TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DOĞUM KLİNİĞİ'NDEN TOPLANAN MEKONYUM ÖRNEKLERİNDE PESTİSİT KALINTILARININ ARAŞTIRILMASI

Işkın YILMAZ

DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aslıhan GÜRBÜZ

ANKARA
2019

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden Toplanan Mekonyum Örneklerinde Pestisit Kalıntılarının Araştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Işkın YILMAZ
Tarih:
İmza:

KABUL VE ONAY

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Adli Bilimlerde Adli Toksikolojinin Önemi	1
1.2. Tarımsal Mücadelede Pestisitlerin Önemi	2
1.3. Pestisitlerin Sınıflandırılması	3
1.3.1. Kimyasal Bileşimine Göre Pestisitler	3
1.3.1.1. Organoklorlu Pestisitler	3
1.3.1.1.1. DDT ve Metabolitleri	5
1.3.1.1.2. Hekzaklorobenzen	9
1.3.1.2. Organofosforlu Pestisitler	11
1.3.1.3. Karbamatlar	11
1.3.1.4. Sentetik Piretroidler	11
1.3.2. Etki Biçimine Göre Pestisitler	12
1.3.3. Öldürdükleri Zararlı Organizmalara Göre Pestisitler	12
1.4. Pestisit Kullanımının Tarihçesi	13
1.5. Pestisit Maruziyeti ve İnsan Sağlığına Etkisi	14
1.6. Pestisitlere Maruziyetin Belirlenmesi	18
1.7. Mekonyum Numunesinde Pestisit Kalıntı Analizi	21
1.8. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS)	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler	26
2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler	27
2.3. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
2.4. Yöntem	28
2.4.1. Örneklerin Ekstraksiyonu	28
2.4.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi	30
3. BULGULAR	32
3.1. GC-MS ile Hekzaklorobenzen, p,p′-DDE, p,p′-DDT ve o,p′-DDT Tayini	32
3.1.1. HCB, p,p’-DDE, o,p’-DDT ve p,p’-DDT’nin LOD ve LOQ Değerleri	32

3.1.2. Kalibrasyon Grafikleri 33
3.1.3. Mekonyum Numunelerinin Analiz Sonuçları 35

4. TARTIŞMA 37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 41
ÖZET 42
SUMMARY 43
KAYNAKLAR 44
EKLER 52
Ek-1. Etik Kurul Karar Formu 52
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 55
ÖZGEÇMİŞ 57

ÖNSÖZ

Bu çalışmamızda mekonyum numunesinde pestisit kalıntı düzeyleri araştırılmıştır. Numunelerdeki pestisit kalıntı miktarları GC-MS yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışmamız ile mekonyum numunesinin pestisit analizleri için uygunluğu ve kullanılacak yöntemlerin geliştirilmesi çalışmalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Lisansüstü öğrenimim süresince değerli düşünceleri ve tecrübesi ile bana yol gösteren, tez konusu seçiminde ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, her türlü konuda desteğini yanımda hissettiğim danışmanım Prof. Dr. Aslıhan Gürbüz'e,

Örneklerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen ve daha küçük bir bebek iken bile yanımda olan Prof. Dr. Saadet Arsan'a,

Tez deneyleri sürecinde yanımda olan, bilgilerini paylaşan, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen arkadaşım Kenan Can Tok'a ve Doç. Dr. Khaled M. Mohamed'e,

Çalışmanın deneysel kısımlarının yürütülmesinde önemli katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gümüştaş'a,

Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı Başkanı olarak her zaman desteğini hissettiren Prof. Dr. Halit Sinan Süzen'e,

Örneklerin analiz kısımlarının gerçekleşmesinde desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na ve Doç. Dr. Mukaddes Gürler'e,

Son olarak her an yanımda olduklarından emin olduğum ve maddi-manevi desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kız kardeşime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ADI	Kabul Edilebilir Günlük Alım
AhR	Aril Hidrokarbon Reseptörleri
AR	Androjen Reseptör
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BHC	Benzene Hekzaklorür
CAR	Konstitütif Androstan Reseptörü
CB	Karbamatlar
DDA	Bis-p-klorofenil Asetik Asit
DDD	Dikloro Difenil Dikloroetan
DDE	Dikloro Difenil Dikloroetilen
DDT	Dikloro Difenil Trikloroetan
EBK	Endokrin Bozucu Kimyasallar
EI	Elektron İyonizasyon
ER	Östrojen Reseptör
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HCB	Hekzaklorobenzen
HSE	Sağlık ve Çevre İdaresi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
JMPR	FAO/WHO Pestisit Kalıntıları Ortak Oluşumu
LC-MS-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi
LD_{50}	Lethal Dose 50 (Öldürücü Doz)
LOD	Limit of Detection-Tespit Limiti
LOQ	Limit of Quantitation-Tayin Limiti
MLD	Minimal Letal Dozu
MRL	Maksimum Kalıntı Limiti

OP	Organofosfatlı Pestisitler
OCP	Organoklorlu Pestisitler
ppm	Milyonda Bir Ölçütü
PXR	Pregnan X Reseptörü
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Yıllar itibariyle toplam tarım ilacı kullanım miktarları. 14
Şekil 1.2. Bir gaz kromatografi cihazının şeması. 23
Şekil 1.3. Bir kütle spektrometresinin ana bileşenleri. 24
Şekil 1.4. Bir kimyasal maddeye ait kütle spektrumu. 25
Şekil.2.1. Panasonic marka ultra düşük sıcaklıklı derin dondurucu. 27
Şekil 2.2. Janke & Kunkel marka homojenizatör. 29
Şekil 2.3. Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi cihazı. 30
Şekil.3.1. Hekzaklorobenzen için kalibrasyon eğrisi. 33
Şekil.3.2. p,p'-DDE için kalibrasyon eğrisi. 34
Şekil.3.3. p,p'-DDT için kalibrasyon eğrisi. 34
Şekil.3.4. o,p'-DDT için kalibrasyon eğrisi. 35
Şekil.3.5. Mekonyum numunesi GC-MS SIM Mod kromatogramı. 36

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Kimyasal yapılarına göre organoklorlu pestisitler. 4

Çizelge 1.2. İnsanda Pestisitlerin oral ve dermal bazlı akut toksisitesi. 16

Çizelge 2.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri. 26

Çizelge 3.1. Pestisitlerin Alıkonma Zamanları ve Korelasyon Katsayıları (r^2). 32

Çizelge 3.2. HCB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin LOD ve LOQ değerleri 33

1. GİRİŞ

1.1. Adli Bilimlerde Adli Toksikolojinin Önemi

Biyolojik materyallerde herhangi bir kimyasal maddenin araştırılması ve sonuçların delil olarak yorumlanması adli bilimler açısından oldukça önemlidir. Adli tıp uygulamaları incelendiğinde, klinik muayenelerde ve postmortem incelemelerde vakaların değerlendirilmesi ve yorumlanabilmesi için bu yöntemlere ek olarak toksikolojik ve farmakolojik incelemeler de önemli taşımaktadır (Battal, 2012). İncelenen maddeler arasında biyolojik numuneler, ilaçlar, toksinler, bitkiler, çevre kimyasalları ve analiz sonuçlarının suç faaliyetlerini ve geçmiş veya güncel olayları netleştirebileceği herhangi bir ürün bulunabilir (Hussein, 2014).

Adli toksikoloji, adli bilimlerde yer alan, zehirlenme vakalarında maruz kalmaya neden olan kimyasal maddelerin neden ve etki ilişkisini inceleyen bilim dalıdır (Gören ve ark., 2014). Adli Toksikoloji birçok bilimin prensiplerini uygulamaktadır ve sürekli gelişmektedir. Adli toksikolojinin kapsamı son 50 yılda olağanüstü şekilde genişlemiştir. Adli toksikolojideki en çarpıcı gelişme, enstrümantal gelişimin getirdiği değişimlerdir. 1980'lerde immunoassay ve GC-MS; 2000'lerde ise LC-MS-MS gelişimi ile devrim yaratmıştır. Eser miktarda analit tespiti, kan ve idrar ile birlikte saç ve oral sıvılar gibi yeni örneklerin kullanılmasını sağlamıştır. Biyolojik numunelerdeki ilaçlar ve zehirler için yüksek kalite standartları ve kılavuz ilkeleri geliştirmeye ve laboratuvarların güvenilirliğini arttırmak için onları teşvik etmeye yönelik uluslararası çabalar, aynı zamanda adli toksikolojideki son gelişmelerin bir parçasıdır. Analitik tekniklerin geliştirilmesi, adli toksikolojinin daha da ilerlemesine katkıda bulunacaktır (Chung ve Choe, 2017).

Çevresel kirletici kimyasalların neden olduğu sağlık risklerinin belirlenmesi, bu kimyasallar için yapılacak hukuki düzenlemelerin de temelini oluşturacaktır. Bu nedenle bu kimyasallara olan maruziyetin belirlenmesinde adli toksikoloji önemli bir yer tutar.

1.2. Tarımsal Mücadelede Pestisitlerin Önemi

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) pestisitleri şu şekilde tanımlamıştır; "İnsan veya hayvanlarda oluşabilecek hastalıkları taşıyıcı; gıdaların, tarımsal ürünlerin, ahşap ve ahşap ürünlerinin veya hayvan yemlerinin üretimi, işlenmesi, taşınması, depolanması ve/veya pazarlanması sırasında bu uygulamaları olumsuz etkileyecek her türlü zararlının önlenmesi, yok edilmesi veya kontrol altına alınması amacıyla veya hayvanlar üzerinde veya vücutlarında bulunabilecek zararlıların kontrol altına alınması amacıyla kullanılan maddelerdir. Bu tanım, ayrıca bitki büyümesini düzenleyici, yaprak dökücü, kurutucu veya meyve seyreltici veya ham meyvelerin Türkiye'de Pestisit Kullanımı ve Çevreye Olan Etkileri dökülmesini önleyici etkenleri ve depolanma ve taşınma sırasında ticari malların bozulmasını önlemek amacıyla hasat öncesi ve sonrası ürüne uygulanan maddeleri de kapsamaktadır." (FAO, 2002).

Pestisit kullanımı 1940'lı yıllardan beri üretimi artıran bir faktördür ve yüksek etkililiğe sahip olması, kısa sürede etki göstermesi ile pek çok durumda daha ekonomik olması nedeniyle tüm mücadele yöntemleri arasında en sık kullanılan yöntemdir (Tiryaki ve ark., 2010).

Günümüzde pestisit kullanımı gündemde yer almaya başlamıştır ve gelecekte de gündemde kalacağa benzemektedir. Pestisitler kullanılmadığında tarım ürünlerinde %60'a varan verim ve kalite düşüklüğü olduğu tespit edilmiştir (Tiryaki ve ark., 2010). Dünyada üretilen gıdaların %35'i zararlılara maruz kalmaktadır ve tarım uzmanlarına göre, pestisitlerin kullanılmadığı durumlarda üretim miktarında düşme, salgın hastalıklar ve kıtlık kaçınılmaz olacaktır. (Ayaz ve Yurttagül, 2008).

1.3. Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler özelliklerine göre çeşitli şekilde sınıflandırılırlar. Pestisitlerin yaygın olarak kullanılan üç sınıflandırması; pestisitin kimyasal bileşimine, pestisit etki biçimine ve öldürdükleri zararlı organizmalara göre sınıflanma şeklindedir.

1.3.1. Kimyasal Bileşimine Göre Pestisitler

Kimyasal bileşime göre pestisitler dört ana gruba ayrılır; organoklorlu pestisitler, organofosforlu pestisitler, karbamatlar ve sentetik piretroidler.

1.3.1.1. Organoklorlu Pestisitler

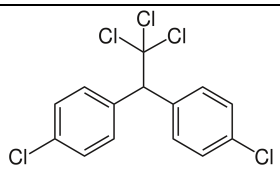
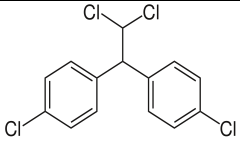
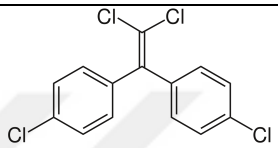
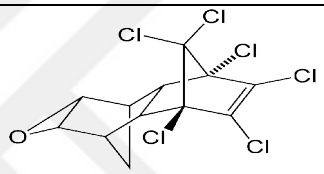
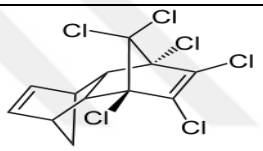
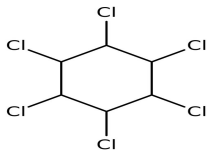
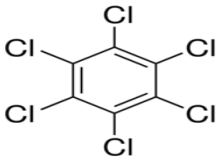
Klorlu hidrokarbon yapısındaki pestisitler (organoklorlular), yapısında klor içeren alifatik veya aromatik bileşiklerdir.

Kimyasal yapılarına göre 3 sınıfa ayrılırlar;

a. Diklorodifeniletanlar (dikloro difenil trikloroetan, metoksiklor gibi)
b. Klorlu siklodienler (aldrin, dieldrin gibi)
c. Klorlu benzen (BHC gibi) ve siklohekzanlar

Kimyasal yapılarına göre bazı önemli organoklorlu pestisitler çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Kimyasal yapılarına göre organoklorlu pestisitler.

Pestisit	Kimyasal Yapısı
Dikloro difenil trikloroetan (DDT) $C_{14}H_9Cl_5$	
Dikloro difenil dikloroetan (DDD) $C_{14}H_9Cl_4$	
Dikloro difenil dikloroetilen (DDE) $C_{14}H_8Cl_4$	
Dieldrin $C_{12}H_8Cl_6O$	
Aldrin $C_{12}H_8Cl_6$	
Benzen hekzaklorür (BHC) $C_6H_6Cl_6$	
Hekzaklorobenzen (HCB) C_6Cl_6	

Farklı pestisitlerin kullanımına ilişkin inceleme istatistikleri, kullanılan tüm pestisitlerin % 40'ının organoklorlu pestisitler sınıfına ait olduğunu göstermektedir (FAO, 2005). Düşük maliyetli olmaları ve çeşitli zararlılara karşı ihtiyaç duyulmaları nedeniyle; DDT, heksaklorosikloheksan, aldrin ve dieldrin gibi organoklorlu insektisitler gelişmekte olan ülkelerde en yaygın şekilde kullanılan pestisitlerdir (Jayaraj, 2016).

Organoklorlu pestisitler (OCP'ler) bir grup kalıcı organik kirletici grubudur ve birçok ülkede farklı ortamlarda tespit edilmiştir. OCP'ler, biyolojik yarı ömürlerinin uzun olması ve besin zincirindeki biyolojik birikimleri nedeniyle çevre kirliğine ve insan sağlığı risklerine neden olabilirler (Qu ve ark., 2010). Lipit çözünürlüğü ve metabolizmaya dirençleri nedeniyle bu kimyasalların bazıları insan dokularında birikirler (Botella ve ark., 2004). Adipoz dokuda biriken bu bileşiklerin belirli miktarları, transplasental taşınma yoluyla fetusa kolayca ulaşabilir (Jacobson ve ark., 1984).

Organoklorlu insektisitler daha önce sıtma ve tifüs kontrolünde başarıyla kullanılmıştır ancak 1960lardan sonra gelişmiş ülkelerin çoğunda yasaklanmıştır (Aktar ve ark., 2009). DDT kullanımı ABD'de 1972 yılında yasaklanmıştır. Türkiye'de 1982 yılından itibaren organoklorlu pestisitlerden yalnızca hekzaklorosiklohekzan, heptaklor, DDT, ve endosülfan kısıtlanmış şekilde kullanılmaktadır. 1985'ten itibaren toksafen ve endosulfan dışındaki klorlu hidrokarbon pestisitler Türkiye'de yasaklanmıştır (Vural, 2005).

1.3.1.1.1. DDT ve Metabolitleri

DDT sıklıkla aktif madde 1,1,1-trikloro-2,2-bis (p-klorofenil) etan (p,p′ -DDT); kirleticisi 1,1,1-trikloro-2-(p-klorofenil) -2- (o-klorofenil) –etan (o,p′ -DDT) ve primer metaboliti 1,1 ′-dikloro-2,2′-bis (p-klorofenil) etileni (p, p ′ -DDE) içeren kompozit bir terim olarak kullanılmaktadır (Kezios ve ark., 2013).

İlk sentezlenen organoklorlu insektisit DDT'dir. 1847 yılında Othmar Zeidler tarafından sentezlenmiş olup, biyoaktivitesini 1936 yılında Paul U. Müller ortaya çıkarmıştır. Biyolojik yollarla bulaşan kirleticilere karşı İkinci Dünya Savaşı'nda ilk kez kullanılmıştır. DDT'nin sentezlenmesi ve kullanıma başlanmasından sonra sentetik pestisit üretimi ve kullanımı hızlanmıştır (Vural, 2005).

Oda sıcaklığında DDT; beyaz, tatsız ve neredeyse kokusuz bir kristal katıdır. Molekül ağırlığı 354,49 ‘dur. Suda çözürlüğü çok azdır olup etanolde 2 gram/100 ml, eter içinde 28 gram /100 ml’dir. Apolar organik çözücülerde çözünürlüğü çok yüksektir. Erime noktası 108,5-109 °C, kaynama noktası 185 °C ‘dir. Yoğunluğu (20 °C’de) 1,016 kg/L’dir. DDT oksidasyonla bozulmaya karşı dirençlidir (inchem.org). Havadaki DDT, DDE ve DDD güneş ışığı tarafından hızla bozulur. Yarı ömrü 17 ile 37 saat arasındadır (ATSDR, 2002).

DDT ve DDT'nin metabolitlerinden bazıları, özellikle DDE, toprakta bulunan enzimler ve daha yüksek organizmaların parçalanmasına dirençli olduklarından toprakta, tortuda ve biotada oldukça kalıcıdır (WHO, 1979). DDT kolayca emilir ve vücutta lipit bakımından zengin dokular tercih edilerek lenfatik ve kan dolaşımı ile dağıtılır (Loomis ve ark., 2015). DDT ve DDE'ye maruz kalma, bu kimyasalların insan vücudunda yağ dokusu, serum ve anne sütünde biyolojik birikimine neden olur (Jaga ve Dharmani, 2003).

DDT insanlar üzerinde akut olarak çok az etki etmektedir. Akut toksisitesinin insanda 1 gramla başladığı ve fatal dozun 30 gram kadar olduğu düşünülmektedir. Toksisitesi kerosen ile birlikte daha yüksek çıkmaktadır (MLD: 15 gram). Sudaki süspansiyonun toksisitesi ise daha düşüktür. DDT’nin kronik toksisitesi oldukça önemlidir. Organizmada özellikle yüksek yağ oranına sahip dokularda (böbrek, karaciğer, adipoz doku ve sinir sistemi) birikir. Absorbsiyondan sonra DDT karaciğerde DDE, DDD ve DDA'ya metabolize olmaktadır (Vural, 2005). DDT’ye kronik toksisitenin etkileri de akut toksisitede olduğu gibi doza bağlıdır. DDT’ye kronik maruziyetin karsinojenik, teratojenik, mutajenik etkilere ve karaciğer hasarı, üreme bozuklukları, sinir sistemi bozukluklarına sebep olabileceği bilinmektedir (Schulze ve ark., 1997).

DDT kümes hayvanları, et, balık ve süt ürünlerinde diğer gıdalara oranla oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Günlük kabul edilebilir maruziyet limiti 0,1 mg/kg olarak belirlemiştir. DDT ilk olarak 1966'da

değerlendirilmiş ve o zamandan beri birkaç kez incelenmiştir. Et için mevcut MRL (Maksimum Kalıntı Limiti) değeri olan 5 mg/kg, 1993'te geçici olarak 1 mg/kg'a dönüştürülmüştür. 1993 ve 1994'teki FAO/WHO Pestisit Kalıntıları Ortak Oluşumu Toplantısı (JMPR) sonucu havuç, yumurta, et ve süt için maksimum kalıntı limitleri önerilmiş ve onaylanmıştır. Yeni Zelanda Hükümeti'nden alınan artıklar hakkındaki yeni verilere dayanarak, 1996 yılında JMPR, et için DDT MRL değerinin 5 mg / kg'a yükseltilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Diyet alım hesaplamaları için en kötü durumun, tablolardaki en yüksek değerler olduğu varsayılmıştır (Joint FAO, 2000).

DDT ve metabolitleri olan DDE ve DDD, endokrin bozucu maddeler olarak bilinirler. Çok miktarda DDT'ye maruz kalan insanlarda ilk aşamada terleme, baş ağrısı, bulantı, kusma ve baş dönmesi ile titreme ve nöbetler meydana geldiği görülmüştür. Semptomlar yüksek dozu takiben 12 saate kadar, ancak genellikle dört saat içinde ortaya çıkabilir. Havada DDT partiküllerinin solunması veya cildin yüksek miktarda DDT ile teması sonucu benzer etkilerin görülmesi beklenir (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2002). 1960'ların başından bu yana, vahşi yaşamda DDT maruziyetinin sonuçları incelenmektedir. Bu çalışmalardaki olumsuz bulgular neticesinde insanlar üzerinde de çok sayıda çalışma başlatılmıştır. Yapılan çalışmalar, DDT ve metabolitlerinin farklı hücre tiplerinde programlanmış hücre ölümünü artırdığını ve insan periferik kan mononükleer hücrelerinde, reaktif oksijen türlerinin (ROT) seviyelerinde bir artışa neden olduğunu göstermiştir (Perez-Maldonado ve ark., 2005). Dokularda meydana gelen ROT ve serbest radikaller, protein, DNA, lipid ve karbonhidrat gibi önemli biyolojik materyallere zarar vermektedir. Bunun sonucunda yaşlanmaya ve kalp-damar hastalıkları, bağışıklık sisteminde zayıflama, katarakt, sinir sistemi hastalıkları ve çeşitli kanser türlerine neden olduğu bildirilmektedir (Koca ve Karadeniz, 2003). DDT ve metabolitlerinin erkek hormonlarının etkisini azalttığı, kadınların laktasyon süresini kısalttığı, erken doğum riskini artırdığı ve yeni doğan bebeklerin doğum ağırlıklarında azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (Kaushik ve ark., 2011).

DDT'ye maruz kalma ile kanser arasındaki ilişkiler farklı ülkelerde yapılan 100'den fazla kohort ve vaka kontrol çalışmasında incelenmiştir. Epidemiyolojik

çalışmalar, DDT'ye maruz kalma ve tümör gelişimi arasında pozitif veya negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur ancak DDT'nin insanlarda kansere neden olduğu konusunda net bir kanıt yoktur. Deney hayvanlarında, DDT'ye maruziyet sonucu karaciğerde, akciğerde ve adrenallerde tümör oluşumu görülmüştür (Harada ve ark., 2016). DDT ve metabolitleri, IARC Karsinojen sınıflandırmasına göre Grup 2B'ye (insanlarda düşük olasılıkla karsinojenik olanlar) dahildir.

DDT'ye doğum öncesi maruziyet, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarda rahimde düşük dozda DDT'ye maruziyet ile fetüsün antropometrik gelişimi arasında; baş çevresi, taç-topuk uzunluğu, doğum ağırlığı ve boyda azalmaya yol açan bir ilişki olduğu görülmüştür (Al-Saleh ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise p, p′-DDT'ye maruz kalmanın preterm doğum ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Longnecker ve ark., 2001). Bu nedenle, çevresel ajanların hamilelik sonuçları üzerindeki etkileri oldukça ilgi çekicidir.

P,p -DDT ve o,p-DDT'ye maruz kalma diyet ve pestisitle doğrudan temas sonucu gerçekleşir. Aktif maruz kalma sırasında insanlar p,p′-DDT'yi p,p′-DDE'ye dönüştürürler, ancak p, p′-DDE maruziyeti büyük ölçüde diyet yoluyla gerçekleşir. p,p′-DDE'nin insanlarda daha yüksek seviyede görülmesi ve daha yüksek saptanabilirliğe sahip olması, bu bileşiğin çevredeki daha uzun yarı ömrünün ve buna bağlı olarak besin zincirinde biyolojik birikimin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Kezios ve ark., 2013).

DDE de DDT gibi lipitte yüksek oranda çözünür, yağ içeren yiyeceklerde birikir ve besin zincirinde dolaşır. DDT'nin deklorinasyonu ile in vitro olarak oluşmuştur. İnsanlarda DDE östrojen benzeri etkileri olan bir endokrin bozucu olarak tanımlanmaktadır ve potansiyel bir meme kanseri riski oluşturmaktadır (Jaga ve Dharmani, 2003).

DDD iyi bilinen bir insektisit ve son derece kalıcı bir çevresel kirleticidir. İndirgeyici bir deklorlama işlemi ile ortamdaki p,p′-DDT'den de türetilebilir.

DDT'nin DDD'ye dönüşümü hem yaşayan hem de ölü olan çeşitli biyolojik sistemlerde gözlenmiştir (Zoro ve ark.; 1974). DDT memelilerde DDD üzerinden metabolik yol izler. Organizmada pek çok ara reaksiyondan sonra DDA'ya dönüşür. DDA konjugatlar haline feçeste ve idrarda bulunmaktadır. DDT feçeste değişmeden az oranda atılır. DDE ile DDD'nin birbirlerine dönüşmedikleri bilinmektedir (Vural, 2005).

1.3.1.1.2. Hekzaklorobenzen

Hekzaklorobenzen, ayrışmaya kadar ısıtıldığında çok toksik karbon monoksit, karbon dioksit, hidroklorik asit ve diğer klorlu bileşikler yayan bir klorlu hidrokarbondur. Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari bir son ürün olarak üretilmemektedir ve kanıtlar ticari olarak 1970'lerin sonlarından beri üretilmediğini göstermektedir. Heksaklorobenzen, kullanımı 1984 yılında gönüllü olarak sonlandırılana kadar ABD'de bir fungusit olarak kullanılmıştır. Araştırma amaçlı, küçük miktarlarda hekzaklorobenzen kimya laboratuvarlarında hala kullanılabilir (ATSDR, 2013).

Hekzaklorobenzen, oda sıcaklığında beyaz, kristal bir katıdır. Molekül ağırlığı 284,8 g/mol 'dur. Suda çözünmez ve sudan daha yoğundur. Benzen, kloroform ve eterde çözünürlüğü yüksektir. Soğuk alkolde az miktarda çözünmektedir; Erime noktası 231,8 °C ve kaynama noktası 325 °C 'dir. Yoğunluğu (23 °C'de) 2,044 g/cm^3'tür (Pubchem, 2019).

WHO (1997) ve ATSDR (1998) tarafından ABD'deki hekzaklorobenzene maruz kalma değerlendirmeleri, bu kimyasalın geçmişteki çevresel konsantrasyonlarına genel bir bakış sunmaktadır. Pestisit olarak kullanıldığı dönemde, hekzaklorobenzenin gıdadaki konsantrasyonunu belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yiyeceklerin çoğunun, et ve süt ürünleri hariç, düşük veya saptanamayan konsantrasyonlar içerdiği bulunmuştur. ABD'de 1985–91'de yapılan

bir market araştırması olan Total Diet, bebekler veya çocuklar tarafından yenebilecek bazı gıdalarda hekzaklorobenzenin 0.1-5.0 μg/kg konsantrasyonlarında olduğunu göstermiştir (Yess ve ark., 1993). Bu çalışmaya göre 1982-84 yıllarında ortalama diyet alımı yaş ve cinsiyete bağlı olarak günlük 0.0011-0.002 μg / kg bw olarak tahmin edilmiştir. 1991 yılında, bu tahmini diyet alımı günde 0.0002-0.0004 μg/kg'a düşmüştür (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1998).

HCB'nin toksisitesi, Türkiye'de tesadüfi olarak bir insanın zehirlenmesinden sonra yoğun bir şekilde incelenmiştir ve yakın zamanda HCB'nin laboratuvar hayvanlarında ve muhtemelen insanda immünotoksik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Porfiriaya sahip anneleri emen bebeklerle, kontamine olan un ile yapılmış ekmekleri yiyenlerde ölümler meydana gelmiştir. Sıçanların HCB'ye oral olarak maruz kalmaları dalak ve lenf nodu ağırlıkları ve histolojisi üzerinde uyarıcı etkiler, artan serum IgM seviyeleri ve çeşitli immün fonksiyon parametrelerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, daha yeni çalışmalar sıçandaki HCB kaynaklı etkilerin otoimmünite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Michielsen ve ark., 1999).

HCB, hayvanlarda dioksinler ve poliklorobifeniller (PCB'ler) ile benzer etkilere sahiptir. Progesteron ve testosteron konsantrasyonlarındaki değişiklikler, guatr ve hipotiroidizm de dahil olmak üzere hepatik ve tiroid neoplazmı, porfiri ve hormonal bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir. Hepatik γ-glutamil transpeptidaz üzerindeki etkileri farelerde tarif edilmiş olmasına rağmen, karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler hakkında çok az bilgi mevcuttur (Sala ve ark., 2001).

Hekzaklorobenzene, Dacthal ismi verilen bir herbisitte ve chlorthalonil ismi verilen bir fungisitte kontaminant olarak rastlanmaktadır. Perkloretilenin yan ürünü olarak ortaya çıkar ve çevre kirliliğine sebep olur. Türkiye'de 1959 yılında kullanımı yasaklanmıştır (Güler ve Çobanoğlu, 2001).

1.3.1.2. Organofosforlu Pestisitler

Organofosforlu pestisitler, çoklu fonksiyonlarından dolayı çeşitli zararlıları kontrol eden geniş spektrumlu pestisitlerden biri olarak kabul edilir. Mide zehiri, kontakt zehir ve sinir zehirlerine yol açan fumigant ile karakterizedir. Bu pestisitler ayrıca biyolojik olarak parçalanabilir, minimum çevre kirliliğine neden olur ve haşere direncini yavaşlatır. Organofosforlu insektisitler, omurgalılar ve omurgasızlar için, bir sinaps boyunca kalıcı bir asetilkolin nörotransmiteri kaplamasına yol açan kolinesteraz inhibitörleri olarak daha toksiktir. Sonuç olarak, sinir dürtüleri sinaps boyunca hareket etmekte başarısız olur, bu nedenle kasların hızlı bir şekilde seğirmesine, dolayısıyla felce ve ölüme neden olur. Yaygın olarak kullanılan organofosforlu insektisitlerin bazıları parathion, malathion ve diazinondur (Yadav ve Devi, 2017).

1.3.1.3. Karbamatlar

Yapısal olarak Karbamatlar, organofosforlara benzer. Ancak, kökenleri farklıdır. Organofosforlar fosforik asit türevleridir, karbamik asitler ise karbamik asitten elde edilir. Karbamat pestisitlerin çalışma prensibi, zehirlenerek haşere ölümüne yol açan sinir sinyallerinin iletimini etkileyen organofosfor pestisitlere benzer. Bazen, mide ve temas zehirleri olarak da kullanılırlar. Minimum çevre kirliliği ile doğal ortamda kolayca bozulabilirler. Bu grup altında yaygın olarak kullanılan insektisitlerin bazıları; karbonfuran, aminokarb ve karbaril'dir (Yadav ve Devi, 2017).

1.3.1.4. Sentetik Piretroidler

Sentetik piretroid pestisitler, doğal piretrinlerin yapısının çoğaltılmasıyla sentezlenebilen organik pestisit grubudur. Nispeten, doğal piretrinlerden daha uzun kalıntı etkileri ile daha stabildirler. Piretrinler asırlar önce haşere öldürücü faaliyet

gösterdiği tespit edilen kurutulmuş papatya çiçeği başlarından elde edilmiştir. Piretrinler ve piretroidler, organizmaya yutma yoluyla, soluma yoluyla ve/veya cilt teması yoluyla girebilir. Evcil hayvanlarda veya hayvancılıkta, halı, duvar kağıdı, mobilya ve giyim gibi tekstil ürünlerinin yanı sıra; tarım, ormancılık ve halk sağlığı hizmetlerinde kullanılan tekstillerde böcek öldürücü olarak yaygın şekilde kullanılırlar (Macan ve ark., 2006).

1.3.2. Etki Biçimine Göre Pestisitler

a. Fiziksel Zehir: Bu pestisitler, fiziksel bir etki uygulayarak bir böceğin öldürülmesine neden olmaktadır. Örneğin: Aktif kil.

b. Protoplazmik Zehir: Bu pestisitler, protein çökeltilmesinden sorumludur. Örneğin; Arsenik.

c. Solunum Zehiri: Solunum zehiri pestisitler, solunum enzimlerini inaktive eden kimyasallardır. Örneğin; Hidrojen siyanür.

d. Sinir Zehiri: Bu pestisitler, impuls iletimini engeller. Örneğin; Malathion.

e. Kitin İnhibisyonu: Bu pestisitler, haşerelerdeki kitin sentezini inhibe eder. Örneğin; Diflubenzuron.

1.3.3. Öldürdükleri Zararlı Organizmalara Göre Pestisitler

a. İnsektisitler: Böcek öldürücü olarak kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; endosülfan ve amathion gibi.

b. Rodendisitler: Kemiricileri önleme amaçlı kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; çinko fosfit.

c. Fungusitler: Mantarları önleme amaçlı kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; bakır oksiklorür.

d. Bakterisitler: Bakteri öldürücü olarak kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; streptomisin sülfat.

e. Nematositler: Solucan öldürücü olarak kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; etilen dibromür.

f. Akarisitler: Örümcek öldürücü olarak kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; dikofol.

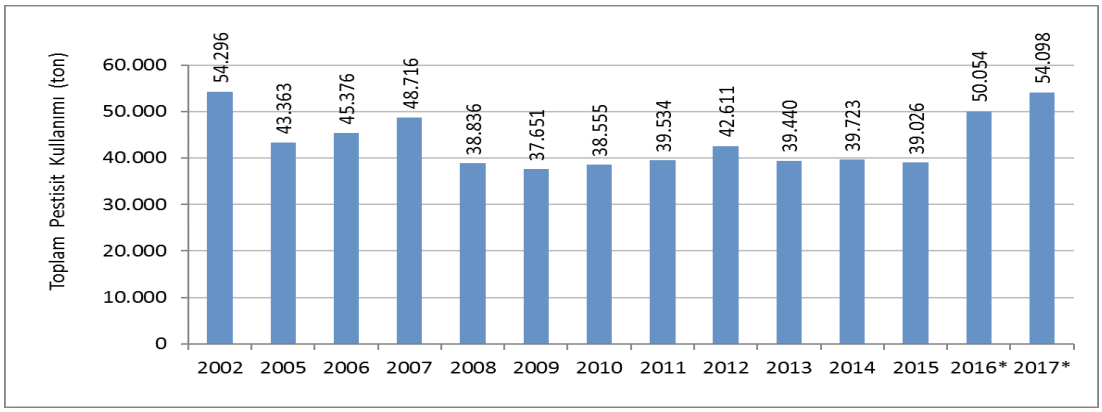
g. Mollusitler: Salyangoz öldürücü olarak kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; metaldehit.

h. Herbisitler: Yabancı otları yok etme amaçlı kullanılan pestisitlerdir. Örneğin; 2,4-Diklorofenoksiasetik Asit.

1.4. Pestisit Kullanımının Tarihçesi

Pestisit kullanımı Roma ve eski Yunan'a dayanmaktadır. 19. yüzyılın sonlarından itibaren yaygınlaşmaya başlamıştır. İlk pestisitler fungusit amacıyla kullanılmış olan kükürt ile insektisit ve fungusit amacıyla kullanılmış olan bakır ve arsenik gibi inorganiklerdir (Yıldız ve ark., 2005). Pestisitlerin modern kimyasal çağı 1939'da İsviçre'de DDT'nin böcek öldürücü potansiyelinin keşfi ve Almanya'da organofosforlu insektisitlerin gelişimi ile başlamıştır (Dich ve ark., 1997).

Dünya çapında, yaklaşık 1.8 milyar insanın tarımla uğraştığı tahmin edilmektedir ve büyük bir çoğunluğu ürettiği ürünleri korumak için pestisit kullanmaktadır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 450 bin tondan fazla ve dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon ton pestisit kullanılmaktadır (Alavanja, 2009). Türkiye'de 2002-2017 yılları arasında toplam tarım ilacı kullanım miktarları şekil 1.2'de verilmiştir. Türkiye'de kullanılan tarım ilaçlarının toplam miktarı, 2017 yılında 2016 yılına oranla %8,08 artmış ve 54.098 tona yükselmiştir.



Şekil 1.1. Yıllar itibariyle toplam tarım ilacı kullanım miktarları (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2017).

Organoklorlu pestisitler, organofosfatlı pestisitler (OP) ve karbamatlar (CB) en geniş kullanım alanı olan pestisitlerdir (Mohajeri ve Abdollahi, 2011). Dünyadaki tarım ilacı kullanımı organizmalar bazında incelendiğinde en büyük grubu fungusitler (mantar öldürücüler) oluşturmaktadır. Ülkemiz bazında bakıldığında ise 2017 yılında kullanılan tarım ilaçlarının %44'unu fungusitler oluşturmaktadır. Bunu %22,8 ile insektisitler, %23,5 ile herbisitler, %4,9 ile akarisitler, %0,5 ile rodentisitler ve %12,4 ile diğer kirleticiler (bitki gelişim düzenleyici, fumigant, bitki aktivatörü, , böcek cezbedici ve nematisit) izlemektedir.

1.5. Pestisit Maruziyeti ve İnsan Sağlığına Etkisi

Pestisitlerin kontrolsüz ve bilinçsiz biçimde kullanılması sonucu, zararlı organizmalarda dayanıklılık oluşma riski ve kalıntıların insan ve çevre sağlığına olumsuz etkileri dikkatten kaçmamalıdır. Hiç pestisit uygulamasına maruz kalmayan kutup penguenlerinde, Eskimolarda ve ayı balıklarında DDT saptanması, pestisitlerin dünyada dolaşımının ne kadar kuvvetli olduğunu göstermek açısından dikkat çekici bir örnektir (Tarakçı ve Türel, 2009). Söz konusu risklerden dolayı, gelişmiş ülkelerde pestisit kullanımı geçmişe göre daha kontrollü ve bilinçli yapılmaktadır. Bunun sağlanabilmesi için, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri pek çok yasa çıkarmış, sivil toplum örgütleri ve resmi örgütler bu konuda otorite

haline gelmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde üretilen ürünler, sağlık ve çevre açısından devamlı denetime tabi tutulmaktadır (Delen ve ark., 2005). Pestisit kullanımıyla ilgili tehlikeler tam olarak ortadan kaldırılamasa da, uygun miktarlarda ve sadece gerektiğinde kullanılırsa pestisit maruziyet riskleri en aza indirilebilir. Benzer şekilde, düşük bir toksik formülasyon dozu kullanarak da tahribatın önüne geçilebilir. Paracelcus, "İlacı zehirden ayıran dozudur" diyerek tüm maddelerin yüksek miktarda maruz kalmayla birlikte zehirli hale gelebileceklerini söylemiştir (Mahmood ve ark., 2016).

Pestisitlerin bilinçsiz ve çok yoğun şekilde kullanılmaları sonucunda tarım ürünlerinde kendileri veya dönüşüm ürünleri kalabilmektedir.Ürünlerdeki kalıntı problemlerinin önlenmesinde, laboratuvarlarda düzenli olarak yapılan kalıntı analizleri önemli bir yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde pestisit kalıntı analizleri 1950'li yılların başında, Türkiye'de ise 1959 yılında başlatılmıştır. Türkiye'de ilk araştırmayı Otacı ve Güvener, Ankara Zirai Mücadele İlaç ve Aletleri Enstitüsü Kalıntı Laboratuvarı'nda gerçekleştirmiştir. Ülkemizde pestisit kalıntı analizleri, Türk Akreditasyon Kurumu akreditasyonu olan özel ve kamu laboratuvarlarında rutin bir şekilde takip edilmektedir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'nde ve toptancı hallerinin girişlerinde de az miktarda kalıntı analizi yapılmaktadır. Rutin analizler dışında özel ve kamu kuruluşları tarafından kontrollü deneyler kurulup ilaçlama yapılarak bu ürünlerin kalıntı analizleri gerçekleştirilmektedir (Tiryaki, 2016).

Bugüne kadar gerçekleştirilen araştırmalarda pestisitlerin ağız, solunum ve pestisitle direkt temas yoluyla insan vücuduna girerek toksisiteye neden olduğu gözlenmiştir. Zehirlenmeler uygulama sırasında veya kazara doğrudan maruziyet sonucunda kronik veya akut zehirlenmeler şeklinde doza bağlı olarak değişebilirler (Altıkat ve ark., 2009).

Pestisitler hedef organizmaları çeşitli şekillerde etkilemektedir, bu mekanizma çok karışık olup, hedef organizmalarda zehirlenme bir süreç

biyokimyasal bir süreçle ortaya çıkmaktadır. Kirleticiler iki tip toksik etkiye sebep olurlar:

a. Akut toksisite; yalnız bir doza maruz kalındığında kısa süre içinde kendini gösteren ve belirtilerle tanımlanan etkidir.
b. Kronik toksisite; uzun süre sonucunda, öldürücü dozun altında maruziyet sonucunda kendini gösteren toksisitedir.

Akut toksisite ölçüsü LD50 (Lethal Dose 50 -Öldürücü Doz-) değeridir. Bu değer popülasyonun %50'sinde ölüme sebep olan doz şeklinde belirtilmektedir. Düşük LD50 değeri, kimyasalın toksisitesinin yüksekliğini belirtmektedir (Yıldız ve ark., 2005). İnsanda Pestisitlerin oral ve dermal bazlı akut toksisitesi çizelge 1.3'te verilmiştir.

Çizelge 1.2. İnsanda Pestisitlerin oral ve dermal bazlı akut toksisitesi (British Columbia Ministry of Agriculture, 2017).

İnsanlarda pestisitlerin akut toksisite yönünden sınıflandırılması		
Akut Toksisite	Oral LD50	Dermal LD50
Çok	<50 mg/kg	<200 mg/kg
Orta derecede	50-500 mg/kg	200-1000 mg/kg
Az	>500 mg/kg	>1000 mg/kg

Pestisitlerin ürünlerdeki kalıntılarının kişiler üzerindeki kronik toksisitesi ise aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

a. Kabul edilebilir günlük alım (Acceptable Daily Intake-ADI): Bir insanın bir günde maruz kalabileceği pestisit miktarını mg/kg cinsinden gösteren değerdir.
b. Maksimum kalıntı limiti (Maximum Residue Limits-MRL): Ürünlerde izin verilen maksimum pestisit kalıntı miktarını mg/kg cinsinden gösteren değerdir.

Ürünlerdeki kalıntıların MRL değerleri için ülkelerin kendi MRL listeleri vardır. Son zamanlarda küresel ticarette sorun yaşanmaması için uluslararası

geçerliliği olan MRL listeleri oluşturulmuştur. Bu bağlamda FAO Kodeks limitleri ve Avrupa birliği limitleri küresel açıdan son derece önemlidir. Tiryaki ve ark., 2010).

Ülkemizde de güncel MRL listesi, AB'deki MRL listesi ile uyumlu olacak şekilde Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği, 25 Kasım 2016 tarihli Resmi Gazetenin 29899 nolu sayısında yayımlanmıştır.

Pek çok pestisit endokrin bozucu kimyasal olarak tanımlanmıştır. Bunların %46'sı insektisitler, %21'i herbisitler ve %31'i fungisitlerdir. Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), insanda endokrin sistemin normal çalışmasını değiştiren bileşiklerdir. EBK'ler, östrojen veya androjen reseptörlerine güçlü bağlanma potansiyelleri nedeniyle temel olarak doğal hormonlara müdahale ederek etki ederler. Özellikle, EBK'ler çeşitli hormon reseptörlerine (AR, ER, AhR, PXR, CAR) bağlanabilir ve aktive olabilir, daha sonra ise doğal hormonun hareketini taklit edebilirler. EBK'ler ayrıca bu reseptörleri aktive etmeden de bağlayabilir. Sonuç olarak, EBK'ler hormonların sentezine, taşınmasına, metabolizmasına ve yok edilmesine engel olabilir, böylece doğal hormonların konsantrasyonunu azaltabilirler. Endokrin bozucu pestisitlerin insan düzeyinde üreme ve cinsel gelişimi bozduğu ve bu etkilerin cinsiyet, yaş, diyet ve meslek gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu görülmüştür. İnsan fetüsleri, bebekler ve çocuklar yetişkinlerden daha fazla duyarlılık gösterirler (Mnif ve ark., 2011).

Popülasyonun pestisitlere maruz kalması, öncelikle pestisit kalıntıları ile kontamine olmuş yiyecek ve içme suyunun alınması yoluyla gerçekleşir. Ayrıca özellikle sığır gibi hayvanlarda endo ve ekto parazitlerin kontrol amacı ile kullanılan ilaçlar da hayvanların sütlerinde kalıntıya neden olmaktadır (Bošnir ve ark., 2010). Pestisitlere insan maruziyeti, açık tarlalardaki ve seralardaki tarımsal işçiler, böcek ilacı endüstrisindeki işçiler ve ev zararlılarının yok edicileri durumunda mesleki maruziyetten de kaynaklanabilir. Pestisitlere maruz kalma, özellikle tarımsal çalışma

ortamında, sürekli bir sağlık tehlikesi oluşturmaktadır (Damalas ve Eleftherohorinos, 2011).

Pestisitlere maruz kalmanın genel nüfus; özellikle bebekler ve çocuklar gibi daha duyarlı gruplar üzerindeki olumsuz etkileri halk sağlığı için endişe oluşturmaktadır. Pestisitlerin kalıntılarıyla kronik toksisitelerinin yanı sıra, insanlarda karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkilerinin de olduğu son yapılan çalışmalarda görülmüştür. Organofosfat ve organoklorlu pestisitlere doğum öncesi maruziyetlerin, anormal yenidoğan davranışları ve/veya ilkel reflekslerle ilişkilendirildiği görülmüştür (Engel ve ark., 2007). Doğum öncesinde endokrin bozucu pestisitlere maruz kalma, doğum kusurları ve ciddi nörolojik bozukluklar gibi ters gebelik sonuçlarıyla da ilişkilendirilmiştir (Bielawski ve ark., 2005). Pestisitlerin çoğunluğu nörotoksikantlar olduğu için hamile bir kadının pestisitlere maruz kalması büyük bir endişe kaynağıdır ve fetüs, beyninin hızlı gelişimi nedeniyle bu kimyasalların toksik etkilerine karşı yetişkinlere kıyasla daha büyük risk altındadır (Bruckner, 2000; Eriksson, 1997; Barone ve ark., 2000). Bir çok epidemiyolojik çalışma pestisitlerin azalmış doğum ağırlığı, uzunluğu (Rylander ve ark., 2000; Chao ve ark., 2007) ve büyüme geriliği (Siddiqui ve ark., 2003) ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bazı çalışmalar ise ebeveynlerinin organoklorlu pestisitlere maruziyetinin çocukluk lösemisi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Ward ve ark., 2009). Uterusun endokrin bozucu bileşiklere maruz kalmasının, çocuklukta ve yetişkinlikte obezite riskini artırdığı düşünülmektedir (Baillie-Hamilton 2002; Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009; Heindel ve vom Saal, 2009). Erken yaşta maruz kalma, oluşturulan adipositlerin sayısı, büyüklüğü ve dağılımı bakımından yağ dokusu gelişimini veya ağırlık homeostazisinde yer alan daha büyük düzenleyici sistemleri etkileyebilir (Grun ve Blumberg, 2009).

1.6. Pestisitlere Maruziyetin Belirlenmesi

Geçmişten bu yana en sık kullanılmakta olan çevresel kirleticilerden pestisitlerin çevre, insan ve hayvan sağlığına zararlı etkilerinin azaltılması için

maruziyet miktarlarının belirlenmesi ve izlenmesi oldukça önemlidir. Bu sebeple, gıdalarda, biyolojik ve çevresel örneklerde pestisit ve metabolitlerinin belirlenmesi için duyarlı, tekrar edilebilir, güvenilir ve tespit limitleri düşük analiz yöntemleri gerekmektedir (Yavuz ve Aksoy, 2016).

Pestisitlerin vücut sıvı ve dokularında miktarlarının saptanması, maruziyetin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Yapılan birçok çalışmada maruz kalınan kimyasal madde kan, idrar, saç, adipoz doku, tükürük vb. biyolojik örneklerde aranmıştır. Çalışmalarda organoklorlu pestisitlerin daha çok adipoz dokuda biriktiği görülmüştür.

DDT ile ilgili ilk yayınlarda, 1945 yılında DDT'ye hayvanların sütünde rastlandığı, 1948 ve 1951 yıllarında meme sütünde ve insan adipoz dokusunda DDT gözlendiği belirtilmiştir (Kurutaş ve Kılınç, 2003).

Pestisit maruziyeti ve zararları ile ilgili ilk kritik inceleme Rachel Carson'un 1962 baskılı "Silent Spring-Sessiz İlkbahar" kitabında yapılmış; DDT ve organoklorluların hayvan ve insanların yağ dokusunda birikimi, hedef dışı türlerdeki zehirli etkileri ve halk sağlığı ve ekolojiye olan etkileri açıklanmıştır. Carson'un yazdığı bu kitap, pestisit kullanımı üzerine dikkatleri çekerken; DDT, aldrin ve dieldrinin olumsuz etkilerini göz önüne çıkarmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün gerçekleştirdiği ve DDT kullanılan sıtma programı 1965 yılından başlayarak 15 milyon insanı kurtarmıştır. 1960'larda başlayan çalışmalarda DDT'nin farelerde kanserojen olduğu tespit edilmiş ve 1972 yılından itibaren ABD'de yasaklı hale getirilmiştir. 1974-1984 yılları arasında İngiltere'de gönüllü bir şekilde kullanılmaması istenmiş, günümüzde tamamen yasaklı hale gelmiştir. Bu olanlar pestisitler hakkında yaşanan ikilemleri açık şekilde göstermektedir. Pestistilerin yararlarını savunanların da zararlarını savunanların da haklı pek çok gerekçeleri vardır. DDT'ye karşı olanlar, sıtma savaş programının uygulanmakta olduğu kesimlerde DDT'nin işe yaramadığı, aksine direnç geliştiğine ısrar etmişlerdir. Ayrıca DDT'nin sivrisinekleri yiyen hayvanların ölmesine sebep olduğunu

belirtmişlerdir. Zehirlenen sivrisinekleri yiyen kertenkeleler zehirlenmiş, kertenkeleleri yakalamakta zorlanan kediler bunları yakalayıp yemeye başlamış, bunun sonucunda kediler de zehirlenmiştir. Kedilerin ölmesi sonucu sıçan sayısı artmış ve bu kez de rodentisitlerin kullanılması gerekmiştir. Bunlardan zehirlenen fareleri yemiş olan baykuşlar durumdan etkilenmemiştir ancak sorunun boyutu giderek büyümüştür. Üçüncü dünya ülkelerindeki besin desteği açısından pestisitlerin yararı kaçınılmaz bir gerçektir. Ancak yararlarla çevreye verilen zararlar karşılaştırıldığında, şüpheler ve tartışmalar gittikçe artmaktadır (Güler ve Çobanoğlu, 2001).

1960'ların başlarında, DDT Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılırken, 20 Alaska yerlisinden toplanan vücut yağ örneklerinde DDT ve DDE konsantrasyonları ölçülmüş ve lipit özütlerinde sırasıyla 1.4 ve 3.8 ppm konsantrasyon bildirilmiştir (Durhan ve ark., 1961). Çoğu organoklorlu pestisit kullanımının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da yasaklanmasının veya kısıtlanmasının ardından yapılan çalışmalar ise çarpıcı şekilde farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Örneğin; Jensen ve Clausen 1979 yılında Grönland'dan 33 İnuit ve Güney Danimarka'dan 17 Danimarkalının deri altı yağ örneklerinde OCP konsantrasyonlarını belirlemiştir. Aldrin, dieldrin, lindan, heptaklor, heptaklor epoksit ve pentaklorobenzen konsantrasyonları her iki grupta da benzer olmasına rağmen İnuitlerden alınan numunelerde anlamlı derecede daha yüksek p,p'-DDE ve p,p'-DDT konsantrasyonları ölçülmüştür (medyan konsantrasyonları sırasıyla İnuitlerde 0.9 ve 3.1 ppm, Danimarkalılarda 0.3 ve 1.8 ppm). 1989-1990 yılları arasında Nunavik'te yapılan geniş bir anne sütü araştırmasının sonuçları, Inuit popülasyonunun vücut yükü ile endüstriyel kaynaklara daha yakın yaşayan genel popülasyon arasındaki farkın daha da büyük olduğunu ortaya koymuştur. OCP'lerin ortalama konsantrasyonları (dieldrin, endrin, heptaklor epoksit, hekzaklorobenzen) referans gruba göre 2-10 kat daha yüksek ölçülmüştür (Dewailly ve ark., 1999).

Bugüne kadar yeni doğanın pestisitlere maruziyetinin değerlendirilmesinde, fetüsten direkt örnek toplanmanın güçlüğü nedeniyle anne kanı veya kordon kanı, plasenta gibi bir çok dolaylı insan matrisi kullanılmıştır. Ancak bu örnekler invaziv

girişim gerektirdiği için maruziyet geçici olabilir. Yapılan çalışmalarda pestisit konsantrasyonlarının, kordon kanı ve yeni doğanın saçından alınan numunelere göre mekonyumda oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Ostrea ve ark., 2008).

1.7. Mekonyum Numunesinde Pestisit Kalıntı Analizi

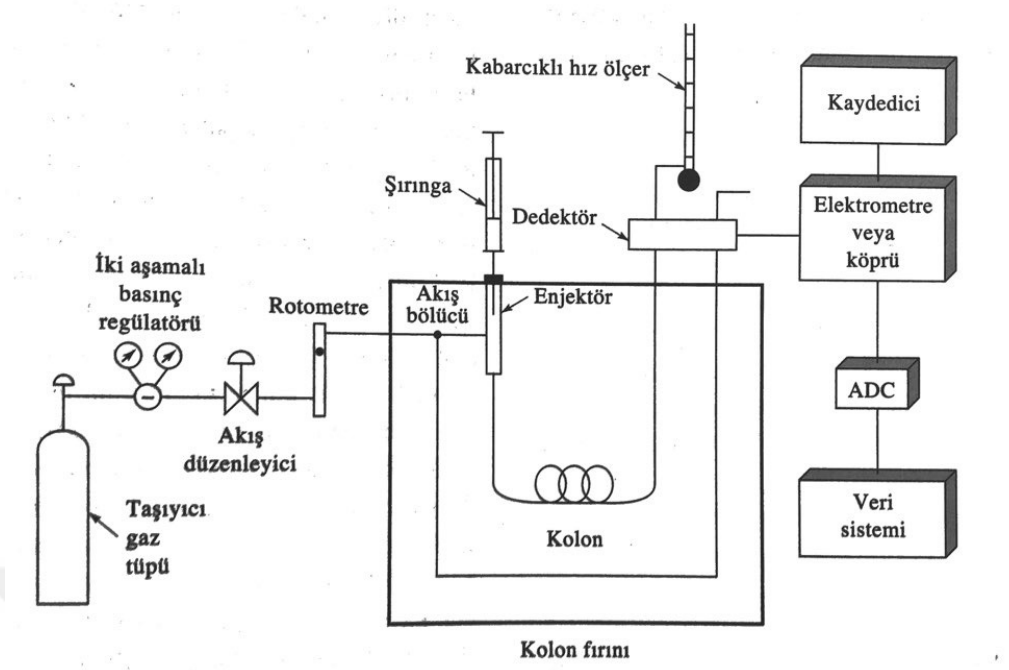
Mekonyum yeni doğanların ilk dışkı atımıdır, gebeliğin son 6 ayında maruz kalınan ksenobiyotiklerin değerlendirilmesi için non-invazivlik ve geniş bir maruziyet penceresi sunduğundan ideal bir matristir. Mekonyum doğumdan sonraki 1-3 gün içinde toplanabilir ve doğum öncesi dönemde ksenobiyotiklere maruz kalmanın pozitif sonuçlarını analitik olarak sağlayabilir (Bielawski ve ark., 2005). Mekonyum, çoğunlukla sudan oluşan fakat aynı zamanda mukopolisakaritler, lipidler, proteinler, safra asidi ve tuzları, epitel hücreleri, kolesterol ve sterol öncülleri, kan grubu maddeleri, skuamoz hücreler, kalan amniyon sıvısı ve enzimleri içeren kompleks bir matristir. Mekonyumun toplanması, diğer bazı fetal matrislerin (idrar, kan vb.) aksine yenidoğan için oldukça kolaydır (Meyer-Monath ve ark., 2015). Buna rağmen, yalnızca birkaç çalışma fetüsün pestisitlere veya metabolitlerine maruz kalmasını mekonyum analiziyle incelemiştir; bu çalışmalarda bir çok pestisit ve metabolitinin mekonyumda tespit edilebileceği görülmüştür (Bielawski ve ark., 2005).

Mekonyum analiziyle ilaçlara, metabolitlere, alkol metabolitlerine ve pestisitlere karşı fetüsün maruziyet miktarının belirlenmesi çalışmalarında, LC-MS-MS ve GC-MS yöntemleri kullanılmaktadır. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi adli tayinlerde 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Gaz kromatografisi, kütle spektrometresi ile birleştiğinde, kompleks matrislerdeki kirleticilerin daha düşük seviyelerinin kantitatif olarak belirlenmesi için güçlü bir teknik olarak kabul edilir. GC-MS sistemi çok bileşene sahip karışımlarda bulunan elementlerin belirlenmesinde, gaz fazındaki veya gaz haline getirilebilen numunelerin kromatografiyle ayrılması ve kütle spektrumlarının alınmasıyle ileri seviyedeki (inorganik, organik ve biyolojik) tayininde, kantitatif ve kalitatif çalışmalarda

kullanılan yüksek hızlı ve performanslı bir sistemdir. Gaz kromatografisinde karışımdaki maddelerin birbirinden ayrılmasının ardından, karışımda yer alan maddelerin iyonlaşmasıyla kütle spektrometresinde kütlelerine göre elementler belirlenir. GC-MS'teki pestisitlerin iyonlaşması elektron iyonizasyon ve pozitif veya negatif kimyasal iyonizasyon ile yapılabilir. Elektron iyonizasyon (EI) modu, karmaşık karışımlarda bilinmeyen bileşiklerin tanımlanması ve nicelendirilmesi için en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu anlamda, sebze, bal, bira, bebek maması ve et gibi matrislerdeki pestisit kalıntılarının belirlenmesi için kullanılmıştır (Garrido-Frenich ve ark., 2006). Kapsamlı çalışmalar, GC-MS yöntemi ile 245-400 pestisitin eş zamanlı olarak tayin edilebildiğini göstermiştir (Cairns ve ark., 1993; Fillion ve ark., 2000; Stan, 2000; Chu ve ark., 2005).

1.8. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS)

Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), karmaşık kimyasal karışımların ayrılabileceği, tanımlanabildiği ve ölçülebildiği bir kütle spektrometresine bağlı bir gaz kromatografisi içeren alet tekniğidir. Bu, çevre malzemelerinde bulunan yüzlerce nispeten düşük molekül ağırlıklı bileşiğin analizi için idealdir. Bir bileşiğin GC-MS ile analiz edilebilmesi için, yeterince uçucu ve termal olarak kararlı olması gerekir. Ek olarak, işlevselleştirilmiş bileşikler, elde edilen verilerin kalitesini etkileyebilecek istenmeyen adsorpsiyon etkilerini ortadan kaldırmak için analizden önce kimyasal modifikasyon (derivatizasyon) gerektirebilir. Numuneler genellikle organik çözeltiler olarak analiz edilir, dolayısıyla ilgilenilen malzemelerin (örneğin topraklar, tortular, dokular vb.) analiz öncesi ekstraksiyona tabi tutulması gerekir. Bir gaz kromatografi cihazının temel bileşenleri Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Bir gaz kromatografi cihazının şeması (Skoog ve ark., 1998, s:703).

Numune çözeltisi, buharlaştırıldığı ve taşıyıcı gaz (genellikle helyum) tarafından kromatografik bir sütuna süpürüldüğü GC girişine enjekte edilir. Numune kolonun içinden akar ve ilgilenilen karışımı içeren bileşikler kolonun kaplaması (sabit faz) ve taşıyıcı gaz (mobil faz) ile etkileşimleri sayesinde ayrılır. Kolonun ikinci kısmı ısıtılmış bir transfer hattından geçer ve kolondan çıkan bileşiklerin iyonlara dönüştürüldüğü iyon kaynağının girişinde biter (University of Bristol, 2019).

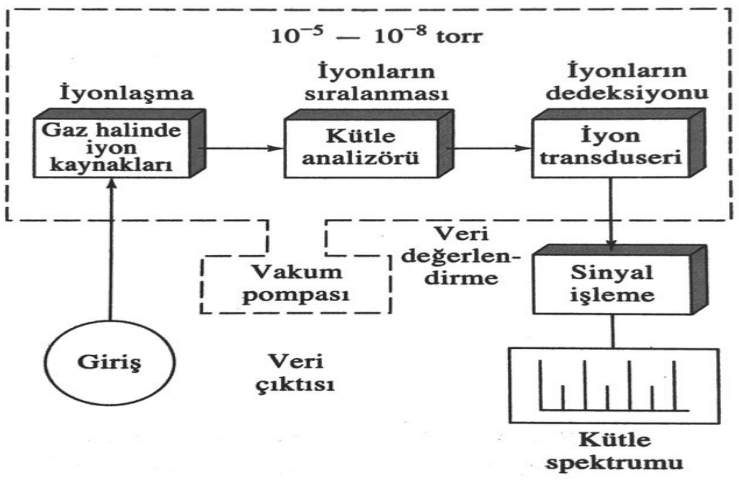
Gaz kromatografisinin gelişimi esnasında onlarca dedektör sistemi incelenmiş ve kullanılmıştır. Gaz kromatografisinde kullanılan ideal bir dedektör aşağıdaki özelliklerde olmalıdır:

1. Yeterli duyarlık.
2. Tekrarlanabilirlik ve iyi bir kararlılık
3. Geniş çalışma aralığı.
4. 400 ^{o}C'a varan sıcaklık aralığı.
5. Akış hızından bağımsız küçük cevap zamanı.
6. Kullanım kolaylığı, yüksek güvenilirlik

7. Numuneyi parçalamamalı.
8. Her çeşit analit için benzer cevap. (Skoog ve ark., 1998, s:705-706.)

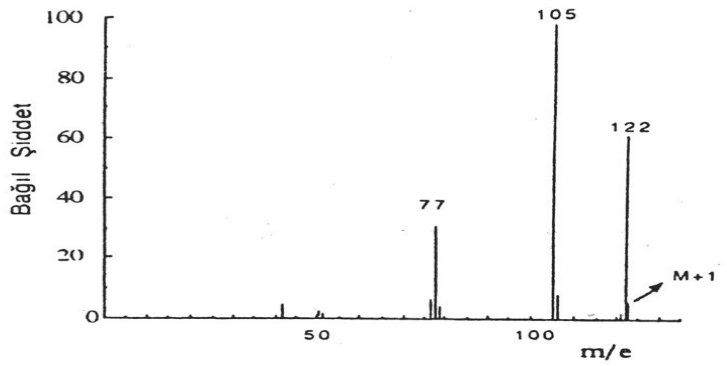
Son yıllarda gaz kromatografisi kolonu çıkışına yerleştirilen bir kütle sprektrometresi veya hızlı ölçüm yapan bir FT-infrared spektrometresi ile kromatografik ve spektrometrik yöntemlerin tüm üstünleri birleştirilmiştir. Oldukça pahalı olmakla birlikte çok duyarlı, seçimli, güvenilir ve hızlı analiz yöntemleri olan birleşik GC-MS ve GC-FTIR yöntemleri hızla laboratuvarlara girmektedir. Bu tür spektrofotometrelerin gaz kromatografisi için bir dedektör olarak kullanılması ile, bu spektrofotometrelerle bir arada bulunan bilgisayarların belleklerine önceden yüklenmiş bilgilerden de yararlanılarak madde teşhisi ve yapı tayinleri giderek kolaylaşmaktadır (Yıldız ve ark., 1997, s:425-426).

Kütle spektrometre, iyonları kütle/yük oranlarına bağlı olarak ayırma işlemini gerçekleştiren bir cihazdır. İyonlar genelde tek yüke sahip olduklarından, oran basit olarak iyonun kütlesine eşittir (Skoog ve ark., 1998, s:255). Bir kütle spektrometresinin ana bileşenleri Şekil 1.3'te gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Bir kütle spektrometresinin ana bileşenleri (Skoog ve ark., 1998, s:255).

Molekülün nitel analizinde en çok yararlanılan bilgi kütle spektrumunda gözlenen parçalanma ürünleridir. Belirli koşullarda yapılan ve parçalanmış iyonları içeren spektrum, aynı koşullarda oluşturulmuş spektrumlarla karşılaştırılır. Kütle spektrometrede çıkan pik yüksekliği, örnekteki madde derişimi ile doğru orantılıdır ve nicel analiz amacı ile de kullanılabilir. Bu yöntemle nicel analiz, oldukça az miktarda örnek ile (10^{-6}-10^{-9}g) ve büyük bir duyarlıkla yapılır (Yıldız ve ark., 1997, s:270). Bir kimyasal maddeye ait örnek kütle spektrumu Şekil 1.4'te gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Bir kimyasal maddeye ait kütle spektrumu (Yıldız ve ark., 1997, s:270).

Farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip çok sayıda maddenin, farklı matrislerde aynı anda analiz edilmesi gerekliliği, pestisit kalıntı analizlerini oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle; güvenilir, hızlı ve maliyeti düşük yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir.

Bu tez çalışması ile bölgemizde yeni doğan bebeklerin pestisitlere maruziyetinin belirlenmesi ve toksikolojik açıdan değerlendirilmesi; mekonyum numunesinin pestisit analizleri için uygunluğu ve kullanılacak olan yöntemlerin geliştirilmesi çalışmalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Elde edilen veriler farklı ülkelerde daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılmış ve ülkemiz için veri tabanı oluşturulmaya çalışılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler

Bu çalışmada ebeveynlerinin araştırma için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak onay verdiği, Ekim 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında normal doğum veya sezaryen ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Doğum Kliniği'nde dünyaya gelen 35 yeni doğan bebeğe ait mekonyum numunesi toplanmıştır. Mekonyum numunelerinin alınabilmesi için Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. 11.12.2017 tarihli ve 20-1271-17 karar numaralı etik kurul karar belgesi Ek1'de verilmiştir. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri
- Prematürite - Konjenital anomali - Doğum sırasında komplikasyon - 2500 gramdan az veya 4500 gramdan fazla doğum ağırlığı - Doğumdan sonraki 48 saat içerisinde bir nedenle hastaneye yatış öyküsü - Doğumdan sonra ilk 48 saati doldurmuş olmak

Çalışma materyali olan mekonyum örnekleri hastanenin doğum ünitesinde, doğumdan sonraki 48 saat içinde bebeklerin bezlerinden steril idrar kapları içine toplanmıştır ve toplanan örneklere birer numara atanmıştır. Numuneler analiz süresine kadar Panasonic marka ultra düşük sıcaklıklı derin dondurucuda saklanmıştır (Şekil 2.1.).



Şekil.2.1. Panasonic marka ultra düşük sıcaklıklı derin dondurucu.

2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

100 ml steril idrar kabı

Derin Dondurucu (Panasonic MDF-U5386S)

Hassas Terazi (Metler Toledo)

50 ml'lik Falcon Tüpleri

Çelik Homojenizatör (Janke & Kunkel)

Otomatik Mikropipetler (Ependorf, Thermo)

Pipet Uçları

Polipropilen Kapaklı Tüpler (15 ml'lik)

Vortex (Elektro-mag M16)

Santrifüj Cihazı (Heraeus)

Evaporatör (Techne)

Azot Gazı Tüpü

Cam malzemeler

Polipropilen Kapaklı Tüpler (15 ml'lik)
Gaz Kromatografi Cihazı (Agilent Technologies 7890B)
Enjektör (Agilent Standart Gold Syringe, 10 µl)
MS (Agilent Technologies 5977A MSD)

2.3 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Antrakinon (Sigma Aldrich)
Metanol (Merck)
Sodyum Asetat (Merck)
Aseton (Merck)
%37'lik Hidroklorik Asit (Sigma Aldrich)
n-Hekzan (Merck)

2.4. Yöntem

Örneklerin analiz için hazırlanması sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Laboratuvarı'nda, kalıntı analizleri ise GC-MS cihazlarıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.4.1. Örneklerin Ekstraksiyonu

Örnekler sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Laboratuvarı'nda hazırlanmıştır. Ekstraksiyonda kullanılacak olan internal standart solüsyonu; 10 mg antrakinon, 10 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır. Mekonyum numuneleri hassas terazide tartılmış ve her 1 gram mekonyum için 4 ml 0,1 M sodyum asetat tamponu eklendikten sonra numuneler homojenizatörde

yaklaşık 2 dakika homojenize edilmiştir (Şekil 2.2.). Ardından 1 ml homojenize mekonyum örneği temiz bir tüpe alınmıştır, üzerine 1 ml 0,1 M HCl ve 50 mikrolitre internal standart solüsyonu eklenmiştir. Tüpün ağzı kapatılarak çalkalanmış ve vortekslenmiştir. Daha sonra tüpün içerisine 5 ml hekzan:aseton (9:1 v/v) eklenmiş ve tekrar vortekslenmesinin ardından 4000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. Ardından supernatant temiz bir cam tüpe alınarak evaporatörde kuruluğa kadar azot gazı vakumu altında uçurulmuştur. Cam tüp içerisindeki kalıntı üzerine 100 mikrolitre n-Hekzan eklenmiştir. Daha sonra tüpün ağzı kapatılarak vortekslenmiştir. Örnekler GC-MS'ye enjekte edilinceye kadar şişelerde saklanmıştır.



Şekil 2.2. Janke & Kunkel marka homojenizatör.

2.4.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

Hazırlanan numuneler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarı'na transfer edilmiş ve burada Şekil 2.3'teki GC-MS cihazıyla kalıntı analizleri yapılmıştır.



Şekil 2.3. Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi cihazı

Analiz koşulları aşağıda verilmiştir.

Taşıyıcı gaz: Helyum

Akış hızı: 1 ml/dak.

Kolon sıcaklığı: 50 °C (3 dakika bekleme süresi)

30°C/dakika artış ile 150°C (5 dakika bekleme süresi)

10°C/dakika artış ile 300°C (2 dakika bekleme süresi)

Enjektör sıcaklığı: 250 °C

Enjeksiyon Hacmi: 1 mikrolitre

Standartların alıkonma zamanları belirlendikten sonra kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. İç standart konsantrasyonu sabit tutularak hekzaklorobenzen için konsantrasyonları 1ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 250 ng/mL ve 500 ng/mL; p,p′-DDT, o,p′-DDT, p,p′-DDE için 1ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL ve 250 ng/mL olacak şekilde n-hekzan içinde hazırlanmıştır. Bu karışımlar 1 µl enjeksiyonla gaz kromatografisine uygulanmıştır. Mekonyum numunelerinde hekzaklorobenzen, p,p′-DDE, p,p′-DDT ve o,p′-DDT konsantrasyonları bu kalibrasyon grafikleri kullanılarak hesaplanacaktır.

3. BULGULAR

3.1. GC-MS ile Hekzaklorobenzen, p,p′-DDE, p,p′-DDT ve o,p′-DDT Tayini

Örneklerin analizleri boyunca GC-MS cihazı kapatılmadan, oda sıcaklığında çalıştırılmıştır. Spike numunede internal standart olarak kullanılan antrakinona ait olan pik 09,50 dakikada elde edilmiştir. Analizi yapılan pestisitlerin alıkonma zamanları ve korelasyon katsayıları Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Pestisitlerin Alıkonma Zamanları ve Korelasyon Katsayıları (r^2)

Pestisit	**Alıkonma Süresi (dk)**	**Korelasyon Katsayısı (r^2)**
Hekzaklorobenzen	15,27	0,999157
p,p'-DDE	20,77	0,998570
p,p-DDT	21,66	0,998989
o,p'-DDT	22,29	0,999472

3.1.1. HCB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin LOD ve LOQ Değerleri

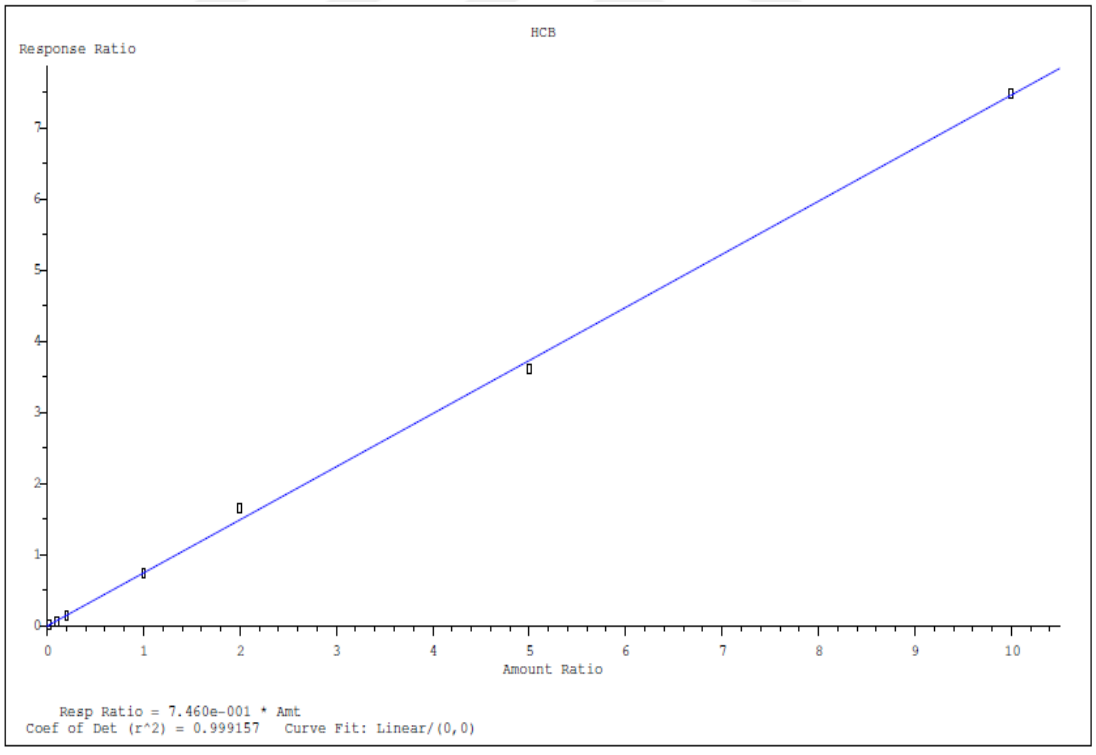
Alıkonma zamanları belirlenen hekzaklorobenzen, p,p′-DDE, p,p′- DDT ve o,p′-DDT'nin GC-MS cihazında kalitatif konsantrasyon değeri olan tespit limiti (LOD:Limit of dedection) ve en düşük konsantrasyon tayin limiti (LOQ:Limit of quantification) Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. HCB, p,p'-DDE, o,p'-DDT ve p,p'-DDT'nin LOD ve LOQ değerleri.

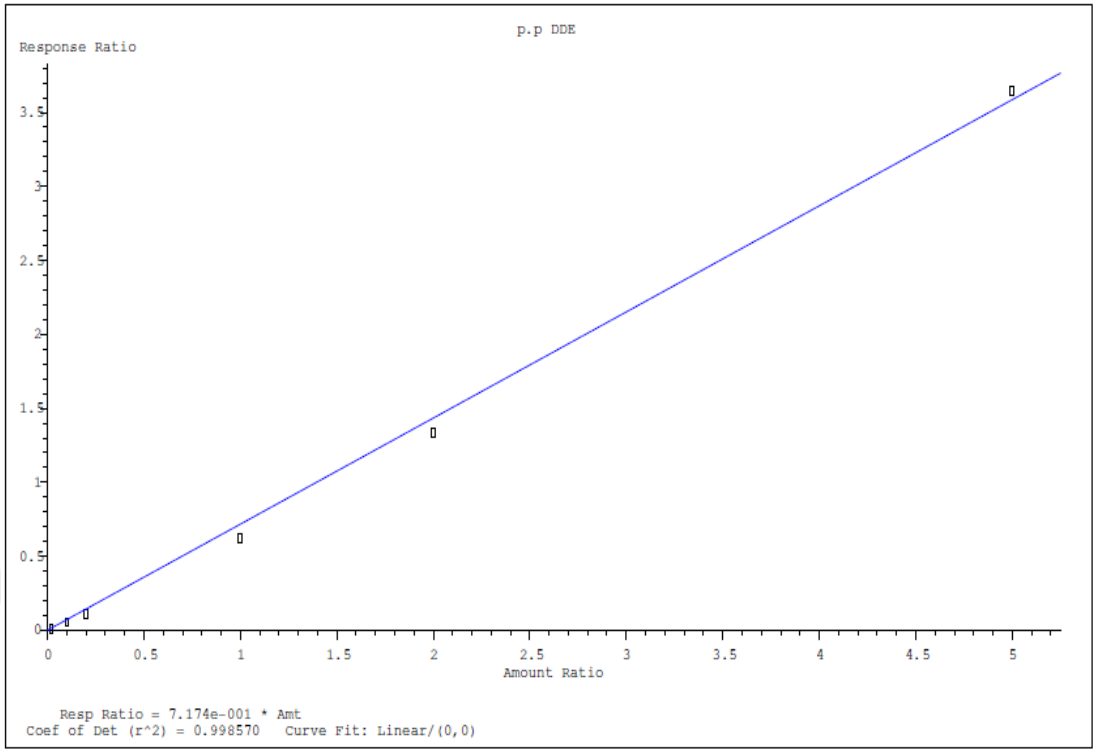
Madde	**LOD (ng/mL)**	**LOQ (ng/mL)**
Hekzaklorobenzen	0,39	1,28
p,p'-DDE	0,26	0,86
o,p'-DDT	1,08	3,60
p,p'-DDT	1,12	3,74

3.1.2. Kalibrasyon Grafikleri

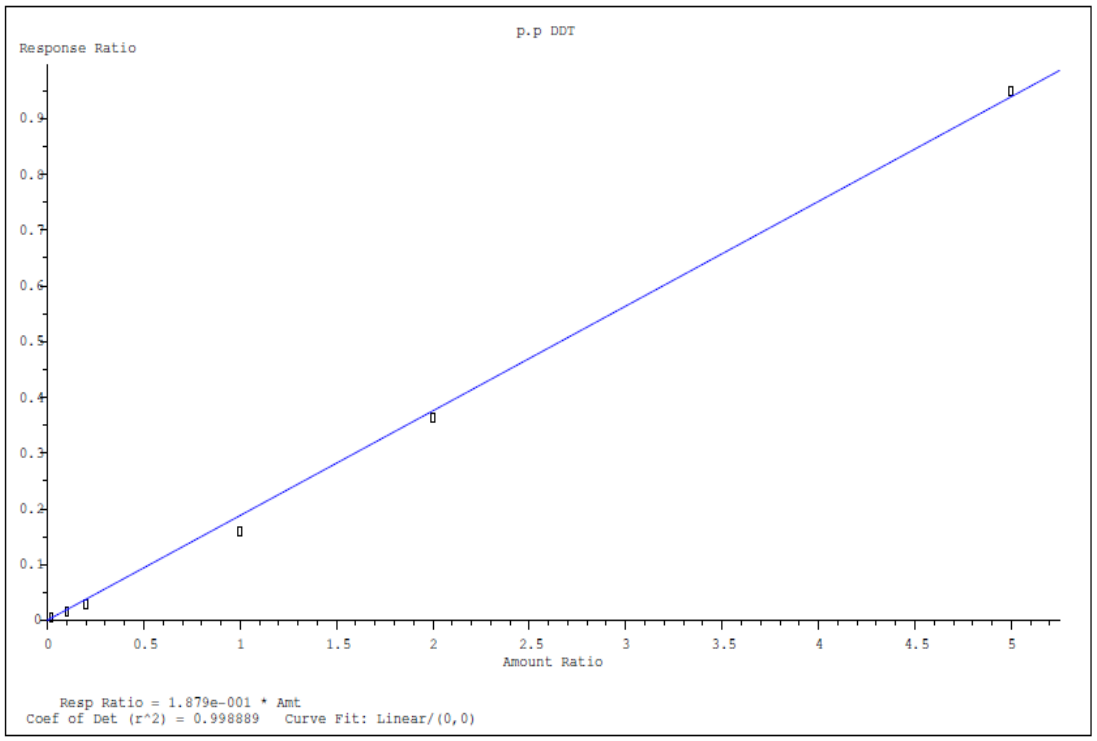
GC-MS'te elde edilen kalibrasyon grafikleri Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, ve Şekil 3.4'te verilmiştir.



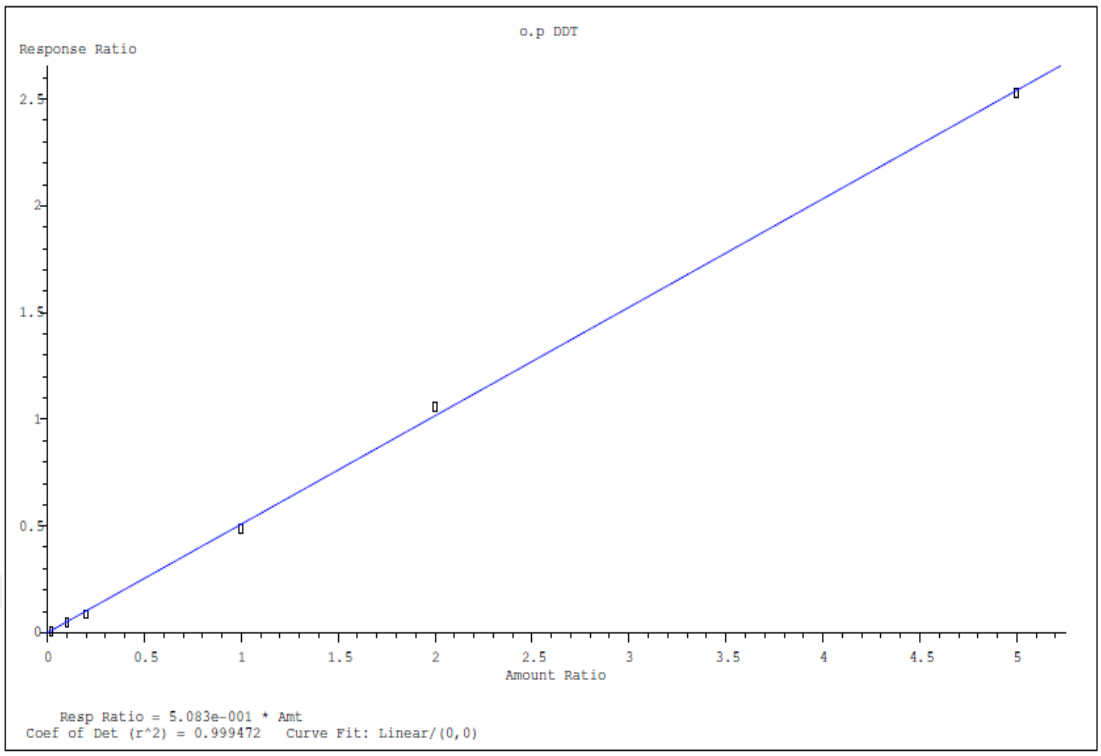
Şekil.3.1. Hekzaklorobenzen için kalibrasyon eğrisi.



Şekil.3.2. p,p'-DDE için kalibrasyon eğrisi.



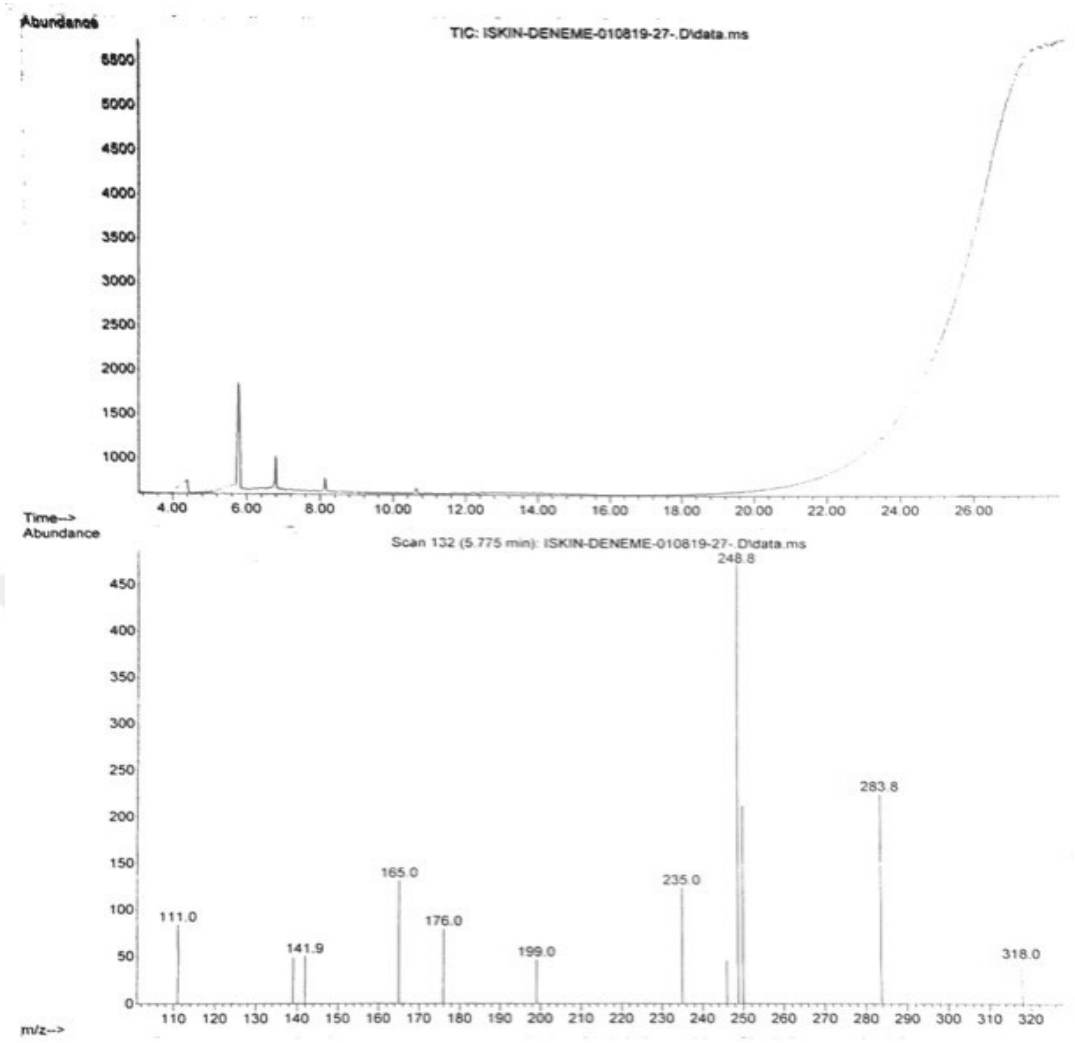
Şekil.3.3. p,p'-DDT için kalibrasyon eğrisi.



Şekil.3.4. o,p'-DDT için kalibrasyon eğrisi.

3.1.3. Mekonyum Numunelerinin Analiz Sonuçları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Doğum Kliniği'nden toplanan 35 adet mekonyum numunesinde, hekzaklorobenzen ve DDT metabolitleri için GC-MS SIM (selected ion monitoring) modda tarama yapılmıştır. Mekonyum numunelerinin hiçbirinde tespit edilebilecek düzeyde hekzaklorobenzen, p,p′-DDE, p,p′-DDT ve o,p′-DDT tayin edilememiştir. Çalışılan numunelerden birine ait kromatogram Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil.3.5. Mekonyum numunesi GC-MS SIM Mod kromatogramı.

4. TARTIŞMA

Kaliteli ürünler elde edilmesi ve zararlıları yok etmek amacıyla kullanılan pestisitler, bilinçsiz ve kontrolsüz kullanım sonucunda her yıl yüksek miktarda çevreye yayılmaktadır. Bu kirleticilere hava, su, toprak, besin kaynakları ve diğer biyolojik materyallerde yaygın olarak rastlanmaktadır. Çevresel toksinlere maruziyet sonucunda sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem, boşaltım sistemi ve diğer sistemler etkilenebilmektedir.

Son çalışmalar, hamile kadınlar ve çocuklar da dahil olmak üzere ABD popülasyonunda yaygın olarak pestisit maruziyeti gözlendiğini göstermektedir (Berkowitz ve ark., 2003; Hill ve ark., 1989; Kutz ve ark., 1992; Lu ve ark., 2001; Whyatt et al. 2002). Fetüsün, hızlı büyüme durumu ve sinir sisteminin farklılaşması nedeniyle bu ajanlara karşı oldukça hassas olması, hamile bir kadının çevresel toksinlere maruz kalmasını özel endişe konusu haline getirmiştir. Pestisitlere maruz kalan annelerde etkiler fark edilmez durumdadır. Bununla birlikte, fetüs üzerindeki olumsuz etkileri ve çocuklarda sonradan gelişim, öğrenme ve davranışsal zorluklar üzerindeki potansiyel rolleri konusunda ciddi endişeler dile getirilmiştir (Boyle ve ark., 1994). Pestisitler için kordon kanı, maternal kan ve mekonyum analizi konusunda çalışmalar kaydedilmiştir. Kordon kanı ve maternal kanda klorpiridos, diazinon ve propoxur için (Whyatt ve ark., 2004) ve mekonyumda; organofosfatlar için (Whyatt ve Barr, 2001), DDE için (Hong ve ark. 2002), organoklorinler için (Ortega Garcia ve ark., 2006) ve diğer pestisitlerin analizi için (Ostrea ve ark., 2008; Bielawski ve ark., 2005) çalışmalar yapılmıştır. Mekonyum analizi, nörotoksanlar da dahil olmak üzere ksenobiyotiklere fetal maruziyeti saptamak için duyarlı ve güçlü bir tekniktir. Mekonyum analizi sonucunda maruz kalmanın hassas olarak saptanması ve tespit edilen maruz kalma miktarı, bu bileşiklerin yenidoğan bebek ve gelişmekte olan çocuk üzerindeki akut ve uzun vadeli etkilerini anlamada yardımcı olabilir.

Hong ve arkadaşlarının, 2002 yılında Almanya'da 60 adet mekonyum

numunesinde GC-MS ile yaptıkları analizde, üç adet örnekte p,p'-DDE tespit edilmiştir. Bu çalışma, organoklorlu pestisit kullanımının sona ermesinden 25 yıl sonra bile insan mekonyumunda DDT metabolitlerine rastlanabildiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, organoklorlu pestisitlerle kirlenmenin uzun vadeli bir küresel halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Ortega Garcia ve arkadaşlarının 2006 yılında 10 adet kordon kanı ve 30 adet mekonyum numunesinde yaptıkları çalışma sonucunda ise tüm numunelerde p,p'-DDE tespit edilmiştir. Kordon kanı numunelerinin %20'sinde DDT tespit edilirken hiçbirinde HCB kalıntısına rastlanmamıştır. Mekonyum numunelerinin ise %80'inde DDT ve HCB kalıntısı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda mekonyum numunesinin fetal maruziyetin belirlenmesinde oldukça faydalı olduğu görülmüştür. Mekonyum numunesi toplama kolaylığı ve çok miktarda örnek alabilmesi nedeniyle (Çalışmalarda 100 grama kadar toplanabildiği görülmüştür.) kordon kanına göre çok daha elverişlidir.

Çevresel kirleticiler halk sağlığı için gün geçtikçe daha büyük endişe kaynağı haline gelmektedir. Pestisitlere maruz kalma durumlarında pestisit kalıntı düzeylerinin araştırılması, gerekli önlemlerin alınması ve halk sağlığı açısından son derece önemlidir. HSE'ye (Health and Safety Executive= Sağlık ve Çevre İdaresi) bağlı olan Pesticides Incidents Appraisel Panel- Pestisit Vakaları Değerlendirme Heyeti, pestisitlerin halk sağlığına etkilerini sürekli kontrol edilmektedir. Yerel otoriteler ve Sağlık Bakanlığı'ndan bildirilen, kirleticilerin halk sağlığını etkilediği olgular Pestisit Vakaları Değerlendirme Heyeti tarafından gözetlenmektedir. Bu olgulara ait sonuçlar devamlı olarak yayınlanmaktadır. Bu raporlar ek gereksinimlerin belirlenmesi için The Advisory Committee on Pesticides - (Pestisit Öneri ve Danışma Komitesi) tarafından da takip edilmektedir (Tarakçı ve Türel, 2009). Türkiye'de ise pestisit kalıntıları çalışmaları gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında oldukça azdır. Ülkemizde DDT kullanımı yasaklı olmasına rağmen içeriğinde DDT bulunan pestisitlerin satışına devam edilmektedir. Örneğin; yapılan bir çalışmada, piyasada akarasit olarak satılan dikofol'un içeriğindeki DDT oranı %0.3 ile %14.3 arasında tespit edilmiştir (Turgut ve ark., 2009). Türkiye'de

Çukurova bölgesinde, insan cilt altı yağ dokusunda klorlu hidrokarbon pestisitlerin kalıntılarının araştırıldığı bir tez çalışmasında, analizi gerçekleştirilen 82 olgunun hepsinde p,p-DDE tespit edilirken, %84.1'inde p,p'-DDT, %62.2'sinde HCB, %43.9'unda α-BHC, %48.8'inde β-BHC, %3.7'sinde o,p'-DDT ve %3.7'sinde o,p'-DDE belirlenmiştir (Dağlıoğlu, 2009).

Gerçekleştirdiğimiz bu tez çalışmasıyla ülkemizde ilk kez mekonyum numunesinde DDT ve metabolitlerinin kalıntı analizleri gerçekleştirilmiş ve toksikolojik açıdan değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda GC-MS yöntemi kullanılarak kalıntı analizleri yapılmıştır. Literatürde bu yöntemin organoklorlu pestisit kalıntı düzeyi tayininde en güvenilir yöntem olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Ostrea 1999; Ostrea ve ark., 2009; Bradman ve ark., 2003). Mekonyum analizinin önemli bir kısıtlılığı, mekonyumun kan veya idrarla karşılaştırıldığında analiz edilmesi daha karmaşık ve zor bir matris olmasıdır. Mekonyum analizi, analitik analizden önce kapsamlı ve ön temizleme prosedürleri gerektirir. Bu, özellikle hassasiyetin arka plan gürültüsünden (matris etkileri) büyük ölçüde etkilendiği GC-MS analizlerinde kritik bir adımdır. Çalışmamızda mekonyum numunesinin GC-MS için hazırlanması aşamasında literatürden farklı bir sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi denenmiştir. Ekstraksiyon sonucunda GC-MS için oldukça temiz bir ekstrakt elde edilmiştir.

Mekonyum numuneleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Toksikoloji Laboratuvarında GC-MS Full Scan modunda taranmış ve farklı alıkonma zamanlarında pek çok pik elde edilmiştir. Elde edilen pikler kütüphanede araştırılmış ve araştırılan pestisitlerden farklı maddelere ait oldukları görülmüştür. Ardından daha önce oluşturulmuş olan metodla SIM modda hekzaklorobenzen ve DDT metabolitlerinin iyonları seçilerek tarama yapılmıştır. Yapılan taramalar sonucunda mekonyum numunelerinin hiçbirinde spike numunede görülen aradığımız pestisitlere ait pikler izlenmemiştir. Ülkemizde DDT kullanımı 1980li yılların başında, HCB kullanımı ise 1959 yılında yasaklandığı için yeni doğan bebeklerden alınan mekonyum numunelerinde DDT ve HCB tespit edilmemesi istenen bir sonuçtur. İşiner Kaya'nın 2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Toksikoloji

Laboratuvarında aynı metod ile Ankara'da yeni doğan bebeklerden alınan 76 adet kordon kanında yaptığı çalışmaya göre kordon kanlarında %96,05 hekzaklorobenzen, %96,05 p,p′-DDE, %18,42 p,p′-DDT ve %57,89 o,p′-DDT tespit edilmiştir. Ancak aynı yöntem kullanılmasına rağmen farklı bebeklere ait numunelerle çalışıldığı için iki matriks karşılaştırılamamıştır. Ostrea Jr. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada, kordon kanı ve bebek saçı ile karşılaştırıldığında, mekonyumun pestisitlere fetal maruziyet açısından analiz etmek için en hassas matriks olduğu ancak DDT'nin mekonyumda bulunmasına rağmen, tespit sıklığının oldukça düşük (%0,7) olduğu belirtilmiştir.

Herrera-Portugal ve arkadaşlarının, 2007 yılında sıtma vakalarının sık görüldüğü Meksika'nın Chiapas eyaletinde yeni doğan bebeklerin mekonyum numunelerinde yaptıkları çalışmada, analiz edilen numunelerin %70'inde DDT ve %85'inde DDE tespit edilmiştir. Sonuçlar, kırsal kesimde yaşayan yeni doğanlarda DDE ve DDT seviyelerinin kentsel alanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir.

El-Baz ve arkadaşlarının 2015 yılında Mısır'da yaptıkları çalışmada, kırsalda yaşayan 145 ve şehirde yaşayan 45 annenin yeni doğan bebeklerinden alınan mekonyum örneklerinin %57,4'ünde DDT tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da, hem kentsel hem de kırsal alanlarda yaşayan annelerin yeni doğanlarının mekonyum örneklerinde pestisitlerin tespit edilebileceğini, ancak kırsal alandaki organoklorlu pestisitlerin seviyelerinde önemli bir fark olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda analizini yaptığımız 35 numune de metropolde yaşayan annelerin yeni doğan bebeklerinden toplanmıştır. Bu nedenle tarım ilaçlarına doğrudan maruz kalınması beklenmemektedir. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda insan numunelerinde DDT ve metabolitleri ile HCB tespit edildiğinden, çalıştığımız mekonyum numunelerinde de düşük düzeylerde de olsa ilgili pestisitlerin bulunduğu tahmin edilmektedir ancak LOD değerinin altında kaldığı düşünülmektedir. Çalışmanın ilerletilebilmesi için kırsalda tarımın yoğun olarak yapıldığı bölgelerde yapılacak araştırmalar daha etkili olacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda, pestisitlerin gıdalardaki kalıntılar yoluyla genel popülasyon için risk oluşturduğu yönündeki endişe giderek artmaktadır. Amerikan sağlık savunucularına göre, sebze ve meyveler yıkandıktan sonra bile bu gıdaların %70'inde pestisit kalıntılarının kaldığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda; pestisitlere yüksek oranda maruz kalmanın, insanlarda mutajenik, teratojenik ve kanserojenik etkilere yol açtığı saptanmıştır. Mevcut veriler pestisitlere doğum öncesi maruziyetin, doğum kusurları ve ciddi nörolojik bozukluklar gibi ters gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir.

Tez çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde dünyaya gelen yeni doğan bebeklerin mekonyum numunelerinde hekzaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p-DDT ve p,p'-DDE analizi yapılmıştır. Analizler sonucunda mekonyum numunelerinde araştırılması yapılan pestisit miktarları, belirlenen LOD değerlerinin altında kalmıştır. Bu sonuçlarla bölgemizde hekzaklorobenzen ve DDT metabolitleri açısından toksikolojik bir risk bulunmadığı söylenebilir. Ancak çalışmamızda yalnızca Ankara bölgesinde küçük bir popülasyonda araştırma yapılmış olup maruziyetlerin ülke genelinde araştırılması gerekmektedir. Yasaklı organoklorlu pestisitler, uzun biyolojik yarı ömürleri nedeniyle çevrede bulunmaya devam edecektir. Bu pestisitlerin olumsuz etkilerinin önüne geçilebilmesi için bölgesel anlamda maruziyetler belirlenerek bulaşmalara karşı önlemlerin alınması gerekmektedir. Pestisit kalıntı sorunlarının önüne geçilebilmesi için, laboratuvarlarda düzenli olarak kalıntı analizleri yapılmalı, sonuçlar değerlendirilip raporlar halinde yayınlanmalı ve pestisit kullanımında bilinçli programlar yürütülmelidir.

Çalışmamız sonucunda mekonyum numunesinin pestisit kalıntı analizleri için uygun olduğu görülmüştür ve literatürle karşılaştırılarak amaçlanan hedefe ulaşılmıştır. Çalışmamız toksikolojik açıdan riskli bir durum göstermese de, pestisit maruziyetinin önemine dikkat çekmesi ve halk sağlığının korunmasına yönelik çalışmalara katkıda bulunması beklenmektedir.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden Toplanan Mekonyum Örneklerinde Pestisit Kalıntılarının Araştırılması

Bu tez kapsamında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Doğum Kliniği'nden alınan mekonyum örneklerinde pestisit kalıntı düzeyleri belirlenmiştir. Örneklerin analiz için hazırlanması sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Laboratuvarı'nda, kalıntı analizleri ise GC-MS cihazlarıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Yapılan çalışma ile ülkemizde ilk kez mekonyum numunesinde pestisit tayini gerçekleştirilmiştir. Bu sayede bölgemizde yeni doğan bebeklerin pestisitlere maruziyeti incelenmiş olup, mekonyum numunesinin pestisit analizleri için uygunluğu ve kullanılacak olan yöntemlerin geliştirilmesi, karşılaştırılması çalışmalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Fetüsün pestisitlere maruziyetini belirleme tekniklerinin geliştirilmesiyle, risk altındaki bebeklerin tanımlanması, müdahaleleri başlatmak ve daha fazla maruz kalmayı azaltmak için uygun önlemlerin alınmasını kolaylaştırmak hedeflenmektedir.

Analizi yapılan 35 adet mekonyum numunesinin hiçbirinde tespit edilebilir düzeyde hekzaklorobenzen, p,p'-DDT, o,p-DDT ve p,p'-DDE kalıntılarına rastlanmamıştır ve bölgemizde toksikolojik açıdan herhangi bir riskin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Elde edilen sonuçlar, araştırılan pestisitlerin kullanımına izin verilen ve yasaklanan ülkelerde yapılan benzer çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Ülkemizde daha önce mekonyum numunesinde herhangi bir çalışma yapılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: GC-MS, Katı faz ekstraksiyon, Mekonyum, Pestisitler, Yenidoğan.

SUMMARY

Investigation of Pesticide Residues in Meconium Specimens Collected From Obstetrics Department at Ankara University School of Medicine

In this study, pesticide residue levels were determined in meconium samples taken from Ankara University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics Clinic. Preparing samples for analysis were performed by liquid-liquid extraction method in Ankara University Institute of Forensic Sciences Laboratory, residue analysis were performed by GC-MS devices in Hacettepe University School Of Medicine Department of Forensic Medicine Forensic Toxicology Laboratory. Pesticide determination in meconium sample was performed for the first time in our country. In this way, the exposure of newborn babies to pesticides in our region has been investigated and it is aimed to make the meconium sample suitable for pesticide analysis and to contribute to the development and comparison of the methods to be used. By developing techniques to identify exposure of the fetus to pesticides, it is aimed to identify infants at risk, initiate interventions, and facilitate appropriate measures to reduce further exposure.

Hexachlorobenzene, p, p'-DDT, o, p-DDT and p, p'-DDE residues were not found at detectable level in any of the analyzed 35 meconium samples and it was concluded that there was no toxicological risk in our region. Obtained results were compared with the results of similar studies conducted in other countries where the use of pesticides was allowed and prohibited. Since no such study has been done before in meconium in our country, no comparison could be made.

Keywords: GC-MS, Meconium, Newborn, Pesticides, Solid phase extraction.

KAYNAKLAR

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (1998). Toxicological Profile for Hexachlorobenzene, Atlanta, GA.

AKTAR W, DWAIPAYAN S, CHOWDHURY A (2009). Impact of pesticides use in agriculture their benefits and hazards. Interdisc Toxicol., 2: 1-12.

ALAVANJA MC (2009). Pesticides use and exposure extensive worldwide. *Rev Environ Health,* **24:** 303–309.

ALDER L, GREULICH K, KEMPE G, VIETH B (2006). Residue analysis of 500 high priority pesticides: better by GC-MS or LC-MS/MS?. Mass Spectrometry Reviews, **25:** 838– 865.

AL-SALEH I, AL-DOUSH I, ALSABBAHEEN A, MOHAMED GEL D, RABBAH A (2012). *Science of The Total Environment,* **416:** 62-74.

ALTIKAT A, TURAN T, EKMEKYAPAR F (2009). Türkiye'de pestisit kullanımı ve çevreye olan etkileri. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak.Derg.,* **40:** 87-92.

ATSDR (2002). Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD. Erişim Adresi : [https://www. atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp35.pdf] Erişim Tarihi: 06/07/2019.

ATSDR (2013). Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Erişim Adresi [https://www.atsdr. cdc.gov/ToxProfiles/tp90.pdf] Erişim Tarihi: 07/07/2019.

AYAZ A, YURTTAGÜL M (2008). Besinlerdeki Toksik öğeler- II. Erişim Adresi: [https://sbu .saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t70.pdf] Erişim Tarihi: 06/07/2019.

BAILLIE-HAMILTON PF (2002). Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.,* **8:** 185-192.

BARONE S JR, DAS KP, LASSITER TL, WHITE LD (2000). Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods. *Neurotoxicology,* **21:** 15–36.

BATTAL D (2012). Adli toksikoloji analizlerinde biyolojik örnek ve analitik yöntem seçimleri. *Adli Tıp Dergisi,* **27:** 44-53.

BC (2017). Pesticide toxicity and hazard. Erişim Adresi: [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/farming-natural-resources-and-industry/agriculture-and-seafood/animal and crops/plan/ health/pesticide-toxicity-hazard.pdf] Erişim Tarihi: 06/07/2019.

BERKOWITZ GS, OBEL J, DEYCH E, LAPINSKI R, GODBOLD J, LIU Z (2003). Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environ Health Perspect,* **111:** 79–84.

BIELAWSKI D, OSTREA E JR, POSECION N JR, CORRION M, SEAGRAVES J (2005). Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatographia,* **62:** 623-629.

BOSNIR J, PUNTARIC D, NOVOSEL V, KLARIC I, MISKULIN M (2010). Organochlorine pesticide residues in cows' milk from Karlovac County, Croatia. *Acta Alimentaria*, **39:** 317-326.

BOTELLA B, CRESPO J, RIVAS A, CERRILLO I, OLEA-SERRANO MF, OLEA N (2004). Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research,* **96:** 34-40.

BOYLE CA, DECOUFLE P, YEARGIN-ALLSOPP M (1994). Prevalence and health impact of developmental disabilities in US children. *Pediatrics,* **93:** 399-403.

BRADMAN A, BARR DB, CLAUS HENN BG, DRUMHELLER T, CURRY C, ESKENAZI B (2003). Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect.,* **111:** 1779-82.

BRUCKNER JV (2000). Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: The NAS Panel Report. *Regulatory Toxicol Pharmacol.,* **31:** 280–285.

CAIRNS T, CHIU KS, NAVARRO D, SIEGMUND E (1993). Multiresidue pesticide analysis by ion trap mass-spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom,* **7:** 971–988.

CHAO HR, WANG SL, LIN TC, CHUNG XH (2006). Levels oforganochlorine pesticides in human milk from central Taiwan. *Chemosphere,* **62:** 1774–1785

CHU XG, HU XZ, YAO HY (2005). Determination of 266 pesticide residues in apple juice by matrix solid-phase dispersion and gas chromatographymass selective detection. *J Chromatogr A,* **1063:** 201–210.

CHUNG H, CHOE S (2017). Overview of forensic toxicology, yesterday, today and in the future. *Curr Pharm Des.,* **23:** 5429-5436.

ÇSB, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, (2017). Tarım ilacı pestisit kullanımı. Erişim Adresi: [http://çevreselgostergeler.csb.gov.tr/ tarim-ilaci-pestisit-kullanimi-i-85834] Erişim Tarihi: 06/07/2019.

DAĞLIOĞLU N (2009). İnsan cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeylerinin tespiti [Doktora tezi]. Adana. Çukurova Üniversitesi.

DAMALAS CA, ELEFTHEROHORINOS IG (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int J Environ Res Public Health,* **8:** 1402-1419.

DELEN NM, DURMUŞOĞLU E, GUNCAN A, SAVAŞ N (2005).Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongre, Ankara. 629-643.

DEWAILLY E, MULVAD G, PEDERSEN HS, AYOTTE P, DEMERS A, WEBER JP, HANSEN JC (1999). Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from greenland. *Environmental Health Perspectives,* **107:** 823-824.

DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC, HAUSER R, PRINS GS, SOTO AM, ZOELLER RT, GORE AC (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.,* **30:** 293-342.

DICH J, ZAHM SH, HANBERG A, ADAMI HO (1997). Pesticides and cancer. *Cancer Causes and Control,* **8:** 420-443.

DURHAM WF, ARMSTRONG JF, UPHOLT WM, HELLER C (1961). Insecticide content of diet and body fat of Alaskan natives. *Science,* **134:** 1880-1881.

EL-BAZ MAH, EL-DEEK SEM, NSAR AY, EL MAALI NA, ABDELHAFEZ FF, AMIN AF (2015). Prenatal Pesticide Exposure: Meconium as a Biomarker and Impact on Fetal Weight. *Environ Anal Toxicol.,* **5:** 268.

ENGEL S, BERKOWITZ G, BARR D, TEITELABUM S, SISKIND J, MEISEL S (2007). Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol,* **265:** 1397–1404.

ERIKSSON P (1997). Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology,* **18:** 719–26.

FAO, Food and Agriculture Organization, (2002). Pesticide residues in food. Erişim Adresi: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports 1991- 2006/Report_2002.pdf] Erişim Tarihi: 01/06/2019.

FAO, Food and Agriculture Organization, (2005). Pesticide residues in food. Erişim Adresi: [http://www.fao.org/ fileadmin/ templates/ agphome/documents/ Pests_Pesticides/JMPR/ JMPR05report.pdf] Erişim Tarihi: 01/06/2019.

FILLION J, SAUVE F, SELWYN J (2000). Multiresidue method for the determination of residues of 251 pesticides in fruits and vegetables by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography with fluorescence detection. *J AOAC Int.,* **83:** 698–713.

GARRIDO-FRENICH A, MARTINEZ-SALVADOR I, MARTINEZ-VIDAL JL, LOPEZ-LOPEZ T (2005). Determination of multiclass pesticides in food commodities by pressurized liquid extraction using GC–MS/MS and LC–MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry,* **383:** 1106–1118.

GÖREN İE, DAĞLIOĞLU N, EFEOĞLU P, KORKUT M (2014). Kimyasal savaş ajanları ve metabolitlerinin biyolojik örneklerde adli toksikolojik analizi. *Adli Tıp Dergisi,* **28:**154-163.

GRUN F, BLUMBERG B (2009). Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol.,* **304:** 19-29.

GÜLER Ç, ÇOBANOĞLU Z (1997).Pestisitler. *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, **52:** 11.

HARADA T, TAKEDA M, KOJIMA S, TOKIYAMA N (2016). Toxicity and carcinogenicity of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Toxicol Res.,* **32:** 21-33.

HEINDEL JJ, VOM SAAL FS (2009). Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Mol Cell Endocrinol.,* **304:** 90-96.

HERRERA-PORTUGAL C, VELASCO-RAMOS G, FRANCO-SANCHEZ G (2007). DDT and DDE Levels in Meconium From Newborn in a Malarious Area of Chiapas, México. *Epidemiology,* **18:** 103.

HILL RH Jr, TO T, HOLLER JS, FAST DM, SMITH SJ, NEEDHAM LL (1989). Residues of chlorinated phenols and phenoxy acid herbicides in the urine of Arkansas children. *Arch Environ Contam Toxicol* **18:** 469-474.

HONG Z, GÜNTER M, RANDOW F (2002). Meconium: a matrix reflecting potential fetal exposure to organochlorine pesticides and its metabolites. *Ecotoxicol. Environ. Saf,* **51:** 60-64.

HUSSEIN G (2014). Forensic Toxicology. *Toxicology: The Past, Present, and Future of Basic Clinical and Forensic Medicine, 2: 1-13.*

JACOBSON JL, FEIN GG, JACOBSON SW, SCHWARTZ PM, DOWLER JK (1984). The transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs) across the human placenta and into maternal milk. *Am J Publ Health,* **74:** 378.

JAGA K, DHARMANI C (2003). Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health,* **16:** 7-20.

JAYARAJ R, MEGHA P, SREEDEV P (2016). Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip Toxicol.,* **9:** 3-4.

JENSEN GE, CLAUSEN J (1979). Organochlorine compounds in adipose tissue of Greenlanders and southern Danes. *J Toxicol Environ Health,* **5:** 617-629.

JOINT FAO (2000). Pesticide Residues. [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/ documents/ Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report__2000.pdf] Erişim Tarihi: 03/07/2019.

KAUSHIK CP, SHARMA HR, GULATI D, KAUSHIK A (2011). Changing patterns of organochlorine pesticide residues in raw bovine milk from Haryana, India. *Environmental Monitoring and Assessment,* **182:** 467-475.

KEZIOS KL, LIU X, CIRILLO PM, COHN BA, KALANTZI OI, WANG Y, PETREAS MX, PARK JS, FACTOR-LITVAK P (2013). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), DDT metabolites and pregnancy outcomes. *Reprod Toxicol*., **35:**156-64.

KOCA N, KARADENİZ F (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi,* **16:** 32-37.

KURUTAŞ EB, KILINÇ M (2003). Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. *Dergipark,* **12:**

215-228.

KUTZ FW, COOK BT, CARTER-POKRAS OD, BRODY D, MURPHY RS (1992). Selected pesticide residues and metabolites in urine from a survey of the U.S. general population. *J Toxicol Environ Health,* **37:** 277-291.

LOOMIS D, GUYTON K, GROSSE Y, EL GHISSASI F, BOUVARD V, BENBRAHIM-TALLA L, GUHA N, MATTOCK H, STRAIF K (2015). Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4 dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.,* **16:** 891-892.

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, ZHOU H, BROCK JW (2001). Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for gestational-age babies at birth. *Lancet.,* **358:** 110-114.

LU C, KNUTSON DE, FISKER-ANDERSEN J, FENSKE RA (2001). Biological monitoring survey of organophosphorus pesticide exposure among pre-school children in the Seattle metropolitan area. *Environ Health Perspect,* **109:** 299-303.

MACAN J, VARNAI VM, TURK R (2006). Health effects of pyrethrins and pyrethroids. *Arh High Rada Toksikol.,* **57:** 237-243.

MAHMOOD I, IMADI SR, SHAZADI K, GUL A, HAKEEM KR (2016). Effects of Pesticides on Environment. *Plant, Soil and Microbes,* **1:** 254-269.

MEYER-MONATH M, CHATELLIER C, CABOOTER D, ROUGET F, MOREL L, LESTREMAU F (2015). Development of liquid chromatography methods coupled to mass spectrometry for the analysis of substances with a wide variety of polarity in meconium. *Talanta,* **138:** 231-239

MICHIELSEN CC, VAN LOVEREN H, VOS JG (1999). The role of the immune system in hexachlorobenzene-induced toxicity. *Environ Health Perspect,* **5:** 783-792.

MNIF W, HASSINE AI, BOUAZIZ A, BARTEGI A, THOMAS O, ROIG B (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health,* **8:** 2265–2303.

MOHAJERI S, ABDOLLAHI M (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol.,* **30:** 1119-1140.

ORTEGA GARCIA JA, CARRIZO GALLARDO D, FERRIS I, TORTAJADA J, GARCIA MM, GRIMALT JO (2006). Meconium and neurotoxicants: searching for a prenatal exposure timing. *Arch. Dis. Child*, **91:** 642-646.

OSTREA EM JR (1999). Testing for exposure to illicit drugs and other agents in the neonate: A review of laboratory methods and the role of meconium analysis. *Current Problems at Pediatrics,* 29: 41-56.

OSTREA EM JR, BIELAWSKI DM, POSECION NC JR, CORRION M, VILLANUEVA-UY E, BERNARDO RC, JIN Y, JANISSE JJ, AGER JW(2008) Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res.,* **109:** 116-122.

PEREZ-MALDONADO IN, HERRERA C, BATRES LE, GONZALES-AMARO R, DIAZ BARRIGA F, YANEZ L (2005). DDT-induced oxidative damage in human blood mononuclear cells. *Environmental Research,* **98:** 177-184.

PUBCHEM (2019). Hexachlorobenzene. Erişim Adresi: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexachlorobenzene]. Erişim Tarihi: 24.07.2019.

RYLANDER L, STROMBERG U, HAGMAR L (2000). Lowered birth weight among infants born to women with a high intake of fishcontaminated with persistent organochlorine compounds. *Che-mosphere,* **40:** 1255–1262

QU W, SURI RP, BI X, SHENG G, FU J (2010). Exposure of young mothers and newborns to organochlorine pesticides (OCPs) in Guangzhou, China. *Science of the Total Environment,* **408:** 3133-3138.

SALA M, SUNYER J, HERRERO C, TO-FIGUERAS J, GRIMALT J (2001). Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup Environ Med.,* **58:** 172-177.

SCHULZE LD, OGG CL, VITZTHUM EF (1997). Signs and symptoms of pesticide poisoning. Erişim Adresi: [https://www.headlice.org/faq/treatments/signs-symptoms.htm] Erişim Tarihi: 08/06/2019.

SIDDIQUI MKJ, SRIVASTAVA A, SRIVASTAVA SP, MEHROTRA PK, MATHUR N, TANDOM I (2003). Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int ArchOccup Environ Health,* **76:** 75–80.

SKOOG DA, HOLLER FJ, NIEMAN TA (1998). Enstrümantal Analiz İlkeleri. Ed: Kılıç E, Köseoğlu F, Yılmaz H, 1. Baskı, Ankara.

STAN HJ (2000). Pesticide residue analysis in foodstuffs applying capillary gas chromatography with mass spectrometric detection. State-of-the-art use of modified DFG-multimethod S19 and automated data evaluation. *J Chromatogr A,* **892:**347–377.

TARAKÇI Ü, TÜREL İ (2009). Halk sağlığı amaçlı kullanılan pestisitlerin (biyosidal) güvenilirlik standartlarının karşılaştırılması. *Y.Y.U. Veteriner Fakultesi Dergisi,* **20:** 11-18.

TİRYAKİ O, CANHİLAL R, HOROZ S (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* **26:** 154-169.

TİRYAKİ O (2016). Türkiye'de yapılan pestisit kalıntı analiz ve çalışmaları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* **32:** 72-82.

TURGUT C, GÖKBULUT C, CUTRIGHT J (2009). Contents and sources of DDT impurities in dicofol formulations in Turkey. *Environ.Sci.Pollut.Res Int.,* **16:** 214-217.

UNIVERSITY OF BRISTOL (2019). Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC/MS). Erişim Adresi: [http://www.bris.ac.uk/nerclsmsf/techniques/gcms.html]. Erişim Tarihi: 28/06/2019.

WARD MH, COLT JS, METAYER C, GUINER RB, LUBIN J, CROUSE V (2009). Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of child-hood leukemia. *Environ. Health Perspect.,* **117:** 1007–1013.

WARNER M, SCHALL RA, HARLEY KG, BRADMAN A, BARR D, ESKENAZI B (2013). In utero DDT and DDE exposure and obesity status of 7-Year-Old Mexican-American children in the Chamacos Cohort. *Environ Health Perspect.,* **121:** 631–636.

WHO (1979). DDT and its derivatives. Erişim Adresi: [http://www.inchem.org/ documents/ehc/ehc/ ehc009.htm]. Erişim Tarihi: 22/06/2019.

WHO (1997) Hexachlorobenzene (Environmental Health Criteria 195). Erişim Adresi: [http://www. inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc195.htm]. Erişim Tarihi: 22/06/2019.

WHYATT RM, BARR DB (2001). Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ. Health Perspect,* **109:** 417-420.

WHYATT RM, CAMANN DE, KINNEY PL, REYES A, RAMIREZ J, DIETRICH J (2002). Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect,* **110:** 507-514.

WHYATT RM, RAUH V, BARR DB, CAMANN DE, ANDREWS HF, GARFINKEL R, HOEPNER LA, DIAZ D, DIETRICH J, REYES A, TANG D, KINNEY PL, PERERA FP (2004). Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ. Health Perspect,* **112:** 1125-1132.

VAFEIADI M, VRIJHEID M, FTHENOU E, CHALKIADAKI G, RANTAKOKKO P, KIVIRANTA H, KYRTOPOULOS SA, CHATZI L, KOGEVINAS M (2014). Persistent organic pollutants exposure during pregnancy, maternal gestational weight gain, and birth outcomes in the mother-child cohort in Crete, Greece (RHEA study). *Environment International,* **64:** 116-123.

VURAL N (2005). Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, s: 344 - 363.

YADAV IC, DEVI NL (2017). Pesticides classification and its impact on human and environment. *Environ Sci & Engg.,* **6:** 140-158.

YAVUZ O, AKSOY A (2016). Pestisit Analizlerinde Kullanılan Metotlar. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics,* **2:** 89-100.

YESS, NJ, GUNDERSSON, EL, ROY, RR (1993). US Food and Drug Administration monitoring of pesticide residues in infant foods and adult foods eaten by infants/children.. *J. AOAC int.,* **76,** 492-507.

YILDIZ A, GENÇ Ö, BEKTAŞ S (1997). Enstrümantal Analiz Yöntemleri, 2. Baskı, Ankara, s:425-426.

YILDIZ M, GÜRKAN MO, TURGUT C, KAYA Ü, ÜNAL G (2005). Tarımsal savaşımda kullanılan pestisitlerin yol açtığı çevre sorunları. *TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongresi,* **2:** 649 – 666.

ZORO JA, HUNTER JM, EGLINTON G, WARE GC (1974). Degradation of p, p' -DDT in reducing environments. *Nature,* **247:** 235-237.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden toplanan mekonyum örneklerinde pestisit kalıntılarının araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Aslıhan AVCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz:	Nicel Araştırma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Funda BAYKAL KILIÇ
A.Ü.Tıp Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Asıl Üyedir

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden toplanan mekonyum örneklerinde pestisit kalıntılarının araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:20-1271-17	Tarih: 11 Aralık 2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyasına ait: Çalışmanın sorumlu araştırmacısının Prof.Dr.Aslıhan Avcı olarak değiştirilmesi ve projede kullanılacak örnek sayısının 50'den 100'e çıkarılması hakkında alınan belgelerin incelenerek uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

Emrah BAYRAK KILIÇ
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Asıl Üyedir

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden toplanan mekonyum örneklerinde pestisit kalıntılarının araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr. Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☐	İ ☒	izinli.
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☐	İ ☒	izinli
Prof.Dr Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☐	İ ☒	izinli.
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☐	İ ☒	izinli.
Yrd.Doç.Dr Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Yrd Doç Dr Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
Yrd Doç.Dr Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐	K ☒	İ ☐	İİ ☒	E ☒	İ ☐	

* Toplantıda Bulunma

Funda BAYKAL KILIÇ
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Görevlisi

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Kliniği'nden Toplanan Mekonyum Örneklerinde Pestisit Kalıntılarının Araştırılması

Sayın gönüllü, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Kimya ve Adli Toksikoloji yüksek lisans programı tez çalışması kapsamında planlanmış olan yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Bu araştırmada bebeğinizin mekonyum olarak adlandırılan ilk dışkısından bir örnek alınarak pestisitler açısından incelenmesine yönelik bir çalışmaya katılması istenmektedir. Bitki ve hayvanlara zarar veren canlı organizmalara karşı kullanılan kimyasal ilaçların tümüne pestisit adı verilmektedir. Dünyada pestisit üretimi ve tüketimi son 60 yılda hızla artmış ve zararlılarla mücadelede önemli başarı sağlanmıştır. Ancak Pestisitlerin üretilmesi, taşınması, tavsiye dışı kullanılması ve pestisitlerle bulaşan ürünlerin kullanılması, toprak, su, hava yoluyla canlıların yaşadığı ortamlara taşınması, yiyeceklerine bulaşması, direkt veya dolaylı yollardan canlılarla etkileşime girmesi kısa veya uzun sürede insan ve çevrede istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Doğum öncesinde pestisitlere maruz kalma bebeğin hassasiyetinden dolayı oldukça önemlidir. Bu çalışmada annenin hamilelik süresince maruz kaldığı pestisitlerin bebeğe geçip geçmediği incelenecektir. Böylelikle ilerleyen zamanlarda daha fazla maruz kalmayı azaltmak için uygun önlemlerin alınması çalışmalarına katkıda bulunulması hedeflenmektedir.

Araştırmada sizden tahminen 5 dakika ayırmanız istenmektedir. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Formu onaylamanızın ardından bebeğinizin bezinden dışkı örneği alınacak ve bebeğinize bir işlem gerçekleştirilmeyecektir. Bebeğiniz açısından hiçbir risk bulunmamaktadır.

Araştırmaya sizin dışınızda 99 kişi katılacaktır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bebeğinizin çalışmada yer almasına izin vermeyebilirsiniz veya herhangi bir anda çalışmaya katılımı sonlandırabilirsiniz. Herhangi bir gerekçe belirtmek zorunda değilsiniz. Bebeğinizin mekonyum örneğinin analiz edilmek üzere laboratuvara gönderilmeden önce, bebeğinizin örneğinin kullanılması konusundaki izninizi geri çekmeniz ve bebeğinizin örneğinin imha edilmesini istemeniz durumunda araştırıcı ve sorumlu laboratuvar, örneğin imha edilmesini sağlamak yönünde tüm çabayı gösterecektir.

Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız aşağıdaki bilgilerden araştırıcıya ulaşabilirsiniz.

Araştırıcı: Prof. Dr. Saadet Arsan
Araştırıcının İletişim Bilgileri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Cebeci
06590 Ankara
Telefon Numarası: 0312 595 64 23

Yukarıda yer alan ve araştırma çalışmasını açıklayan bilgileri okudum ve anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bebeğimin bir sebebe bağlı olarak veya olmaksızın istediğim anda çalışmadan ayrılabileceğini biliyorum. Bebeğimin bu çalışmaya katılmasını kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmadan kabul ediyorum.

Ebeveynin/Vasinin Adı	Ebeveynin/Vasinin İmzası	Tarih (GGAAYYYY)
Araştırmacının Adı	Araştırmacının İmzası	Tarih (GGAAYYYY)

Bu onay formu çalışma hakkında bilgiler vermektedir ve bağımsız uzmanlar ve meslekten olmayan kimselerden oluşan Etik Kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı	: Işkın
Soyadı	: Yılmaz
Doğum yeri ve tarihi	: Çankaya, 1990
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	: Bekar
İletişim Adresi ve telefonu	: A.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü, Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü Dikimevi/Ankara 05367112173

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-2019	: Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Adli Kimya ve Adli Toksikoloji A.D.
2008-2013	: Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü
2004-2008	: Nermin Mehmet Çekiç Anadolu Lisesi
Yabancı dili	: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2016-devam	: Klinik Araştırma Saha Görevlisi Atlas Cro Medikal Araştırma, Ankara

2015-2016	: Kalite Mühendisi Mikron Mühendislik, Ankara
2012	: Stajyer ASELSAN Baskı Devre Müdürlüğü, Ankara

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Klinik Araştırmalar Derneği

V- Diğer Bilgiler

İş Güvenliği Uzmanlığı: C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanı (24 Mayıs 2014)