b>5,1</b>	<b>3,1</b>	<b>57,0</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>
35	0,1	1,7	2,5	28,0	0,4	4,4	5,9	65,8	0,2	0,0
36	0,1	0,7	2,6	19,5	0,6	<b>4,4</b>	<b>9,9</b>	<b>75,2</b>	0,2	0,0
37	0,1	0,6	1,8	<b>16,3</b>	<b>1,7</b>	<b>15,7</b>	7,3	67,3	0,1	0,0
38	0,1	0,7	2,1	<b>13,2</b>	0,6	<b>3,7</b>	<b>13,0</b>	<b>82,4</b>	0,1	0,0
39	0,2	1,0	2,3	<b>14,9</b>	0,6	<b>4,2</b>	<b>12,2</b>	<b>79,9</b>	0,0	0,0
40	0,1	1,0	4,0	<b>33,6</b>	0,8	<b>6,9</b>	<b>7,0</b>	<b>58,4</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0</b>
41	0,0	0,2	2,9	25,4	0,9	7,4	7,7	66,6	0,4	0,0

Hasta No	EOS# (K/uL)	EOS%	LYM# (K/uL)	LYM%	MON# (K/uL)	MON%	NEU# (K/uL)	NEU%	BAS%	BAS# (K/uL)
42	0,1	0,6	1,7	<b>17,8</b>	0,6	6,0	7,1	<b>75,4</b>	0,2	0,0
43	0,0	0,1	2,6	20,4	<b>1,6</b>	<b>12,6</b>	<b>8,4</b>	65,3	*	*
44	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
45	0,1	1,2	1,8	20,9	0,4	4,9	6,4	72,9	0,1	0,0
46	0,1	0,6	1,2	<b>8,3</b>	0,5	<b>3,8</b>	<b>12,3</b>	<b>87,2</b>	0,1	0,0
47	0,0	0,0	3,1	19,0	1,3	<b>7,7</b>	<b>11,9</b>	72,6	0,6	0,1
48	0,2	1,1	2,0	<b>13,9</b>	0,6	<b>4,1</b>	<b>11,6</b>	<b>80,9</b>	0,0	0,0
49	0,1	0,7	2,2	23,8	0,4	<b>4,2</b>	6,7	71,1	0,2	0,0
50	0,1	1,0	1,3	<b>12,6</b>	<b>1,1</b>	10,2	<b>8,0</b>	<b>76,0</b>	0,2	0,0
51	<b>1,6</b>	<b>13,4</b>	1,9	<b>16,3</b>	0,4	3,2	7,8	66,9	0,2	0,0
52	0,1	0,7	2,1	18,4	0,5	<b>4,6</b>	<b>8,6</b>	<b>76,0</b>	0,2	0,0
53	0,1	0,6	3,2	24,1	<b>1,0</b>	7,7	<b>8,9</b>	67,1	0,5	0,1
54	0,1	0,7	2,1	25,3	0,5	6,5	5,5	67,3	0,2	0,0
55	0,1	0,8	2,6	22,4	0,7	5,7	<b>8,3</b>	70,9	0,2	0,0
56	0,1	0,9	1,6	28,7	0,4	7,5	3,4	62,8	0,1	0,0
57	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
58	0,0	0,1	2,3	<b>19,3</b>	0,5	4,2	<b>9,1</b>	<b>76,1</b>	0,4	0,0
59	0,1	0,4	3,0	<b>14,8</b>	<b>1,5</b>	7,4	15,3	74,8	<b>2,6</b>	<b>0,5</b>
60	0,3	3,1	1,7	21,7	0,5	6,1	5,5	69,0	0,0	0,0
61	0,1	<b>0,5</b>	1,7	<b>13,9</b>	0,7	6,1	<b>9,6</b>	<b>79,2</b>	0,3	0,0
62	0,1	1,5	2,1	29,4	0,5	6,7	4,3	61,4	1,0	0,1
63	0,0	<b>0,1</b>	1,7	<b>12,7</b>	0,6	4,8	<b>10,8</b>	<b>82,0</b>	0,4	0,1
64			2,1	42,7	0,2	5,7	2,6	51,6	*	*
65	0,0	<b>0,0</b>	1,8	<b>16,2</b>	0,6	5,7	8,5	<b>77,5</b>	0,2	0,0
66	0,1	1,0	2,1	30,1	0,5	6,8	4,3	61,8	0,3	0,0
67	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
68	0,0	<b>0,5</b>	1,3	21,2	0,4	6,6	4,3	71,1	0,6	0,6
69	0,0	<b>0,1</b>	1,8	<b>18,5</b>	0,4	3,8	7,3	<b>73,4</b>	<b>4,2</b>	0,4
70	0,1	1,7	1,5	22,6	0,7	<b>10,5</b>	4,4	64,9	0,3	0,3
71	0,0	<b>0,5</b>	1,3	<b>14,9</b>	0,7	7,6	6,7	<b>76,9</b>	<b>0,1</b>	0,0
72	0,0	0,5	1,6	<b>18,4</b>	<b>0,5</b>	5,8	6,3	71,9	3,4	<b>0,3</b>
73	0,0	<b>0,2</b>	1,5	<b>18,6</b>	0,5	6,0	6,1	<b>74,9</b>	0,3	0,0
74	0,0	<b>0,0</b>	1,5	<b>14,3</b>	0,4	4,0	8,2	<b>80,4</b>	1,3	0,1
75	0,0	<b>0,4</b>	<b>3,1</b>	29,6	0,8	7,4	6,5	62,5	<b>0,1</b>	0,0
76	0,2	2,8	1,0	12,9	0,4	4,5	*	<b>79,8</b>	0,0	0,0

\*Bilgi yok

**EK-8:** Annelere ait idrar analiz değerleri

Hasta No	Protein	Bilurubin	Keton	Nitrit	pH	Dansite	Eritrosit	Lökosit
1	-	-	-	-	6	1,018	-	+
2	-	-	++	-	7	<b>1,009</b>	-	-
3	+	-	+	-	5	<b>1,027</b>	-	+
4	*	*	*	*	*	*	*	*
5	-	-	-	-	5	1,015	-	-
6	-	-	-	-	6	<b>1,005</b>	-	
7	-	-	-	-	6	1,015	-	++
8	-	-	-	-	5,5	1,013	-	-
9	-	-	-	-	5,5	1,02	-	+
10	*	*	*	*				
11	-	-	-	-	6,5	1,016	-	-
12	+	-	-	-	5,5	1,01	++	+++
13	-	-	-	-	6	<b>1,026</b>	+	-
14	+	-	+	+	7	1,01	+++	-
15	-	-	-	-	6,5	1,011	-	+
16	+	-	-	-	5,5	<b>1,026</b>	-	++
17	*	*	*	*	*			
18	-	-	-	-	6	1,022	-	+
19	-	-	-	-	6,5	1,012	-	++
20	-	-	-	-	6,5	<b>1,003</b>	-	-
21	-	-	-	-	5	<b>1,005</b>	-	-
22	+	-	+	-	5,5	<b>1,038</b>	-	++
23	-	-	-	-	5,5	<b>1,026</b>	+	+
24	-	-	-	+	6,5	1,013	-	++
25	-	-	+	-	5,5	1,02	+	+
26	-	-	-	-	6,5	1,017	-	-
27	+	-	-	-	5,5	<b>1,048</b>	-	++
28	*	*	*	*	*	*	*	*
29	-	-	+	-	5,5	1,018	-	+
30	-	-	-	-	6	1,02	-	+
31	+	-	-	-	6,5	<b>1,04</b>	-	+
32	-	-	-	-	5	<b>1,027</b>	-	-
33	-	-	+	-	5,5	<b>1,027</b>	-	++
34	-	-	-	-	6	1,025	300	-
35	+	-	+	-	5,5			
36	-	-	-	-	7	1,016	-	-
37								
38	-	-	-	-	6	1,024	-	+
39	-	-	-	-	6	1,024	-	+++



Hasta No	Protein	Bilurubin	Keton	Nitrit	pH	Dansite	Eritrosit	Lökosit
40	+	+	-	-	5	<b>1,028</b>	-	+
41	-	-	-	-	7	1,012	-	-
42	-	-	-	-	6	1,018	-	++
43	-	-	+++	-	5	1,025	-	++
44	-	-	-	-	6	1,025	-	+
45	-	-	-	-	7	1,014	-	++
46	-	-	-	-	5,5	1,025	-	++
47	+	-	-	-	5,5	1,019	-	-
48	-	-	-	-	5,5	1,017	-	++
49								
50	-	-	-	-	5,5	1,013	-	+
51	-	-	-	-	5,5	<b>1,031</b>	-	+
52	-	-	-	-	5,5	<b>1,007</b>	-	-
53	-	-	-	-	5	<b>1,026</b>	-	-
54	*	*	*	*	*	*	*	*
55	-	-	-	-	6,5	<b>1,009</b>	-	-
56	-	-	-	-	7	1,011	-	-
57	*	*	*	*	*	*	*	*
58	-	-	-	-	6	1,01	-	-
59	-	-	-	-	5	1,025	-	-
60	-	-	-	-	5	1,025	-	++
61	-	-	-	-	5	<b>1,029</b>	11	2
62	-	-	-	-	6,5	1,013	*	*
63	-	-	-	-	5	<b>1,027</b>	*	*
64	-	-	-	-	5	1,025	*	*
65	-	-	-	-	6,5	1,019	1	3
66	-	-	-	-	6	1,016	*	*
67	*	*	*	*	*	*	*	*
68	-	-	-	-	5	1,024	*	*
69	-	-	-	-	5,5	<b>1,007</b>	*	*
70	-	-	-	-	6	1,025	*	*
71	-	-	-	-	7	1,01	*	*
72	*	*	*	*	*	*	*	*
73	-	-	-	-	5	1,025	*	*
74	-	-	-	-	6	<b>1,029</b>	*	*
75	-	-	-	-	6,5	<b>1,006</b>	*	*
76	*	*	*	*	*	*	*	*

\*Bilgi yok

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

**Adı Soyadı:** Betül İŞİNER KAYA  
**Doğum Yeri ve Tarihi:** Çankırı 13.02.1986  
**Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti  
**İletişim Adresi:** Göksu Mah. KC Havuzlu Evler B3 Daire:40 Eryaman Ankara  
**Telefon:** 0 546 424 38 04

### II. Eğitimi

**Doktora:** Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Programı 2013-2017  
**Yüksek Lisans:** Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (Kimya) 2010-2012  
**Lisans:** Ege Üniversitesi Biyokimya Bölümü 2004-2009

### III. Mesleki Deneyim

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Araştırma Görevlisi 2010-

### IV. Bilimsel Faaliyetleri

2011-2013 Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Yüksek Lisans Bilimsel Araştırma Projesi

2015-2017 Hacettepe Üniversitesi Hızlı Destek Projesi

2013-2017 TÜBİTAK 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Bursu

Kozkuş Ö, Zeybek A, İşiner B., Akyılmaz E. “L-Laktik Asit Tayinine Yönelik Ispanak (*Spinacia Oleracea*) Doku Homojenatı Temelli Biyosensör Geliştirilmesi”. 23. Ulusal Kimya Kongresi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas. 16-20 Haziran 2009.

Dural E., Mergen G., İşiner B., Boran E., Bacaksız A., Söylemezoğlu T., 2011. “Determination of BTEX metabolites in urine and plasma of occupationally exposed workers and non-exposed individuals”. Abstracts of the 47th Congress of the European Societies of Toxicology. Toxicology Letters Vol. 205, Supplement 28 August 2011, p. S122.

Dural E., Koç B., Kayaaltı B., İşiner B., Boran E., Söylemezoğlu T., 2011. “Determination of phthalate levels in maternal placenta and urine”. Abstracts of the 47th Congress of the European Societies of Toxicology. Toxicology Letters Vol. 205, Supplement 28 August 2011, p. S122.

Dural E., İşiner B., Boran E., Söylemezoğlu T., 2011. “Validation of GC-MS method for determination of nicotine and cotinine in plasma and urine” Abstracts of the 47th Congress of the European Societies of Toxicology. Toxicology Letters Vol. 205, Supplement 28 August 2011, p. S199.