



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



KIRSAL VE KENTSEL ALANDA YAŞAYAN EKSOJEN OBEZİTELİ ÇOCUKLARIN SAÇ ÖRNEKLERİNDE PESTİSİT ANALİZİ

Fatmagül CAN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KIRSAL VE KENTSEL ALANDA YAŞAYAN EKSOJEN
OBEZİTELİ ÇOCUKLARIN SAÇ ÖRNEKLERİNDE
PESTİSİT ANALİZİ**

Fatmagül CAN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2025**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kırsal ve Kentsel Alanda Yaşayan Eksojen Obeziteli Çocukların Saç Örneklerinde Pestisit Analizi” 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: Fatmagül CAN Tarih: .../.../2025

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalında
Fatmagül Can tarafından hazırlanan
“*Kırsal ve kentsel alanda yaşayan eksojen obeziteli çocukların saç örneklerinde pestisit analizi*” adlı
tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.07.2025

Prof. Dr. H. Sinan Süzen
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Onur Edem
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Dilek Akyüzlü
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Nebile Dağlıoğlu
Ankara Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Nilgün Şen
Polis Akademisi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Kırsal Ve Kentsel Alanda Yaşayan Eksojen Obeziteli Çocukların Saç Örneklerinde Pestisit Analizi

Çocukluk çağı obezitesi, hızla artan insidansı ve buna bağlı komorbiditeleri ile önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite gelişmesine neden olan faktörlerden birisi endokrin bozucu kimyasallardır. Endojen hormonların fizyolojik işlevini bozan bu kimyasal maddeler pek çok sistem üzerine çeşitli etkilerle toksisite oluşturmaktadır. Pestisitler bu kimyasalların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Pestisitlerin kısa dönem etkileri çok iyi bilinmesine rağmen kronik maruziyet sonucunda oluşturabileceği uzun dönem etkiler ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Özellikle çocuklar, henüz tam gelişmemiş bağışıklık sistemleri ve metabolizma hızlarının yüksek olması nedeniyle kronik bir maruziyetin etkilerine oldukça duyarlıdırlar. Saç uzun dönem maruziyeti değerlendirmek açısından adli olaylarda ve ilaç analizlerinde kullanılan bir örnek tipidir. Kronik maruziyetin değerlendirilmesi açısından çeşitli avantajlara sahiptir. Çalışmamızda, kırsal ve kentsel alanda yaşayan eksojen obeziteli çocuklarda uzun dönem maruziyetin değerlendirilmesi açısından saç örneklerinde pestisit analizi yapılması, her iki grupta belirlenen pestisitler açısından fark olup olmadığının tespit edilmesi ve miktar tayini yapıldıktan sonra iki grup arasında düzey açısından fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Eksojen obezite tanısı almış kırsal (n=110) ve kentsel alandan (n=105) olmak üzere toplam 215 çocuğun saç örneklerinden 60 adet pestisit, sıvı kromatografi sıralı kütle spektrometresi ile analiz edilmiştir. Pestisit miktar tayini yapıldıktan sonra bölgeler arasında ve cinsiyetler açısından fark olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda 22 adet pestisit pozitifliği tespit edilmiştir. Saçları analiz edilen toplam 215 çocukta 38 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 4 çocukta en fazla 10 pestisit tespit edilmiştir. Toplam 177 çocukta en az 1 ve daha fazla pestisit tespit edilmiştir. Toplam pozitif tespit oranımız %82 olarak belirlenmiştir. Kırsal alanda yaşayan 110 çocukta 18 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 2 çocukta en fazla 10 adet pestisit tespit edilmiştir. Kırsal alan pozitif tespit oranımız % 84 olarak bulunmuştur. Kentsel alanda yaşayan 105 çocuğun 20 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 2 çocukta en fazla 10 adet pestisit tespit edilmiştir. Kentsel alanda pozitif tespit oranımız % 81 olarak belirlenmiştir. İki grup arasında pestisit görülme sıklığı ve yüzdeleri açısından fark olup olmadığı Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Oxamyl görülme sıklığı kırsal alanda (n=13) kentsel alana (n=4) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,03). Benzer şekilde Bentazon'un da pozitif görülme sıklığı kırsal alanda (n=9) kentsel alana göre (n=2) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,037). Diğer pestisitlerin yaşam bölgesine göre görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,108). Pozitif 18 adet pestisit ile ilgili yerleşim bölgelerine ve cinsiyete göre detaylı istatistiksel analizler yapılmıştır. Pestisit düzeyleri açısından kırsal ve kentsel alanda anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Deltametrin düzeyi kırsalda yaşayan (0,11 ng/mg) kızlarda kentsel alanda yaşayan kızlara (0,08 ng/mg) göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0,039). Alaclor düzeyi kırsal alanda yaşayan çocuklarda cinsiyetler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kırsal alanda yaşayan erkeklerde (0,081 ng/mg) kızlara (0,056 ng/mg) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,021). Oxamyl düzeyi kırsalda yaşayan çocuklarda cinsiyetler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Erkeklerde (0,34) kızlardan (0,08) daha yüksek olarak tespit edilmiştir (p=0,032). Haloxyfop sadece kızlarda tespit edilmiştir. Tetrametrin ve 2,4-D ise kırsal alanda yaşayan erkek çocuklarda tespit edilmemiştir. Diğer pestisitlerde cinsiyet ve yaşam bölgesine göre anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Sonuç olarak elde edilen bulgular, çocukların aynı anda birden fazla kirlenmeye maruz kaldığını açıkça ortaya koymaktadır. Saç analizi ile izlemenin, çocuklarda çevresel kirlenmeye maruziyetin değerlendirilmesi açısından değerli bir yöntem olduğu bu çalışma ile bir kez daha doğrulanmıştır. Yüksek risk altındaki çocuk gruplarında pestisitlere sürekli maruziyetin izlenmesi hem mevcut maruziyet düzeylerini belirlemek hem de alınacak önleyici tedbirlerin etkinliğini değerlendirmek açısından önemlidir. Saç analizleri, özellikle uzun dönem maruziyetin izlenmesi ve birey bazlı maruziyet profillerinin oluşturulması açısından avantaj sağlamaktadır. Ayrıca çoklu maruziyet odaklı yeni değerlendirme stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, LC-MS/MS, Obezite, Pestisit, Saç

ABSTRACT

Pesticide Analysis in Hair Samples of Children with Exogenous Obesity Living in Rural and Urban Areas

Childhood obesity has become a significant health problem due to its rapidly increasing incidence and associated comorbidities. One of the factors contributing to the development of obesity is endocrine-disrupting chemicals. These chemicals disrupt the physiological function of endogenous hormones and cause toxicity through various effects on many systems. Pesticides constitute a significant portion of these chemicals. While the short-term effects of pesticides are well understood, there is limited research on the long-term effects that may result from chronic exposure. Children, in particular, are highly sensitive to the effects of chronic exposure due to their immature immune systems and high metabolic rates. Hair is a type of sample used in forensic cases and drug analyses to assess long-term exposure. It offers various advantages in terms of assessing chronic exposure. In our study, we aimed to analyse hair samples for pesticides to assess long-term exposure in children with exogenous obesity living in rural and urban areas, to determine whether there were any differences between the two groups in terms of the pesticides identified, and to determine whether there were any differences between the two groups in terms of levels after determining the quantities.

A total of 60 pesticides were analysed from hair samples of 215 children diagnosed with exogenous obesity, 110 from rural areas and 105 from urban areas, using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. After determining the pesticide levels, statistical analyses were conducted to determine whether there were any differences between regions and genders.

The analysis revealed 22 cases of pesticide positivity. Of the 215 children whose hair was analysed, 38 showed no traces of pesticides, while 4 children showed traces of up to 10 pesticides. A total of 177 children showed traces of at least 1 or more pesticides. Our total positivity rate was determined to be 82%. Of the 110 children living in rural areas, 18 had no pesticides detected, while 2 had up to 10 pesticides detected. Our positive detection rate in rural areas was found to be 84%. Of the 105 children living in urban areas, 20 had no pesticides detected, while 2 had up to 10 pesticides detected. The positive detection rate in urban areas was determined to be 81%. The difference in pesticide occurrence frequency and percentages between the two groups was analysed using the chi-square test. The frequency of Oxamyl was found to be statistically significantly higher in rural areas ($n=13$) than in urban areas ($n=4$) ($p=0.03$). Similarly, the frequency of Bentazon was found to be statistically significantly higher in rural areas ($n=9$) than in urban areas ($n=2$) ($p=0.037$). No significant difference was found in the prevalence of other pesticides according to living area ($p=0.108$). Detailed statistical analyses were performed for 18 positive pesticides according to residential area and gender. No significant difference was found in pesticide levels between rural and urban areas ($p>0.05$). The deltamethrin level was found to be significantly higher in girls living in rural areas (0.11 ng/mg) than in girls living in urban areas (0.08 ng/mg) ($p=0.039$). The alachlor level was found to be significantly different between genders in children living in rural areas. It was higher in boys (0.081 ng/mg) than in girls (0.056 ng/mg) living in rural areas ($p=0.021$). Oxamyl levels were found to be significantly different between genders in children living in rural areas. It was found to be higher in boys (0.34) than in girls (0.08) ($p=0.032$). Haloxypop was detected only in girls. Tetramethrin and 2,4-D were not detected in boys living in rural areas. No significant differences were found in other pesticides based on gender and living area ($p>0.05$).

In conclusion, the findings clearly show that children are exposed to multiple pollutants at the same time. This study once again confirms that hair analysis is a valuable method for assessing exposure to environmental pollutants in children. Monitoring continuous exposure to pesticides in high-risk groups of children is important both for determining current exposure levels and for evaluating the effectiveness of preventive measures. Hair analyses offer advantages, particularly for monitoring long-term exposure and creating individual exposure profiles. Additionally, new evaluation strategies focused on multiple exposures need to be developed.

Keywords: Child, Hair, LC-MS/MS, Obesity, Pesticide

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iii
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	2
1.2. Epidemiyoloji	4
1.3. Etiyoloji	5
1.3.1. Çevresel ve Sosyo-Ekonomik Faktörler	5
1.3.2. Genetik Faktörler	5
1.3.3. Endokrin Bozukluklar	6
1.3.4. Uyku	6
1.3.5. Hipotalamik Obezite	7
1.4. Fizyopatoloji	7
1.4.1. Çocukluk Çağı Obezitesi ile Birlikte Görülen Sağlık Sorunları	10
1.5. Klinik Değerlendirme	13
1.6. Endokrin Bozucu Kimyasallar	15
1.6.1. Tanım	15
1.6.2. Sınıflandırma	16
1.6.3. Endokrin Etkileri	17
1.7. Pestisitler ile İlgili Genel Bilgiler	18
1.7.1. Pestisit Kullanımının Tarihçesi	20
1.7.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması	21
1.7.3. Pestisitlerin Metabolizması	22
1.7.4. Pestisit Kontaminasyonu ve Doğal Çevre Üzerindeki Olumsuz Etkileri	23
1.7.4.1. Su Üzerindeki Etkisi	24
1.7.4.2. Toprak Üzerindeki Etkisi	25
1.7.4.3. Hava Üzerindeki Etkisi	25
1.7.4.4. Gıda Güvenliği Üzerine Etkisi	26
1.7.4.5. Hedef Dışı Organizmalar Üzerindeki Etki	27
1.7.5. Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri	27
1.7.6. Pestisit Tespiti ve Analizi	30
1.7.6.1. Pestisit Analiz Yöntemleri	30
1.7.6.1.1. İmmünolojik Yöntemler	30
1.7.6.1.2. Kromatografik Yöntemler	31
1.7.7. Çocuklarda Pestisit Analizinin Önemi	32
1.7.8. Pestisit Analizinde Saçın Rolü	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Kullanılan Cihaz, Kimyasallar ve Kitler	40
2.1.1. Cihazlar	40
2.1.2. Kitler	41
2.1.3. Kimyasallar	41
2.2. Çalışma Protokolü	42

2.2.1. Numunelerin Toplanması	42
2.2.1.1. Çalışma Grubu Kriterleri	42
2.2.1.1.1. Dahil Olma Kriterleri	42
2.2.1.1.2. Dışlama Kriterleri	42
2.2.1.2. Saç Örneklerinin Toplanması	43
2.3. Analiz Yöntemleri	43
2.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri	43
2.3.2. Kromatografik Analizler	44
2.3.2.1. Numunelerin ve Standartların Hazırlanması	44
2.3.2.1.1. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Yöntemi İle Numunelerin hazırlanması	44
2.3.2.1.2. Standartların Hazırlanması	45
2.3.2.2. Sıvı Kromatografi Sıralı Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)	45
2.3.2.2.1. LC- MS/MS Parametreleri	46
2.3.2.2.2. Akış Gradienti	47
2.3.2.2.3. Pikler	47
2.3.2.2.4. MRM (Çoklu Reaksiyon İzleme)	49
2.3.2.2.5. Numunelerin ve Standartların Okutulması	53
2.3.2.2.6. Analiz Edilen Pestisitlerin Sınıflandırılması	54
2.4. Validasyon Çalışmaları	55
2.4.1. Analitik ölçüm Limitleri	55
2.4.1.1. Tespit Limiti (LOD)	55
2.4.1.2. Kantitasyon Limiti (LOQ)	55
2.4.2. Seçicilik	56
2.4.3. Doğruluk	56
2.4.4. Ölçüm Aralığı	56
2.4.5. Kesinlik	56
2.4.6. Doğrusallık	57
2.5. İstatistiksel Analiz	57
3. BULGULAR	59
3.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Sosyodemografik Verileri	59
3.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Analiz Verileri	60
3.3. Validasyon Verileri	62
3.3.1. Seçicilik	62
3.3.2. Analitik ölçüm limitleri (LOD ve LOQ)	63
3.3.3. Doğrusallık	64
3.3.4. Kesinlik	68
3.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Pestisit Analiz Verileri	80
3.4.1. Analiz Edilen Pestisitlerin Frekans Açısından Karşılaştırma Verileri	80
3.4.2. Analiz Edilen Pestisitlerin Düzey Açısından Karşılaştırma Verileri	83
4. TARTIŞMA	87
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	99
EKLER	119
Ek-1: Etik Kurul Onayı	119
ÖZGEÇMİŞ	122

ÖNSÖZ

Bu çalışmada eksojen obezite tanısı almış kırsal ve kentsel alanda yaşayan çocukların saç örneklerinde pestisit analizi gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışması, Türkiye’de çocukların saç örneklerinde pestisit analizinin gerçekleştirildiği ve bu konuda ilk verilerin elde edildiği çalışmadır. Bu verilerin çoklu maruziyetin sağlık açısından oluşturabileceği risklerin değerlendirilmesi ve buna yönelik önlemlerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamın planlanması, yürütülmesi, sonuçlanması ve yazılması gibi tüm aşamalarında ve doktora eğitimindeki tüm süreçlerde bana her zaman yardımcı olan, derin bilgi birikimi, tecrübesi, yardımseverliği, hoşgörüsü ve akademik vizyonu sayesinde ciddi kazanımlar edindiğim değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Dilek Akyüzlü’ye sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca ve çalışmanın analiz kısmının gerçekleştirilmesinde bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, sonsuz hoşgörüsü ile beni hep destekleyip motive eden değerli hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Gümüştas’a, tezime vermiş oldukları katkı ve destekten dolayı ve ayrıca doktora eğitimin boyunca gerek ders gerekse bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösterici olan sayın Tez izleme komitemin değerli hocaları sayın Prof. Dr. Sinan Süzen ve sayın Prof. Dr. Onur Erdem hocalarıma ve doktora eğitimimde katkısı bulunan Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü’nün kıymetli hocalarına sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Hipotezin ortaya çıkmasından numunelerin toplanmasına kadar tüm süreçte yanımda olan ve destek veren değerli Prof. Dr. Veysel Nijat Baş hocama, tüm akademik hayatım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü, akademik vizyonu ve güler yüzü ile beni her zaman destekleyen, kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili Prof. Dr. Fatma Emel Koçak Hocama sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Katkılarından dolayı Asistan Dr. Yavuz Çoban’a ve Uzm. Dr. M. Alp Sert’e, Kan örneklerini toplanmasında bana destek veren sevgili Rahime Dilsiz’e, Hasan Sarıdayı’ya ve Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Numunelerin hazırlık sürecinde destek sağlayan sevgili Ceren Bozmaoğlu'na ve Ceren Nur Topalşabanoğlu'na, Buse Danama'ya, Mukaddes Sena Yıldırım'a, ve pestisit analizleri sırasında cihaz kullanım izni sağlayan Delta Laboratuvarına ve Ahmet Doğan'a, pestisit mix'i hediye eden pestisit kalıntı laboratuvarına çok teşekkür ederim.

Canım aileme... hayatımda oldukları için kendimi dünyanın en zengin ve şanslı kişisi olarak hissetmemi sağlayan eşim Özgür'e, canım oğullarım Tuna ve İlke'ye, birlikte geçireceğimiz zamanı feda ederek en büyük desteği sağladılar. Göstermiş oldukları fedarlık ve sabırdan, aynı zamanda her zaman yanımda ve destekçim olmalarından dolayı, bugünlere gelmemde en büyük katkının sahibi, hayatımın her döneminde benden desteğini esirgemeyen ve bana her zaman inanıp güvenen sevgili anneme, babama ve canım geniş aileme sonsuz şükürle teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WHO	: World Health Organization
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
IOM	: Institute of Medicine
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
MC4	: Melanokortin 4
GH	: Growth Hormon
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
IR	: İnsülin direnci
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
HDL	: High Density Lipoprotein
CRP	: C-Reaktif Protein
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
IL-6	: Interlökin-6
BHM	: Bazal Metabolizma Hızı
NAFLD	: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
A1c	: Hemoglobin A1c
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
NAFLD	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
EB	: Endokrin Bozucular
EBK	: Endokrin Bozucu Kimyasallar
EPA	: Environmental Protection Agency
EFSA	: European Food Safety Authority
HH	: Hipotalamik-Hipofizer
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
ED	: Endokrin Bozucular,
FAO	: Food and Agriculture Organization
DDT	: Diklorodifeniltri-kloroetamin
P450	: Sitokrom P450
GSH	: Glutasyon S-Transferaz
UDP	: Uridin Difosfat
GSH	: Glutasyon S-Transferaz
DBCP	: 1,2-Dibromo-3-kloropropan
EDB	: Etilen dibromür
MPTP	: 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MPP	: Metil fenilpiridin
GC	: Gaz Kromatografisi
LC	: Sıvı Kromatografisi
LC-MS	: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
UHPLC	: Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
DDE	: Diklorodifenildikloroetilen
DES	: Dietilstilbestrol
TOF	: Time-of-Flight
Ppm	: Part per million
MS	: Kütle Spektrometrisi
OP	: Organofosfatlar (Organophosphates)
PCB	: Poliklorlu Bifeniller

PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
OCP	: Organoklorlu Pestisitler
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
LD50	: Ölümcül Doz
MRL	: Maksimum Kalıntı Limiti
TCDD	: 2,3,7,8 -Tetraklorodibenzo-p-dioksin
DDE	: Diklorodifenildikloroetilen
DBH	: Dopamin β Hidroksilaz
CAA	: Çeyrekler arası aralık
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
CİP	: Coğrafi İstatistik Portalı



ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Hipotalamusta NPY/AgRP ve POMC/CART üreten nöronlarda leptinin uyarıcı ve inhibe edici etkilerinin şematik gösterimi	8
Şekil 1.2.	Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet patogeneğinde adipoz doku inflamasyonu	9
Şekil 1.3.	Metabolizmada İki komşu hepatosit ve safra kanaliküllerini gösteren şematik diyagram	23
Şekil 2.1.	Analizde kullanılan LC-MS/MS cihazı	45
Şekil 2.2.	Çalışmada kullanılan akış gradienti	47
Şekil 2.3.	Analiz edilen pestisitlere ait total kromatogram görüntüsü	48
Şekil 2.4.	Pestisitlere ait pikler (a: Chlorpropham, b: Oxamyl, c: Alachlor, d: DEET)	48
Şekil 2.5.	Örneklem büyüklüğü etki değeri.	57
Şekil 3.1.	Kırsalda ve kentte yaşayan çocukların cinsiyet dağılım grafiği	60
Şekil 3.2.	Boş numuneye ait kromatogram görüntüsü	62
Şekil 3.3.	Etofenprox'a ait kromatogram görüntüsü	62
Şekil 3.4.	Alachlor'a ait kalibrasyon grafiği	65
Şekil 3.5.	Bifenazate'e ait kalibrasyon grafiği	65
Şekil 3.6.	DEET'ye ait kalibrasyon eğrisi	66
Şekil 3.7.	Phentoate'a ait kalibrasyon grafiği	66
Şekil 3.8.	Oxamyl'e ait kalibrasyon grafiği	67
Şekil 3.9.	Chlormequat Chloride'e ait kalibrasyon grafiği	67
Şekil 3.10.	Pestisit dağılım grafiği	81
Şekil 3.11.	Aloclor düzeyinin kırsal alanda cinsiyetler arasındaki dağılım grafiği	84
Şekil 3.12.	Oxamyl düzeyinin kırsal alanda cinsiyetler arasındaki dağılım grafiği	84

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	Cihazlar listesi	40
Çizelge 2.2.	Kullanılan kitlerin listesi	41
Çizelge 2.3.	Kullanılan kimyasalların listesi	41
Çizelge 2.4.	Çalışmaya dahil edilme kriterleri	42
Çizelge 2.5.	Dışlama kriterleri	43
Çizelge 2.6.	LC-MS/MS parametreleri.	46
Çizelge 2.7.	Pestisitlerin MRM listesi	49
Çizelge 2.8.	Analiz edilen pestisitler ve aktif oldukları etkene göre sınıflandırılması	54
Çizelge 3.1.	Sosyodemografik veriler	59
Çizelge 3.2.	Biyokimyasal analiz verileri.	61
Çizelge 3.3.	Analiz edilen pestisitlere ait tespit (LOD) ve kantitasyon (LOQ) limitleri	63
Çizelge 3.4.	0,32 ng/mg düzeyine gün içi kesinlik çalışması sonuçları	68
Çizelge 3.5.	2,0 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları	70
Çizelge 3.6.	6,4 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları	72
Çizelge 3.7.	0,32 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları	74
Çizelge 3.8.	2,0 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları	76
Çizelge 3.9.	6,4 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları	78
Çizelge 3.10.	Tespit edilen pestisitler ve grupları	80
Çizelge 3.11.	Tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi	81
Çizelge 3.12.	Kırsal alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi	82
Çizelge 3.13.	Kentsel alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi	83
Çizelge 3.14.	Pozitif çıkan pestisit düzeylerinin cinsiyetlere ve yerleşim bölgesine göre karşılaştırılması	85

1. GİRİŞ

Obezite, çocukluk ve ergenlik çağında yaygın olarak görülen bir sağlık sorunu olup, yirmi birinci yüzyılın en önemli halk sağlığı tehditlerinden biri olarak düşünülmektedir. Birçok araştırma, 1960'lı yıllardan sonra aşırı kilolu çocukların görülme sıklığında belirgin bir artış yaşandığını tespit etmiştir. Pediatrik obezitede görülen bu belirgin artış, yetişkin obezite prevalansındaki yükselişle örtüşmektedir (Chia ve Boston, 2006). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2010 yılı verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 42 milyon çocuğun aşırı kilolu ve obez olarak sınıflandırıldığı rapor edilmiştir (Twum ve Wei, 2011 DSÖ, 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukluk dönemi obezitesinin prevalansı, her iki cinsiyet, sosyo-ekonomik düzeyler ve çeşitli etnik gruplarda hızlı bir artış göstermektedir (Institute of Medicine [IOM], 2005). 2007-2008 Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) verilerine göre, 2-19 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %17'sinin obez olduğu belirlenmiştir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2010). Son otuz yıl içerisinde, çocuklar ve ergenlerde obezite prevalansı iki katından fazla bir artış göstermiştir (Institute of Medicine [IOM], 2005). 2019 yılı itibarıyla dünya genelinde 5 yaş altındaki yaklaşık 38,2 milyon çocuk aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır (Saccardo Sarni vd. 2022). Geçmişte yalnızca yüksek gelirli ülkelerin problemi olarak kabul edilen aşırı kilo ve obezite, özellikle kentsel bölgelerde, düşük ve orta gelirli ülkelerde de artış göstermektedir. Afrika'da, 2000 yılından bu yana aşırı kilolu beş yaş altı çocuk sayısı yaklaşık %24 oranında artmıştır. Brezilya'da ise, 5 ila 9 yaş arasındaki çocuklarda obezite oranları, kızlarda %17,6, erkeklerde ise %12,4 seviyelerine ulaşmıştır. Bu yaş grubundaki çocukların yaklaşık üçte biri aşırı kilolu olup, bu durum çocukluk döneminde obezite riskine dair önemli bir uyarı işareti olarak değerlendirilmektedir. Obezite, son iki yüzyılda elde edilen yaşam beklentisi artışlarını tehdit etmekte ve 21. yüzyılın en önemli küresel sağlık problemlerinden biri olarak ön plana çıkmaktadır (World Obesity Federation, 2021). Tüm bu durumun, COVID-19 pandemisi sürecinde daha da kötüleştiği görülmektedir. Son zamanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, Mart 2019 ile Ocak 2021 arasında 5 ila 17 yaş arasındaki 191.509 Amerikalı bireyin elektronik sağlık kayıtları incelenmiştir. Araştırmacılar, özellikle 5 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda aşırı kilo ve obezite prevalansında bir artış tespit etmişlerdir ve bu oran pandemi döneminde %8,7 oranında bir yükselme göstermiştir. Bu yaş grubundaki çocukların şu an itibarıyla %45,7'si aşırı kilolu durumdadır. 12 ila 15 yaş arasındaki ergenlerde aşırı kilo prevalansı, pandemi öncesi döneme kıyasla %5,2 oranında artarken, 16 ila 17 yaş arasındaki bireylerde ise bu artış %3,1 olarak kaydedilmiştir (Woolford vd., 2021). DSÖ'nün obezite konusunda gerçekleştirmiş olduğu son çalışmalarına göre 2022 yılında 5 yaş altı 37 milyon çocuk aşırı

kilolu, 5-19 yaş aralığındaki 390 milyondan fazla çocuk ve genç aşırı kilolu ve bunların 160 milyonu obez olarak nitelendirilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2024). T.C. Sağlık Bakanlığı (2022) tarafından yürütülen Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TUR 2022) verilerine göre, 7-8 yaş grubundaki çocukların BKİ Z-skorları değerlendirildiğinde; %12,5'inin fazla kilolu ve %9,9'unun obez olduğu belirlenmiştir (COSI-TUR, 2022).

Çocukluk çağında görülen aşırı kilo ve obezite; genetik, biyolojik, psikososyal faktörler ve sağlık davranışlarından etkilenmektedir (Smith, Fu ve Kobayashi, 2020). Obeziteye zemin hazırlayan başlıca etmenler kötü beslenme ve fiziksel hareketsizliktir. Ayrıca obezitenin sebep olduğu genç ölümler ve kronik hastalıklar ekonomik olarak ciddi bir sağlık yükü oluşturmaktadır (Friedemann vd., 2012; Hamilton vd., 2018). Aşırı kilolu çocuklar, yetişkinlik dönemine geldiklerinde ve hatta daha genç yaşlarda obeziteye bağlı birçok sağlık problemi ile karşılaşabilmektedirler (Chia ve Boston, 2006). Obeziteye bağlı morbidite ve mortalite oranları artmaya devam etmektedir. Mevcut tahminlere göre, obezite, önlenabilir ölümler arasında yakında sigara kullanımını geçerek en önemli neden haline gelecektir (Mokdad vd., 2004) Obezite istatistikleri sadece rakamlardan ibaret değildir; bunlar gerçek sağlık sonuçlarına dönüşmektedir. Uzmanlar, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon ve ateroskleroz gibi genellikle yetişkinlerde görülen ciddi sağlık sorunlarının obez çocuklarda artmasından endişe duymaktadırlar. Obez çocuklar, yaşamları boyunca kalp hastalıkları, felç, astım, artrit ve hatta kanser gibi sağlık problemleriyle karşı karşıya kalmaktadır. Ek olarak, aşırı kilolu veya obez çocuklar psikolojik açıdan da olumsuz etkilenmekte, depresyon, beden görünümünü beğenmeme, özgüven eksikliği, yeme bozuklukları gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu çocuklar, obez bireylere yönelik önyargılar ve ayrımcılıkla karşı karşıya kalmaktadır (Jamurtas vd.,2015). Ayrıca, obez çocukların sağlıklı kilodaki çocuklara kıyasla elli beş yaşından önce yaşamlarını yitirme olasılıkları iki kat daha yüksektir. 2000 yılında doğan her üç çocuktan birinde, yaşamları boyunca diyabet gelişmesi ve daha kısa bir yaşam süresi beklenmektedir (Thompson, 2016).

1.1. Tanım

Obezite terimi, vücutta aşırı yağ birikimini ifade etmektedir. Vücut yağını doğrudan ölçen yöntemlerin bulunmaması nedeniyle, vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna dayalı olarak hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. İki yaş ve üzeri çocuklar için aşırı kilo ve obeziteyi değerlendirmede kabul edilen klinik standart ölçüt olarak kabul edilmiştir (Kumar ve Kelly, 2017). VKİ, vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine

bölünerek hesaplanır. Genel olarak, VKİ, sağlıklı pediatrik popülasyonda uygun bir vücut yağ oranı tahmini sağlar (Freedman ve Sherry, 2009). Ancak, VKİ, kısa boylu veya nispeten yüksek kas kütlesi bulunan çocuklarda aşırı yağ birikimini fazla tahmin edebilir. Aynı zamanda düşük fiziksel aktivite nedeniyle kas kütlesi azalmış çocuklarda vücut yağ oranını yeterince tahmin edemeyebilir. Bu nedenle, VKİ, vücut yağ oranının bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir ve klinik ve araştırmalarda kullanılırken hem güçlü hem de sınırlı yönleri göz önünde bulundurulmalıdır. İki yaş altındaki çocuklar için aşırı kilo ve obeziteyi değerlendirmek amacıyla kabul edilen ölçüt, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığıdır. Bel çevresi ve bel-kalça oranı, abdominal obeziteyi değerlendirmede kullanılabilirken, deri kıvrım kalınlığı ise vücut yağ oranının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Fernández vd., 2004; Lee vd., 2006; Moreno vd., 2002; WHO Expert Committee, 1995). Çocuklar, normal büyüme ve gelişim süreçlerinin bir parçası olarak boy ve kilolarında sürekli bir değişim yaşadıklarından, çocuklarda mutlak VKİ değerleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 2000 yılında 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklar için VKİ referans standartlarını yayımlamıştır (Kuczmarski vd., 2000). Benzer şekilde, DSÖ Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması kapsamında, ideal çevresel koşullar altında doğumdan 5 yaşa kadar olan dönemde normal çocuk büyümesini tanımlamak amacıyla büyüme standartları geliştirmiştir (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006). CDC, 2 yaş altı bebekler ve küçük çocuklar için WHO çocuk büyüme standartlarını, 2 yaş ve üzeri çocuklar için ise CDC/Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi büyüme referanslarına dayalı eğrilerin kullanılmasını önermektedir (Kuczmarski vd., 2000). İki ila 20 yaş arasındaki çocuklar ve ergenler için aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamak amacıyla çeşitli VKİ tabanlı ölçütler kullanılmaktadır. Bunlar;

Aşırı kilo: Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksinin 85 ile 95 percentil aralığında olması.

Obezite: Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksinin 95. percentilin üzerinde veya eşit olması.

Şiddetli obezite: Vücut kitle indeksinin 95. percentilin %120'si veya daha fazlasında olması ya da VKİ'nin 35 kg/m²'yi aşması (hangisi daha düşükse). (Bu, yaklaşık olarak 99. percentile veya ortalamanın 2,3 katı üzerinde bir VKİ z skoruna denk gelmektedir.)

Bazı uzmanlar, obeziteyi üç sınıfa ayırmayı önermektedir: Sınıf I obezite (VKİ, 95. persentil veya 95. persentilin %120'si arasındaki değerde), Sınıf II obezite (VKİ, 95. persentilin %120'si ile %140'ı arasında ya da VKİ 35 kg/m² veya daha yüksek), ve Sınıf III obezite (VKİ, 95. persentilin %140'ı veya daha yüksek ya da VKİ 40 kg/m² veya daha yüksek) (Flegal vd., 2009; Gulati vd., 2012; Kelly vd., 2013; Skinner ve Skelton, 2014).

Çocuklar için sağlıklı kilo aralığını belirlemek, kesin ölçümlerle bile zordur. VKİ genellikle bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır, çünkü aşırı kilolu veya obez sınıftaki bir VKİ genellikle, ancak her zaman değil, bir çocuğun sağlık sorunlarına yönelik artan bir risk taşıdığını gösterir. Ancak, bir çocuğun genel sağlık durumu ve gelişimi değerlendirilirken klinik değerlendirmeler ve diğer göstergeler de dikkate alınmalıdır (Thompson, 2016)

1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda, çocuklardaki obezite prevalansı, küresel bir salgın olarak değerlendirilebilecek kadar artmıştır (Morales Camacho vd., 2019). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansı sırasıyla %23 ve %13 oranında artış göstermiştir (Ash et vd. 2017). Son 20 yıl içinde, 5 yaş altı çocuklarda aşırı kilonun genel prevalansı %4,8'den %6,1'e yükselmiştir (Kawasaki vd, 2018). Obezite prevalansı çeşitli ırksal, etnik ve sosyo-ekonomik faktörlere göre farklılık göstermektedir (Catalano ve Shankar, 2017; Kumar ve Kelly, 2017). Çocuklardaki obezite prevalansı üzerinde kalıtsal faktörlerin belirgin bir etkisi vardır. Ebeveynlerden birinin obez olması, çocuğun obezite riskini 2 ila 3 kat artırırken, her iki ebeveynin de obez olması durumunda bu risk 15 katına kadar çıkmaktadır. Ne yazık ki, obez olan çocukların büyük bir kısmı, aşırı kilolarını yetişkinlik dönemine de taşımaktadır (Kumar ve Kelly, 2017) Obezitenin yetişkinliğe taşınması, çocuğun yaşından, obezitenin şiddetinden ve ebeveynlerin obezite durumundan etkilenmektedir (Whitaker vd., 1997). Yaş ilerledikçe, obezitenin yetişkinlikte devam etme olasılığı artmaktadır, bu nedenle obez olan ergenlerin çoğu, yetişkinlik dönemlerinde de obez olmaya devam etmektedir (Davis vd., 2012; Guo vd., 1994). Obezitenin şiddeti de önemli bir faktördür: Bir çalışmada, şiddetli obezitesi olan ergenlerin %71'inin yetişkinlikte de şiddetli obeziteye sahip olduğu görülürken, şiddetli olmayan obezitesi olan ergenlerde bu oran yalnızca %8 olarak bulunmuştur. İlaveten, ebeveyn obezitesinin, 10 yaşından küçük çocuklarda yetişkinlikte obezite gelişmesi riskini iki kattan fazla artırdığı belirlenmiştir (Whitaker vd., 1997).

1.3. Etiyoloji

Obezite, çok sayıda faktörün etkisiyle ortaya çıkan ve karmaşık bir etiyolojiye sahip dinamik bir hastalıktır (Morales Camacho vd. 2019). Çocukluk çağı obezitesi, çevresel, genetik, ailevi faktörler ile toplum ve okul gibi etkilerin bir araya gelmesiyle şekillenen karmaşık bir durumdur (Kumar ve Kelly, 2017).

1.3.1. Çevresel ve Sosyo-Ekonomik Faktörler

Sosyo-psikolojik ve duygusal sıkıntılar, olumsuz duyguları bastırmak için yemek yeme, iştah artışı gibi uygunsuz başa çıkma stratejileri nedeniyle çocuklarda aşırı kilo alımına katkıda bulunur (Hemmingsson, 2014; Incledon vd. 2011). Çocuklarda yeme alışkanlıkları ve çocukluk çağı obezite riskinin, ebeveynlerin beslenme alışkanlıkları, stres ve depresyonu ile bağlantılı olduğu da kanıtlanmıştır (El-Behadli vd. 2015). Mevcut 'obezojenik' çevredeki çeşitli etmenler, şekerli içecekler, tatlı atıştırmalıklar, yüksek yağ içeren fast food gıdalar, büyük porsiyon boyutları ve yüksek glisemik indeksli gıdaların yaygınlaşması gibi faktörler kalori alımının artmasına yol açmıştır (Banfield vd., 2016; Ford vd., 2013; Nicklas ve Hayes, 2008; Wang vd., 2008). Şekerle tatlandırılmış içeceklerin (meyve suyu gibi) tüketiminin, çocuklarda obezite gelişimine önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir (Malik vd., 2013; De Boer vd. 2013). Fast food tüketiminin, obezite prevalansının artmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (Mancino vd., 2014). Artan kalori alımına katkıda bulunan çevresel faktörler, fiziksel aktivite seviyelerinin azalması, televizyon, bilgisayar, telefon ve tablet kullanımı gibi hareketsiz aktivitelerde geçirilen zamanın artmasıdır. Tüm bunlar kalori harcamasının azalmasına yol açan durumlardır (Nelson vd., 2006; Taber vd., 2013). Elektronik oyunların kullanımı, çocukluk çağı obezitesi ile bağlantılı olarak görülmüştür (Stettler vd., 2004). Çocuklar okulda önemli bir süre geçirdikleri ve günlük kalorilerinin büyük bir kısmını burada tükettikleri için, okul ortamı da çocukluk çağı obezitesinin gelişiminde etkili bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Heelan vd., 2015; Welker vd., 2016).

1.3.2. Genetik Faktörler

Ebeveynlerden birinin obez olması, çocukta obezite gelişme riskini üç kat artırırken, her iki ebeveynin de obez olması durumunda bu risk 15 katına kadar yükselmektedir (Kumar ve Kelly, 2017). Genetik faktörlerin, yağlanma üzerindeki varyasyonun yaklaşık %30 ila %50'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Kumar ve Kelly, 2017). Çocukluk çağı

obezitesinin gelişimiyle ilişkili, iştah, tokluk ve enerji harcaması gibi süreçlerin düzenlenmesini sağlayan 600'den fazla gen tanımlanmıştır (Trandafir ve Temneanu, 2016). Tanımlanan başlıca genetik bozukluk, melanokortin 4 (MC4) reseptöründe yer almakta olup, erken obezite başlangıcı vakalarının %5 ila %6'sını oluşturmaktadır. Daha nadir görülen diğer değişiklikler, leptin reseptörünü, proopiomelanokortini ve proprotein konvertazını etkiler (Güngör, 2014). Poligenik obezite, birden fazla genin küçük etkilerinin birleşerek bireyin VKİ ve yağ dağılımını etkilediği en yaygın obezite formudur (Loos ve Yeo, 2022). Genetik faktörlerin, çocuk hastaların vücut ağırlığının yaklaşık %80'ini etkileyebileceği öngörülmektedir (Trandafir ve Temneanu, 2016). Obeziteyle ilişkilendirilen genetik sendromlar, vakaların %1'inden daha azını oluşturmakta olup, aşırı obeziteye sahip hastaların yaklaşık %7'sinde nadir kromozomal değişiklikler veya ilgili genetik mutasyonların bulunduğu düşünülmektedir. Bu sendromlar, genellikle erken obezite gelişimi ile karakterizedir ve sıklıkla boy kısalığı, dismorfizm, zeka geriliği, gözle ilgili değişiklikler ve sağırılık gibi diğer fiziksel veya endokrinolojik değişikliklerle bağlantılıdır (Morales Camacho vd., 2019). Çocukluk çağı obezitesiyle en sık ilişkilendirilen genetik sendrom, aynı zamanda jeneralize hipotoni, büyüme geriliği ve aşırı yeme (hiperfaji) ile birlikte görülen Prader-Willi sendromudur (Feldstein vd., 2014). Obezitenin gelişiminde epigenetik faktörlerin etkisine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu epigenetik faktörler, çevre, mikrobiyom ve beslenme arasındaki etkileşimleri değiştirerek kilo alımını teşvik edebilir (Chang ve Neu, 2015).

1.3.3. Endokrin Bozukluklar

Kilo alımının endokrin kaynaklı sebepleri, obeziteye sahip çocuklar ve ergenlerin yalnızca %1'inde gözlemlenmiştir. Kilo alımına yol açan endokrin bozuklukları bulunan çocukların çoğunda, zayıf doğrusal büyüme, kısa boy ve/veya hipogonadizm gibi belirtiler mevcuttur (Speiser vd., 2005). Kilo alımına yol açan endokrin bozukluklar arasında endojen veya eksojen glukokortikoid fazlalığı (kortikosteroid ilaç kullanımı veya Cushing sendromu), hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve psödohipoparatiroidizm tip 1a (Albright kalıtsal osteodistrofisi) yer almaktadır (Kumar ve Kelly, 2017)

1.3.4. Uyku

Veriler, çocuklarda uyku yoksunluğunun aşırı kilo ve obezite riskini artırdığını göstermektedir (Robinson vd., 2017). Patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, bu durumun hormonal değişikliklerden kaynaklandığı

düşünülmektedir. Bu faktör, özellikle okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda ghrelin ve leptin düzeylerinde değişikliklere yol açmaktadır (Felső vd., 2017).

1.3.5. Hipotalamik Obezite

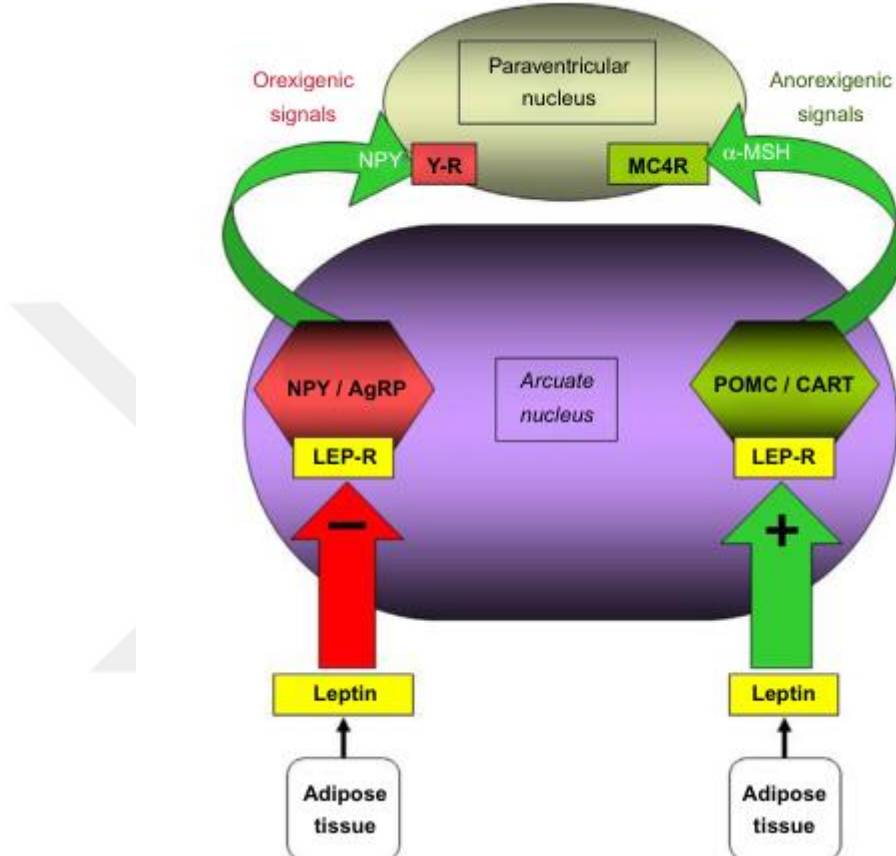
Özellikle cerrahi müdahale ve/veya kraniyal radyasyon sonrası gelişen kraniofarenjiyom gibi edinilmiş hipotalamik lezyonlar ve diensefalik tümörler, kilo alımı ile kendini gösterebilir. Ayrıca, kraniyal travma veya hipotalamusu etkileyen enflamatuvar hastalıklar sonrasında da hastalarda kilo alımı gözlemlenebilir (Kumar ve Kelly, 2017).

Diğer önemli etkiler arasında perinatal faktörler, doğum büyüklüğü, büyüme hızı, emzirme durumu, antibiyotik kullanımı, çevresel kimyasallar, mikrobiyota ve olumsuz yaşam deneyimleri bulunmaktadır. Ayrıca glukokortikoidler, risperidon ve olanzapin gibi antipsikotik ve antiepileptik ilaçlar çeşitli farmasötik maddeler de kilo alımına katkıda bulunabilir (Kumar ve Kelly, 2017).

1.4. Fizyopatoloji

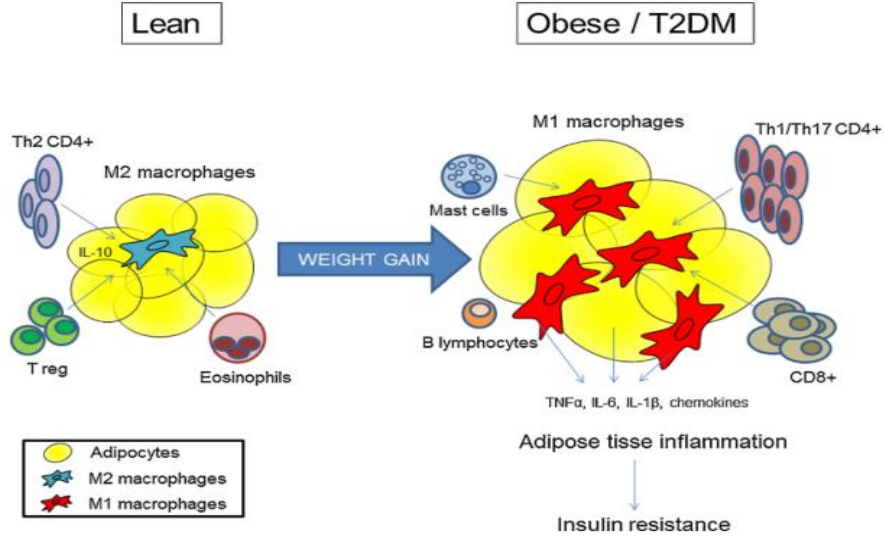
Çocukluk dönemi obezitesinde, adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofi ile birlikte, pro-inflamatuvar ve adipogenez süreçlerini destekleyen bir makrofaj infiltrasyonu meydana gelir (Bruyndonckx vd., 2016). İştah ve enerji homeostazının düzenlenmesinde, çoğunluğu gastrointestinal düzeyde salgılanan bir dizi hormon rol oynamaktadır. Leptin ve ghrelin, tokluk ve iştahın fizyolojik düzenlenmesinde önemli rol oynayan başlıca hormonlardandır (Barlow, 2007; Felső vd., 2017). Midenin oksintik bezleri tarafından salgılanan ghrelin, açlık hissinin uyarılmasında (oreksijenik etkisiyle) önemli bir işlev görür (Felső vd., 2017; Güngör, 2014). Leptin ise, adipositler tarafından salgılanan ve tokluk hissinin düzenlenmesi ile modülasyonundan sorumlu olan bir hormondur (anoreksijenik etki gösterir). Ancak, obezite durumunda bu hormona karşı bir direnç gelişimi gözlemlenmektedir (Donoso Fuentes vd., 2016; Felső vd., 2017; Trandafir ve Temneanu, 2016). Son dönemde, gıda alımını düzenlemek amacıyla beyinden bağırsağa sinyaller ileten nörohormonal mekanizmalar daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmıştır. Hipotalamus, üst kortikal merkezlerle beyin sapı arasında bağlantılar kurarak, gıda alımı ve enerji harcamasını düzenleyen bir dizi çevresel sinyali entegre eden kritik bir bölge olarak önemli bir rol oynamaktadır (Martos-Moreno vd., 2013). Şekil 1.1. Normal koşullarda, açlık durumunda (preprandial) mide, hipotalamusun arkuat çekirdeği ve vagus siniri üzerinde etkili olarak, açlık hissinin tetiklemek amacıyla ghrelin salgılar. Yemek

sonrası durumu takiben, tokluk hissini uyarabilmek için hipotalamusun arkuat çekirdeği, beyin sapı ve vagus siniri üzerinde etkili olan peptid YY, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), oksintomodulin ve pankreatik polipeptid gibi anorektik hormonlar bağırsaktan salınır (Karra vd., 2009).



Şekil 1.1. Hipotalamusta NPY/AgRP ve POMC/CART üreten nöronlarda leptinin uyarıcı ve inhibe edici etkilerinin şematik gösterimi (Martos-Moreno,2013)

Çocukluk dönemi obezitesi, enerji alımı ile enerji harcaması arasında süreklilik gösteren bir dengesizliğin neticesidir (Suzuki vd. 2012). Çocukluk çağı obezitesi, hiperleptinemi ile ilişkilidir ve bu durum, pro-enflamatuar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), interlökin (IL)-1b ve IL-6) salınımını artırarak düşük dereceli, kronik bir enflamasyon süreci oluşturur. Ayrıca, bu süreç, insülin direncinde (IR) bir artışa yol açarak hiperkoagülabilité ve endotel disfonksiyonu gibi durumların gelişimine katkı sağlar (Donoso Fuentes vd., 2016; Lee vd., 2006; 2016; Siklar vd., 2011; Trandafir ve Temneanu). Şekil 1.2.



Şekil 1.2. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet patogeneğinde adipoz doku inflamasyonu (Esser, 2014).

Kilo ve enerji homeostazının düzenlenmesi alanındaki araştırmalar, bu karmaşık süreci yöneten mekanizmalarla ilgili bilgi birikimini artırmıştır. Bu bağlamda, 'kilo ayar noktası hipotezi' adı verilen bir kavram geliştirilmiştir. Bu hipotez, bireylerin sıkı bir geri bildirim sisteminin denetimi altında belirli bir kilo seviyesine sahip olduklarını ileri sürmektedir. Genetik olarak obeziteye yatkın bireylerin, kalorileri depolamayı teşvik eden bir fenotipe sahip oldukları düşünülmektedir. Diğer yandan, zayıflığa yatkın bireyler, kalorileri yakmayı teşvik eden bir fenotipe sahiptir. Bu kavram, bireylerin uzun süreli kilo kaybını sürdürememelerinin yaygın gözlemini açıklamada yardımcı olmaktadır. Kilo ayar noktalarının altına düşen bireylerde, iştah artışı ve metabolik hızda azalma gibi kilo alımını teşvik eden fizyolojik değişiklikler gözlemlenir (Chia ve Boston, 2006; Leibel vd. 1995; Wadden, 1993; Weigle ve Brunzell, 1990). Termodinamik obezite modelinde ise vücutta yağ birikiminin artmasının, enerji harcamasına kıyasla daha fazla enerji alımı olduğu öne sürülmektedir. Enerji alımı, gastrointestinal sistemde uygun emilim sağlandığı varsayılarak, gıda alımının kalori içeriğinden hesaplanabilir. Ancak, enerji harcaması çok sayıda bileşenden oluştuğu için ölçülmesi daha karmaşıktır. Bazal metabolizma hızı (BMH) veya istirahat metabolizma hızı, enerji harcamasının en büyük bileşenidir. BMH beyin fonksiyonları, ısı üretimi, kalp atışı ve solunum gibi temel fizyolojik işlevleri sürdürmek için gereken enerji olarak tanımlanır. Kalori alımının, 'öğün sonrası termik etki' adı verilen bir enerji harcaması artışı sağladığı bilinmektedir. Bu enerji, besinlerin uygun şekilde sindirilmesi, metabolize edilmesi ve depolanması için kullanılır. Enerji harcamasının en değişken bileşeni, fiziksel aktivite ile birlikte metabolizma hızındaki artışa neden olan enerji harcamasıdır. Burada fiziksel aktivite, hem günlük yaşam aktivitelerini hem de egzersizleri kapsar. Son olarak, büyümekte olan

çocuklarda, enerji harcamasının ek bir bileşeni olarak büyüme için gerekli enerji de bulunmaktadır (Chia ve Boston, 2006). Obeziteye dair termodinamik model, aşırı ve kullanılmayan enerjinin, gelecekte yağ dokusu olarak depolanmasını öngörmektedir. Bu modele dayalı yaklaşım aşırı kilo alımına dair enerji harcamasından 3500 kalori fazlasının, bir kilogram yağ birikimine eşdeğer olduğunu savunmaktadır. Dolayısıyla, günlük kalori alımındaki küçük farkların uzun süreli zaman dilimlerinde birikerek önemli miktarda kilo artışına yol açabilir. Obez bireylerin aşırı kalori ve yoğun gıda tükettiği yönündeki yaygın klişenin aksine, birçok obeziteye yatkın birey, nispeten düşük kalori alımına rağmen kalorileri verimli bir şekilde depolamaktadır. Bu durum, zayıflığa yatkın bireylere kıyasla daha düşük enerji harcamasıyla sonuçlanmaktadır (DeLany vd. 1995; Treuth vd. 1998). Dinlenme metabolizma hızları, bireyler arasında %25'e kadar farklılık gösterse de bu hızlar kişiden kişiye nispeten tutarlı kalmaktadır (Murgatroyd vd. 1987). Dinlenme metabolizma hızındaki farklılıklar büyük ölçüde yağsız vücut kütleindeki farklarla açıklanabilmektedir (Ravussin ve Bogardus, 1989). Çünkü organ ve kas kütlesi, enerji harcamasının bu bileşeni üzerinde en büyük etkiye sahiptir. Pratik anlamda, enerji harcamasının kolayca değiştirilebilen tek bileşeni fiziksel aktiviteye dayalı enerji harcamasıdır. Bu, yalnızca egzersizleri değil, aynı zamanda günlük yaşam aktiviteleri sırasında harcanan enerjiyi de kapsar. Obezite prevalansının artmasında etkili olan en önemli değişikliklerden birinin, günlük aktivitelerle ilişkili enerji harcamasındaki azalma olduğu söylenebilir (Chia ve Boston, 2006).

1.4.1. Çocukluk Çağı Obezitesi ile Birlikte Görülen Sağlık Sorunları

Çocukluk çağı obezitesi, endokrin, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri gibi çeşitli vücut sistemlerini etkileyen ve bunlarla sınırlı olmayan çeşitli komorbiditelerle ilişkilidir. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve steatohepatit gibi obez gençlerde görülen pek çok komorbidite, daha önce yalnızca 'yetişkin' hastalıkları olarak kabul edilmekteydi. Bu komorbiditelerin ciddiyeti genellikle obezitenin derecesiyle paralel olarak artmaktadır (Kumar ve Kelly, 2017; Skinner vd. 2015).

Kardiyometabolik ve kardiyovasküler: Obezitesi bulunan çocuklarda hiperinsülinemi, insülin direnci, prediyabet ve nihayetinde T2DM gelişme riski artmaktadır (HEALTHY Study Group vd. 2009; Molnár, 2004; Pinhas-Hamiel vd. 1996; Sinha vd. 2002). Prediyabet ve T2DM prevalansı, obezitenin şiddeti, etnik köken ve çocuğun yaşına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ergenlik döneminde T2DM tanısı alan bireylerde glisemik

kontrolün daha hızlı bozulduğu, ayrıca diyabetle ilişkili komplikasyonlar, mikroalbüminüri, dislipidemi ve hipertansiyon gibi durumların ilerlediği gözlemlenmektedir (Copeland vd. 2011; TODAY Study Group vd. 2012; TODAY Study Group, 2013). Obez çocuklarda, yüksek kan basıncı, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri ve yüksek trigliserit seviyeleri gibi diğer kardiyometabolik risk faktörlerinin prevalansı da artmaktadır (Calcaterra vd. 2008; Friedemann vd. 2012; Sorof ve Daniels, 2002; Weiss vd. 2004). Ekokardiyografik bulguları ise sol ventrikül hipertrofisi, artmış sol ventrikül ve sol atriyum çapları ile sistolik ve diastolik disfonksiyonudur (Chinali vd. 2006; Crowley vd. 2011).

Endokrin: Obezite, kızlarda cinsel gelişimin erken başlaması, hızlanmış doğrusal büyüme ve ileri düzey iskelet olgunlaşması ile ilişkilendirilebilir (Kaplowitz vd. 2001; Legro vd. 2013). Ergenlik dönemindeki kızlarda hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu gelişme olasılığı da artmaktadır. Polikistik over sendromunun semptomları arasında adet düzensizlikleri, akne ve hirsutizm yer almaktadır (Legro vd. 2013).

Akciğer: Obeziteli çocuklarda, sağlıklı kilolu çocuklara göre obstrüktif uyku apnesi (OSA) prevalansı belirgin şekilde daha yüksektir. OSA prevalansı ve şiddeti, VKİ ile paralel olarak artış göstermektedir (Kalra ve Inge, 2006; Spilsbury vd., 2015). Şiddetli obez olan çocuklarda, şiddetli oksijen desatürasyonu ile ilişkili alveolar hipoventilasyon da gözlemlenebilir. Ayrıca, çocukluk çağı obezitesinin astım ile ilişkili olduğu da araştırmalarla ortaya konmuştur (Papoutsakis vd., 2013; Verhulst vd., 2007).

Gastrointestinal: Obezite, çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. NAFLD, basit steatozdan ilerleyici steatohepatit ve siroza kadar değişen bir spektrumda seyredebilir. Günümüzde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, çocuklarda karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenini oluşturmaktadır. NAFLD'li hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olmasına rağmen, laboratuvar testlerinde karaciğer transaminazları (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz), alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz seviyelerinde yükselmeler gözlemlenmektedir (Feldstein vd., 2009; Franzese vd., 1997; Matteoni vd., 1999; Lavine ve Schwimmer, 2004; Huang vd., 2013). Görüntüleme ve ultrasonografide artmış ekojenite ile yağlı karaciğerin varlığını doğrulayabilir; ancak karaciğer biyopsisi, basit steatoz, steatohepatit ve fibrozis arasında güvenilir bir ayırım yapabilmek için tek kesin yöntemdir. Ayrıca, serum aminotransferaz seviyelerindeki yükselmelerin diğer olası nedenlerini dışlamada da önemli bir rol oynar.

Kas-iskelet sistemi: Çocukluk çağı obezitesi, hareket kabiliyetinde azalma, kırık prevalansının artışı, alt ekstremit eklemler ağırları ve alt ekstremit dizilim bozuklukları gibi çeşitli kas-iskelet sistemi sorunları riskini artırmaktadır. Ayrıca, obezite, tek taraflı veya iki taraflı kaymış kapital femoral epifiz ve tibia vara gelişimi için bir risk faktörü oluşturur (Bhatia vd., 2006; Chan ve Chen, 2009; Montgomery vd., 2010; Pomerantz vd., 2010).

Psikososyal: Çocukluk dönemi obezitesinin psikososyal etkileri yaygındır ve buna özgüven eksikliği, anksiyete, depresyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin düşmesi gibi durumlar örnek verilebilir. Obez çocukların, zorbalık ve ayrımcılığa uğrama olasılıkları daha yüksektir. Ayrıca, ergenlik dönemindeki obez kadınların, normal kilolu akranlarına göre daha düşük gelire, daha düşük evlilik oranlarına ve daha yüksek yoksulluk seviyelerine sahip oldukları gözlemlenmiştir (Gortmaker vd., 1993; Griffiths vd., 2006; Schwimmer vd., 2003; Sawyer vd., 2011; Strauss, 2000).

Böbrek: Son yıllarda, dünya genelinde obezite ve aşırı kilonun artan prevalansı ile paralel olarak kronik son dönem böbrek hastalığının prevalansında önemli bir artış gözlemlenmiştir (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016). Kronik böbrek hastalığı, çocukluk çağı obezitesinin komplikasyonları arasında yer alan T2DM ve hipertansiyon gibi hastalıkların sonuçlarıyla yakından ilişkilidir ve her bir bireyin böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (Alicic vd., 2013; Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016). Obez bireylerde böbrek fonksiyonundaki bozulmayı açıklayan ve daha önce tanımlanmış olan bir diğer mekanizma ise insülin direnci gelişimidir (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016; Srivastava, 2006). Obezite hastalarında, kronik hiperfiltrasyon durumuna bağlı olarak glomerüller hipertrofi, hafif hipersellülarite ve artmış mezankimal değişkenlik ile birlikte fokal ve segmental skleroz gelişimi ortaya çıkabilir (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016). Son dönemde, bel/kalça oranı çocuklarda böbrek hasarının erken bir göstergesi olarak önerilmiştir (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016; Elsayed vd., 2008). Pediatrik popülasyonda kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri, glomerülopatiler, reflü nefropatisi ve obstrüktif üropatidir (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016; Luque de Pablos vd., 2000); ancak, obezitenin metabolik ve/veya kardiyovasküler komplikasyonlarına bağlı olarak ilerleyici renal bozulma olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (Zurita-Cruz ve Villasis-Keever, 2016).

Bağışıklık sistemi: Obezite ile ilişkili aşırı yağ dokusu birikimi, bağışıklık hücrelerinin sayısında ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere yol açabilir. Bu süreçte,

özellikle makrofajlar ve mast hücreleri gibi bazı hücrelerin sayısı ve aktivitesinde artış gözlemlenir; buna ek olarak nötrofiller, CD8+ T hücreleri, Th17 hücreleri ve B lenfositlerde de artış olabilir. Buna karşılık, eozinofiller ve bazı T lenfosit alt sınıfları (yardımcı 2 lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve düzenleyici T hücreleri) gibi diğer bağışıklık hücrelerinin sayısında bir azalma gözlemlenebilir. Bu bağışıklık düzeyindeki dengesizlik, obezite hastalarında doğal ve adaptif immün yanıtı etkileyen lokal ve sistemik düşük dereceli inflamasyon durumunu destekler. Bazı literatür incelemeleri, insülin direnci (IR), metabolik sendrom (MS), astım ve kardiyovasküler olaylar gibi durumların gelişimine yol açan risk faktörleri olan leptin, CRP, TNF- α ve IL-6'nın serum düzeylerinde bir artış olduğunu bildirmektedir. Obezite ayrıca, adiponektin ve IL-10 gibi anti-enflamatuar mekanizmalarla ilişkili koruyucu faktörlerin serum seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır (Ferrante, 2013; Gremese vd., 2014; Huang vd., 2013; Kelishadi vd., 2017).

Dermatolojik: İnsülin direncinin bir göstergesi olan akantozis nigrikans, obez çocuklar arasında sıkça karşılaşılan bir bulgudur. Diğer deri anormallikleri arasında ise intertrigo, hidradenitis suppurativa, furunküloz ve deri çatlakları bulunmaktadır (Yosipovitch vd., 2007).

Nörolojik: Çocukluk çağı obezitesi, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) görülme riskini artırır. Bu duruma bağlı klinik belirtiler arasında baş ağrısı, kusma, retro-oküler göz ağrısı ve görme kaybı yer almaktadır (Brara vd., 2012).

Uzun Vadeli Riskler: Çocukluk döneminde obezitesi devam eden bireylerde, yetişkinlikte T2DM, hipertansiyon, dislipidemi ve karotis arter ateroskerozu gibi sağlık sorunları riski, yaşamında hiç obezite ile tanışmamış bireylere kıyasla belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca, çocukluk çağında yüksek VKİ, hem erkeklerde hem de kadınlarda, yetişkinlikte ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların artma riski ile ilişkilendirilmiştir (Baker vd., 2007).

1.5. Klinik Değerlendirme

Obez çocukların klinik değerlendirmesi, obezitenin ve obeziteye bağlı komorbiditelerin etiyolojisinin belirlenmesine odaklanmaktadır. Bu değerlendirme, ayrıntılı bir tıbbi geçmiş alımı ve kapsamlı bir fiziksel muayeneyi içerir (Armstrong vd., 2016; Krebs vd., 2007). Detaylı bir tıbbi geçmiş ve fiziksel muayene, çocukluk dönemi obezitesinin

nedenlerinin belirlenmesinde genellikle yeterli bilgi sağlar. Beslenme geçmişi, öğünlerin ve atıştırma sıklığı, içeriği ve yeri ile meyve suyu ve soda gibi yüksek kalorili gıdaların tüketimi gibi beslenme alışkanlıklarının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini içermelidir. Fiziksel aktivite değerlendirmesi, serbest oyun, spor yapma durumu, okul ara zamanları ve beden eğitimi derslerinde geçirilen süre ile birlikte ekran süresi (televizyon, video oyunları, cep telefonları ve tabletler) gibi faktörlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesini içermelidir. Tıbbi öykü, kilo alımına yol açabilecek glukokortikoid, antipsikotik ve antiepileptik ilaçların kullanımına dair detayları içermelidir. Ayrıca gelişimsel öykü de önemlidir, çünkü zihinsel gecikmeler, obezitenin kromozomal ya da genetik bir kaynağına işaret edebilir. Sistemlerin kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi, kilo alımına neden olan olası etiyolojik faktörlerin, örneğin Cushing sendromu veya hipotalamik tümörlerin, belirlenmesine yardımcı olabilir. Semptomların gözden geçirilmesi, obeziteye bağlı komorbiditeler, örneğin OSA'nın, taranmasına yardımcı olabilir. Ailedeki obezite ve obeziteye bağlı komorbidite öyküsü, obezitenin yetişkinlik dönemine kadar devam etme olasılığını belirlemede önemli bir gösterge olarak kabul edilir. Ayrıca, depresyon, akran ilişkileri ve düzensiz yeme alışkanlıklarına dair ayrıntıların toplanması, kapsamlı bir psikososyal taramanın yapılmasını gerektirir. Fiziksel muayene, boy uzunluğunun ölçülmesini ve kromozomal ya da monojenik bir nedeni akla getiren dismorfik özellikler ile Cushingoid belirtilerin değerlendirilmesini içermelidir. Eksternal nedenlere bağlı obezitesi olan çocuklar genellikle daha uzun boyluyken, genetik ve endokrin etyolojilere sahip obezite durumlarında çocuklar daha kısa boylu olma eğilimindedir. Kan basıncı, uygun boyutta bir manşet kullanılarak ölçülmelidir (Pickering vd., 2005). Obeziteye sahip çocuklarda tarama yapılması gereken zaman ve hangi laboratuvar testlerinin uygulanması gerektiği konusunda standart ve genel bir uzlaşma bulunmamaktadır. Çoğu uzman, aşırı kilolu (VKİ'si 85. ve 95. persentiller arasında olan) ve herhangi bir risk faktörü taşımayan çocuklarda açlık lipid profilinin ölçülmesini önermektedir. Bu çocuklar, 10 yaş ve üzerinde olup; yüksek kan basıncı, yüksek lipid düzeyleri, tütün kullanımı veya ailede obeziteye bağlı hastalık öyküsü gibi risk faktörlerinden birini veya daha fazlasını taşıyorlarsa, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Risk faktörleri bulunmasa dahi, VKİ'si 95. persentilin üzerinde olan tüm çocuklar için açlık lipid profili ölçülmesi önerilmektedir. Risk faktörleri bulunmasa dahi, VKİ'si 95. persentilin üzerinde olan tüm çocuklar için 10 yaş ve sonrasında transaminazlar, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c ölçümü önerilmektedir (Krebs vd., 2007). Eğer açlık lipid profili sonuçları normalse, taramanın her iki yılda bir tekrarlanması önerilir. Sonuçlar sınırda ise, taramanın bir yıl içinde tekrar edilmesi, anormal sonuçlar söz konusuysa ise taramanın 2 hafta ile 3 ay arasında bir süre içinde yenilenmesi tavsiye edilir (Expert Panel on Integrated

Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2011). Sıfır yaş ve üzeri çocuklarda, risk faktörlerinin mevcut olması durumunda VKİ'si 85. persentilin üzerinde veya risk faktörlerinden bağımsız olarak VKİ'si 95. persentilin üzerinde olan çocuklarda, açlık lipid profili her iki yılda bir yenilenmelidir (Krebs vd., 2007). 2011 yılında ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü uzman paneli, 9-11 yaş ile 17-21 yaş arası çocuklarda evrensel tarama yapılmasını, diğer yaş gruplarında ise seçici tarama uygulanmasını önermiştir (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2011). Ancak, evrensel tarama kılavuzları, dislipideminin erken tespitinin yetişkinlik döneminde kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisiyle ilgili veri eksiklikleri, erken teşhisin psikolojik etkilerine yönelik endişeler ve çocukluk dönemi lipid taramasının düşük prediktif değerine dair kaygılar nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (Gillman ve Daniels, 2012). Kilo alımının genetik veya endokrin bir kökeni olduğuna işaret eden belirti ve semptomlar gösteren çocuklar, özel testler için yönlendirilebilir. Ayrıca, OSA gibi komorbiditeleri düşündüren semptomlara sahip çocukların, gece polisomnogramı gibi belirli testlere ihtiyaç duyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Kumar ve Kelly, 2017).

1.6. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Son yıllarda, endokrin bozucuların (EB) insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri giderek artan sıklıkla vurgulanmaktadır. Klinik ve epidemiyolojik araştırmalarla elde edilen bulgular, bu konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır (Tarım, 2021). Ortaya çıkan kanıtlar, endüstriyel olarak üretilen endokrin bozucu kimyasalların (EBK), kötü beslenme alışkanlıkları kadar obeziteye yol açıcı etkiler gösterebileceğini ve bu durumun obeziteyi önleme politikalarında göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır (Lobstein ve Brownell, 2021). Kimyasal maddeler, karsinojenik, mutajenik ve üreme sistemi üzerine toksik etkileri olan maddeler olarak belirli sağlık riskleri açısından sınıflandırılmaktadır. Endokrin bozucular (EB) ise araştırmalarla tanımlanan, daha yeni bir tehlike türü olarak karşımıza çıkmaktadır (Slama vd., 2016).

1.6.1. Tanım

EB'lar, hormon fizyolojisini herhangi bir şekilde değiştiren kimyasal maddeler veya bu maddelerin karışımları olarak tanımlanmaktadır (Gore vd., 2015). Amerikan Çevre Koruma

Ajansı (EPA) tarafından yapılan tanıma göre, hormonların sentezi, salınımı, taşınması, metabolizması, reseptöre bağlanması veya katabolizmasını etkileyerek endokrin ve homeostatik sistemlerde değişikliklere yol açan maddeleri, EB olarak kabul edilmektedir (Kabir vd., 2015) Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ayrıca, EB'ların genellikle hormon reseptörlerine bağlanarak ya da genomik ekspresyonu düzenleyerek endokrin sistemi etkileyen sentetik maddeler olduğunu belirtmiştir (Barouki vd., 2018; Tarım, 2021). Avrupa Komisyonu, bir maddenin EB olarak sınıflandırılabilmesi için üç ana etkinin bulunması gerektiğini belirtmiştir (Slama vd., 2016):

1. Endokrin aktivite
2. Endokrin sistemin düzenlediği bir aktivitenin aşırı veya patolojik hale gelmesi
3. Maruz kalan bireyde, madde ile endokrin aktivite arasında bir neden-sonuç ilişkisi bulunması

1.6.2. Sınıflandırma

Kaynaklara göre, EB'ler şu şekilde sınıflandırılabilir (Kabir vd., 2015; Monneret, 2017):

- 1) Endüstriyel
- 2) Tarımsal
- 3) Yaşam alanları
- 4) Farmakolojik
- 5) Ağır metaller

EB'ler, vücuda farklı yollarla girebilir. Hava kirliliği, toplum sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir sorundur. 'Gıda terörü' olarak adlandırılabilir, özellikle paketlenmiş gıdaların hazırlanması ve tüketimi de birçok bilim dalını ilgilendiren geniş bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. EB'lara en sık maruz kalma yolları solunum, sindirim ve doğrudan temasla gerçekleşir (Gore vd., 2015; Kabir vd., 2015). Besin zincirine dahil olarak hayvanlarda birikebilir ve nihayetinde insanlara ulaşabilirler. Genellikle lipofilik özellik gösterdiklerinden yağ dokusunda birikme eğilimindedirler ve uzun yarılanma ömrüne sahip olabilirler (Gore vd., 2015; Heindell vd., 2015). Yaşam boyu birden fazla maddeye maruz kalma, kümülatif, aditif ve sinerjik etkilere yol açabilir. Doz-etki ilişkisi, birçok madde için farklı konsantrasyonlarda

değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, yaşamın hassas dönemlerindeki maruziyet ayrıca önem arz etmektedir. (Barouki, 2017; Tarım, 2021; Zhang ve Ho, 2011).

1.6.3. Endokrin Etkileri

EB'lerin en önemli ve kanıtlanmış etki mekanizması, endokrin nükleer reseptörlere bağlanmalarıdır (De Coster ve van Larebeke, 2012; Gore vd., 2015). Bunun sonucunda, tam ya da kısmi agonist veya antagonist etkiler ortaya çıkabilir. Örneğin, bir EB madde, estrogen, androjen, glukokortikoid veya tiroid reseptörlerine bağlanarak doğal hormonların etkilerini taklit edebilir. Bazı durumlarda ise, aynı madde reseptörün belirli izoformlarını aktive ederken, diğer izoformlarını inhibe edebilir. Ayrıca, hormonların sentezini, taşınmasını, metabolizmasını veya eliminasyonunu bozarak kan hormon seviyelerini değiştirebilir. Bazı EB maddeler (Endosulfan ve DDT, Atrazin ve Vinclozolin birlikte kullanımı gibi) yalnız başlarına etkisizken, diğer maddelerle birleşerek potansiyalizasyon gerçekleşip zararlı sonuçlara yol açabilir (Mnif vd., 2011; Kortenkamp et al., 2007).

EB'ler tüm endokrin eksenleri üzerinde etkili olabilir; ancak en sık olarak hipotalamik-hipofizer (HH)-tiroid, HH-gonad ve HH-adrenal eksenleri hedeflenir. Ayrıca, EB maddeler merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak, HH yoluyla periferik endokrin organlarda değişikliklere neden olabilir (De Coster ve van Larebeke, 2012; Gore vd., 2015; Kabir vd., 2015). "EB'ler enerji metabolizmasını bozarak adipositlerde hiperplazi ve hipertrofiye yol açabilir, ayrıca adipositokin regülasyonunu da etkileyebilir. Yeni araştırmalar, EB'ların bazal metabolizma hızını yavaşlatarak ya da iştah ve doyma mekanizmalarını bozarak obeziteye neden olabileceğini göstermektedir. 'Obesojen' olarak adlandırılan bu kimyasallar, bazı bireylerin diyet ve egzersiz gibi faktörlere dikkat etmesine rağmen kilo almaya devam etmelerini açıklayabilir. Obeziteye bağlı olarak diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi sağlık sorunları, kronik düşük dozda EB maruziyetinin bir sonucu olabilir (Heindell vd., 2015; Kim ve Lee, 2017; Veiga-Lopez vd., 2018). Geçmişte, temel işlevi enerji depolamak olarak kabul edilen yağ dokusunun, günümüzde leptin, adiponektin, resistin, adipsin, anjiyotensin ve serbest yağ asitleri gibi pek çok hormon ve bileşik salgılayarak geniş bir fizyolojik etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu bileşikler, glikoz ve lipid metabolizması, iştah kontrolü, vasküler tonus, anjiyogenez ve bağışıklık gibi çeşitli biyolojik süreçlere katılmaktadır. Yağ kütlesini artırmanın yanı sıra, metabolik işlev bozukluklarına yol açabilen endokrin bozucular (EDC'ler) ayrıca metabolik bozucu kimyasallar olarak da tanımlanmaktadır (Coelho vd., 2013; Veiga-Lopez vd., 2018).

Sanayileşmenin dünya genelinde artmasıyla birlikte çevresel kirleticilerin miktarı da hızla yükselmektedir. Bu kirleticilerden bazıları, endokrin sistem üzerinde etkileri olan doğal veya sentetik kimyasallardır. Hormon benzeri etki gösteren ve endokrin sistemdeki endojen hormonların fizyolojik işlevlerini bozarak etki gösterirler. ED'ler, etkilerini hormon reseptörlerine bağlanarak, hücrel sinyal yollarını bozarak, merkezi nöroendokrin sistemi doğrudan etkileyerek, hormon sentezini inhibe ederek veya ilgili organlar üzerinde toksik etkiler göstererek ortaya koyarlar. Bu endokrin bozucu kimyasalların büyük bir kısmını, tarımda kullanılan pestisitler oluşturmaktadır (Özen vd., 2012; Tarım, 2021).

1.7. Pestisitler ile İlgili Genel Bilgiler

Pestisitler DSÖ tarafından şöyle tanımlanmıştır; “Pestisitler, böcekler, kemirgenler, mantarlar ve istenmeyen bitkiler (yabani otlar) dahil olmak üzere zararlıları öldürmek için kullanılan kimyasal bileşiklerdir.” (World Health Organization [WHO], 2020). İlaveten bitkilerin büyümesini düzenlemek için kullanılan, gıdalara ya da direkt insan ya da hayvanlarda enfeksiyon riski oluşturan zararlıları yok etmek için kullanılan biyolojik ya da kimyasal maddelerdir (Çetinkaya Açar, 2015).

Dünya nüfusu giderek artmaktadır. Bu artış ile birlikte gıda ihtiyacında da bir artış söz konusudur. Bunu karşılamak için birim alandan elde edilen verim ve kalitenin artırılması aynı zamanda maliyet ve çevre kirliliğinin de azaltılması hedeflenmektedir. Bu durum pestisit kullanımını zorunlu hale getirmiştir (Kurutaş ve Kılınç, 2003). Yine benzer şekilde geçmiş yüzyıllarda insanlar böceklerin, çevresel zararlıların ve çeşitli mikroorganizmaların etkisiyle ciddi boyutlarda ürün kayıpları ve bunun yansıması olarak uzun süreli açlık sorunlarıyla, çeşitli mantarlara bağlı olarak da kitlesel zehirlenme sorunları ile karşılaşmışlardır. Tüm bu sorunlar herbisitlerin yaygın kullanımı ile çözüm bulabilmiştir. Tarımsal üretimi arttırmak için kullanılan bu ilaçların bilinçsiz ve hatalı kullanımı çevre ve insan sağlığı sorunları oluşturur. Pestisitler önerilen doz miktarından fazla kullanılırsa, gereğinde fazla ilaçlama yapılırsa, birden fazla ilaç karıştırılıp uygulanırsa ya da hasat dönemi ile arasında bırakılması gereken süreye uyulmazsa gıda maddeleri üzerinde kalıntı problemi oluşturabilir. Bu kalıntıları içeren gıdaların tüketilmesiyle de akut ya da kronik zehirlenme tabloları ortaya çıkar. Bilinçsiz ve gereksiz pestisit kullanımının neden olduğu bir diğer problem ise zararlı organizmada ilaca karşı duyarlılığın azalması ve buna bağlı olarak dayanıklılık (direnc) sorununun ortaya çıkmasıdır. Organizmada pestisite karşı duyarlılık azalınca tüketici de aynı başarıyı daha yüksek pestisit dozu uygulayarak elde edebilmektedir. Bu durum hem maliyeti arttırmakta

hem de ürün ve kalite kayıplarına neden olmaktadır. Daha da önemlisi çevre ve insan sağlığı problemlerini arttırmaktadır. İşte tüm bu sorunlar pestisit kullanımında yaşanan ikilemlerdir. Bu kar zarar ikilemi pestistlerin izin verilen limitlerde, doğru ve bilinçli bir şekilde kullanılmasıyla aşılabılır (Çetinkaya Açar, 2015).

Pestisitler hava, su, toprak, yağmur, kar, buzul gibi her türlü çevresel unsurda uzun süre bozulmadan kalabilir ve besin zinciri yoluyla insana kadar ulaşabilir (Kurutaş ve Kılınç, 2003). Pestisitlerin biyolojik birikim yoluyla canlıların vücudunda yoğunlaşmasına biyokonsantrasyon (biyomagnifikasyon) denir. Bu zincirin bir sonraki aşamasında daha yüksek oranlara ulaşabilirler (California Department of Health Services, 1988). Pestisit kullanımı yararlarının yanı sıra insan ve diğer canlılar için potansiyel toksik etkileri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Pestisit formülasyonu, yalnızca aktif etken maddeyi değil, aynı zamanda bu maddenin etkinliğini artırmak, uygulamasını kolaylaştırmak ve hedef organizmalara ulaşımını iyileştirmek amacıyla eklenen çözücü, emülgatör, taşıyıcı ve yüzey aktif maddeler gibi yardımcı bileşenleri de içerir (Ware & Whitacre, 2004). Pestisit formülasyonları, emülsiyon konsantreleri, ıslanabilir tozlar ve su-y yağ emülsiyonları gibi farklı fiziksel biçimlerde olabilir (Çetinkaya Açar, 2015).

Pestisit formülasyonunun amaçları:

1. Etkinlik artırma:

Pestisit formülasyonları, aktif maddenin biyolojik hedefe daha etkili şekilde ulaşmasını sağlamak ve zararlı organizmalar üzerindeki etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilir.

2. Uygulama kolaylığı:

Sahada kullanım kolaylığı sağlamak için formülasyona çeşitli yardımcı maddeler eklenerek ürünün uygulanabilirliği artırılır.

3. Kimyasal stabilite sağlama:

Aktif maddenin raf ömrünü uzatmak ve çevresel koşullara karşı kararlılığını sürdürmek amacıyla uygun taşıyıcılar ve stabilizatörlerle formülasyon hazırlanır.

4. Hedef dışı organizmalara etkisini azaltma:

Formülasyon süreci, pestisidin yalnızca hedef organizmalara etkili olmasını sağlamak ve çevresel etkileri en aza indirmek üzere tasarlanır.

5. Güvenlik ve doz kontrolü:

Kullanıcının maruziyetini azaltmak ve doğru dozun uygulanmasını sağlamak da formülasyonun önemli hedefleri arasında yer alır (WHO & FAO, 2010).

1.7.1. Pestisit Kullanımının Tarihçesi

Pestisit kullanımı, kükürt fumigasyonları şeklinde İsa'dan önce 1000'li yıllara dayanmaktadır. İsa'dan önce 200'lü yıllarda üzüm bağlarında kükürt dumanı kullanımından, İsa'dan sonra 23-77 yıllarında ise buğday pasını önlemek için şarap kullanımından söz edilmektedir. Çinliler karıncalardan yararlanarak ağaçları böceklerden korumuşlar ve 900'lü yıllarda da böceklerle mücadelede arsenik kullanılmıştır (Çetinkaya Açar, 2015).

Kükürt ve arsenik pestisit olarak kullanılan ilk maddeler arasında yer almaktadır. Sonraki yıllarda bitkisel kökenli nikotin kullanılmıştır. Nikotin halen balık avlamak için kullanımı söz konusudur. 19. yüzyılda krizantemden pyrethrum elde edilmiştir. 1860'lı yıllara kadar patates böceği ile mücadelede bakır arsenik bileşikleri kullanılmıştır. Sonraki yıllarda ise bunu cıva ve kurşun gibi metallerin kullanımı izlemiştir. Pestisitlerin böceklerle mücadelede yaygın olarak kullanımı, 1940'lı yılların ortalarına denk gelmektedir. İsveçli kimyacı Paul Mueller diklorodifeniltri-kloroetamin (DDT)'in özelliklerini 1939 yılında tanımlamıştır (Zacharia, 2011). 1942 yılında piyasaya sürülmüş ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. 1942 yılında İtalya'da DDT kullanımı ile tifüs salgını yok edilmiştir (Moses, 1992). 2. Dünya savaşında sinir gazları üzerine yapılan çalışmalar sonucunda organofosforlu insektisit olan paration bulunmuş ve 1943 yılında piyasaya sürülmüştür. 1947 yılında ABD'de ilk pestisit yasası çıkarılmış ve 1970 yılında ise EPA (Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı) kurulmuştur Rachel Carson, 1962 yılında yayımlanan *Sessiz Bahar* adlı

eserinde, pestisitlerin olumsuz etkilerine dikkat çekmiştir. DDT ve klorlu hidrokarbonların çevrede dayanıklı olması, yağ dokuda birikimi ve hedef olmayan türlere olan toksik etkileri nedeniyle sağlık ve ekolojik açıdan olumsuz etkilerini belirtmiştir (Bernardes vd., 2015). 1960'lı yıllarda DDT'nin karsinojenik etkileri tespit edilmiş ve 1971 yılında ABD'de kullanımı yasaklanmıştır (Barnhoorn vd., 2009). 1970'ler ile 1990'lar arasında, triazolopirimidin, triketon ve izoksazol grubu herbisitler; strobilurin ve azolon sınıfı fungusitler ile kloronikotinil, spinosin, fiprol, diasilhidrazin ve organofosfat türevi insektisitler gibi çeşitli yeni kimyasal pestisit aileleri geliştirilerek tarım uygulamalarında kullanıma sunulmuştur. Bu dönemde formüle edilen yeni aktif bileşiklerin çoğu, kullanım dozajları açısından önemli bir ilerleme göstererek hektar başına kilogram düzeyinden gram düzeyine kadar düşen uygulama miktarları ile etkinlik sağlamıştır (Bernardes vd., 2015; Zhang, Zhang, Li, & Zeng, 2011).

1.7.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması

20.000'den fazla pestisit ürünü, yaklaşık 900 aktif bileşen içermektedir. Pestisitler çok çeşitli şekillerde sınıflanabilmektedir.

Aktif oldukları etkene göre;

- 1- İnsektisit (Böcek öldürücüler)
- 2- Fungusit (Mantar öldürücüler)
- 3- Herbisit (Yabancı ot öldürücüler)
- 4- Akarasit (Örümcek öldürücüler)
- 5- Bakterisit (Bakteri öldürücüler)
- 6- Afisit (Yaprak biti öldürücüler)
- 7- Rodentosit (Kemirgen öldürücüler)
- 8- Nematosit (Nematod öldürücüler)
- 9- Mollusisit (Salyangaz öldürücüler)
- 10- Algisit (Alg öldürücüler)
- 11- Ausensit (Kuşları öldüren ya da kaçırın)

İşlevlerine göre (EPA);

- 1- Yaprak dökücüler (defoliants)
- 2- Kurutucular (dessicants)

- 3- Dezenfektanlar (Bakteri, virüs ve diğer mikroorganizmaların etkisiz hale gelmesini sağlayan kimyasallar)
- 4- Zararlı canlıları uzaklaştırıcılar (Repellentler)
- 5- Çekiciler
- 6- Kısırlık yapan kimyasallar (kemosterilantlar)
- 7- Büyüme düzenleyiciler

Kimyasal tiplerine göre;

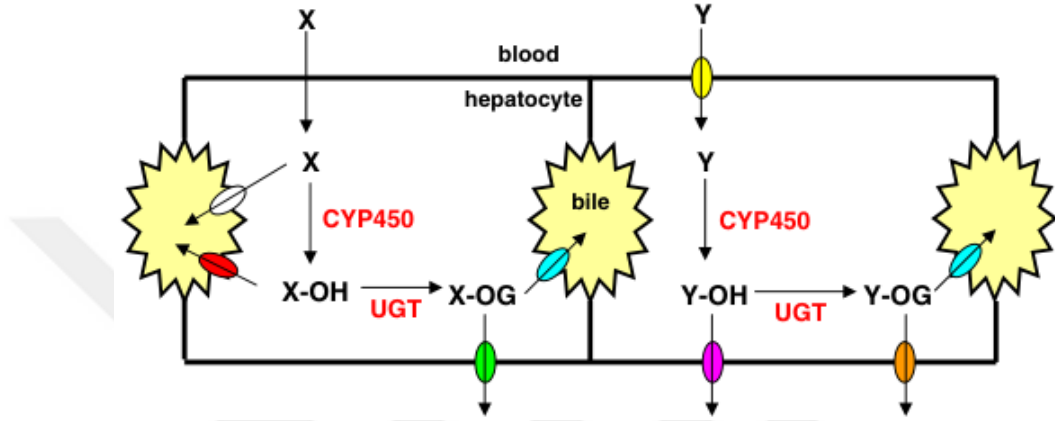
- 1- Organofosfatlar
- 2- N-Metil karbamatlar
- 3- Klorlu hidrokarbonlar
- 4- Bistidiokarbamatlar
- 5- Organotinler
- 6- Botanik kökenli maddeler
- 7- Arsenikler
- 8- Fenoksialifatik asitler
- 9- Piretroitler
- 10- Fenol türevleri
- 11- Mikrobiyaller

Ayrıca, formülasyon biçimleri (toz, suda çözünebilen toz vb.) ve etki mekanizmalarına göre (sistemik, yarı sistemik, sistemik olmayanlar, mide zehiri, temas zehiri, solunum zehiri gibi), kullanım şekillerine göre (gaz, toz, püskürtme gibi), kalıcılıklarına göre (kalıcı olmayanlar, orta derecede kalıcı olanlar, kalıcılar ve sürekli kalıcılar), etki ettikleri gelişim evrelerine göre (larvasit, ovisit, vb) de çok çeşitli şekillerde sınıflandırmaktadırlar (EPA, 2017; Zhang vd., 2018; Hofstetter, 2018).

1.7.3. Pestisitlerin Metabolizması

Diğer ksenobiyotiklerde olduğu gibi pestisitler de Faz 1 ve Faz 2 reaksiyonlarını içeren metabolik reaksiyonlarla değişime uğrarlar. Konjugasyon, faz 2 reaksiyonu iken, oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz faz 1 reaksiyonlarıdır. Pestisitler faz 1 aşamasında karaciğer sitokrom P450 monooksijenaz enzim sistemi ile kısa yarı ömürlü polar bileşiklere dönüşür, daha sonra faz 2 reaksiyonları ile glukronik asit ya da glutatyon ile konjuge olarak suda çözünürlükleri

arttırılır. Biyotransformasyon sırasında bazı pestisit metabolitleri biyoaktivasyona uğrayarak DNA, protein gibi makromoleküllere kovalent bağlanıp yarı ömürlerini uzatabilirler. Pestisitlerin, nörolojik olarak önemli esterazlara ve hücresel makromoleküllere bağlanması onkolojik ve nörotoksik problemlere neden olur. Pestisit metabolizmasında 3 önemli enzim sistemi görev yapmaktadır. Bunlar; Sitokrom p450 redükraz, Glutasyon S-Transferaz (GSH), UDP-Glukroniltransferaz (Kitchin, 1984; Kurutaş ve Kılınç, 2003).



Şekil 1.3. Metabolizmada İki komşu hepatosit ve safra kanaliküllerini gösteren şematik diyagram (Verbeeck, 2008).

1.7.4. Pestisit Kontaminasyonu ve Doğal Çevre Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Nüfus artışı ve iklim değişikliğinin etkisiyle pestisit kullanımında belirgin bir artış gözlemlenmekte olup, bu durumun gelecekte küresel pestisit üretiminin daha da artmasına yol açacağı öngörülmektedir (Hailu, 2016; Miraglia vd., 2009; Tirado vd., 2010). Her ne kadar pestisitler, tarımsal verimliliğin artırılması ve ekonomik açıdan ulaşılabilir, kaliteli gıda üretimi açısından önemli katkılar sağlasa da, artan kullanım düzeyleri çevresel ve insan sağlığına yönelik çeşitli olumsuz sonuçları beraberinde getirmektedir (Miraglia vd., 2009). Pestisitler, içeriklerindeki kimyasal bileşikler aracılığıyla zararlıları ortadan kaldırmak ve yabancı ot kontrolünü sağlamak amacıyla uygulanmakta olup; bu özellikleri nedeniyle yalnızca hedef organizmalar üzerinde değil, aynı zamanda kuşlar, balıklar, yararlı böcekler ve hedef dışı bitkiler gibi diğer canlı türleri üzerinde de toksik etkilere neden olabilir (Aktar vd., 2009; Elgueta vd., 2017; Mingo vd., 2017). Ayrıca, pestisitler hava (Baker vd., 1996; Kawahara vd., 2005; Škrbić vd., 2007; Tuncel vd., 2008), su, toprak ve tarım ürünleri (Gouin vd., 2008; Kim vd., 2017) gibi farklı çevresel ortamlarda kalıntı bırakarak ekosistem kontaminasyonuna yol açmaktadır. Bu kalıntılar, çevresel yollarla insanlara ulaşarak sağlık açısından risk oluşturabilir. Pestisitlerin çevreye yayılımı; rüzgar yoluyla atmosferik taşınım,

yüzey akışı veya sızıntı ile su sistemlerine geçiş gibi çeşitli yollarla gerçekleşmekte ve bu süreçte bitkiler, hayvanlar ve insanlar da maruziyete açık hale gelmektedir (Singh, 2012; Fang vd., 2017).

1.7.4.1. Su Üzerindeki Etkisi

Birçok kimyasal madde, özellikle bazı pestisitler, hem yüzey hem de yeraltı su kaynaklarında saptanmıştır (Singh, 2012; Fang vd., 2017). Pestisitlerin bu su sistemlerine ulaşması; sucul zararlılar ve yabancı otların doğrudan kimyasal kontrolü, tarımsal alanlardan yüzey akışı ve sızma, tarıma bağlı endüstriyel faaliyetlerin atıkları, pestisitlerin hazırlanması ve uygulanmasında kullanılan ekipmanların temizlenmesinden kaynaklanan atık sular, ayrıca atmosferik birikim ve hava-su arası geçiş gibi çoklu yollarla gerçekleşebilmektedir (Strassemeyer vd., 2017; Damalas ve Eleftherohorinos, 2011; Ansara-Ross vd., 2012; Wang vd., 2017). Yüzey suları, hidrolojik döngü aracılığıyla yeraltı suları ve atmosferik sistemlerle sürekli etkileşim hâlinindedir. Bu nedenle, yüzey suyunda bulunan pestisitler, toprak aracılığıyla yeraltı suyuna geçebilir; aynı zamanda buharlaşma ve terleme gibi süreçlerle atmosfere de taşınabilir (Adams vd., 2016). Bu kimyasalların sudaki hareketliliği, su kaynaklarının pestisitlerle kirlenmesine yol açmaktadır (Singh, 2012; Mazlan vd., 2017). Pestisitlerin neden olduğu bu kirlenme, hem tatlı su hem de kıyı ekosistemleri açısından küresel ölçekte ciddi bir çevresel sorun oluşturmaktadır (Aktar vd., 2009; Wang vd., 2017; Kurwadkar vd., 2017). Özellikle kirlenmiş yeraltı sularının arıtılması, yüksek maliyetler ve ileri teknoloji gereksinimleri nedeniyle önemli zorluklar barındırmaktadır (Aktar vd., 2009; Lai vd., 2017). Dünya genelinde hem yüzey hem de yeraltı sularında pestisit kalıntılarının varlığına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tudi vd., 2021). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri Jeolojik Araştırma Kurumu'nun (USGS) verilerine göre, ABD'deki akarsulardan toplanan su ve balık örneklerinin %90'ından fazlasında pestisit kalıntılarına rastlanmıştır (Rose vd., 2018). Çin'de Bohai Denizi ve Yong-ding Nehri gibi bölgelerde yapılan çalışmalarda da pestisit kontaminasyonunun tespit edildiği, bu kirlilik düzeylerinin mevsimsel farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Bu tür kirleticiler, sadece içme suyu kalitesini doğrudan etkilemekle kalmayıp, toprak ve besin zinciri yoluyla da ekosistem ve insan sağlığı üzerinde dolaylı etkiler yaratabilmektedir (Donald vd., 1999).

1.7.4.2. Toprak Üzerindeki Etkisi

Toprağın pestisitleri filtreleme, parçalama ve detoksifiye etme yeteneği, toprak özellikleri ve kalitesiyle doğrudan ilişkilidir (Shakeri ve Mehrabi, 2015). Pestisitlerin parçalanma süreçleri yalnızca sucul ekosistemlerde değil, aynı zamanda karasal ortamlarda da devam ederek uzun süre kalıcı kalıntıların oluşmasına ve bunun çevre açısından riskler yaratmasına neden olmaktadır (Barron vd., 2017). Pestisit kaynaklı toprak kirliliği, karasal alanlarda gıda güvenliği ve tarımsal sürdürülebilirlik üzerinde önemli olumsuz etkiler ortaya çıkarır. Ayrıca, topraklar pestisitleri güçlü bir şekilde adsorbe ederek büyük bir tutma kapasitesi göstermektedir ve eski organik kirleticileri ikincil kaynak olarak atmosfere, yeraltı sularına ve canlılara yeniden salılabilmektedir. Bu durum, toprağı çevredeki pestisitlerin ana rezervuarı haline getirirken, kirlenmenin bölgesel ve küresel dağılımı ile pestisitlerin kaderinde kritik bir rol oynamaktadır (Al-Wabel vd., 2016). Pestisitlerin topraktaki kalıcılığı, onların suda çözünürlükleri, toprak sorpsiyon katsayıları (Koc), oktanol-su bölünme katsayıları (Kow) ve topraktaki yarılanma ömürleri (DT50) gibi kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlıdır (Zhang vd., 2013). Yüksek Kow değerine sahip pestisitler, genellikle yüksek Koc değerleri gösterir ve bu da onları topraktaki organik maddeye kuvvetle bağlanmasını sağlar. Bu nedenle, hidrofobik özellikte olup kalıcı ve biyolojik olarak birikici sınıfına giren pestisitlerin toprakta birikme ve uzun süre kalıcılık gösterir (Aktar vd., 2009; Wu vd., 2017). Örneğin, organoklorin grubu pestisitler olan DDT, endosulfan, endrin, heptaklor ve lindan gibi bileşikler, yüksek kalıcılıkları nedeniyle birçok ülkede kullanım dışı bırakılmıştır (Yadav vd., 2015). Buna karşın, karbamatlar, bazı fungusitler ve organofosforlu insektisitler gibi diğer pestisit türleri toprakta kalıcı değildirler. Bunlar yüzey akışı sırasında çeşitli süreçlere maruz kalır ve farklı çevresel ortamlara taşınabilirler. Bu durum, pestisit kirlenmesine uğramış toprakların, su kaynaklarının ve besin zincirinin korunması açısından önemli bir risk teşkil etmektedir (Tudi vd., 2021).

1.7.4.3. Hava Üzerindeki Etkisi

Havada bulunan pestisit kirliliği, ekosistemlerin bitki ve hayvan bileşenleri ile insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratabilen önemli bir çevresel sorundur (Liu ve ark., 2015). Tarımsal faaliyetlerde kullanılan pestisitler, uygulama sonrası hava ortamına taşınmaktadır. Hava içindeki pestisit kalıntıları genellikle doğrudan püskürtme işlemi veya toprak ve bitkilerden buharlaşma yoluyla ortaya çıkmaktadır (Langenbach vd., 2017; Lee vd., 2002). Pestisit püskürtme, su damlacıkları şeklinde uygulanmakta ve rüzgar gibi atmosferik

hareketlerle geniş alanlara taşınabilmektedir (Đurišić-Mladenović vd., 2010). Günümüzde modern tarımda yaygın olarak yüzey altı, yüzey ve havadan püskürtme yöntemleri kullanılmasına karşın, birçok gelişmekte olan ülkede elle ilaçlama hâlâ yaygın bir uygulama biçimidir (de Jong vd., 2008). Ancak, bu püskürtme yöntemlerinin tümü etkinlik açısından sınırlı kalmakta, çevresel hava kirliliğine neden olarak halkın pestisitlere maruz kalma riskini artırmaktadır. Buharlaştan pestisit kalıntıları atmosferde dağılır ve uzun mesafeler boyunca taşınarak hava ve kara ortamları arasında sürekli bir çevresel döngü oluşturmaktadır (Era vd., 2020; Benka-Coker vd., 2020; Doan vd., 2021).

1.7.4.4. Gıda Güvenliği Üzerine Etkisi

Gıda kontaminasyonu yalnızca hedef dışı bitkilere uygulanan pestisit püskürtmesinin bir sonucu olmayıp, aynı zamanda pestisitlerin çevredeki hareketlerinden de kaynaklanmaktadır. Bu hareketler arasında işlenen alanlardan havaya, toprağa ve hedef olmayan bitkilere gerçekleşen buharlaşma bulunmaktadır. Toprak ve sudan mahsullere, sebzelere ve meyvelere bu kalıntılar bulaşır (Carvalho vd., 2017; Zhang vd., 2017; Damalas ve Eleftherohorinos, 2011). Pestisitlerin bu çevresel davranışları, gıda kaynaklı kontaminasyonun yanı sıra bitkilerde zarara da yol açmaktadır. Örneğin, clopyralid herbisitine maruziyet, patates bitkilerinin veriminde düşüşe neden olabilir (Colquhoun vd., 2017). Uygulanan klopuralidin yalnızca %1'lik buharlaşma oranı bile hedef dışı bitkilere zarar vermek için yeterlidir (Aktar vd., 2009). Ayrıca, Aktar ve arkadaşlarının (2009) çalışmaları, pestisitlerin toprak mikroorganizmaları ve yararlı böcekler üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle bitkilerin dolaylı olarak pestisit uygulamalarından zarar gördüğünü ortaya koymaktadır. Bazı bölgelerde, sebze ve meyvelerdeki pestisit kalıntıları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen maksimum kalıntı limitlerini aşmaktadır (Aktar vd., 2009; Lozowicka vd., 2015; Hoai vd., 2011; Fosu vd., 2017). Örneğin, Wanwimolruk ve meslektaşları (2016), Gana'daki meyve ve sebzelerdeki pestisit kontaminasyonunu ve bunun insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini incelemiş; incelenen örneklerin büyük çoğunluğunun maksimum kalıntı limitlerini (MRL) aştığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Lozowicka ve çalışma arkadaşları (2015) Kazakistan'ın Almatı bölgesinde yaptıkları araştırmada, sebzelerin %59'unun 29 farklı pestisit kalıntısı içerdiğini, bunların 10'unun Kazakistan'da kayıtlı olmadığını ve %28'inin ise belirlenen MRL değerlerinin üzerinde olduğunu raporlamıştır (Wanwimolruk vd., 2016).

1.7.4.5. Hedef Dışı Organizmalar Üzerindeki Etki

Pestisitlerin hedeflenen zararlı böcekler dışında, uygulandıkları bitkiler üzerinde bulunan hedef dışı organizmalar üzerinde de olumsuz etkileri vardır (Wanwimolruk vd., 2016). Bu durum, yaban hayatı, kuşlar, sucul ekosistemler, bal arıları ve diğer faydalı böceklerin yanı sıra zararlı böceklerin doğal düşmanlarını da etkilemektedir. Pestisitlerin, hedef dışı organizmalar için iki temel zarar mekanizması bulunmaktadır: birincisi, doğrudan temas yoluyla toksik etkiler oluşturmaları; ikincisi ise, geride bıraktıkları kalıntılar aracılığıyla zamanla hedef dışı organizmaların sağlık ve davranışlarında olumsuz sonuçlara yol açmasıdır. (Aktar vd., 2009; Tudi vd., 2021).

1.7.5. Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri

Her yıl dünya genelinde yaklaşık 385 milyon istem dışı akut pestisit zehirlenme vakası meydana gelmekte olup, bu vakaların yaklaşık 11.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Tarımda aktif olarak çalışan yaklaşık 860 milyon kişilik küresel çiftçi nüfusu göz önünde bulundurulduğunda, her yıl çiftçilerin %44'ünün pestisit zehirlenmesine maruz kaldığı tahmin edilmektedir (Boedeker vd., 2020). Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde yılda yaklaşık 20.000 bireyde kontamine gıdalar yoluyla pestisitlere bağlı ölüm görülmektedir (Bhardwaj vd., 2013). 2022 yılı itibarıyla küresel pestisit kullanımı 3,70 milyon tona ulaşmıştır. Pestisitlerin nöroendokrin sistem üzerindeki farklı hücresel mekanizmaları etkileyebilen moleküler düzenleyiciler olarak işlev gördüğüne dair kanıtlar giderek artmaktadır (Franco vd., 2010). Pestisitlerin toksisitesini belirleyen en önemli faktörler uygulanan doz ve maruz kalma süresidir; bu iki parametre, toksik etkinin akut mu yoksa kronik mi olacağını belirler (Toxicity of Pesticides, 2022). Akut toksisite, kısa süreli maruziyet sonrası organizmalarda ortaya çıkan zararı ifade ederken; yüksek akut toksisiteye sahip pestisitler çok düşük miktarlarda bile ölümcül olabilir. Buna karşılık kronik toksisite uzun süreli ve tekrarlayan düşük doz maruziyetlerle ilişkilidir ve doğumsal anomaliler, tümör oluşumu, genetik hasarlar, nörolojik ve endokrin bozukluklar gibi uzun vadeli sağlık sorunlarına neden olabilirler (Toxicity of Pesticides, 2022). DSÖ, pestisitlerin akut toksisitesine dayalı olarak sınıflandırma yapmakta ve ölümcül doz (LD₅₀) değerlerine göre pestisitleri dört temel kategoriye ayırmaktadır. Örneğin, dermal (kutanöz) maruziyette LD₅₀ değeri 50 mg/kg'dan düşük olan pestisitler "aşırı toksik", 50–200 mg/kg arasında olanlar "çok toksik", 200–2.000 mg/kg arasında olanlar "orta toksik" ve 2.000 mg/kg üzerindeki "hafif toksik" olarak sınıflandırılır. Oral maruziyet için bu eşikler 5, 50 ve 2.000 mg/kg olarak tanımlanmıştır (WHO, 2019). Tarihsel olarak, DDT ve

diğer organoklorin pestisitler düşük akut toksisiteye sahip olarak değerlendirilmiştir; ancak bu bileşiklerin uzun yarı ömürleri ve yağ dokusunda birikme eğilimleri, doğada ve organizmalarda kalıcı etkiler yaratmıştır. Bunun sonucunda, organofosfatlar ve karbamatlar gibi daha az kalıcı fakat daha akut toksik bileşiklerin geliştirilmesine yönelinmiştir (Garud vd., 2024). DSÖ, pestisitleri akut toksisitelerine göre sınıf Ia'dan (aşırı tehlikeli) sınıf III'e (az tehlikeli) kadar kategorize etmekte ve ayrıca "akut tehlike oluşturması olası olmayan aktif bileşenler" sınıfı da tanımlamaktadır (WHO, 2019). Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınıf I pestisitlerin yasak ya da kısıtlı olmasına rağmen hâlen yaygın biçimde kullanılmakta olduğu bildirilmektedir. DSÖ'nün 1985 yılında yaptığı bir değerlendirmeye göre, pestisit zehirlenmeleri yılda yaklaşık 3 milyon kişiyi etkilemektedir ve bunların 220.000'i ölümle sonuçlanmaktadır (Eddleston vd., 2002). Pestisitlerin insanlar ve ekosistem üzerindeki etkileri çok boyutludur. Uygun koruyucu ekipman ve eğitim eksikliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde pestisit maruziyetinin başlıca nedenidir. Pestisitler havadan uygulandığında hedef dışı alanlara taşınabilir; yağışlar bu bileşikleri toprağa taşıyarak yeraltı su kaynaklarını kontamine edebilir (de O. Gomes vd., 2020). İnsan vücuduna pestisitler genellikle oral (yutma), inhalasyon (solunma) veya dermal (cilt yoluyla) yollarla girebilir ve çok çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu etkiler arasında nörolojik ve psikolojik disfonksiyonlar, bağışıklık sistemi bozuklukları, hormonal dengesizlikler ve genotoksikite yer almaktadır (Kumar ve Kumar, 2019). Uzun süreli pestisit maruziyeti, özellikle çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde pestisit maruziyetinin akciğer, pankreas, kolon, rektum, mesane, prostat ve beyin tümörleri ile lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerle anlamlı şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Weichenthal vd., 2010). Özellikle organofosforlu pestisitlerin, oksidatif stres üzerinden çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ve bu kimyasalların reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak hücre hasara neden olduğu gösterilmiştir (Lee vd., 2017). Pestisitlerin endokrin sistem üzerindeki etkileri nedeniyle bu maddeler sıklıkla EBK sınıfında değerlendirilir. EBK'ler, hormonal dengeyi bozar ve üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir (Sikka ve Wang, 2008). Kadınlarda EBK maruziyeti, doğurganlık azalması, düşük, erken doğum ve doğum kusurları gibi çeşitli üreme sağlığı sorunlarına yol açabilirken; erkeklerde ise testis fonksiyon bozukluğu, sperm kalitesinde azalma, hormonal dengesizlikler ve bazı kanser türleriyle ilişkilidir (Bretveld vd., 2006). Zhang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, glifosat, tiyakloprid ve imidakloprid gibi pestisitlerin hormonal aktivite üzerindeki etkileri detaylı şekilde incelenmiştir. Çalışma özellikle östrojen biyosentezi ve sinyal iletimine odaklanmıştır. Östrojen sentezinde kilit rol oynayan aromataz enzimi, glifosat tarafından konsantrasyona bağlı olarak çeşitli mekanizmalar aracılığıyla inhibe edilmektedir. Buna

karşın, imidakloprid ve tiyakloprid'in aromataz aktivitesi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; ancak bu bileşikler, yüksek konsantrasyonlarda östrojen reseptörlerini aktive ederek endokrin bozucu kimyasal özellikler göstermekte ve östrojeni taklit etmektedir (Zhang vd., 2020). Glifosat maruziyetindeki artış ile otizm spektrum bozukluğu insidansındaki yükseliş arasında güçlü bir korelasyon bildirilmiştir. Bu durumun altında, glifosatın bağırsak mikrobiyotasını bozarak yararlı bakterileri azaltması ve Clostridia türü patojenik bakterilerin çoğalmasını teşvik etmesi yatmaktadır. Clostridia türlerinin dopamin β -hidroksilaz (DBH) inhibitörleri üretmesi sonucu, otizmlili bireylerde sık gözlenen yüksek dopamin ve düşük norepinefrin düzeyleri ortaya çıkabilmektedir (Shaw, 2021). Son yıllarda doğurganlık oranlarında gözlenen azalma, kısmen pestisit maruziyetiyle ilişkili üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Pestisitlere maruz kalan kadınlarda, spontan düşük, infertilite ve doğum kusurları gibi üreme sisteminde defekt riski artmaktadır. Özellikle organofosfatlar, piretroidler, triazinler ve organoklorlu pestisitler gibi kalıcı organik kirleticiler, kadın üreme sistemi üzerine toksik etkiler göstermektedir (Jain vd., 2023). DDT ve bazı pestisitler, doğal hormonların yapısını taklit ederek ya da hormonal reseptörlere bağlanarak hormon taşınması ve detoksifikasyon süreçlerine müdahale edebilmektedir. Bu tür etkileşimler, endokrin sistemin homeostatik işleyişini bozmakta ve çeşitli patofizyolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Literatürde, bu pestisitlerin testis ve prostat kanserleri, genital gelişim bozuklukları (örn. inmemiş testis, hipospadias), hipofiz ve tiroid fonksiyonlarında düzensizlik gibi sağlık sonuçlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sikka ve Wang, 2008). Ayrıca, TCDD, DDE, vinclozolin, linuron ve procymidone gibi diğer EBK'ların fetal ve erişkin erkeklerde Leydig hücre fonksiyonlarını bozarak doğurganlık sorunlarına ve gelişimsel anormalliklere yol açabileceği gösterilmiştir (Svechnikov vd., 2010). Karbamat grubu pestisitler, asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe ederek sinaptik aralıklarda asetilkolin birikimine neden olur. Bu birikim; aşırı terleme, hipersalivasyon, bulanık görme gibi kolinerjik semptomlara ve ciddi vakalarda felç ile solunum yetmezliğine kadar ilerleyen nörolojik tablolara yol açabilmektedir. Ek olarak, karbamatların hormon regülasyonunu bozarak testiküler fonksiyonları olumsuz etkilediği ve sperm üretimini azaltarak erkek fertilitasını tehdit ettiği bildirilmektedir (Moreira vd., 2022). Pestisit kullanımına bağlı sağlık risklerini en aza indirmek için önleyici tedbirlerin alınması kritik öneme sahiptir. Bu önlemler arasında kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, doğrudan cilt teması ve inhalasyondan kaçınma, kapalı ortamlarda yeterli havalandırmanın sağlanması ve mümkünse entegre zararlı yönetimi gibi alternatif haşere kontrol yöntemlerinin tercih edilmesi yer almaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, pestisitlerin toksik etkileri halk sağlığı açısından ciddi riskler

barındırmakta olup, bu maruziyetlerin azaltılmasına yönelik farkındalık ve düzenlemeler önem arz etmektedir (Garud et al., 2024).

1.7.6. Pestisit Tespiti ve Analizi

Pestisit kalıntılarının analizi, çok sayıda aktif maddenin birbirinden oldukça farklı fiziko-kimyasal özellikler göstermesi ve bu maddelerin çeşitli biyolojik ve çevresel matrislerde birlikte bulunması nedeniyle önemli analitik zorluklar içermektedir. Bu durum, aynı anda çok bileşenli ve matris etkisine açık örneklerde doğru sonuçlar elde edilebilmesi için; yüksek özgüllüğe, hassasiyete ve tekrarlanabilirliğe sahip, aynı zamanda hızlı, güvenilir ve maliyet etkin analiz yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Çetinkaya Açar, 2015). Pestisitlerin analitik olarak belirlenmesine yönelik yöntemler, 1940'lı yıllarda pestisit kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte gelişim göstermeye başlamış; bu süreçte renk reaksiyonlarına dayalı kolorimetrik tekniklerden günümüzde yaygın olarak kullanılan ileri düzey kütle spektrometrisi (mass spectrometry, MS) tabanlı sistemlere kadar çok çeşitli analiz yöntemleri ve cihazlar kullanıma girmiştir (Yılmaz, 2016).

1.7.6.1. Pestisit Analiz Yöntemleri

Pestisit kalıntılarının analizi, analitik sürecin bütünlüğünü sağlayacak şekilde üç temel aşamada gerçekleştirilir: bunlar, hedef bileşiklerin matristen etkin şekilde ayrılmasını amaçlayan örnek hazırlama (ekstraksiyon ve temizleme), kantitatif ve kalitatif belirleme için kullanılan enstrümantal analiz yöntemleri ve elde edilen sonuçların doğruluk, hassasiyet ve mevzuat limitleri açısından değerlendirilmesidir (Yavuz ve Aksoy, 2016).

1.7.6.1.1. İmmünolojik Yöntemler

Pestisit analiz yöntemleri arasında immünolojik teknikler, uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç verme avantajları nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemlerin, düşük maliyetli olmaları, küçük örnek hacimleriyle çalışabilme imkânı sunmaları, çok sayıda analitin aynı anda belirlenmesine olanak sağlamaları, basitleştirilmiş örnek hazırlama süreçleri, saha koşullarında uygulanabilirlikleri ve kolayca otomasyona entegre edilebilmeleri gibi birçok üstün yönü bulunmaktadır. Pestisit kalıntılarının belirlenmesinde kullanılan başlıca immünolojik yöntemler; immünolojik testler, immünosensörler (biyosensörler), immünokromatografi ve immün-işaretleme teknikleri şeklinde sınıflandırılabilir (Hock vd.,

1995). Bu yöntemler arasında özellikle ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), pestisitler ve diğer ksenobiyotiklerin tespiti açısından en yaygın kullanılan testtir. ELISA'ya ek olarak RIA (Radioimmunoassay), FIA (Flow Injection Analysis) ve EIA (Enzyme Immunoassay) gibi immünolojik yaklaşımlar da pestisit analizlerinde etkin biçimde kullanılmaktadır (Sherry, 1997). Bununla birlikte, immünokimyasal yöntemlerin bazı sınırlılıkları, bu tekniklerin yaygın olarak kabul görmesini kısıtlamaktadır. Bu kısıtlayıcı faktörler arasında; yüksek tespit limitleri, matriks bileşenlerinin interferansı (matriks etkisi), yalancı pozitif sonuçlara neden olabilme riski, elde edilen sonuçların genellikle doğrulama gerektirmesi, küçük molekülü pestisitlerin saptanmasında sınırlı etkinlik ve özel hapten ve antikor geliştirme süreçlerinin teknik olarak karmaşık ve maliyetli olması sayılabilir. Bu dezavantajlar, immünolojik yöntemlerin, özellikle doğruluk ve seçiciliğin kritik olduğu pestisit analizlerinde, günümüzde yaygın olarak tercih edilen kromatografik yöntemlerle (örneğin GC-MS/MS, LC-MS/MS) kıyaslandığında sınırlı düzeyde kullanılmasına neden olmaktadır (Hock vd., 1995).

1.7.6.1.2. Kromatografik Yöntemler

Pestisit analizlerinde uzun yıllardır yaygın olarak tercih edilen temel teknik kromatografidir. Kromatografi, kompleks karışımlardaki bileşenlerin, hareketli ve sabit fazlar arasındaki dağılım ve etkileşimlerine dayanarak ayrılmasını sağlayan analitik bir yöntemdir. Analitler, hareketli faz aracılığıyla sabit faz ile etkileşime girer ve sabit faz üzerinde farklı oranlarda tutulmaları sonucunda, her bileşiğe özgü bir alıkonma süresi ortaya çıkar. Bu sayede kromatografik teknikler, çok çeşitli maddelerin yüksek hassasiyet ve seçicilikle analiz edilmesine olanak tanımaktadır (Alder vd., 2006; Andreu ve Picó, 2004).

Günümüzde pestisitlerin çoklu kalıntı analizlerinde en sık tercih edilen dedektör sistemlerinden biri kütle spektrometrisidir (Mass Spectrometry, MS). Özellikle gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GC-MS), analitlerin uygun iyonizasyon teknikleri kullanılarak iyonlara ve karakteristik fragmentlere ayrılması esasına dayanır. Oluşturulan kütle spektrumları, bilinen referans standartlarla ya da dijital kütüphane verileriyle karşılaştırılarak bileşiklerin kalitatif ve kantitatif analizi gerçekleştirilir. GC-MS sistemi, uçuculuğu yüksek ve apolar özellik gösteren pestisitlerin saptanmasında yüksek duyarlılık, seçicilik ve tekrarlanabilirlik sunması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. (Villaverde vd., 2016; Malik ve Faubel, 1999) Bununla birlikte, özellikle bazı herbisitler ve karbamat grubu bileşikler gibi polar karakterli pestisitlerin analizi için GC tabanlı teknikler yetersiz kalabilmektedir. Bu

gibi maddelerin etkin tespiti için yüksek polariteye sahip bileşiklerle daha uyumlu çalışan sıvı kromatografi sistemleri, özellikle sıvı sıralı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS), ön plana çıkmaktadır. LC-MS/MS sistemleri, polar pestisitlerin düşük düzeylerde güvenilir biçimde tayinine olanak sağlaması nedeniyle modern kalıntı analiz protokollerinde önemli bir yer tutmaktadır (Alder vd., 2006)

LC-MS/MS sistemleri kromatogramda girişimin az olması ve yüksek spesifiteye sahip olması sebebiyle güçlü bir ayırma, identifikasyon ve miktar tayini yapılabilmesi gibi önemli özellikleri ile dikkat çekmektedir. LC-MS/MS yönteminin diğer bir üstünlüğü de aynı sınıftaki pestisitlerin tanımlanması ve doğrulanmasına olanak vermesidir. Bu özelliği sayesinde LC-MS/MS polar pestisitlerin çoklu analizlerinde hassas sonuçlar verir. Bu nedenle en fazla tercih edilen analitik yöntemdir. En önemli dezavantajları pahalı sistemler olmalarıdır (Hogendoorn ve van Zoonen, 2000). Son yıllarda analitik teknolojilerde yaşanan gelişmeler sonucunda pestisit kalıntı analizlerinde yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (High-Resolution Mass Spectrometry, HRMS) teknikleri kullanılmaktadır. Bu kapsamda sıvı kromatografi-zaman uçuşu (LC-TOF), sıvı kromatografi-orbitrap (LC-Orbitrap) ve gaz kromatografi-zaman uçuşu (GC-TOF) sistemleri daha geniş spektrumda analiz imkânı sağlarken daha hassas sonuçlar elde edilmesine de olanak tanır. Yine benzer şekilde daha kısa analiz süresi ve daha yüksek ayırım gücü imkânı sağlayan Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (UHPLC) sistemleri de çok daha etkin pestisit analizi yapılmasına olanak sağlamaktadır (Nortes-Méndez vd., 2016; Yavuz ve Aksoy, 2016).

1.7.7. Çocuklarda Pestisit Analizinin Önemi

Pestisitler, çevresel ortamda, gıda ürünlerinde, sularda, konutlarda, eğitim kurumlarında, iş yerlerinde, çimenlik alanlarda ve bahçelerde mevcuttur. Pestisitlerin, hem ekonomik hem çevresel hem de halk sağlığı açısından önemli etkileri bulunmaktadır. İnsan beslenmesinin iyileştirilmesine, pestisit kullanımı sayesinde gıda ürünlerinin daha uzun süre saklanabilir olmasını, daha düşük maliyetlerle temin edilmesini ve daha fazla erişilebilirliğini sağlaması yoluyla katkıda bulunmaktadır. Buna ilaveten, insan işgücü gereksinimlerini ve buna bağlı yaralanma risklerini azaltmaya da yardımcı olur. Pestisitler, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde milyonlarca çocuğu ve yetişkini etkileyen ve her yıl binlerce kişiyi öldüren yiyecek kaynaklı ve vektörle taşınan hastalıkların önlenmesinde etkili olur (Centers for Disease Control and Prevention, 2002; Gubler, 1998). Pestisitler, toksik özellikleri ve yaygın olarak salınımları nedeniyle çevreye ve insan sağlığına olumsuz etkiler yapmaktadır.

Pestisitlerin toksik etkileri belirli zararlı türlerini hedef alsa da insanlarda ve diğer hedeflenmemiş türlerde olumsuz sağlık etki potansiyeli tam olarak tanımlanmamıştır (Weiss vd., 2004).

Organik kirleticilere sürekli maruz kalma, insan sağlığı üzerinde geniş bir zararlı etki yelpazesi yaratmaktadır. Özellikle çocuklar, olgunlaşmamış bağışıklık sistemleri, yüksek metabolizma hızları, onları kronik bir maruziyeğin etkilerine yetişkinlere göre daha duyarlı hale getirebilecek özel aktiviteleri ve davranışları nedeniyle insan popülasyonunun en savunmasız kısımlarından birini temsil etmektedir. Çocuklara odaklanan epidemiyolojik çalışmalar, kirletici maddelere maruz kalma ve solunum hastalıkları, nörotoksisite, davranış bozuklukları, bağışıklık sağlığı ile beyin tümörü ve lösemisinin de dahil olduğu çeşitli çocukluk kanseri türleri arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (Gonzalez vd., 2020).

Pestisitlerin çoğu nörotoksik maddeler olduğundan ve beyinlerinin hızlı büyümesi ve gelişmesi nedeniyle fetüs ve yeni doğan bebeklerin pestisit maruziyeti büyük bir endişe kaynağıdır. Vücut ağırlığı başına düşen pestisit miktarı fazla ve pestisitleri detoksifiye eden enzim seviyeleri daha düşük aktivite gösterdiğinden dolayı, beyinleri bu toksik maddelere karşı oldukça savunmasızdır (Ostrea Jr vd., 2012).

Pestisitler yaygın bir şekilde kullanıldığından, genellikle insanlar pestisitleri konutlarında veya yakınında depolarlar. Özellikle küçük çocuklar arasında, kasıtsız pestisit maruziyeti akut zehirlenmenin yaygın sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilen pestisit zehirlenmelerinin %57'si, 6 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, beş yaşından küçük çocuğu olan tüm hanelerin neredeyse yarısının yıllarca pestisiti çocuğun ulaşabileceği bir yerde ve kilitsiz bir dolapta sakladığı tespit edilmiştir (Weiss vd., 2004)

Çocuklar, benzersiz davranışları ve etkinlikleri nedeniyle, aynı ortamı paylaşan yetişkinlere kıyasla, havada, suda ve toprakta bulunan böcek ilaçları gibi kirleticilere daha fazla maruz kalma riski taşımaktadır. Çocukların açık havada yaptığı oyun aktiviteleri nedeniyle çim, toprak ya da yer yüzeyindeki nesnelerle el teması sıklıkla gözlenmektedir. Çocuklar yemeklerini genellikle elleriyle yerler ve el yıkama alışkanlıkları yetişkinlere kıyasla daha düşüktür. Pestisit kalıntılarının biriktiği yerler, çocukların solunum bölgelerine daha yakındır; bu da havadan daha ağır zehirli maddelerin ve alçakta bulunan partiküllerin solunum yoluyla maruziyetini artırır. Örneğin, klorpirifosun zemine daha yakın olan yerlerde daha

yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Oyuncakların ve diğer nesnelerin üzerinde pestisit kalması, parmaklarını ve diğer nesneleri sık sık ağızlarına sokan çocuklar için daha büyük önem kazanmaktadır. Çocuklar ayrıca pestisitleri, pika davranışı (örneğin, toprak yeme) gibi kontamine gıda dışı maddeler yoluyla da tüketebilirler. Gelişimsel gecikmeleri olan ve 6 yaşından küçük çocuklar bu davranış açısından yüksek risk altındadır. Bebekler, emme yoluyla anne sütünde bulunan pestisitleri veya pestisit metabolitlerini alabilirler, çünkü sütün sahip olduğu yüksek lipid içeriği, yağda çözünürlüğü yüksek maddelerin birikmesine olanak tanır. Örneğin, anne sütündeki lipofilik bir madde olan diklorodifenildikloroetilen (DDE; bir DDT metaboliti) seviyesi, kanındaki seviyesinden 6 ila 7 kat daha yüksek olabilir. Anne sütündeki pestisitler, yalnızca yakın çevredeki ve bölgesel kullanım ile sınırlı değildir. Örneğin, 1980'lerde yapılan bir çalışmada Finlandiya'daki annelerin anne sütü klordan içeriyordu, ancak Finlandiya'da klordan kullanılmıyordu. Baltık Denizi'ndeki klordan ile kirlenmiş balıkların tüketimi anne maruziyetleri ile ilişkilendirilmiştir. Anne sütünde aynı anda birden fazla pestisit bulunabilir. Güney İspanya'daki kadınlardan alınan süt örneklerinde Aldrin, lindan, endosulfan, methoxychlor, dieldrin ve DDT ve metabolitleri tespit edilmiştir. Bebekler süttten kesildikçe ve katı yiyeceklere ilerledikçe, yetişkinlere göre vücut ağırlığı birimi başına daha fazla meyve ve meyve suyu tüketirler. Örneğin, tipik 1 yaşındaki bebek, vücut ağırlığının birimi başına, bir yetişkine göre 16 kat daha fazla elma suyu içmektedir. 1993 yılında Ulusal Bilimler Akademisi, çocukların beslenmelerinin ve pestisitlere maruz kalmalarının kantitatif olarak yetişkinlerden farklı olduğunu bildirdi. Raporda, yetişkinlere göre vücut ağırlığı başına daha yüksek meyve ve sebze alımları nedeniyle tarımsal ürün kalıntılarından gelen pestisitlere daha fazla maruz kaldıklarını belirtti. Rapor, yaşamın ilk 5 yılında yaşam boyu pestisit maruziyetinin % 50'sinin gerçekleştiğini öngörmektedir. Çocuklar, beslenme alışkanlıklarında daha az çeşitlilik sergileme eğilimindedirler. Pestisit bulaşma düzeyi, farklı gıda ürünlerinde değişkenlik göstermektedir. Belirli bir gıda ürünündeki pestisit kalıntıları düşük olsa da, ögenin bir çocuğun diyetinin orantısız bir şekilde yüksek bir yüzdesini oluşturması durumunda, kümülatif maruziyet yüksek olacaktır. Bebekler ve çocuklar, fizyolojik açıdan yetişkinlerden farklı özellikler gösterirler. Bebekler ve küçük çocuklar hızlı büyüme süreçlerinden dolayı, yetişkinlere kıyasla daha yüksek enerji gereksinimlerine sahiptirler; bu da daha fazla kalori ve oksijen ihtiyacına (daha yüksek bazal metabolizma hızı) yol açar. Toksik maddelerin solunmasının yetişkinlere kıyasla çocuklar için oluşturduğu potansiyel risk daha fazladır. Bebekler, yetişkinlere kıyasla 2,7 kat daha fazla yüzey alanı / vücut kütlesine sahiptir. Bebeklerin emekleme davranışları ile birleşen bu fark, yetişkinlere göre toprakta, halılarda, zeminlerde, çimenlerde, deri üzerindeki kirletici maddelere maruziyet açısından daha büyük bir potansiyele sahiptir (Weiss vd., 2004).

Bebekler ve küçük çocuklarda, bazı toksik maddeler vücutlarına yetişkinlerden farklı şekilde dağılabilir ve metabolize edilebilir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, daha düşük vücut yağına ve daha fazla toplam vücut suyu oranına sahiptirler. Toksik maddeleri yağda depolama yetenekleri düşüktür bu da o maddenin dolaşım seviyelerinin yükselmesine yol açabilir. Hepatik enzim aktiviteleri ve renal klirens oranları, bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde önemli derecede değişiklik gösterir; bu durum, bir ksenobiyotığın daha fazla veya daha az toksisite sergilemesine yol açabilir. Örneğin, organofosfat veya karbamat insektisitlerini metabolize etme kapasitesindeki azalma faydalı olabilir, çünkü bu maddelerin metabolitleri, ana bileşiklerden daha yüksek toksisiteye sahiptir. Tersine, bir toksik maddenin metabolizması genellikle onu daha az aktif ve daha kolay atılabilen bir metabolite dönüştürüyorsa, bu durumda metabolizmanın azalması, daha güçlü bir toksik etkiyle sonuçlanacaktır. Örneğin, permetrin, 8 günlük sıçanlarda, yetişkin sıçanlara kıyasla neredeyse 5 kat daha yüksek akut toksik etkiye sahiptir, çünkü yeni doğanlarda permetrini metabolize edecek esterazlar mevcut değildir (Weiss vd., 2004).

Bebeklik döneminde, beyin hızlı bir şekilde büyür ve nöronal göç devam eder. Beynin miyelinleşmesi ise yaşamın ikinci yılına kadar tamamlanır. Bebeklerin kan-beyin bariyeri henüz tam olarak olgunlaşmamış ve geçirgen olup, bu durum bazı kimyasalların beyinde birikerek konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Kan-beyin bariyeri olgunlaşmamışken, bu hızlı hücre büyümesi zamanlarında toksik maddelere maruz kalmak, endokrin sistem açısından önem arz eder. Endokrin bozucular, hormonları taklit ederek veya hormonların etkilerini değiştirerek, kritik gelişim dönemlerinde hücre farklılaşmasını etkileyebilir. Sonuç olarak, kalıcı endokrin, büyüme ya da üreme bozuklukları ortaya çıkabilir. Ayrıca, çocukların gelecekteki yaşam süreleri daha uzundur. Bu durum, çevresel toksik maddelere erken maruz kalmanın yol açtığı hastalıkların gelişmesi için daha fazla fırsat sunar. 2003 yılında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 1999-2000 yılları arasında toplanan kan ve idrar örneklerinin laboratuvar analizlerine dayanarak, insanların çevresel kimyasallara maruz kalmasını inceleyen ulusal bir anket yayımladı. Rapor, 6 ila 59 yaş arasındaki bireylerden, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne katılan rastgele seçilmiş katılımcılardan oluşmaktadır. Çalışma, seçilen pestisitler de dahil olmak üzere 116 kimyasal için referans aralıklarını sunmuştur. İdrar dimetiltiyofosfat seviyeleri (birçok organofosfat pestisitinin ana metaboliti) 6 ila 11 yaş arası çocuklarda 20 ila 59 yaş arasındaki yetişkinlere göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, Birleşik Devletler'deki çocukların organofosfatlara maruz kalma seviyelerinin, yetişkinlere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (Weiss vd., 2004).

Hayvan çalışmalarına dayanan bulgular, çevredeki DDT ve metabolitleri DDE ile diklorodifenildikloroetan gibi pestisitlere maruz kalmanın, gelişmekte olan beyin üzerinde etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Çocuklarda akut pestisit zehirlenmeleri, yaygın olarak gözlemlenir ve ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Bu tür atakların klinik yönetimi iyi bilinmesine karşın, çocuklarda pestisitlerin subakut ve kronik olumsuz etkilerine dair kanıtlar, yüksek düzeyde maruziyet yaşanmasına rağmen sınırlıdır (Weiss vd., 2004).

Kanada'da insan üreme sistemi üzerine yapılan bir araştırma, gebelik öncesi üç ay ve gebeliğin ilk ayın pestisitlere karşı savunmasızlık açısından kritik bir dönem olduğunu tespit etmiştir. Farklı bir çalışmada, pestisit uygulayıcılarının yavrularında ürogenital anomaliler ve uzuv deformitelerinde artış gözlemlendiği öne sürülmüştür. Erken embriyonik ve fetal gelişimde endokrin bozucu aktiviteye sahip en iyi bilinen örneklerden biri, sentetik östrojen olan dietilstilbestrol (DES)dür. DES, 1950'li yıllardan 1970'li yıllara kadar, spontane prematür doğum riski taşıyan kadınlarda gebeliği devam ettirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. On yıl sonra yapılan araştırmalar, DES ile tedavi edilen annelerin kız çocuklarında vajinal açık hücreli adenokarsinom, genital sistem anormallikleri ve anormal gebelik oranlarının arttığını ortaya koymuştur. DES modeli, bir pestisit olmasa da östrojen reseptör agonistlerinin gelişmekte olan insan üreme sistemi üzerindeki etkilerine dair değerli kanıtlar sunmaktadır. Hayvan çalışmaları ve hücre kültürü çalışmaları, DDT/DDE, mireks, aldrin, dieldrin, atrazin, heksaklorosikloheksan, toksafen, alaklor, klordan, vinclozolin ve klorpirifos gibi çeşitli pestisitlerin östrojen gibi endokrin sistem bileşenleri ile etkileşime girebileceğini göstermiştir. Kritik gelişim dönemlerinde androjen ve tiroid reseptörleri değişen sosyal beceriler, azalmış zeka ve üreme güçlükleri veya başarısızlıkları gibi çeşitli derecede farklı gelişimsel etkiler yelpazesi sunar. Gebe kadınlardaki tiroid fonksiyonu, yavruların IQ seviyeleri için kritik bir belirleyici faktördür ve poliklorlu bifeniller ile dioksinler gibi kirleticilerin tiroid fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Bu tür bulgular, embriyo ve fetüslerin, olgun yetişkinlerde güvenli ve zararsız kabul edilen kimyasal maruziyet seviyelerine karşı bile özel bir hassasiyet gösterdiklerini ortaya koymaktadır (Weiss vd., 2004).

1.7.8. Pestisit Analizinde Saçın Rolü

Saç, kötüye kullanım ilaçlarının analizi için rutin adli tıp ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir biyolojik örnektir. Bazı ölüm sonrası vakalarda, ilaçlar veya farmasötiklere maruz kalmayı değerlendirmek amacıyla saç, tek biyolojik örnek olarak kullanılmaktadır. Saç analizi, ayrıca çeşitli ksenobiyotiklere, metallere, organoklorlu

pestisitlere ve çevresel kirleticilere kronik maruziyeti değerlendirmek için kullanılırken, son dönemde organofosfatlı pestisitlere (OP'ler) maruziyetin değerlendirilmesinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. (Tsatsakis vd., 2010). Gerçekte, genişletilmiş algılama pencerelerine ulaşma ve tek bir örnekten ortalama ksenobiyotik konsantrasyonu / vücuda giriş düzeyini temsil eden bilgi elde etme olasılığı, özellikle kronik maruziyet biyo-izleme bağlamında önemlidir. Bu amaçla saç, metaller, PCB'ler, PAH'lar ve organoklorinler, organofosfatlar veya piretroidler gibi pestisitler ve çeşitli çevresel kirleticiler için test edilmiştir (Salqu brea vd., 2012). Pestisit maruziyetinin uzun vadeli kaydını tahmin etmek amacıyla geleneksel örnekler dışında yapılan pestisit tespiti çalışmalarına olan ilgi, giderek artmakta ve kesintisiz bir şekilde devam etmektedir. Bu, özellikle vücut sıvılarından hızla temizlenen ve onlardan uzun vadeli pestisit tespiti zor olan OP'ler için geçerlidir. Pestisitler, kıl yapısına entegre olarak, uzun s reler boyunca bu inert matris içerisinde muhafaza edilir. Böylece sa , biyolojik matrisler arasında en geniş zaman dilimine yayılan algılama kapasitesine sahip olur. Ayrıca sa lar özel aparat ve kalifiye personel gerektirmeden kolay, invaziv olmayan bir şekilde toplanır ve stabilitesi sayesinde özel şartlar olmadan saklanıp taşınabilir. Bu nedenle, son dönemdeki araştırmalar, saçın organofosfatlara (OP) maruziyeti göstermek için değerli bir matris sunduğunu ortaya koymuştur (Margariti ve Tsatsakis, 2009). Sa   rnekleme i, sağlık personeli gerektirmemesi ve genellikle hastaların uyumunu artırması nedeniyle, popülasyon maruziyeti üzerine odaklanan epidemiyolojik çalışmalarda ek bir avantaj sunmaktadır (Salqu brea vd., 2012). Kolay, ağrısız ve invaziv olmayan bir örnekleme yöntemi olarak sa , nesli tükenmekte olan hayvan türleri ve çocuklar gibi hassas grupların izlenmesi için potansiyel bir alternatif matris sağlayabilir. Ayrıca, sa  analizi herhangi bir popülasyon grubuna uygulanabilir (anne sütü emzirme dönemindeki kadınlarla sınırlı olarak elde edilir veya ya  dokusu ameliyat sırasında elde edilebilir) (Covaci vd., 2002). Bu matris, hem ana bileşiklerin hem de onların metabolitlerinin tespit edilmesine imkan tanır. Saçta tespit edilen biyobelirteçlerin konsantrasyonu doğrudan bireyin maruz kalma seviyesi ile ilgilidir ve maruziyetteki idrar ve kan gibi kısa süreli de i ikliklerden etkilenmez (Gonzalez vd., 2020). Sa , hem kısa hem de uzun süreli maruziyetlerin değerlendirilmesi için uygun bir biyolojik gösterge olarak işlev görür (Tsatsakis vd., 2008). Sa   rnekleme i, uzun vadeli maruz kalmayı ve hatta tutarlı bir sa  büyüme oranı varsayarak belirli bir zaman aralığındaki izlemek için kullanılabilir (Ren vd., 2020). Saçta aktif süreçler (metabolizma veya atılım) olmadığından, kalıcı kirleticiler maddelerin tutulması uzun zaman aralıkları için mümkündür (Covaci vd., 2008). Pestisitler sa a üç ana mekanizma ile dahil edilebilir. Bunlar; kan yoluyla sistemik dolaşımdan (endojen), çevresel kontaminasyon yoluyla (eksojen) ve ter, vücut sıvıları yoluyla dahil edilme şeklinde (Kintz,2006). Her bir sa  folikülü, kök çevresindeki kılcal damarlar tarafından beslenir, bu da

saçın, serumdan kaynaklanan iç maruziyetlere dair bilgi sağlama kapasitesine sahip olmasını sağlar (Lu vd., 2014). Bazı organoklorlu (OC) pestisitler için, saçtaki konsantrasyonları ile dokulardaki endojen konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu doğrulanmıştır (Yusa vd., 2015). Diğer taraftan, dış maruziyet, saçın temas ettiği yağ bezlerinin salgıladığı çözünmüş gaz halindeki bileşiklerle ilişkilidir. İnsan saç örneklerinde tespit edilen organik kirleticiler, iç ve dış kaynaklardan olabilir. Farklı maruziyet kaynakları ve metabolik süreçler nedeniyle, içsel ve dışsal olarak maruz kalınan kirleticilerin profilleri birbirinden farklıdır. Saçın yıkanmasıyla, iç kaynaklardaki organik kirleticileri dış kaynaklardan ayrılabilir (Lu vd., 2014). Çevresel biyo-izlem aracı olarak insan saçı matrisinin kullanarak geliştirilmesinin en önemli gecikme sebeplerinden birisi, düşük tespit limitlerine ulaşma gerekliliğidir (Tzatzarakis vd., 2014). Günümüzde saç kolay toplanması, lipid içeriği (%2-4), stabilitesi ve tespit edilecek geniş pencere gibi avantajları nedeniyle kalıcı ve yeni ortaya çıkan organik kirleticilere maruz kalmayı değerlendirmek için giderek daha fazla ilgi çekmektedir (Covaci vd., 2002). Pestisitlere maruz kalmanın mümkün olduğu kadar doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve özellikle, sebep oldukları hastalıkları tetiklemesi en muhtemel olan kronik maruziyetin değerlendirilmesini sağlayan yöntemleri tercih etmek önemlidir. Bu bağlamda, saç analizi, yukarıda bahsettiğimiz avantajlarından dolayı özellikle uygun bir matris olarak görülmektedir (Schummer vd., 2012).

Çocukluk çağı obezitesi, hızla artan insidansı ve buna bağlı komorbiditeleri ile önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar, endüstriyel olarak üretilen endokrin bozucu kimyasalların (EBK'ler) kötü beslenme şekilleri kadar obezogenik olabileceğini ve obeziteyi önleme politikalarında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Endokrin bozucu kimyasal (EBK), “endokrin sistemin işlev(ler)ini değiştiren ve sonuç olarak bozulmamış bir organizmada veya onun yavrularında veya (alt) popülasyonlarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan dışsal bir madde veya karışım ” olarak tanımlanmıştır. Endojen hormonların fizyolojik işlevini bozan bu kimyasal maddeler pek çok sistem üzerine çeşitli etkilerle toksisite oluşturmaktadır. Pestisitler bu kimyasalların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Pestisitlerin kısa dönem etkileri çok iyi bilinmesine rağmen kronik maruziyet sonucunda oluşturabileceği uzun dönem etkiler ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Özellikle çocuklar, henüz tam gelişmemiş bağışıklık sistemleri ve metabolizma hızlarının yüksek olması nedeniyle kronik bir maruziyetin etkilerine oldukça duyarlıdırlar. Ayrıca özel aktivite ve davranışları da bu duruma destek oluşturmaktadır. Saç uzun dönem maruziyeti değerlendirmek açısından adli olaylarda ve ilaç analizlerinde kullanılan bir örnek tipidir. Kronik maruziyetin değerlendirilmesi açısından çeşitli avantajlara sahiptir. Çalışmamızda,

kırsal ve kentsel alanda yaşıyan eksojen obeziteli çocuklarda uzun dönem maruziyetin değerdendirilmesi açısından saç örneklerinde pestisit analizi yapılması, her iki grupta belirlenen pestisitler açısından fark olup olmadığının tespit edilmesi ve miktar tayini yapıldıktan sonra iki grup arasında düzey açısından fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Cihaz, Kimyasallar ve Kitler

2.1.1. Cihazlar

Tez çalışmasının analiz kısmında kullanılan cihazların listesi Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Cihazlar listesi

Cihaz adı	Markası
LC-MS/MS	AB Sciex Qtrap5500+ (ABD)
Beckman Coulter AU5800 analizörü	Beckman Coulter, Miami, FL, ABD
Beckman Coulter Unicel DXI 800 analizörü	Beckman Coulter, Miami, FL, ABD
Glikohemoglobin(HbA1c) analizörü (HPLC)	Tosoh G8 (Tokyo, Japonya)
Santrifüj	Heraeus Labofuge 200
Ultra saf Su Cihazı	Human Up 900 Scholar-UV
Azotlu Uçurucu	Termoblok-Techne DB-3
Vorteks	Biosan Multi Vortex V-32
Hassas Terazî	Mettler Toledo XS204
Etüv	Nüve EN055
Ultrasonik Su Banyosu	Bandelin Sonorex TK 100 H

2.1.2. Kitler

Tez Çalışmasında kullanılan kitlerin listesi Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Kullanılan kitlerin listesi

Kullanılan Kitler ve Kimyasal Maddeler	Markası
Glukoz	Orijinal reaktiflerle Beckman Coulter AU5800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
Total Kolesterol	Orijinal reaktiflerle Beckman Coulter AU5800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
LDL Kolesterol	Orijinal reaktiflerle Beckman Coulter AU5800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
HDL Kolesterol	Orijinal reaktiflerle Beckman Coulter AU5800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
Trigliserit	Orijinal reaktiflerle Beckman Coulter AU5800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
İnsülin	Beckman Coulter Unicel DXI 800 analizörü (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD).
HbA1c	Tosoh G8 (Tokyo, Japonya)

2.1.3. Kimyasallar

Tez Çalışmasında kullanılan kimyasalların listesi Çizelge 2.3’te gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Kullanılan kimyasalların listesi

Metanol	Supelco
Diklorometan	Riedel- deHaen
Asetonitril	Merck
Amonyum format	Sigma-Aldrich, >99.995% (Milano, Italy)
Formik asit	Sigma- Aldrich, >98% (Milano, Italy)
Trifenilfosfat (internal standart)	Sigma
Pestisit mix	Sigma

2.2. Çalışma Protokolü

2.2.1. Numunelerin Toplanması

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (KSBÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran en az altı ay ve daha uzun süredir kırsal alanda yaşayan 0-10 yaş arası herhangi bir hormonal bozukluğu bulunmayan eksojen obeziteli 110 çocuk ve en az altı ay ve daha uzun süredir kentsel alanda yaşayan 0-10 yaş arası herhangi bir hormonal bozukluğu bulunmayan eksojen obeziteli 105 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Bu tez çalışması Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (19.10.2021 tarihli ve 2021-06/08 karar numarası ile) onaylanmıştır.

2.2.1.1. Çalışma Grubu Kriterleri

2.2.1.1.1. Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri Çizelge 2.4'te gösterilmiştir. Tüm dahil olma kriterlerine sahip olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çizelge 2.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

BMI>95 percentil
10 yaştan küçük olma
Obezite nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvurmak
Endokrinolojik bir bozukluğun bulunmaması
Kırsal ve kentsel alanda en az 6 aydır yaşıyor olmak

2.2.1.1.2. Dışlama Kriterleri

Dışlama kriterleri Çizelge 2.5'te gösterilmiştir. Çizelgede yer alan dışlama kriterlerinden en az birine sahip olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çizelge 2.5. Dışlama kriterleri

BMI<95
10 yaştan büyük olma
Kalıtsal metabolik bir hastalığın bulunması
Endokrinolojik bir bozukluğun bulunması
Kırsal ya da kentsel alanda 6 aydan daha kısa süredir yaşıyor olmak.

2.2.1.2. Saç Örneklerinin Toplanması

Çocuklardan saç örnekleri endokrinoloji polikliniğinde Prof. Dr. Veysel Nijat Baş tarafından alınmıştır. Her bir çocuktan başın arka kısmından kökten itibaren 50-100 mg saç örneği toplanmış ve saç örneklerinin etiketlenmesi yapıldıktan sonra temiz bir zarfa konulmuştur. Alınan numuneler uygun koşullarda saklanmak üzere Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Saç örnekleri çalışma zamanına kadar kuru ve nemsiz bir ortamda oda ısısında saklanmıştır. Numune toplama işlemi bittikten sonra numuneler, numune transfer koşullarına uygun bir şekilde Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Adli Toksikoloji Anabilim Dalı'na gönderilerek orada ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon sonrası LC-MS/MS cihazı ile pestisit analizi gerçekleştirilmiştir.

2.3. Analiz Yöntemleri

2.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

Hastalardan obezite ayırıcı tanısı için rutinde istenilen testler açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, insülin ve HbA1c testleri KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir. Hastalardan istenilen testler açlık kan glukozu (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL) gibi biyokimyasal parametreler Beckman Coulter AU5800 analizörü ve orijinal kiti ile spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. İnsülin (mU/L) testi Beckman Coulter Unicel DXI 800 analizörü ve orijinal kiti ile immunoassay (antijen –antikor) test yöntemi ile analiz edilmiştir. Açlık glukozu ve açlık insülin değerleri kullanılarak HOMA IR (insülin direnci) hesaplanmıştır. $HOMA\ IR = (Açlık\ glukozu(mg/dL) \times açlık\ insülin\ (mU/L) değeri) / 405$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. HbA1c(%) testi Tosoh G8 cihazında iyon değiştirici kromatografi yöntemi ile analiz edilmiştir. Poliklinikte yaş (yıl), kilo (kg), boy (cm), cinsiyet gibi demografik veriler

kaydedilmiştir. VKİ boy ve kilo verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Formül VKİ = ağırlık (kg) / boy (m)²

2.3.2. Kromatografik Analizler

2.3.2.1. Numunelerin ve Standartların Hazırlanması

2.3.2.1.1. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Yöntemi İle Numunelerin hazırlanması

Saç örnekleri, analiz öncesi aşağıdaki ekstraksiyon protokolüne göre işleminden geçirilmiştir.

- 1- Her bir numune, 50 mL'lik beher içerisinde 2 mL diklorometan ile yıkanmış ve çözücü pastör pipeti kullanılarak iki kez uzaklaştırılmıştır.
- 2- 2 mL metanol ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiş ve aynı şekilde çözücü uzaklaştırılmıştır.
- 3- Numuneler 50°C sıcaklıkta 10 dakika süreyle kurutulmuştur.
- 4- Kurutulan numuneler, temiz bir makas ile küçük parçalara ayrılmış ve kapaklı cam tüplere 25 mg olacak şekilde tartılmıştır (tartım ağırlıkları kaydedilmiştir).
- 5- Her örneğe 5 µL internal standart karışımı (1 µg/mL konsantrasyonunda internal standart mix) ve 500 µL MPA: asetonitril:metanol (50:25:25, h/h/h) karışımı eklenmiştir.
- 6- Tüpler, 37°C'de bir gece boyunca inkübe edilmiş, ardından 1 saat süreyle ultrasonikasyon uygulanmıştır.
- 7- Ekstraksiyon sonrasında, tüpler 3000g'de 5 dakika süreyle santrifüjlenmiş ve elde edilen süpernatant cam tüplere aktarılmıştır.
- 8- Süpernatantlar, 50°C'de azot gazı altında buharlaştırılmıştır.
- 9- Çalışma zamanına kadar -20°C' de saklanmıştır.

MPA: Su içinde 5mM amonyum format + %0,1 formik asit

2.3.2.1.2. Standartların Hazırlanması

Kalibrasyon eğrisi elde etmek için 8 farklı kalibrasyon noktası kullanılmıştır. Sırasıyla 0,2 ng/mL, 0,4 ng/mL, 0,8, ng/mL 1,6 ng/mL, 2,4 ng/mL, 3,2 ng/mL, 4 ng/mL, 8 ng/mL değerleri kullanılmıştır. 2.3.2.1.1’de anlatılan metota göre internal standart eklerken blank (pestisit içermeyen saç örneği) belirlenen konsantrasyonlar ilave edilerek standartlar hazırlanmıştır.

2.3.2.2. Sıvı Kromatografi Sıralı Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)

LC-MS/MS analizi için optimal koşulların belirlenmesinde Lo Faro ve ark., ve Mannocci ve ark. tarafından yapılan çalışmalar esas alınarak modifikasyonlar yapılmış, mobil fazlar ve ekstraksiyon yöntemine karar verilmiştir (Lo Faro vd., 2022; Mannocchi vd., 2020)



Şekil 2.1. Analizde kullanılan LC-MS/MS cihazı

2.3.2.2.1. LC- MS/MS Parametreleri

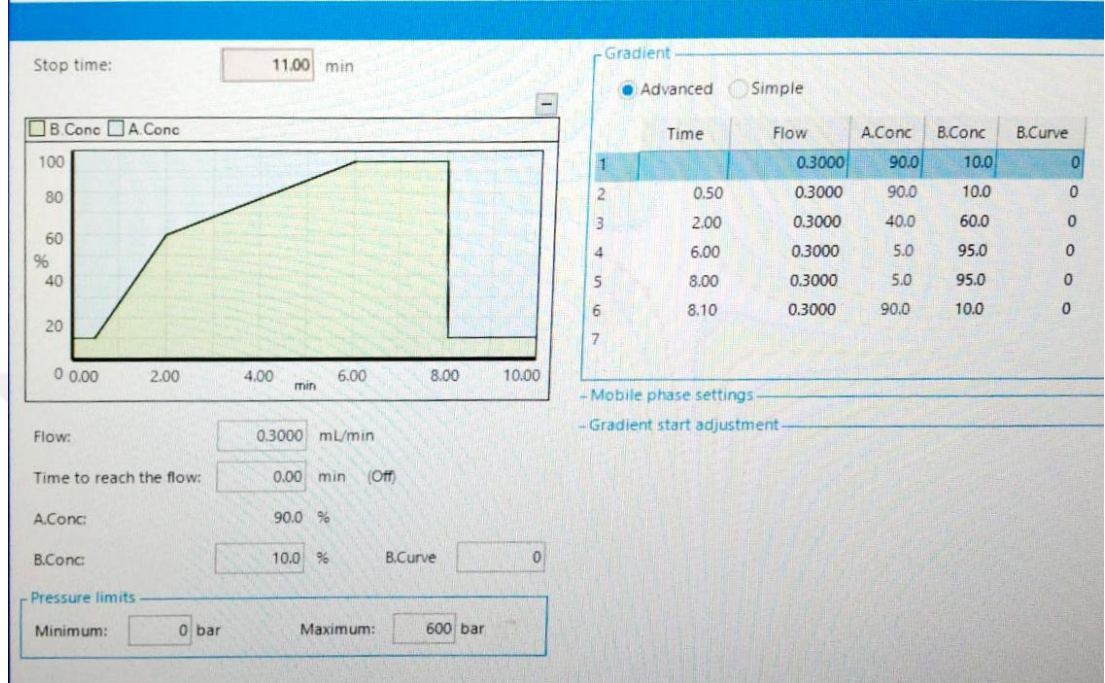
Çalışmada kullanılan LC-MS/MS parametreleri Çizelge 2.6’da verilmiştir.

Çizelge 2.6. LC-MS/MS parametreleri.

Entrance Potential (EP)	10
Curtain Gas (CUR)	30
Collision Gas (CAD)	9
Ionspray Voltage (IS)	5500 V
Temperature (TEM)	650°C
Ion Source Gas1 (GS1)	55
Ion Source Gas2 (GS2)	60
Interface Heater	on
Ionisation Mode	Elektro Sprey İyonizasyon
Ionisation Source	Turbo Sprey
Collision Gas	N ₂
Total Akış	0.30 mL/dk
Enjeksiyon volume	20 µL
Analiz süresi	11 dk
Kolon	Acquity UPLC HSS C18 1.8µm 2.1×50mm
Mobil faz A	5mM amonyum format
Mobil faz B	Metanol

2.3.2.2.2. Akış Gradianti

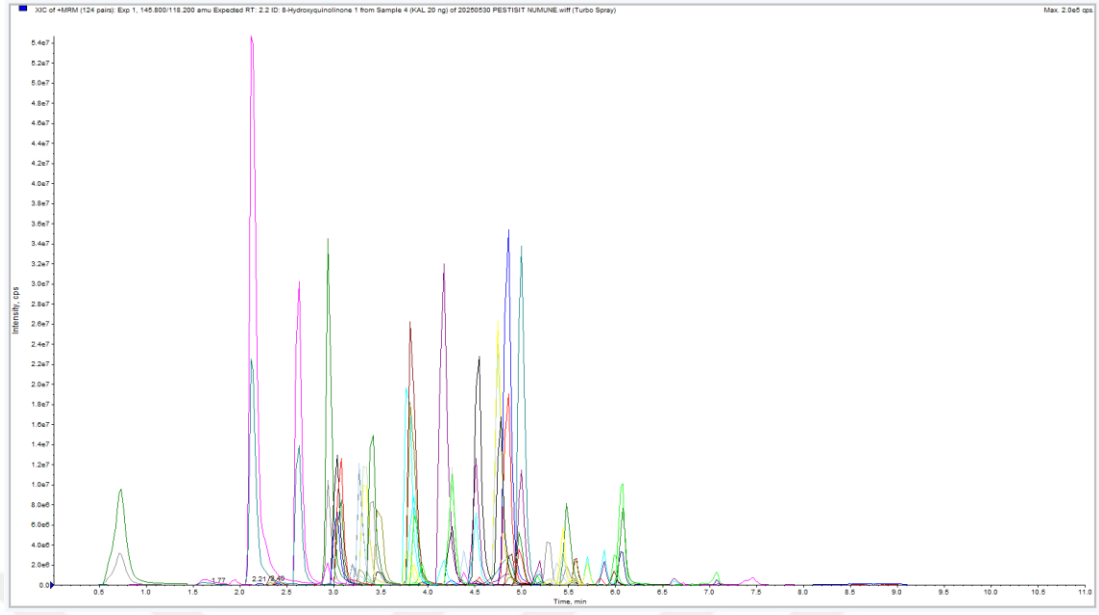
Çalışmada kullanılan akış gradienti Şekil 2.2’de verilmiştir.



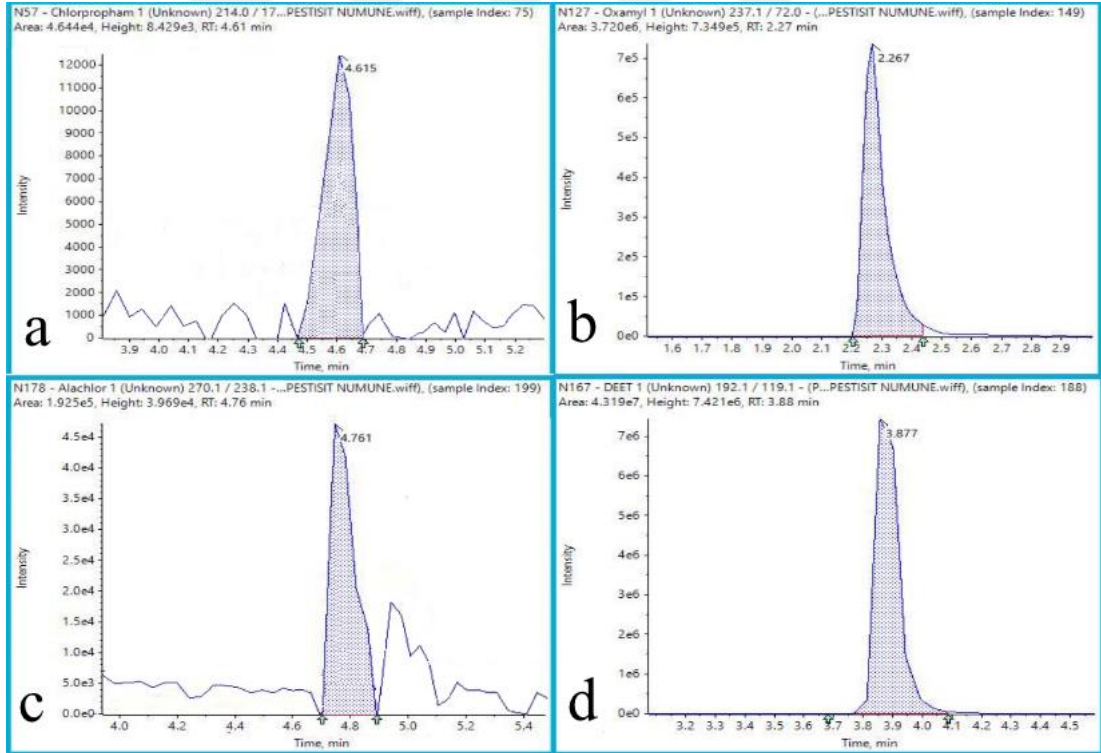
Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan akış gradienti

2.3.2.2.3. Pikler

Pikler, baz çizgisinden net ayrılmış, simetrik, uygun genişlik ve yükseklikte olmalıdır. Çalışmamızda taranan pestisitler için ideal pikleri elde edilmiştir. Total kromatogram örneği Şekil 2.3’te gösterilmiştir. Çalışmada taranan pestisitlerin bazılarına ait pikler Şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Analiz edilen pestisitlere ait total kromatogram görüntüsü



Şekil 2.4. Pestisitlere ait pikler (a: Chlorpropham, b: Oxamyl, c: Alachlor, d: DEET)

2.3.2.2.4. MRM (Çoklu Reaksiyon İzleme)

Çoklu reaksiyon izleme modu kompleks karışımlar içindeki düşük konsantrasyonlardaki analitlerin analizinde kullanılan kantitatif bir tarama modudur. Analiz edilen pestisitlere ait MRM geçişleri Çizelge 2.7’ de gösterilmiştir.

Çizelge 2.7. Pestistlerin MRM listesi

Pestisit Adı	Q1	Q3	DWELL TIME	Declustering Potential (DP)	Entrance Potential (EP)	Collision Energy (CE)	Collision Cell Exit Potential (CXP)
Acetamiprid 1	223,2	126,1	10	30	10	30	16
Acetamiprid 2	223,2	99,1	10	40	10	47	12
Acibenzolar-S-methyl 1	210,9	136,1	10	66	10	39	10
Acibenzolar-S-methyl 2	211	140	10	66	10	31	10
Alachlor 1	270,1	238,1	10	30	10	15	12
Alachlor 2	270	162	10	30	10	30	16
Azimsulfuron 1	425,1	182,1	10	51	10	23	8
Azimsulfuron 2	425,1	139	10	70	10	50	20
Bentazon 1	241	199	10	40	10	19	12
Bentazon 2	241	107	10	60	10	39	12
Bifenazate Diazene 1	299,1	197	10	75	10	35	4
Bifenazate Diazene 2	299,1	184	10	75	10	32	4
Bromacil 1	261	205	10	61	10	19	4
Bromacil 2	261	188	10	61	10	37	4
Chlormequat Chloride 1	122,1	58,2	10	51	10	43	10
Chlormequat Chloride 2	122,1	63	10	51	10	31	10
Chlorpropham 1	214	172,1	10	36	10	13	8
Chlorpropham 2	214	154,2	10	36	10	25	8

Çizelge 2.7. (Devamı) Pestistlerin MRM listesi

Pestisit Adı	Q1	Q3	DWELL TIME	Declustering Potential (DP)	Entrance Potential (EP)	Collision Energy (CE)	Collision Cell Exit Potential (CXP)
Clodinafop-propargyl 1	350	266,1	10	61	10	21	8
Clodinafop-propargyl 2	350	91	10	100	10	35	12
Cyflumetofen 1	465,2	173	10	71	10	28	4
Cyflumetofen 2	465,2	249,1	10	71	10	20	4
DEET 1	192,1	119,1	10	25	10	25	4
DEET 2	192,1	91	10	25	10	42	4
Deltamethrin 1	523	506	10	40	10	15	8
Deltamethrin 2	523	281,1	10	40	10	20	20
Diclofop-methyl 1	358	281	10	66	10	21	4
Diclofop-methyl 2	358,1	120,1	10	66	10	36	4
Difenoconazole 1	406,1	251,1	10	50	10	37	20
Difenoconazole 2	406,1	337	10	70	10	26	20
Dinobuton 1	327,2	152	10	136	10	55	8
Dinobuton 2	327,2	57	10	136	10	45	8
Dinobuton 3	327,2	76,9	10	136	10	63	4
EPTC 1	190,1	128,1	10	30	10	15	12
EPTC 2	190,1	86	10	59	10	17	8
Ethirimol 1	210,2	98,1	10	40	10	35	12
Ethirimol 2	210,2	140	10	71	10	31	8
Etofenprox 1	394,2	177,3	10	36	10	21	8
Etofenprox 2	394,2	107	10	36	10	53	8
Fensulfothion 1	309	281	10	66	10	19	4
Fensulfothion 2	309	157	10	66	10	32	4
Fluazifop-P 1	328,1	282	10	71	10	23	4
Fluazifop-P 2	328,1	254,1	10	71	10	23	4
Flurochloridon 1	313	293	10	161	10	31	4
Flurochloridon 2	313	53,1	10	161	10	47	4
Fluroxyppyr 1	255	209,1	10	46	10	19	12
Fluroxyppyr 2	255	181	10	46	10	30	6
Formothion 1	257,9 04	199	10	86	10	13	4
Formothion 2	257,9 04	125	10	86	10	35	4

Çizelge 2.7. (Devamı) Pestistlerin MRM listesi

Pestisit Adı	Q1	Q3	DWELL TIME	Declustering Potential (DP)	Entrance Potential (EP)	Collision Energy (CE)	Collision Cell Exit Potential (CXP)
Heptenophos 1	251	127	10	71	10	19	4
Heptenophos 2	251	215,1	10	71	10	12	4
Hexaflumuron 1	461,1	158,2	10	56	10	25	8
Hexaflumuron 2	461,1	141,1	10	56	10	65	8
Imazamox 1	306,2	261,2	10	51	10	30	8
Imazamox 2	306,2	264,3	10	51	10	28	8
Imazapic 1	276,0 21	231,1	10	111	10	29	4
Imazapic 2	276,0 21	163,1	10	111	10	37	4
Imazethapyr 1	290,1	177,2	10	40	10	37	20
Imazethapyr 2	290,1	245	10	40	10	30	20
Isoxaflutole 1	377	251	10	10	10	30	20
Isoxaflutole 2	377	220	10	40	10	60	8
Lambda-Cyhalothrin	467,1	225	10	59	10	23	4
Lenacil 1	235,1	153,1	10	50	10	21	10
Lenacil 2	235,1	136,2	10	60	10	43	16
Linuron 1	249	159,9	10	60	10	30	10
Linuron 2	249	182,1	10	40	10	21	20
Lufenuron 1	510,9	158,2	10	40	10	27	8
Lufenuron 2	510,9	141,2	10	80	10	67	12
Metolachlor 1	284,1	251,9	10	40	10	19	16
Metolachlor 2	284,1	176,2	10	50	10	33	20
Metosulam 1	418	175,1	10	10	10	35	12
Metosulam 2	418	140	10	66	10	69	8
Metrafenone	409,1	209,1	10	79	10	21	4
Monocrotophos 1	224,1	127	10	50	10	21	16
Monocrotophos 2	224	98	10	50	10	17	12
Myclobutanil 1	289,1	70,1	10	70	10	33	12
Myclobutanil 2	289,1	125,2	10	40	10	39	16
Napropamide 1	272,1	129,3	10	70	10	25	12
Napropamide 2	272	171	10	70	10	25	16
Oxadiazon 1	345,1	303	10	60	10	20	12
Oxadiazon 2	362,1	220	10	50	10	31	20
Oxamyl 1	237,1	72	10	30	10	30	20
Oxamyl 2	237,1	90,1	10	30	10	11	20

Çizelge 2.7. (Devamı) Pestistlerin MRM listesi

Pestisit Adı	Q1	Q3	DWELL TIME	Declustering Potential (DP)	Entrance Potential (EP)	Collision Energy (CE)	Collision Cell Exit Potential (CXP)
Oxyfluorfen 1	361,9	302,9	10	50	10	22	10
Oxyfluorfen 2	361,9	219,8	10	30	10	30	10
Phenthoate 1	321	163,1	10	30	10	15	12
Phenthoate 2	321	79	10	40	10	55	12
Prochloraz 1	376	308,1	10	40	10	17	8
Prochloraz 2	376	265,9	10	30	10	20	16
Propamocarb 1	189,2	102	10	70	10	25	12
Propamocarb 2	189,2	73,9	10	40	10	35	8
Propaquizafop 1	444,1	299,1	10	50	10	30	20
Propaquizafop 2	444,1	100	10	50	10	25	12
Pyriproxyfen 1	322,1	96,2	10	70	10	30	12
Pyriproxyfen 2	322	185	10	60	10	30	12
Quizalofop P 1	344,9 84	299	10	136	10	27	4
Quizalofop P 2	344,9 84	244,1	10	136	10	41	4
Thiencarbazone-methyl 1	391	130,1	10	81	10	25	4
Thiencarbazone-methyl 2	391	130,2	10	81	10	31	4
Thiocyclam 1	182,1	137	10	41	10	23	8
Thiocyclam 2	182,1	73	10	41	10	35	12
Tridemorph 1	298,2 37	130,2	10	126	10	35	4
Tridemorph 2	298,2 37	98,1	10	126	10	39	4
8-Hydroxy-quinolinone 1	145,8	118,2	10	70	10	35	10
8-Hydroxy-quinolinone 2	145,8	77,2	10	70	10	35	10
Mecoprop 1	213,2	141,2	10	70	10	35	10
Mecoprop 2	213,2	105	10	70	10	35	10
Diclofop 1	324,9	253	10	70	10	35	10
Diclofop 2	324,9	145,1	10	70	10	35	10
Sedaxane 1	332	158,9	10	70	10	30	10
Sedaxane 2	332	185,2	10	70	10	30	10
Halauxifen Methyl 1	344,9	284,8	10	70	10	30	10
Halauxifen Methyl 2	346,9	252	10	70	10	30	10

Çizelge 2.7. (Devamı) Pestistlerin MRM listesi

Pestisit Adı	Q1	Q3	DWELL TIME	Declustering Potential (DP)	Entrance Potential (EP)	Collision Energy (CE)	Collision Cell Exit Potential (CXP)
Pyriofenone 1	366	183,9	10	70	10	30	10
Pyriofenone 2	366	209	10	70	10	30	10
Bromopropylate 1	428,679	340,9	10	191	10	25	18
Bromopropylate 2	428,679	73,1	10	191	10	79	8
Haloxyp-R Methyl Ester 1	375,702	315,9	10	121	10	23	18
Haloxyp-R Methyl Ester 2	375,702	91,1	10	121	10	39	14
Tetramethrin 1	331,952	164,1	10	96	10	37	14
Tetramethrin 2	331,952	91,1	10	96	10	61	10
Tolyfluanid 1	348,651	239,8	150	86	10	17	12
Tolyfluanid 2	348,651	137,1	150	86	10	35	14
2,4-D 1	219	161	10	-50	-10	-13	-8
2,4-D 2	219	125	10	-50	-10	-25	-8
Bromoxynil 1	277,9	81	10	-65	-10	-52	-4
Bromoxynil 2	277,9	78,9	10	-65	-10	-52	-4
Dichlorprop-p 1	232,769	160,9	10	-130	-10	-18	-13
Dichlorprop-p 2	232,769	125	10	-130	-10	-38	-13
MCPB 1	227	141	10	-35	-10	-20	-4
MCPB 2	229	143	10	-35	-10	-20	-4
Triclopyr 1	253,9	196	10	-35	-10	-16	-4
Triclopyr 2	255,9	198	10	-35	-10	-16	-4

En yüksek intensiteye sahip Q₁ ve Q₃ iyonları, Declustering Potential (DP), Entrance Potential (EP), Collision Energy (CE), Collision Cell Exit Potential (CXP) ve Dwell Time her bir pestisit için ayrı ayrı belirlenmiş Çizelge 2.7’de gösterilmiştir. Toplam analiz süremiz 11dk’dır.

2.3.2.2.5. Numunelerin ve Standartların Okutulması

Standartlar ve numuneler yukarıda detaylı bir şekilde anlatılan hazırlama prosedürlerine uygun bir şekilde hazırlanıp analize kadar -20°C’de saklanmıştır. Analizden hemen önce tüpler 100 µL MPA (mobil faz A) ilave edilerek çözülmüştür. 20 µl viallere

enjekte edilip, viallerin kapakları kapatılarak otosamlara yerleştirilerek analiz gerçekleştirilmiştir.

(MPA: Su içinde 5mM amonyum format + %0,1 formik asit).

2.3.2.2.6. Analiz Edilen Pestisitlerin Sınıflandırılması

Analizini gerçekleştirdiğimiz pestisit etken maddelerinin aktif olarak etki ettiği etken grubuna göre sınıflandırılması Çizelge 2.8’de gösterilmiştir. Pestisitleri aktif etki ettiği gruba göre sınıflandırılması sonucunda 33 adet herbist, 15 adet fungusit, 13 adet insektisit, 2 adet akarisit, 2 adet nematosit ve 2 adet de bitki büyüme düzenleyicisi grubundan toplam 60 pestisit analiz gerçekleştirilmiştir. Analiz edilecek pestisit grupları, Kütahya Tarım İl Müdürlüğü’nden sağlanan Kütahya ilinin pestisit kullanım verileri doğrultusunda belirlenmiştir.

Çizelge 2.8. Analiz edilen pestisitler ve aktif oldukları etkene göre sınıflandırılması

Herbisit (n=29)	Fungusit (n=14)	İnsektisit (n=10)	Akarisit (n=4)	Nematosit (n=2)	Bitki Büyüme Düzenleyicisi (n=2)
Alachlor	Acibenzolar-S-methyl	Acetamiprid	Cyflumetofen	Fensulfothion	Pyriproxyfen
Azimsulfuron	Bifenazate Diazene	DEET	Heptenophos	Oxamyl	Chlormequat Chloride
Bentazon	Difenoconazole	Deltamethrin	Monocrotophos		
Bromacil	Ethirimol	Etofenprox	Phenthoate		
Chlorpropham	Lufenuron	Hexaflumuron			
Clodinafop-propargyl	Metrafenone	Lambda-Cyhalothrin			
Fluazifop-P	Myclobutanil	Pyriproxyfen			
Flurochloridon	Prochloraz	Thiocyclam			
Imazamox	Propamocarb	Tetramethrin			
Imazapic	Tridemorph	Tolyfluanid			
Imazethapyr	Sedaxane	Lufenuron			
Isoxaflutole	Pyriofenone				
Lenacil	Tolyfluanid				
Linuron	Dinobuton				
Metolachlor					
Metosulam					
Napropamide					
Oxadiazon					

Çizelge 2.8. (Devamı) Analiz edilen pestisitler ve aktif oldukları etkene göre sınıflandırılması

Herbisit (n=29)	Fungusit (n=14)	İnsektisit (n=10)	Akarisit (n=4)	Nematosit (n=2)	Bitki Büyüme Düzenleyicisi (n=2)
Oxyfluorfen					
Propaquizafop					
Quizalofop P					
Thiencarbazon -methyl					
Halauxifen Methyl					
Haloxyp-R Methyl Ester					
2,4-D					
Bromoxynil					
Dichlorprop-p					
MCPB					
Triclopyr					

2.4. Validasyon Çalışmaları

Metod validasyon çalışmaları Adli Toksikolojide Metod Validasyon Standartları ANSI/ ASB Standart 036, first edition 2019'a göre yapılmıştır. Bu kapsamda doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, özgüllük ve analitik ölçüm limitleri ve çalışma aralığı gibi parametrelerin değerlendirilmesi rehberde belirtilen kriterlere uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

2.4.1. Analitik ölçüm Limitleri

2.4.1.1. Tespit Limiti (LOD)

Bir numunedeki analitin boş matristen güvenilir bir şekilde ayırt edilebilen ve analitik yöntemle tanımlanabilen en düşük konsantrasyonunun tahminidir. Kromatografik yöntemlerde alt limitlerin sinyal/gürültü oranlarına göre saptanması esas alındı. Sinyal/gürültü oranının 3 olduğu konsantrasyon değeri dedeksiyon limiti olarak belirlenmiştir.

2.4.1.2. Kantitasyon Limiti (LOQ)

Bir numunedeki bir analitin kabul edilebilir yanlılık ve hassasiyetle güvenilir bir şekilde ölçülebilen en düşük konsantrasyonunun tahminidir. Kromatografik yöntemlerde alt

limitlerin sinyal/gürültü oranlarına göre saptanması esas alındı. Sinyal/gürültü oranının 10 olduğu konsantrasyon değeri dedeksiyon limiti olarak belirlenmiştir.

2.4.2. Seçicilik

Analitik seçicilik bir metodun, çeşitli matrisler içinde bulunan belirli analitleri belirlemek üzere, benzer özellik gösteren diğer bileşenlerin girişimleri olmaksızın ölçebilme yeteneğini gösterir. Girişim yapan bileşenlerden etkilenmeden sadece analiti doğru tespit edebilmesi durumudur. Bu çalışma için içerisinde analit bulunmayan saf metanol standardize edilen ekstraksiyon prosedürü uygulanarak 3 tekrarlı olarak analiz edilerek gerçekleştirilmiştir.

2.4.3. Doğruluk

Bir analitin ölçülen düzeyinin gerçek değere olan yakınlığıdır. Bias ile ifade edilmektedir. Geri elde ve interferans çalışmaları yapılarak tespit edilir. 25 mg saça 5-10-20-40-60-80-100-200 ng konsantrasyon değerlerinde standart çözeltiler ilave edilerek, üçer kez LC-MS/MS cihazında analiz gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım çalışması yapılmıştır. Bu çalışma sonucunun %80-120 aralığında olması kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir.

2.4.4. Ölçüm Aralığı

Bir analitik ölçüm metodunun kabul edilebilir belirsizlik sınırları içinde sonuç verebildiği aralığı tanımlar. Alt sınırı LOQ değeridir. Yöntemin, ölçülen analitte hiç modifikasyon yapılmadan ölçebildiği konsantrasyon aralığıdır. Linearite sınırları kalibrasyon eğrisi çizilerek saptanmıştır.

2.4.5. Kesinlik

Bir analitik yöntemin aynı örneğin tekrar tekrar ölçüm sonuçlarını aynı olarak analiz edebilme gücüdür. Ölçüm kesinliği sonuçların birbirine ne kadar yakın olduğunun göstergesidir. Düşük, orta ve yüksek düzeylerdeki (0,32 ng/mg, 2,0 ng/mg ve 6,4 ng/mg) kalite kontrol örnekleri aynı gün ve 3 farklı gün ayrı ayrı hazırlanarak geliştirilen yöntemle analiz edilmiş ve gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik verileri elde edilmiştir. Hesaplama

aşağıdaki formül kullanılmıştır. Tekrarlanabilirlik %cv olarak ifade edilir. %20'nin altındaki değerler kabul edilir değerler olarak kabul edilmiştir.

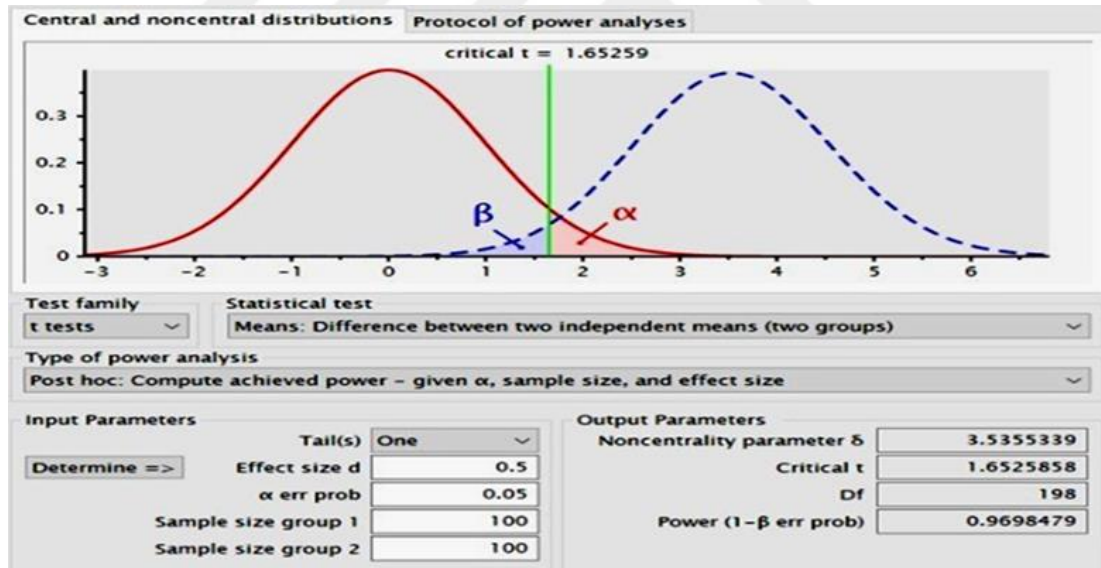
$$\%CV=(SD/ortalama)\times 100$$

2.4.6. Doğrusallık

Doğrusallık çalışmaları, blank çözeltiden başlayarak artan konsantrasyonlar kullanılarak yapılmıştır. LC-MS/MS cihazında bu kullanılan değerlerle çizdiği kalibrasyon eğrisinin doğrusallık denklemi ve korelasyon katsayısı (r) hesaplanmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışma için örneklem büyüklüğü G Power programı ile hesaplandı ve etki değeri %97 olarak bulundu. Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Örneklem büyüklüğü etki değeri.

Bu çalışmanın istatistik analizi IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin ifadesi için sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyenler ortanca (Çeyrekler arası aralık: ÇAA) şeklinde gösterilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin istatistiklerinde Mann

Wnitney U testi, kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

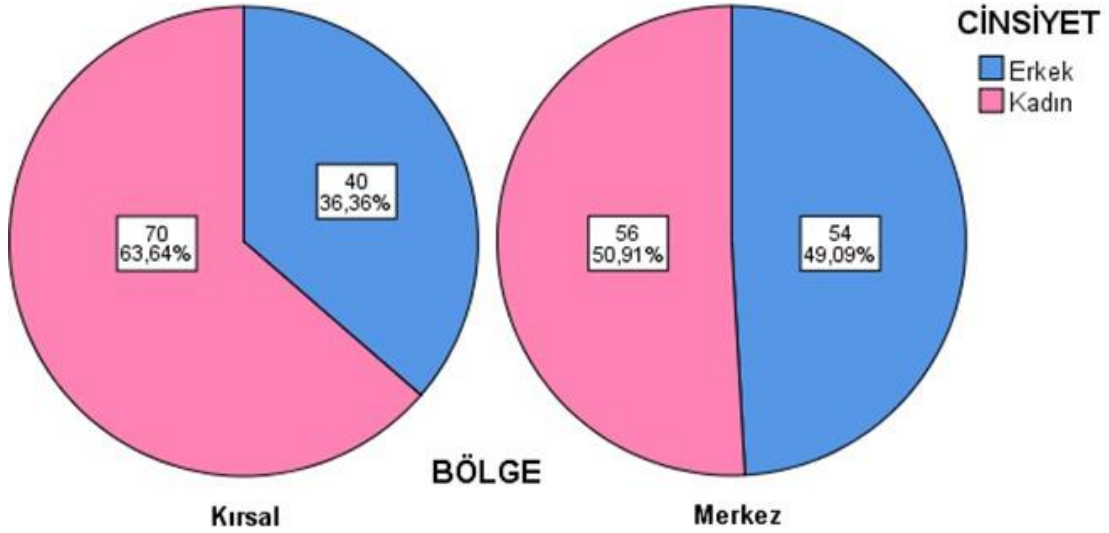
Bu tez çalışmasında KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran, eksojen obezite tanısı almış kırsal ve kentsel alanda altı ay ve daha uzun süredir yaşayan 215 çocuğun saç örneklerinden LC-MS/MS cihazında pestisit analizi gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Sosyodemografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait sosyodemografik veriler Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Kırsal alandan çalışmaya dahil olan çocukların 70’inin (%63,6) kız, 40’ının (%36,4) erkek olduğu görülmektedir. Kentsel alandan çalışmaya dahil olan çocukların ise 56’sının (%50,9) kız, 54’ünün (%49,1) erkek olduğu belirlenmiştir. Şekil 3.1.’de kırsal ve kentsel alandan çalışmaya katılan çocukların cinsiyet açısından dağılımları gösterilmiştir. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak bir fark olup olmadığı Pearson ki-kare testi ile analiz edildiğinde, çalışmaya dahil edilen kırsalda ve kentte yaşayan çocuklar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,056$).

Çizelge 3.1. Sosyodemografik veriler

PARAMETRELER		YAŞAM ALANI		p Değeri
		KIRSAL ALAN	KENTSEL ALAN	
CİNSİYET	Kadın (%)	70 (%63,6)	56 (%50,9)	0,056
	Erkek (%)	40 (%36,4)	54 (%49,1)	
Yaş (yıl) Ortanca (ÇAA)		8 (6-9)	7 (5-8)	0,051
Boy (cm) Ortanca (ÇAA)		131 (122-138,5)	130 (116-139,8)	0,591
Kilo (kg) ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		39,5±11,5 (3,5-74,2)	39,7±13,6 (15,2-73,7)	0,875
VKİ ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		23,7±2,9 (19,6-32,2)	23,5± (18,5-33,3)	0,766



Şekil 3.1. Kırsalda ve kentte yaşayan çocukların cinsiyet dağılım grafiği

Kırsal alanda yaşayan çocuklarda ortalanca yaş 8 yıl (CAA: 6-9 yıl) olarak bulunurken kentsel alanda yaşayan çocuklarda 7 yıl (CAA: 5-8 yıl) olarak bulunmuştur. İki grup yaş açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,051$). Kırsal alanda yaşayan çocukların ortalanca boyu 131 cm (122-138,5) iken, kentsel alanda yaşayan çocukların ortalanca boyu 130,6 cm (116-139,8) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında boy uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,591$). Kırsal alanda yaşayan çocuklarda kilo ortalaması $39,5 \pm 11,5$ kg (3,5-74,2 kg) olarak bulunurken, kentsel alanda yaşayan çocuklarda $39,7 \pm 13,6$ kg (15,2- 73,7 kg) olarak tespit edilmiştir. İki grup kilo açısından Student T testi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,875$). Kırsal alanda yaşayan çocuklarda ortalama VKİ $23,7 \pm 2,9$ (19,6-32,2) olarak bulunurken kentsel alanda yaşayan çocuklarda ortalama VKİ $23,5 \pm (18,5-33,3)$ olarak bulunmuştur. İki grup VKİ açısından Student T testi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,766$).

3.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Analiz Verileri

Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal analiz sonuçlarından elde edilen verilere ait bilgiler Çizelge 3.2’de gösterilmiştir. Bu kapsamda glukoz, trigliserit, total Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol, HbA1c, insülin testleri çalışılmış ve HOMA IR hesaplanmıştır.

Çizelge 3.2. Biyokimyasal analiz verileri.

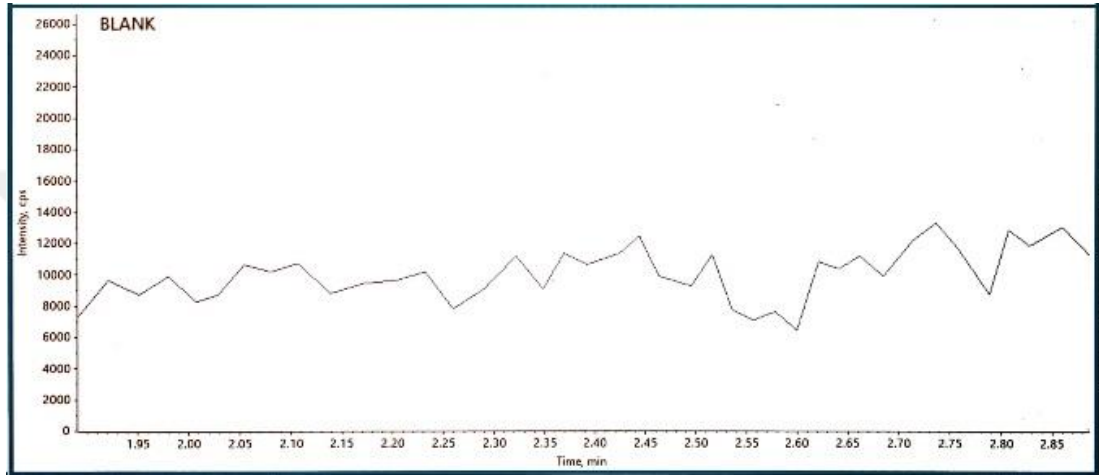
TESTLER	SONUÇLAR		p değeri
	KIRSAL ALAN	KENTSEL ALAN	
Glukoz (mg/dL) Ortanca (ÇAA)	91(87-95,5)	91 (85-96)	0,423
Trigliserit (mg/dL) Ortanca (ÇAA)	96 (65- 128)	86,5 (68,8-135)	0,831
T. Kolesterol (mg/dL) Ortanca (ÇAA)	161 (148-185)	174 (149-189)	0,255
HDL Kolesterol (mg/dL) Ortanca (ÇAA)	45,5 (41-51,3)	46 (41-52)	0,622
LDL Kolesterol (mg/dL) Ortanca (ÇAA)	98 (84,3-113,6)	103 (83-117,5)	0,348
HbA1c (%) Ortanca (ÇAA)	5,5 (5,3-5,7)	5,5 (5,3-5,7)	0,995
İnsülin (mU/L) Ortanca (ÇAA)	9,3 (6,8-13,8)	10,7 (6,4-17,5)	0,352
HOMA IR Ortanca (Çeyrekler arası aralık: ÇAA)	1,8 (0,7-3)	1,7 (0,2-3,2)	0,834

Kırsal alanda yaşayan çocuklara ait test sonuçları sırayla; glukoz 91 mg/dL (87-95,5), trigliserit 96 mg/dL (65-128), total Kolestrol 161 mg/dL (148-185), HDL Kolesterol 45,5 mg/dL (41-51,3), LDL Kolesterol 98 mg/dL (84,3-113,6), HbA1c 5,5% (5,3-5,7), insülin 9,3 mU/L (6,8-13,8), HOMA IR 1,8 (0,7-3) olarak tespit edilirken kentsel alanda yaşayan çocuklara ait testlerin sonuçları glukoz 91 mg/dL (85-96), trigliserit 86,5 mg/dL (68,8-135), T. Kolestrol 174 mg/dL (149-189), HDL Kolesterol 46 mg/dL (41-52), LDL Kolesterol 103mg/dL (83-117,5), HbA1c 5,5% (5,3-5,7), insülin 10,7 mU/L (6,4-17,5), HOMA IR 1,7 (0,2-3,2) olarak bulunmuştur. İki grup arasında biyokimyasal test sonuçları açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

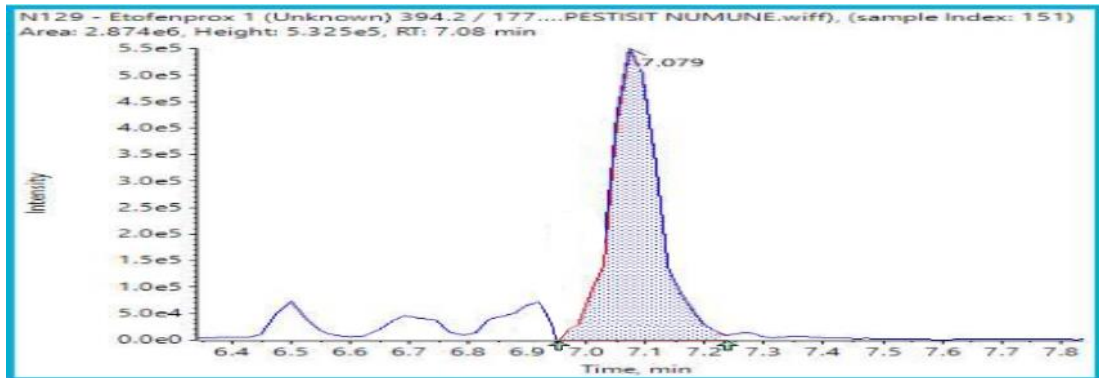
3.3. Validasyon Verileri

3.3.1. Seçicilik

Pestisit analizinde kullanılan yöntemin seçiciliği iki kromatram ile gösterilmiştir. Şekil 3.2’de boş numuneye (blank) ait kromatram ve Şekil 3.3’te bir pestisit örneğine ait kromatogram gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Boş numuneye ait kromatogram görüntüsü



Şekil 3.3. Etofenprox’a ait kromatogram görüntüsü

3.3.2. Analitik ölçüm limitleri (LOD ve LOQ)

Kullanılan analitik yönteme ait ölçüm limitleri (LOD ve LOQ) Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Analiz edilen pestisitlere ait tespit (LOD) ve kantitasyon (LOQ) limitleri

Pestisit Adı	LOD (ng/mg)	LOQ (ng/mg)
Acetamiprid	0,003	0,008
Acibenzolar-S-methyl	0,001	0,002
Alachlor	0,011	0,014
Azimsulfuron	0,002	0,005
Bentazon	0,023	0,055
Bifenazate Diazene	0,003	0,007
Bromacil	0,003	0,008
Chlormequat Chloride	0,001	0,002
Chlorpropham	0,255	0,608
Clodinafop-propargyl	0,001	0,002
Cyflumetofen	0,001	0,002
DEET	0,096	0,118
Deltamethrin	0,023	0,051
Difenoconazole	0,002	0,004
Ethirimol	0,001	0,004
Etofenprox	0,010	0,016
Fensulfothion	0,002	0,004
Fluazifop-P	0,060	0,181
Flurochloridon	0,002	0,005
Fluroxypyr	0,045	0,058
Heptenophos	0,006	0,014
Hexaflumuron	0,001	0,001
Imazamox	0,009	0,021
Imazapic	0,002	0,005
Imazethapyr	0,002	0,005
Isoxaflutole	0,005	0,011
Lambda-Cyhalothrin	0,024	0,047
Lenacil	0,003	0,006
Linuron	0,002	0,005
Lufenuron	0,000	0,001
Metolachlor	0,003	0,007
Metosulam	0,002	0,004

Çizelge 3.3. (Devamı) Analiz edilen pestisitlere ait tespit (LOD) ve kantitasyon (LOQ) limitleri

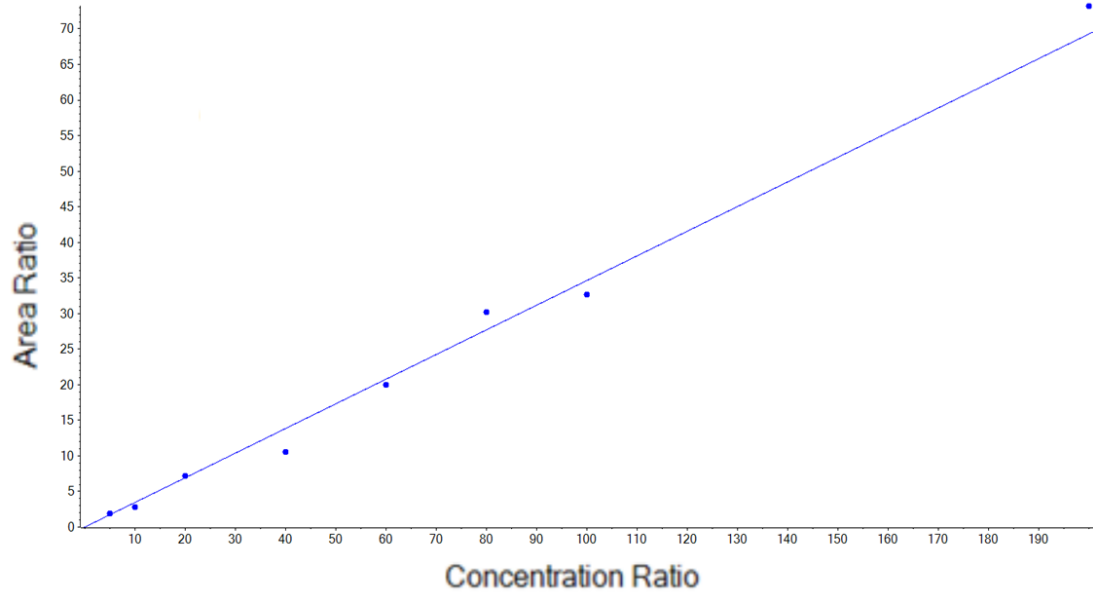
Pestisit Adı	LOD (ng/mg)	LOQ (ng/mg)
Metrafenone	0,001	0,002
Monocrotophos	0,002	0,005
Myclobutanil	0,001	0,003
Napropamide	0,002	0,005
Oxadiazon	0,000	0,001
Oxamyl	0,007	0,019
Oxyfluorfen	0,019	0,049
Phenthoate	0,004	0,010
Prochloraz	0,001	0,002
Propamocarb	0,001	0,003
Propaquizafop	0,000	0,001
Pyriproxyfen	0,001	0,001
Quizalofop P	0,006	0,013
Thiencarbazone-methyl	0,008	0,010
Thiocyclam	0,001	0,003
Tridemorph	0,006	0,011
Mecoprop	0,010	0,026
Sedaxane	0,001	0,003
Halauxifen Methyl	0,002	0,004
Pyriofenone	0,001	0,002
Haloxifop-R Methyl Ester	0,483	1,199
Tetramethrin	0,006	0,009
Tolyfluanid	0,035	0,106
2,4-D	0,003	0,005
Bromoxynil	0,001	0,004
Dichlorprop-p	0,010	0,024
MCPB	0,014	0,029
Triclopyr	0,055	0,126

3.3.3. Doğrusallık

Doğrusallık çalışması 0,2 ng/mg, 0,4 ng/mg, 0,8 ng/mg, 1,6 ng/mg, 2,4 ng/mg, 3,2 ng/mg, 4 ng/mg, 8 ng/mg’lık pestisit konsantrasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve pestisit gruplarına ait birer kalibrasyon grafiği Şekil 3.4 (Alachlor/Herbisit), Şekil 3.5 (Bifenazate/Fungusit), Şekil 3.6 (DEET/insektisit), Şekil 3.7 (Phenthoate/Akarisit), Şekil 3.8 (Oxamyl/Nematosit) ve Şekil 3.9’da (Chlormequat Chloride/Bitki Büyüme Düzenleyicisi) verilmiştir.

Regression Equation: $y = 0.34641 x$ ($r = 0.99439$, $r^2 = 0.98880$) (weighting: $1 / x$)

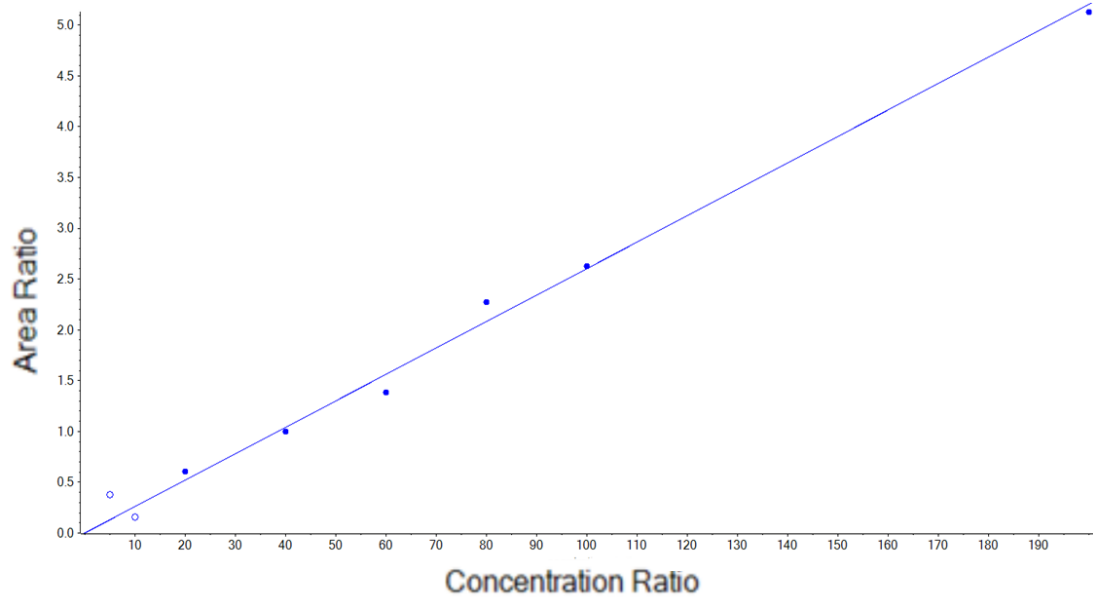
Analyte Name: Alachlor 1



Şekil 3.4. Alachlor'a ait kalibrasyon grafiği

Regression Equation: $y = 0.02603 x$ ($r = 0.99488$, $r^2 = 0.98979$) (weighting: $1 / x$)

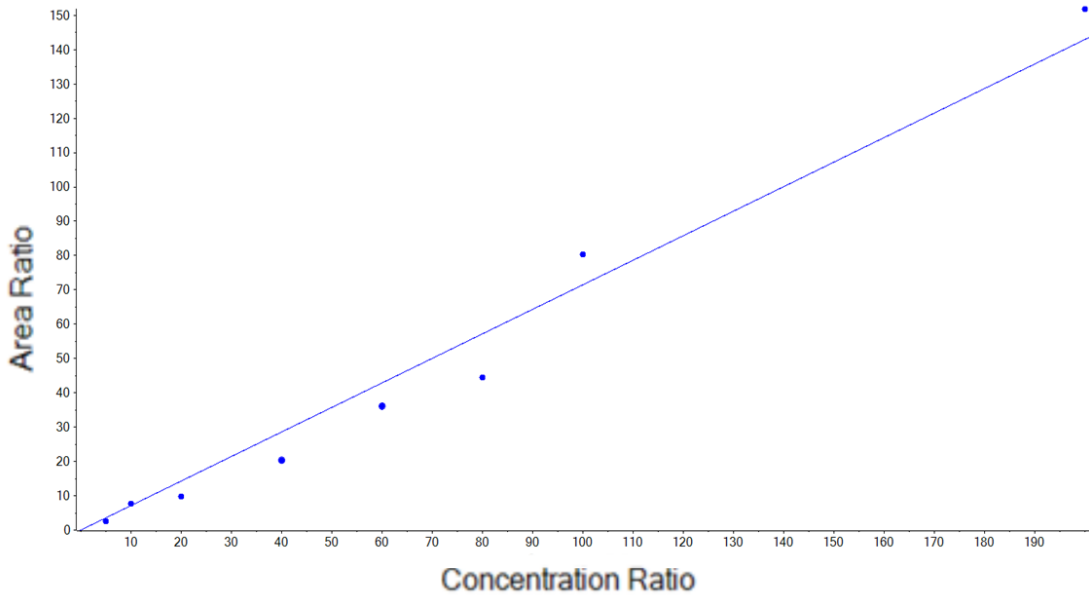
Analyte Name: Bifenazate Diazene 1



Şekil 3.5. Bifenazate'e ait kalibrasyon grafiği

Regression Equation: $y = 0.71484 x$ ($r = 0.98916$, $r^2 = 0.97843$) (weighting: $1 / x$)

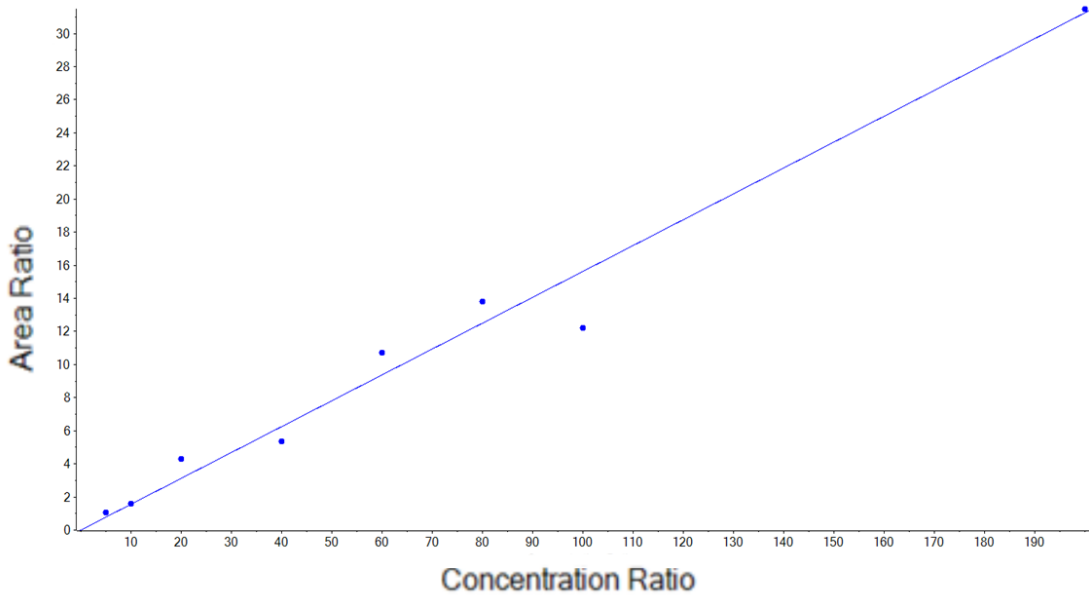
Analyte Name: **DEET 1**



Şekil 3.6. DEET'ye ait kalibrasyon eğrisi

Regression Equation: $y = 0.15629 x$ ($r = 0.98609$, $r^2 = 0.97236$) (weighting: $1 / x$)

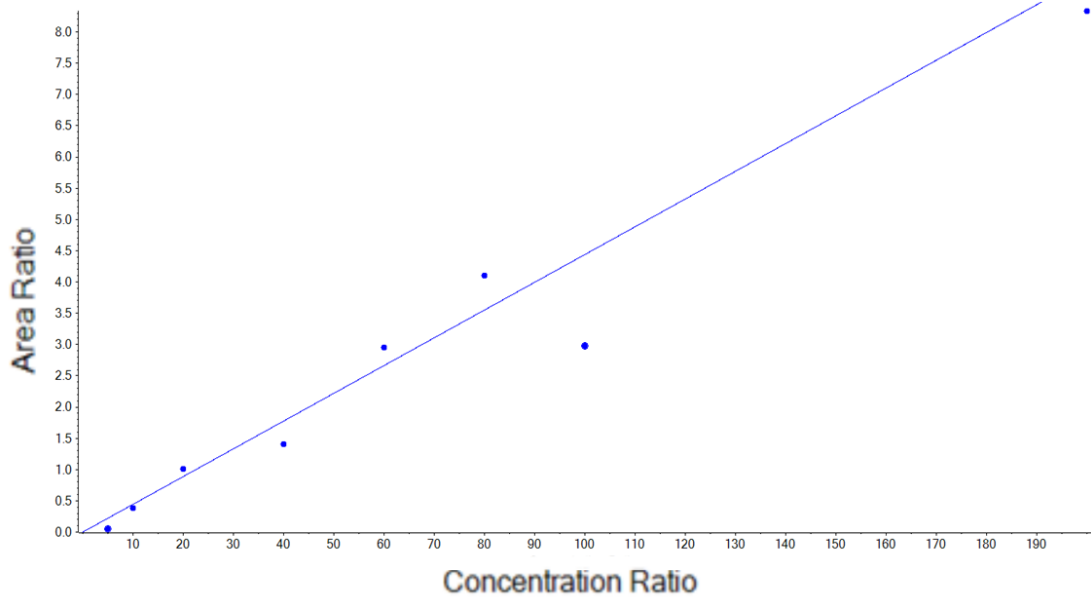
Analyte Name: **Phenthoate 1**



Şekil 3.7. Phenthoate'a ait kalibrasyon grafiği

Regression Equation: $y = 0.04440 x$ ($r = 0.98829$, $r^2 = 0.97672$) (weighting: $1 / x$)

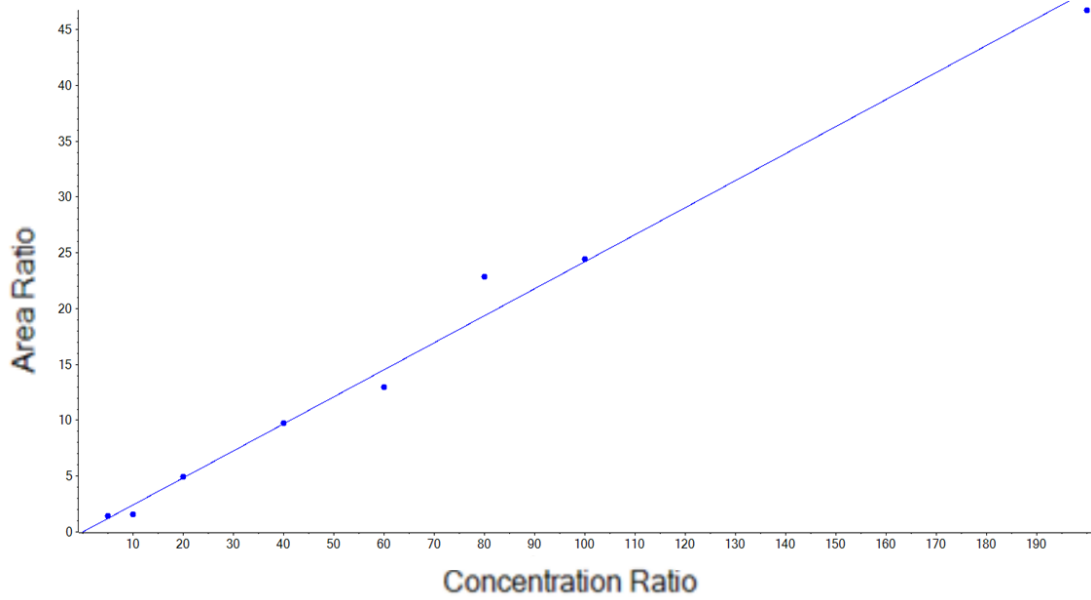
Analyte Name: Oxamyl 1



Şekil 3.8. Oxamyl'e ait kalibrasyon grafiği

Regression Equation: $y = 0.24217 x$ ($r = 0.99344$, $r^2 = 0.98693$) (weighting: $1 / x$)

Analyte Name: **Chlormequat Chloride 1**



Şekil 3.9. Chlormequat Chloride'e ait kalibrasyon grafiği

3.3.4. Kesinlik

Kesinlik çalışması gün içi ve günler arası olmak üzere düşük, orta ve yüksek düzeyde (sırasıyla 0,32 ng/mg, 2,0 ng/mg, 6,4 ng/mg) hazırlanan pestisit konsantrasyonları kullanılarak art arda 10 kez okutularak gerçekleştirilmiştir. %CV değerleri hesaplanmıştır. Gün içi 0,32 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. 0,32 ng/mg düzeyine gün içi ait kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	0,42	0,006	1,48
Acibenzolar-S-methyl	0,26	0,007	2,48
Alachlor	0,24	0,005	2,04
Azimsulfuron	0,39	0,007	1,75
Bentazon	0,40	0,006	1,41
Bifenazate Diazene	1,32	0,029	2,20
Bromacil	0,52	0,008	1,58
Chlormequat Chloride	0,52	0,060	11,50
Chlorpropham	0,25	0,037	14,90
Clodinafop-propargyl	0,39	0,012	3,06
Cyflumetofen	0,49	0,028	5,71
DEET	0,48	0,002	0,51
Deltamethrin	0,36	0,015	4,35
Difenoconazole	0,32	0,004	1,20
Ethirimol	0,35	0,030	8,42
Etofenprox	0,45	0,002	0,50
Fensulfothion	0,55	0,108	19,84
Fluazifop-P	0,35	0,002	0,63
Flurochloridon	0,42	0,005	1,10
Fluroxypyr	0,28	0,008	2,68
Heptenophos	0,45	0,034	7,40
Hexaflumuron	0,43	0,008	1,83
Imazamox	0,37	0,001	0,21
Imazapic	0,35	0,003	0,98
Imazethapyr	0,44	0,006	1,45
Isoxaflutole	0,36	0,003	0,91
Lambda-Cyhalothrin	0,39	0,010	2,49
Lenacil	0,25	0,029	11,60
Linuron	0,42	0,001	0,24
Lufenuron	0,30	0,004	1,44

Çizelge 3.4. (Devamı) 0,32 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Metolachlor	0,31	0,006	1,80
Metosulam	0,44	0,006	1,42
Metrafenone	0,37	0,004	1,04
Monocrotophos	0,33	0,003	0,98
Myclobutanil	0,57	0,010	1,78
Napropamide	0,29	0,005	1,81
Oxadiazon	0,44	0,001	0,33
Oxamyl	0,22	0,002	1,00
Oxyfluorfen	0,45	0,014	3,08
Phenthoate	0,20	0,015	7,55
Prochloraz	0,24	0,004	1,67
Propamocarb	0,30	0,038	12,87
Propaquizafop	0,44	0,005	1,06
Pyriproxyfen	0,27	0,003	1,28
Quizalofop P	0,23	0,005	2,06
Thiencarbazone-methyl	0,33	0,007	2,08
Thiocyclam	0,42	0,029	6,91
Tridemorph	0,61	0,024	3,83
Mecoprop	0,50	0,005	1,08
Sedaxane	1,07	0,046	4,25
Halauxifen Methyl	0,42	0,002	0,53
Pyriofenone	0,26	0,004	1,67
Haloxifop-R Methyl Ester	0,43	0,001	0,18
Tetramethrin	0,82	0,124	15,09
Tolyfluanid	0,40	0,034	8,54
2.4-D	0,18	0,037	20,12
Bromoxynil	0,32	0,011	3,30
Dichlorprop-p	0,39	0,012	3,03
MCPB	0,25	0,004	1,61
Triclopyr	0,44	0,013	3,01

2,0 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen gün içi kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.5’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. 2,0 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	1,89	0,04	2,28
Acibenzolar-S-methyl	1,84	0,07	3,68
Alachlor	1,26	0,04	2,94
Azimsulfuron	2,32	0,16	6,68
Bentazon	1,05	0,01	1,14
Bifenazate Diazene	2,54	0,11	4,39
Bromacil	2,47	0,06	2,29
Chlormequat Chloride	2,73	0,05	1,77
Chlorpropham	1,83	0,03	1,90
Clodinafop-propargyl	2,39	0,07	2,91
Cyflumetofen	2,68	0,07	2,61
DEET	1,59	0,12	7,22
Deltamethrin	2,22	0,22	9,84
Difenoconazole	1,82	0,05	2,89
Ethirimol	1,17	0,22	19,74
Etofenprox	2,29	0,10	4,18
Fensulfothion	2,01	0,12	5,90
Fluazifop-P	1,65	0,17	10,56
Flurochloridon	2,32	0,10	4,33
Fluroxypyr	1,46	0,05	3,26
Heptenophos	2,04	0,04	1,92
Hexaflumuron	2,03	0,11	5,17
Imazamox	2,05	0,05	2,35
Imazapic	1,67	0,11	6,36
Imazethapyr	1,98	0,07	3,58
Isoxaflutole	1,90	0,06	3,17
Lambda-Cyhalothrin	1,89	0,09	4,60
Lenacil	1,82	0,19	10,51
Linuron	2,11	0,08	4,01
Lufenuron	1,63	0,05	3,08
Metolachlor	1,74	0,04	2,31
Metosulam	2,07	0,05	2,52
Metrafenone	1,87	0,09	4,70
Monocrotophos	2,10	0,04	2,14
Myclobutanil	2,58	0,07	2,74

Çizelge 3.5. (Devamı) 2,0 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Napropamide	1,46	0,05	3,43
Oxadiazon	2,13	0,09	3,99
Oxamyl	1,60	0,05	2,94
Oxyfluorfen	2,45	0,32	13,10
Phenthoate	1,61	0,25	15,72
Prochloraz	1,57	0,08	5,28
Propamocarb	1,71	0,18	10,23
Propaquizafop	1,88	0,06	2,96
Pyriproxyfen	1,69	0,08	4,71
Quizalofop P	1,88	0,03	1,72
Thiencarbazone-methyl	1,67	0,07	4,20
Thiocyclam	2,47	0,17	6,81
Tridemorph	5,51	0,32	5,87
Mecoprop	3,13	0,09	2,83
Sedaxane	2,44	0,32	13,22
Halauxifen Methyl	2,01	0,08	4,19
Pyriofenone	1,28	0,03	2,03
Haloxypop-R Methyl Ester	2,62	0,03	1,09
Tetramethrin	3,32	0,07	2,06
Tolyfluand	2,63	0,06	2,35
2,4-D	1,37	0,27	19,74
Bromoxynil	1,45	0,13	9,19
Dichlorprop-p	2,12	0,15	7,09
MCPB	1,50	0,24	15,68
Triclopyr	2,07	0,12	5,86

6,4 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen gün içi kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.6’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. 6,4 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	6,77	0,53	7,78
Acibenzolar-S-methyl	7,52	0,29	3,80
Alachlor	6,74	0,62	9,22
Azimsulfuron	7,48	0,20	2,68
Bentazon	6,73	0,13	1,98
Bifenazate Diazene	7,00	1,01	14,38
Bromacil	6,23	0,27	4,34
Chlormequat Chloride	6,65	0,36	5,43
Chlorpropham	5,88	0,28	4,76
Clodinafop-propargyl	7,22	0,11	1,46
Cyflumetofen	8,50	0,05	0,62
DEET	4,38	0,09	2,09
Deltamethrin	6,36	1,27	20,03
Difenoconazole	5,78	0,04	0,75
Ethirimol	5,52	0,82	14,87
Etofenprox	5,34	0,06	1,18
Fensulfothion	5,30	0,21	3,92
Fluazifop-P	7,13	0,04	0,54
Flurochloridon	8,01	0,15	1,82
Fluroxypyr	7,90	0,04	0,50
Heptenophos	7,35	0,40	5,38
Hexaflumuron	6,35	0,76	11,96
Imazamox	7,14	0,04	0,53
Imazapic	7,88	0,12	1,52
Imazethapyr	5,51	1,10	20,06
Isoxaflutole	5,90	1,17	19,83
Lambda-Cyhalothrin	6,81	0,34	5,01
Lenacil	8,01	0,23	2,92
Linuron	5,19	0,66	12,69
Lufenuron	4,41	0,47	10,55
Metolachlor	5,52	0,10	1,81
Metosulam	6,31	0,41	6,51
Metrafenone	7,28	1,14	15,66
Monocrotophos	5,13	0,06	1,26
Myclobutanil	5,08	0,10	2,04

Çizelge 3.6. (Devamı) 6,4 ng/mg düzeyine ait gün içi kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Napropamide	7,97	0,01	0,11
Oxadiazon	4,59	0,07	1,52
Oxamyl	5,22	0,08	1,48
Oxyfluorfen	6,04	0,65	10,84
Phenthoate	4,91	0,41	8,37
Prochloraz	6,01	0,04	0,66
Propamocarb	4,23	0,24	5,70
Propaquizafop	7,56	0,07	0,91
Pyriproxyfen	5,42	0,01	0,13
Quizalofop P	5,14	0,09	1,79
Thiencarbazone-methyl	6,52	0,07	1,12
Thiocyclam	5,72	0,16	2,79
Tridemorph	8,66	1,31	15,16
Mecoprop	10,06	0,07	0,72
Sedaxane	5,84	0,63	10,78
Halauxifen Methyl	4,63	0,08	1,68
Pyriofenone	6,90	0,07	1,01
Haloxifop-R Methyl Ester	7,31	0,05	0,68
Tetramethrin	8,77	0,27	3,02
Tolyfluanid	9,34	0,34	3,68
2,4-D	8,50	1,61	18,80
Bromoxynil	5,96	0,08	1,34
Dichlorprop-p	6,77	0,11	1,64
MCPB	4,70	0,33	7,07
Triclopyr	7,68	0,08	1,03

0,32 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen günler arası kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. 0,32 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	0,42	0,01	2,48
Acibenzolar-S-methyl	0,39	0,08	20,67
Alachlor	0,28	0,05	19,91
Azimsulfuron	0,38	0,03	8,75
Bentazon	0,35	0,04	10,93
Bifenazate Diazene	0,90	0,08	9,41
Bromacil	0,50	0,02	4,16
Chlormequat Chloride	0,49	0,04	7,13
Chlorpropham	0,27	0,05	20,34
Clodinafop-propargyl	0,38	0,06	14,74
Cyflumetofen	0,45	0,04	8,15
DEET	0,47	0,09	19,28
Deltamethrin	0,40	0,04	11,09
Difenoconazole	0,32	0,01	2,42
Ethirimol	0,41	0,07	17,56
Etofenprox	0,45	0,01	2,33
Fensulfothion	0,51	0,06	11,38
Fluazifop-P	0,34	0,01	3,90
Flurochloridon	0,38	0,04	10,31
Fluroxypyr	0,28	0,02	7,70
Heptenophos	0,35	0,07	19,97
Hexaflumuron	0,46	0,09	20,09
Imazamox	0,36	0,02	5,05
Imazapic	0,35	0,01	3,05
Imazethapyr	0,41	0,02	5,12
Isoxaflutole	0,35	0,01	3,25
Lambda-Cyhalothrin	0,32	0,05	16,42
Lenacil	0,29	0,04	14,41
Linuron	0,41	0,01	3,07
Lufenuron	0,32	0,03	8,48
Metolachlor	0,31	0,01	2,10
Metosulam	0,48	0,09	19,72
Metrafenone	0,35	0,01	4,20
Monocrotophos	0,33	0,01	3,29
Myclobutanil	0,56	0,02	2,92

Çizelge 3.7. (Devamı) 0,32 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Napropamide	0,28	0,01	2,16
Oxadiazon	0,45	0,02	4,54
Oxamyl	0,26	0,03	12,21
Oxyfluorfen	0,41	0,07	17,57
Phenthoate	0,19	0,02	11,86
Prochloraz	0,27	0,05	19,65
Propamocarb	0,30	0,03	9,20
Propaquizafop	0,42	0,02	4,16
Pyriproxyfen	0,26	0,01	5,20
Quizalofop P	0,28	0,04	12,69
Thiencarbazone-methyl	0,27	0,04	16,54
Thiocyclam	0,39	0,05	14,02
Tridemorph	0,76	0,13	17,28
Mecoprop	0,53	0,03	5,45
Sedaxane	1,00	0,13	13,48
Halauxifen Methyl	0,41	0,01	1,73
Pyriofenone	0,26	0,01	2,92
Haloxypop-R Methyl Ester	0,46	0,02	4,22
Tetramethrin	0,68	0,12	18,72
Tolyfluanid	0,39	0,03	8,09
2,4-D	0,16	0,03	19,77
Bromoxynil	0,25	0,04	18,64
Dichlorprop-p	0,39	0,07	17,85
MCPB	0,22	0,03	15,42
Triclopyr	0,35	0,07	20,05

2,0 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen günler arası kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. 2,0 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	1,87	0,05	2,49
Acibenzolar-S-methyl	1,85	0,21	11,54
Alachlor	1,22	0,10	8,16
Azimsulfuron	2,29	0,15	6,34
Bentazon	1,01	0,07	7,04
Bifenazate Diazene	2,67	0,27	9,96
Bromacil	2,44	0,06	2,48
Chlormequat Chloride	2,75	0,41	14,97
Chlorpropham	1,63	0,25	15,52
Clodinafop-propargyl	2,42	0,14	5,72
Cyflumetofen	2,71	0,09	3,37
DEET	1,60	0,14	8,48
Deltamethrin	2,45	0,32	12,94
Difenoconazole	1,75	0,20	11,23
Ethirimol	1,52	0,29	19,27
Etofenprox	2,31	0,06	2,59
Fensulfotion	1,96	0,20	10,05
Fluazifop-P	1,59	0,10	6,50
Flurochloridon	2,25	0,08	3,72
Fluroxypyr	1,50	0,06	4,11
Heptenophos	1,98	0,07	3,49
Hexaflumuron	1,74	0,30	17,25
Imazamox	2,06	0,18	8,71
Imazapic	1,70	0,07	4,02
Imazethapyr	1,96	0,04	2,11
Isoxaflutole	1,88	0,05	2,79
Lambda-Cyhalothrin	1,86	0,08	4,13
Lenacil	1,88	0,21	11,13
Linuron	2,12	0,07	3,08
Lufenuron	1,67	0,05	3,17
Metolachlor	1,76	0,08	4,82
Metosulam	2,06	0,13	6,17
Metrafenone	1,85	0,07	3,81
Monocrotophos	2,10	0,04	2,09
Myclobutanil	2,57	0,06	2,26

Çizelge 3.8. (Devamı) 2,0 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Napropamide	1,51	0,05	3,05
Oxadiazon	2,17	0,06	2,60
Oxamyl	1,65	0,06	3,69
Oxyfluorfen	2,29	0,31	13,70
Phenthoate	1,64	0,20	12,35
Prochloraz	1,58	0,16	10,06
Propamocarb	1,67	0,14	8,65
Propaquizafop	1,85	0,04	2,42
Pyriproxyfen	1,70	0,04	2,33
Quizalofop P	1,88	0,03	1,60
Thiencarbazone-methyl	1,63	0,09	5,40
Thiocyclam	2,37	0,14	5,86
Tridemorph	6,16	1,02	16,63
Mecoprop	3,16	0,08	2,46
Sedaxane	2,44	0,33	13,65
Halauxifen Methyl	2,03	0,05	2,53
Pyriofenone	1,44	0,28	19,19
Haloxypop-R Methyl Ester	2,72	0,08	2,86
Tetramethrin	3,16	0,21	6,72
Tolyfluand	2,44	0,31	12,53
2,4-D	1,34	0,26	19,92
Bromoxynil	1,46	0,08	5,76
Dichlorprop-p	2,17	0,14	6,30
MCPB	1,39	0,17	12,16
Triclopyr	2,02	0,09	4,39

6,4 ng/mg pestisit konsantrasyonu ile gerçekleştirilen günler arası kesinlik çalışmasının sonuçları Çizelge 3.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. 6,4 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Acetamiprid	6,35	1,31	20,75
Acibenzolar-S-methyl	7,55	0,45	5,92
Alachlor	7,09	0,43	6,12
Azimsulfuron	7,50	0,36	4,78
Bentazon	6,82	0,13	1,95
Bifenazate Diazene	6,52	0,71	10,93
Bromacil	6,23	0,14	2,28
Chlormequat Chloride	7,17	1,41	19,71
Chlorpropham	5,96	0,27	4,56
Clodinafop-propargyl	7,26	0,30	4,13
Cyflumetofen	7,57	1,46	19,37
DEET	6,07	1,20	19,80
Deltamethrin	5,97	1,10	18,51
Difenoconazole	5,95	0,51	8,64
Ethirimol	5,51	1,01	18,42
Etofenprox	5,32	0,05	1,01
Fensulfothion	5,61	0,74	13,20
Fluazifop-P	7,12	0,07	1,03
Flurochloridon	7,81	0,32	4,06
Fluroxypyr	7,06	1,31	18,56
Heptenophos	7,28	0,29	3,94
Hexaflumuron	5,83	0,62	10,62
Imazamox	7,27	0,25	3,50
Imazapic	7,19	1,48	20,68
Imazethapyr	6,11	1,11	18,16
Isoxaflutole	5,59	0,96	17,30
Lambda-Cyhalothrin	6,78	0,24	3,55
Lenacil	7,48	1,23	16,51
Linuron	5,28	0,71	13,43
Lufenuron	5,94	1,11	18,70
Metolachlor	5,64	0,14	2,51
Metosulam	6,35	1,20	18,91
Metrafenone	5,47	0,97	17,75
Monocrotophos	5,68	0,57	10,05
Myclobutanil	5,04	0,10	2,06

Çizelge 3.9. (Devamı) 6,4 ng/mg düzeyine ait günler arası kesinlik çalışması sonuçları

Pestisit Adı	Ortalama(ng/mg)	SD	%CV
Napropamide	6,82	1,26	18,60
Oxadiazon	5,15	1,02	19,87
Oxamyl	5,43	0,48	8,86
Oxyfluorfen	6,20	0,58	9,36
Phenthoate	5,28	0,93	17,64
Prochloraz	6,16	0,47	7,70
Propamocarb	4,70	0,91	19,38
Propaquizafop	7,06	1,20	17,08
Pyriproxyfen	5,56	0,28	5,06
Quizalofop P	5,47	0,39	7,17
Thiencarbazone-methyl	6,35	0,36	5,61
Thiocyclam	6,50	0,88	13,60
Tridemorph	8,25	1,56	18,89
Mecoprop	10,23	0,38	3,69
Sedaxane	5,40	0,77	14,25
Halauxifen Methyl	4,58	0,11	2,30
Pyriofenone	6,83	0,08	1,18
Haloxypop-R Methyl Ester	7,33	0,23	3,08
Tetramethrin	8,75	0,27	3,13
Tolyfluanid	8,92	0,81	9,08
2,4-D	5,60	1,01	17,86
Bromoxynil	5,93	0,23	3,94
Dichlorprop-p	6,71	0,19	2,82
MCPB	5,09	0,43	8,44
Triclopyr	7,71	0,25	3,23

3.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Pestisit Analiz Verileri

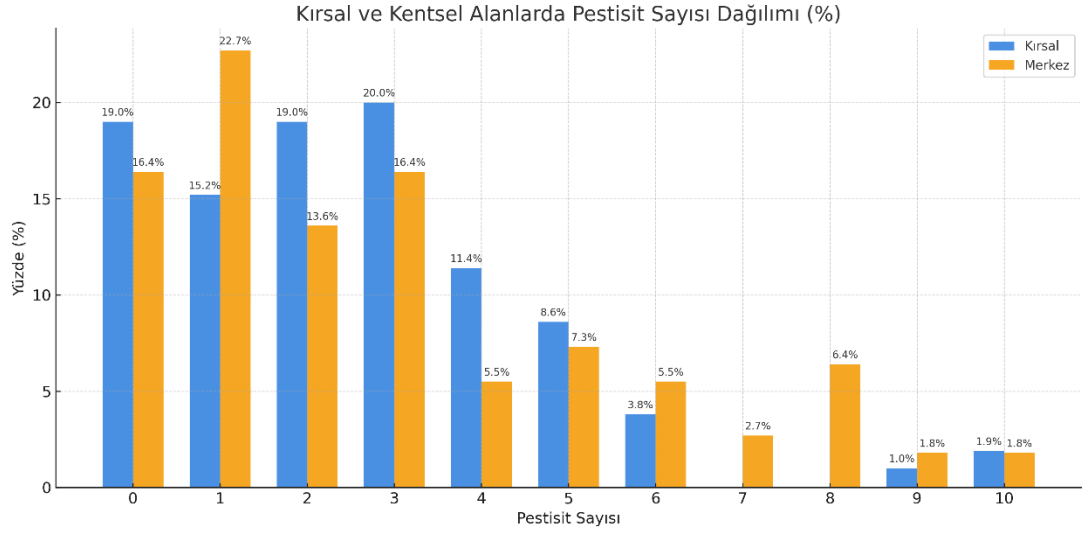
Bu tez çalışmasında kırsal (n=110) ve kentsel (n=105) alanda yaşayan toplam 215 çocukta, 60 adet pestisit analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda 22 adet pestisit pozitifliği tespit edilmiştir. Çizelge 3.10'da tespit edilen pestisitler ve grupları gösterilmiştir.

Çizelge 3.10. Tespit edilen pestisitler ve grupları

Herbisit (n=12)	Fungusit (n=3)	İnsektisit (n=6)	Nematosit (n=1)
Alachlor	Bifenazate Diazene	Acetamiprid	Oxamyl
Bentazon	Tridemorph	DEET	
Bromacil	Pyriofenone	Deltamethrin	
Chlorpropham		Etofenprox	
Metolachlor		Tetramethrin	
Oxyfluorfen		Tolyfluand	
Thienicarbazone-methyl			
Halauifen Methyl			
2,4-D			
MCPB			
Triclopyr			
Fluroxypyr			

3.4.1. Analiz Edilen Pestisitlerin Frekans Açısından Karşılaştırma Verileri

Saçları analiz edilen toplam 215 çocuktan 38 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 4 çocukta en fazla 10 pestisit tespit edilmiştir. Toplam 177 çocukta en az 1 ve daha fazla pestisit tespit edilmiştir. Toplam pozitif tespit oranımız %82 olarak belirlenmiştir. Şekil 3.10'da tespit edilen pestisitlerin kırsal alan ve kentsel alana göre dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 3.10. Pestisit dağılım grafiği

Çizelge 3.11’de tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi gösterilmiştir.

Çizelge 3.11. Tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi

Pestisit sayısı	Frekans(sıklık)	%
0	38	17,7
1	41	19,1
2	35	16,3
3	39	18,1
4	18	8,4
5	17	7,9
6	10	4,7
7	3	1,4
8	7	3,3
9	3	1,4
10	4	1,9
Toplam	215	100,0

Kırsal alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sıklık ve yüzdeleri Çizelge 3.12’de gösterilmiştir. Kırsal alanda yaşayan 110 çocuktan 18 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 2 çocukta en fazla 10 adet pestisit tespit edilmiştir. Doksan iki çocukta ise en az 1

veya daha fazla pestisit tespit edilmiştir. Kırsal alan pozitif tespit oranımız % 84 olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.12. Kırsal alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi

Pestisit sayısı	Frekans(sıklık)	%
0	18	16,4
1	25	22,7
2	15	13,6
3	18	16,4
4	6	5,5
5	8	7,3
6	6	5,5
7	3	2,7
8	7	6,4
9	2	1,8
10	2	1,8
Toplam	110	100,0

Kentsel alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sıklık ve yüzdeleri ise Çizelge 3.13’de gösterilmiştir. Bu çocukların 20 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 2 çocukta en fazla 10 adet pestisit tespit edilmiştir. Seksen beş çocukta en az bir ve daha fazla pestisit tespit edilmiştir. Kentsel alanda pozitif tespit oranımız % 81 olarak belirlenmiştir. İki grup arasında pestisit görülme sıklığı ve yüzdekileri açısından fark olup olmadığı Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Oxamyl görülme sıklığı kırsal alanda %76,5 (n=13) kentsel alanda ise % 23,5 (n=4) olarak tespit edilmiştir. Kırsal alanda kentsel alana göre görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,03). Benzer şekilde Bentazon’un da pozitif görülme sıklığı kırsal alanda % 81,8 (n=9) kentsel alanda ise % 18,2 (n=2) olarak tespit edilmiştir. Kırsal alanda kentsel alana göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (p=0,037). Diğer pestisitlerin yaşam bölgesine göre görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,108).

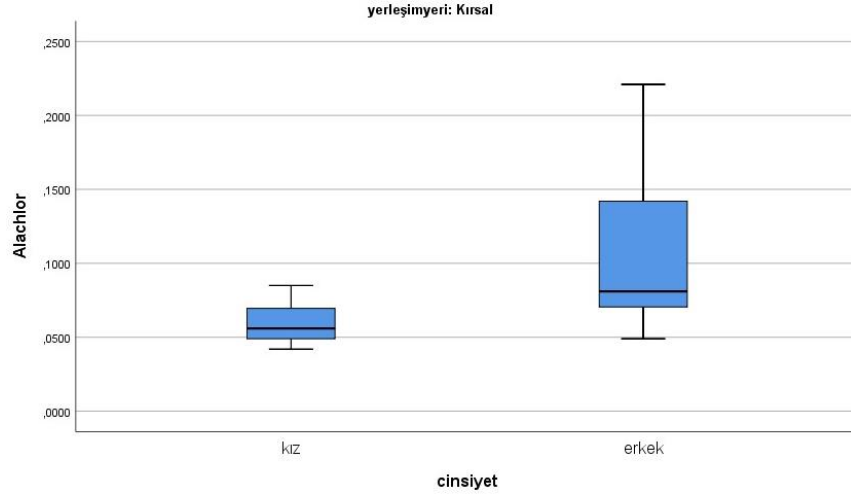
Çizelge 3.13. Kentsel alanda yaşayan çocuklarda tespit edilen pestisit sayısı, sıklığı ve yüzdesi

Pestisit sayısı	Frekans(sıklık)	%
0	20	19,0
1	16	15,2
2	20	19,0
3	21	20,0
4	12	11,4
5	9	8,6
6	4	3,8
9	1	1,0
10	2	1,9
Toplam	105	100,0

3.4.2. Analiz Edilen Pestisitlerin Düzey Açısından Karşılaştırma Verileri

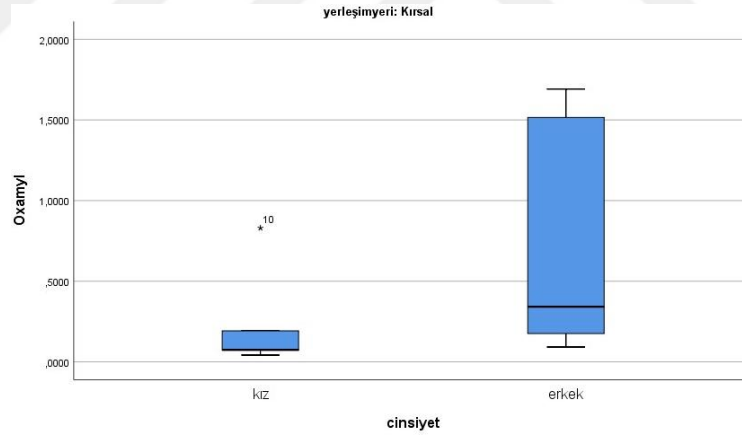
Tespit edilen 22 pestisitın 3 tanesi (Acetomiprit, Bromacil, Tridemorph) 1'er çocukta 1 tanesi de (Oxyflurfen) 4 çocukta tespit edilmiştir. $n < 5$ olduğu durumlarda istatistiksel test yapılabilir ancak sonuçları güçlü kanıt düzeyinde değerlendirilmediğinden ve sonuçları yorumlayıcı ve destekleyici nitelikte olmayacağından bu 4 adet pestisit için istatistiksel analiz yapılmamıştır. Diğer pozitif 18 adet pestisit ile ilgili yerleşim bölgelerine ve cinsiyete göre detaylı istatistiksel analizleri yapılmıştır. Pestisit düzeyleri açısından kırsal ve kentsel alanda anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Deltametrin düzeyi kırsalda yaşayan (0,11 ng/mg) kızlarda kentsel alanda yaşayan kızlara (0,08 ng/mg) göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p = 0,039$). Alaclor düzeyi kırsal alanda yaşayan çocuklarda cinsiyetler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur Kırsal alanda yaşayan erkeklerde (0,081ng/mg) kızlara (0,056 ng/mg) göre daha yüksek düzeylerde bulundu ($p = 0,021$). Kırsal alanda Alaclor düzeyinin cinsiyetler arasındaki dağılımı Şekil 3.11'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. Alaclor düzeyinin kırsal alanda cinsiyetler arasındaki dağılım grafiği

Oxamyl düzeyi kırsalda yaşayan çocuklarda cinsiyetler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Erkeklerde (0,34 ng/mg) kızlardan (0,08 ng/mg) daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p=0,032$). Kırsal alanda Oxamyl düzeyinin cinsiyetler arasındaki dağılımı Şekil 3.12’de gösterilmiştir.



Şekil 3.12. Oxamyl düzeyinin kırsal alanda cinsiyetler arasındaki dağılım grafiği

Haloxifop sadece kızlarda tespit edilmiştir. Tetrametrin ve 2,4-D ise kırsal alanda yaşayan erkek çocuklarda tespit edilmedi. Diğer pestisitlerde cinsiyet ve yaşam bölgesine göre anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Kırsal ve kentsel alanda yaşayan kız ve erkek çocuklar her bir pestisit düzeyi açısından karşılaştırılmış ve bulgular Çizelge 3.14’de verilmiştir.

Çizelge 3.14. Pozitif çıkan pestisit düzeylerinin cinsiyetlere ve yerleşim bölgesine göre karşılaştırılması

ALACHLOR				p	BENTAZON				p
Kırsal (n=19) 0,067(0,053-0,083)		Kent (n= 13) 0,080(0,060-0,114)		0,258 ⁻	Kırsal (n=9) 0,11(0,07-0,22)		Kent (n=2) 0,08(0,07)		0,637 ⁻
Kız*,+ (n=11) 0,056(0,45-0,75)	Erkek**,+ (n= 8) 0,081(0,68-0,161)	Kız*,++ (n=5)	Erkek**,++ (n=8)	0,021 ⁺ 1 ⁺⁺	Kız*,+ (n=9) 0,11(0,07-0,22)	Erkek**,+ (n=0)	Kız*,++ (n=2) 0,08(0,07)	Erkek**,++ (n=0)	+ ++
BİFENAZAT				p	CHLORPROPHAM				p
Kırsal (n=19) 0,14(0,09-0,26)		Kent (n= 12) 0,14(0,85-0,20)		0,491 ⁻	Kırsal (n=5) 0,98(0,79-1,45)		Kent (n= 6) 0,75(0,64-0,87)		0,271 ⁻
Kız*,+ (n=15) 0,15(0,11-0,35)	Erkek**,+ (n=4) 0,89(0,25-0,16)	Kız*,++ (n=10) 0,11(0,82-0,17)	Erkek**,++ (n=2) 0,22(0,20)	0,072 ⁺ 0,067 ⁺⁺	Kız*,+ (n=3) 1,04(0,60-)	Erkek**,+ (n=2) 0,98(0,98-0,98)	Kız*,++ (n=1) 0,79(0,79-0,79)	Erkek**,++ (n= 5) 0,70(0,64-0,94)	0,655* 0,241** 0,554 ⁺ 0,552 ⁺⁺
DEET				p	DELTAMETHRİN				p
Kırsal (n=22) 0,24(0,14-0,47)		Kent (n=24) 0,25(0,16-0,79)		0,344 ⁻	Kırsal (n=22) 0,11(0,90-0,25)		Kent (n=13) 0,78(0,61-0,14)		0,063
Kız*,+ (n=21) 0,24(0,15-0,53)	Erkek**,+ (n=1) 0,13(0,13-0,13)	Kız*,++ (n=17) 0,21(0,16-1,08)	Erkek**,++ (n=7) 0,33(0,18-0,83)	0,648* 0,127** 0,304 ⁺ 0,545 ⁺⁺	Kız*,+ (n=18) 0,11 (0,93-0,25)	Erkek**,+ (n=4) 0,90 (0,64-0,30)	Kız*,++ (n=10) 0,08 (0,058-0,13)	Erkek**,++ (n=3) 0,78(0,67-)	0,039* 0,724** 0,551 ⁺ 0,398 ⁺⁺
ETOFENPROX				p	FLUROXYPYR				p
Kırsal (n=60) 0,11(0,53-0,26)		Kent (n=62) 0,16(0,89-0,24)		0,119 ⁻	Kırsal (n=9) 0,08(0,07-0,1)		Kent (n=6) 0,10(0,7-0,1)		0,126 ⁻
Kız*,+ (n=51) 0,13(0,53-0,26)	Erkek**,+ (n=9) 0,08(0,06-0,12)	Kız*,++ (n=40) 0,16(0,10-0,23)	Erkek**,++ (n=22) 0,14(0,58-0,29)	0,265* 0,184** 0,373 ⁺ 0,571 ⁺⁺	Kız*,+ (n=7) 0,07(0,07-0,11)	Erkek**,+ (n=2) 0,08(0,08-)	Kız*,++ (n=3) 0,11(0,06-)	Erkek**,++ (n=3) 0,1(0,08-0,1)	0,569* 0,083* 0,380 ⁺ 0,827 ⁺⁺
OXAMYL				p	THİENCARBAZEN				p
Kırsal (n=13) 0,19(0,08-1,14)		Kent (n=4) 0,09(0,05-0,22)		0,213 ⁻	Kırsal (n=3) 0,06(0,04-)		Kent (n=7) 0,06(0,05-0,09)		0,909 ⁻
Kız*,+ (n=6) 0,08(0,06-0,35)	Erkek**,+ (n=7) 0,34 (0,13-1,59)	Kız*,++ (n=2) 0,06(0,04-)	Erkek**,++ (n=2) 0,18(0,11-)	0,182* 0,380** 0,032 ⁺ 0,121 ⁺⁺	Kız*,+ (n=2) 0,07(0,06-)	Erkek**,+ (n=1) 0,04(0,04-0,04)	Kız*,++ (n=5) 0,05(0,04-0,08)	Erkek**,++ (n=2) 0,1(0,06-)	0,245* 0,221** 0,221 ⁺ 0,121 ⁺⁺

Çizelge 3.14. (Devamı) Pozitif çıkan pestisit düzeylerinin cinsiyetlere ve yerleşim bölgesine göre karşılaştırılması

<u>MECOPROP</u>				p	<u>PYRİOFENONE</u>				p
Kırsal (n=15) 0,08(0,05-0,11)		Kent (n=11) 0,08(0,06-0,12)		0,979 ⁻	Kırsal (n=12) 0,006(0,005-0,01)		Kent (n=8) 0,008(0,006-0,011)		0,243 ⁻
Kız ^{*,+} (n=15) 0,08(0,05-0,11)	Erkek ^{**,+} (n=0)	Kız ^{*,++} (n=9) 0,08(0,06-0,11)	Erkek ^{**,+} (n=2) 0,15(0,07-)	0,743* 0,346 ⁺⁺	Kız ^{*,+} (n=8) 0,005(0,004-0,009)	Erkek ^{**,+} (n=4) 0,009(0,006-0,01)	Kız ^{*,++} (n=5) 0,009(0,06-0,11)	Erkek ^{**,++} (n=3) 0,15(0,006-0,01)	0,180* 0,856* 0,142 ⁺ 0,653 ⁺⁺
<u>HALOXYFOP</u>				p	<u>TETRAMETRİN</u>				p
Kırsal (n=6) 3,11 (2,49-4,47)		Kent (n=2) 2,27 (1,21-2,27)		0,505 ⁻	Kırsal (n=3) 0,09 (0,06-)		Kent (n=3) 0,04 (0,04-)		0,127 ⁻
Kız ^{*,+} (n=6) 3,11 (2,49-4,47)	Erkek ^{**,+} (n=0)	Kız ^{*,++} (n=2) 2,27 (1,21-2,27)	Erkek ^{**,+} (n=0)	0,505* *	Kız ^{*,+} (n=3) 0,09 (0,06-)	Erkek ^{**,+} (n=0)	Kız ^{*,++} (n=2) 0,06 (0,04-)	Erkek ^{**,++} (n=1) 0,04 (0,04-0,04)	0,248* 0,221 ⁺⁺
<u>TOLYFLUANİD</u>				p	<u>2,4-D</u>				p
Kırsal (n=12) 0,23(0,13-0,35)		Kent (n=13) 0,22(0,12-0,37)		0,644 ⁻	Kırsal (n=6) 0,10(0,06-0,22)		Kent (n=3) 0,12(0,09-)		0,796 ⁻
Kız ^{*,+} (n=10) 0,23(0,13-0,36)	Erkek ^{**,+} (n=2) 0,25 (0,15-)	Kız ^{*,++} (n=8) 0,23(0,15-0,40)	Erkek ^{**,+} (n=5) 0,13(0,10-0,30)	0,929* 0,245* 0,830 ⁺ 0,188 ⁺⁺	Kız ^{*,+} (n=6) 0,10(0,06-0,22)	Erkek ^{**,+} (n=0)	Kız ^{*,++} (n=2) 0,10(0,09-0,10)	Erkek ^{**,++} (n=1)	0,739* 0,221 ⁺⁺
<u>MCPB</u>				p	<u>TRİCLOPYR</u>				p
Kırsal (n=54) 0,15(0,10-0,26)		Kent (n=48) 0,14(0,09-0,20)		0,185 ⁻	Kırsal (n=31) 0,30(0,18-0,55)		Kent (n=25) 0,23(0,17-0,35)		0,210
Kız ^{*,+} (n=43) 0,16(0,10-0,31)	Erkek ^{**,+} (n=11) 0,13(0,08-0,18)	Kız ^{*,++} (n=34) 0,14(0,09-0,18)	Erkek ^{**,+} (n=14) 0,13(0,06-0,22)	0,189* 0,935* 0,138 ⁺ 0,370 ⁺⁺	Kız ^{*,+} (n=22) 0,41(0,20-0,76)	Erkek ^{**,+} (n=9) 0,20(0,16-0,42)	Kız ^{*,++} (n=13) 0,31(0,19-0,35)	Erkek ^{**,++} (n=12) 0,21(0,16-0,36)	0,290* 0,776* 0,157 ⁺ 0,355 ⁺⁺

*kırsal/kent kız farkının p değeri, ** kırsal/kent erkek farkının p değeri, *kırsal kız/erkek karşılaştırması, ++ merkez kız/erkek karşılaştırması, - Kırsal/Kentsel p değeri

4. TARTIŞMA

Pestisitler hava, su, toprak ve gıda gibi çeşitli matrislerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu durum, insan popülasyonunun bu maddelere kronik ve sürekli maruz kalmasına neden olmaktadır. Maruziyet yolları arasında ağız yoluyla alım, solunum, inhalasyon ve deri yoluyla emilim bulunmaktadır (Macheke vd., 2024). Pestisitlerin, gıda üretiminin yanı sıra tarım dışı alanlarda, şehirlerde ve evlerde de yaygın şekilde kullanılması nedeniyle insan maruziyeti giderek artmıştır. İnsanların pestisitlere maruz kalma yolları çok çeşitli olmakla birlikte genel nüfusta pestisitlere maruz kalmanın ana yolu beslenmedir. Özellikle de geleneksel yöntemlerle yetiştirilen meyve ve sebzelerin tüketimi yoluyla gerçekleşmektedir. Diğer önemli bir maruziyet ise yaşam alanlarının kirlenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İnsan vücuduna girdikten sonra pestisitler metabolize edilir ve çoğunlukla idrar yoluyla atılır (Catiello vd., 2023). Pestisitlere sürekli maruz kalmanın insan sağlığı üzerinde zararlı etki skalası oldukça geniştir (Gonzalez vd., 2020).

Çocuklarda kimyasallara maruziyetin etkileri hem davranışsal hem de fizyolojik farklılıkları nedeniyle yetişkinlerden büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Çocuklar daha küçük olmalarına rağmen, yüzey/hacim oranları yetişkinlerden üç kat daha fazladır, büyümeleri hızlıdır ve yetişkinlere göre birim ağırlık başına daha fazla gıda tüketme eğilimindedirler. Çocukların metabolizması daha hızlıdır, nefes alma hızları yetişkinlerden daha yüksektir ve organları sürekli gelişim halindedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, çocukların maruziyeti yetişkinlerden elde edilen verilerden doğrudan tahmin edilemez. Özellikle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar gerekli bilgileri sağlayabilir. Bununla birlikte, kirleticilere maruziyeti araştıran epidemiyolojik çalışmaların çoğu yetişkin popülasyonlar üzerinde yürütülmüştür (Gonzalez vd., 2022). Hastalıkların oluş mekanizmasının anlaşılmasında geleneksel olarak genetik faktörler vurgulanırken, aynı zamanda kronik ve bulaşıcı olmayan hastalıkların artışında çevresel faktörlerin önemli rol gösterebileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle erken yaşam döneminin ileriki yaşam sağlığını nasıl etkilediğini anlamaya çalışmak önemlidir. Erken çocukluğun kritik hassasiyet dönemleri sağlık ve kronik hastalık riskini etkilemektedir (Macheke vd., 2024). Çocukların erken dönem maruziyetlerinin belirlenmesi bu nedenlerden dolayı önem arz etmektedir.

İnsanların çeşitli kirleticilere maruziyetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan kan ve idrara paralel olarak, son yıllarda saç analizi de ön plana çıkmıştır (Gonzalez vd., 2020). Çalışmamızda çocuklarda kronik pestisit maruziyetinin gösterilmesi amacıyla saç

örnekleri kullanılarak pestisit analizi gerçekleştirilmiştir. Saç ve idrar numuneleri, özellikle çocukları içeren çalışmalarda, non-invazif olmaları nedeniyle numunelerin toplanmasında avantajlar sağlasa da saç, toplama, saklama ve analiz açısından tercih edilen bir matris olarak öne çıkmaktadır (Esteban-L'opez vd., 2022). Ayrıca kan ve idrara kıyasla daha uzun süreli maruziyet hakkında bilgi sağlamaktadır. Saç örnekleme, kan örnekleme gibi invaziv değildir ve özellikle örneklem grubu çocuklarsa daha tercih edilen bir yöntemdir. Saç toplama, birden fazla nokta örnekleme, sabah erken saatlerde idrar boşaltma veya 24 saatlik toplama gerektiren idrar toplama işlemine kıyasla daha az emek gerektirir (Ostrea vd., 2013). Büyüme sırasında saç, kan dolaşımındaki kimyasalları tutarak zamansal olarak bir maruz kalma kaydı oluşturur. Aynı zamanda, saç örnekleri yıllar sonra da analiz edilebilir, çünkü saç, ışık, mikrobiyal aktivite ve sıcaklık gibi çevresel faktörlerin neden olduğu bozulmaya karşı içinde bulunan maddeleri koruyan dayanıklı keratin yapısı sayesinde pestisitleri ve diğer kimyasalları iyi bir şekilde tutabilir (Macheka vd., 2024). Saçta pestisitlerin aktif metabolizması ve atılımı yoktur. Bu nedenle, pestisitler ana bileşikler olarak değişmeden kalabilir. Öte yandan, kan ve idrardaki pestisitler vücutta metabolize olur ve atılır; bu nedenle bu matrislerde tespit edilmesi daha zordur ve tespit edildiğinde, varlıkları genellikle yakın zamanda maruziyeti gösterir (Ostrea vd., 2013). Fays vd. (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada bir saç örneğinin 6 ay boyunca maruziyeti gösteren bilgiler sağladığını, aynı dönemde toplanan yaklaşık 50 idrar örneğinin ise aynı dönemde üretilen toplam idrar hacminin yalnızca %3-4'ünü temsil ettiğini göstermiştir (Fays vd., 2021). Hernandez vd. (2019) tarafından yapılan çocukların saç ve idrarında organofosfat metabolitlerini araştırdıkları çalışmada saçta tüm DAP metabolitleri için pozitif tespit oranının yüksek olması, bu pestisitlerin kısa yarı ömürleri göz önüne alındığında, saç testlerinin uzun süreli OP maruziyetinin biyolojik izlenmesinde büyük potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Çocuk popülasyonunun % 98,6'sında saçta herhangi bir DAP metaboliti tespit edilebilir düzeylerde bulunurken, bu rakamı idrarda % 45,9 olarak tespit etmişlerdir. Bu bulgu, DAP metabolitlerinin düzeylerinin maruziyet ve zamana bağlı olduğunu ve idrar (son maruziyet) ile saç (kümülatif maruziyet) arasında farklılık gösterdiğini bulmuşlardır (Hernandez vd., 2019). Tutudaki ve Tsatsakis (2005) tarafından yapılan çalışmada Karbamat grubu pestisitlerden metomil ve diazinonun laboratuvar koşullarında hayvanların saçlarına dahil edilmesi incelenmiş ve doz bağımlı bir tepki gösterdiği bulunmuştur. Düşük doz (3 mg/kg/gün) maruz kalan sıçanların saçında ortalama 0.24 ± 0.01 ng/mg diazinon bulunurken, yüksek doz (6 mg/kg/gün) maruz kalan sıçanların saçında ortalama 0.53 ± 0.05 ng/mg diazinon tespit edilmiştir. Bu konsantrasyon farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tutudaki ve Tsatsakis, 2005). Tutudaki vd. (2003) tarafından yapılan çalışmada insanlarda, dialkil fosfatların saç analizi,

organofosfatlara maruz kalmayı doğrulamak için kullanılmıştır (Tutudaki vd., 2003). Benzer şekilde, saç analizi, yetişkinlerde DDT'ye mesleki maruz kalmayı tespit etmek için (Covaci vd., 2002) ve çocuklarda, iç mekan kirliliğinden kaynaklanan DDT ve lindan maruziyetini tespit etmek için kullanılmıştır (Neuber vd., 1999).

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü, 105 kentsel alan, 110 kırsal alandan olmak üzere 0-10 yaş aralığında 215 çocuktan oluşmaktadır. Kırsal bölgeden çalışmaya dahil edilen çocukların 70'i (%63,6) kız, 40'ı (%36,4) erkektir. Kentsel alandan çalışmaya dahil edilen çocukların 56'sı (%50,9) kız, 54'ü (%49,1) erkektir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde tasarlanmış çalışmaların örnek büyüklüğü cinsiyet ve bölgesel dağılımları benzerlikler göstermekte ve hatta bizden çok daha az örneklem büyüklüğü ile gerçekleştirilmiş çalışmalar bulunmaktadır (Gonzalez vd., 2020; Polledri vd., 2021; Zhang vd., 2007). Hernandez vd. (2019) tarafından yapılan çocukların saç ve idrarında organofosfat metabolitlerinin araştırıldığı çalışmada, çalışma popülasyonu İspanya'nın Almeria bölgesindeki plastik serada bahçe ürünlerinin yetiştirildiği yoğun tarım faaliyetlerinin yapıldığı bir alan olan El Poniente'de bulunan devlet okullarında eğitim gören 3-11 yaş arası 222 çocuktan (68 (%30,6) erkek, 154 (%69,4) kız) oluşmuştur (Hernandez vd., 2019). Gonzalez vd. (2020) tarafından Fransa'da, çocuklarda organik kirleticilere kümülatif maruziyeti belirlemek amacıyla saçta yapılan çalışmada Coğrafi kökenlerine göre, çocuklar 4 gruba ayrılmış: kırsal A, şarap üretiminde uzmanlaşmış tarımsal alan; kırsal B, spesifik olmayan tarımsal faaliyete sahip kırsal alanlar; kentsel alan ve uzak, seyrek nüfuslu, düşük tarım, ulaşım ve sanayi faaliyeti olmayan bir Fransız adasından oluşturulmuştur. Çalışmaya 1-12 yaş arası erkek (%53) ve kız (%47) toplam 142 çocuk dahil edilmiştir. Bölgesel bazlı olarak en detaylı tasarlanmış çalışmadır (Gonzalez vd., 2020). Polledri vd. (2021), tarafından yapılan çalışmada İtalya'da bağ alanlarına yakın yaşayan çocuklar ve ebeveynlerinin pestisitlere kümülatif maruziyeti saç analiziyle değerlendirilmiş ve çalışmaya 1.5-16 yaş aralığında 30 çocuk ve 35-51 yaş aralığında 16 ebeveyn dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların %70'i erkek, ebeveynlerin %75'i kadınlardan oluşmuştur (Polledri vd., 2021). Gonzalez vd. (2022) tarafından Lüksemburg'da saçta pestisit analizinin yapıldığı çalışmaya 13 yaş altı 116 (% 45,3) kız, 140 (%54,7) erkek çocuk olmak üzere 256 çocuk dahil edilmiştir. Ancak diyet, ikamet alanı ve evcil hayvanlara ilişkin bilgiler 39 çocuk için mevcut olmadığı için analizler 217 çocuk üzerinde yapılmıştır. Bu çocukların 123'ü (%56,7) kentsel, 94'u (%43,3) kırsal alanda yaşamaktadır (Gonzalez vd., 2022). Zhang vd. (2007) tarafından Çin'de gerçekleştirilen kalıcı organik kirleticilerin saç analizi ile değerlendirilmesi çalışmasına kent bölgesindeki bir anaokulundan 3 ila 7 yaş arası, 25 (%46,3) kız ve 27 (%53,7) erkekten oluşan 52 çocuk, kırsal

bölgeden 2 ila 9 yaş arası, 5 (%22,7) kız ve 17 (77,3) erkek olmak üzere 22 çocuk dahil edilmiştir (Zhang vd., 2007).

Çalışmamızda herbisit (n=28), insektisit (n=10), fungusit (14), nematosit (2), akarisit (2) ve bitki büyüme düzenleyicisi (2), gruplarından 60 adet pestisit analizi gerçekleştirilmiştir. Gonzalez vd. (2020) tarafından Fransa'da yapılan çocuklarda saçta organik kirleticilere kümülatif maruziyet çalışmasında, organoklorinler (25), organofosfatlar (10), piretroidler (11), azoller (3), dinitroanilinler (1), oksadiyazinler (1), fenilpirazoller (2) ve karboksamidler (1) gibi farklı pestisit ailelerinden toplamda 51 pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Gonzalez vd., 2020). Dereumeaux vd. (2022) tarafından Fransa'da üzüm bağlarına yakın bölgede yaşayan bireylerin pestisit maruziyeti ile ilgili yaptıkları çalışmada folpet, mancozeb, tebuconazole, glyphosate ve bakır olmak üzere 5 adet pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Dereumeaux vd., 2022). Macheka vd. (2024) tarafından Fransa'da yapılan çocukların kalıcı ve kalıcı olmayan kirleticilere maruziyet düzeylerini saç analizi ile gösterdikleri çalışmada 27 organoklorin, 15 azol, 13 üre metaboliti, 7 piretroid, 6 neonikotinoid, 12 organofosfat metaboliti ve 6 piretroid metaboliti olmak üzere 86 farklı pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Macheka vd., 2024). Polledri vd. (2021) tarafından yapılan Kuzey İtalya'da çocuklar ve ebeveynlerinin dahil edildiği çalışmada herbisitler, fungusitler, insektisitler grubundan toplam 39 farklı pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Polledri vd., 2021). Gonzalez vd. (2022) tarafından Lüksemburg'da yapılan çalışma en kapsamlı pestisit analizin yapıldığı çalışma olarak karşımıza çıkmaktadır. Organoklorinler, Organofosfatlar, Piretroidler, Azoller, Strobilurinler, Asit Herbisitler, Anilino-pirimidinler, Benzamitler, Dinitroanilinler, Oksadiyazinler, Fenilpirazoller, Karbamatlar, Karboksamidler, Tiyokarbamatlar, Neonikotinoidler, Triazinler ve Triazonlar, Üre grubu pestisitleri, Amid pestisitleri gibi gruplardan oluşan 140 pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Gonzalez vd., 2022). Ostrea vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada ise Karbamat (1) ve piretroid (4) grubunu içeren 5 adet pestisit analizi yapılmıştır (Ostrea vd., 2013). Zhang vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Organoklorokin grubundan 10 adet pestisit analizi gerçekleştirilmiştir (Zhang vd., 2007). Literatürde, bizim çalışmamıza benzer şekilde tasarlanmış araştırmalarda ortak çalışma grupları bulunmakla birlikte, incelenen etken maddeler farklılık göstermektedir. Bu durumun, çalışma bölgesi ve o bölgede yaygın olarak kullanılan pestisitlerin çeşitliliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada toplam 215 çocuğun saçında pestisit analizi gerçekleştirilmiş ve 38 tanesinde hiç pestisit tespit edilmezken 4 çocukta en fazla 10 pestisit

tespit edilmiştir. Toplam pozitif tespit oranımız % 82 olarak bulunurken, kırsal alanda bu oran % 84, kentsel alanda ise pozitif tespit oranımız % 81 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda %95 ila %100 arasında pozitif tespit oranları bulunmuştur. Hernandez vd. (2019) tarafından saç ve idrarda eş zamanlı olarak organofosfat metabolitlerinin analizinde saçta elde ettikleri pozitif tespit oranı % 96,8 olarak bulunmuştur (Hernandez vd., 2019). Gonzalez vd. (2020) tarafından gerçekleştirilen Fransız çocuklarda gerçekleştirilen çalışmada pozitif tespit oranı %95 olarak bulunmuştur (Gonzalez vd., 2020). Macheka vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada %100 pozitif tespit oranını yakalamışlardır (Macheka vd., 2024). Polledri vd. (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 30 çocuğun hepsinde en az bir pestisit tespit edilerek pozitif tespit oranı %100 olarak bulunmuştur (Polledri vd., 2021). Gonzalez vd. (2022) tarafından 256 çocukla 140 pestisit analiz edildiği çalışmada 11 pestisit tüm çocuklarda bulunmuş ve pozitif tespit oranı %100 olarak belirlenmiştir (Gonzalez vd., 2022). Zhang vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen çalışmada analiz edilen pestisitlerin en az 1 tanesi tespit edilerek pozitif tespit oranı %100 olarak bulunmuştur (Zhang vd., 2007). Literatürde yer alan pozitif tespit limitlerin altında bir tespit oranına sahip olmamızın temel nedeni Kütahya ilinde tarımsal faaliyetlerin az olmasından kaynaklanabilir. Çünkü diğer yapılmış çalışmalar tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK] tarafından sunulan Coğrafi İstatistik Portalı (CIP) verilerine göre, Kütahya, tarım alanı büyüklüğü bakımından 7 bölge arasında 5. sırada yer almaktadır. Bunun yanı sıra, TÜİK tarafından gerçekleştirilen Tarım, Ormancılık ve Balıkçılık Girişimleri sıralamasında ise 7 bölge arasında 6. sırada bulunmaktadır (Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK](2023).

Çalışmamızda analizi gerçekleştirilerek tespit edilen pestisitlerin düzeyleri kırsal ve kentsel alanlar açısından kıyaslanmış ve anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Literatür incelendiğinde bizimle benzer çalışma grubu özelliklerine sahip 4 çalışma tespit edilmiştir. Gonzalez vd. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmaya 4 farklı bölgeden (kırsal A, kırsal B, kentsel ve uzak) çocuklar dahil edilmiş ve bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde tespit edilen pestisitlerin düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Gonzalez vd., 2020). Dereumeaux vd. (2022) tarafından Fransa’da bağcılık yapılan bölgede yaşayanlar ile uzak bölgede yaşayan çocukların pestisit düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada bizimle benzer bulgular tespit edilmiştir. İki bölgede tespit edilen pestisit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Dereumeaux vd., 2022) Gonzalez vd. (2022) tarafından Lüksemburg’da kırsal ve kentsel alandan çocuklarda analiz gerçekleştirilen çalışmada da bizim bulgularımızla benzer şekilde iki bölgede pestisit düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit

edilmemiştir (Gonzalez vd., 2022). Son çalışma Zhang vd. (2007) tarafından Çin’de kırsal ve kentsel alanda yaşayan çocuklarda pestisit analizinin yapıldığı çalışmadır. Bu çalışmada farklı şekilde, iki bölge arasında bazı pestisit düzeylerinde anlamlı farklar bulunmuştur. Kentsel bölgedeki çocukların saçlarında kırsal bölgelere göre bazı pestisitler daha yüksek bulunmuştur. Organoklorlu bir pestisit olan β -HCH (Beta-Hekzaklorosikloheksan) kentsel çocukların saçında ortalama 18 ± 12 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık, kırsal alanda ise 2.3 ± 2.2 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık konsantrasyonunda tespit edilmiştir. Kentsel alanda kırsal alana göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. ($p < 0.001$). Kentsel bölgelerdeki daha yüksek yaşam standartları nedeniyle süt ürünleri, et ve balık gibi yağlı gıdaların daha fazla tüketilmesinin, bu lipofilik Kalıcı Organik Kirleticileri biriktiren gıdalar aracılığıyla β -HCH maruziyetini artırdığı belirtilmiştir. Yine benzer şekilde kentsel alanda yaşayan çocuklarda p,p’-DDE (Dichlorodiphenyldichloroethylene) daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Kentsel alanda yaşayan çocukların saçında ortalama 10 ± 4.5 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık konsantrasyonunda tespit edilirken kırsal alanda ise 3.9 ± 1.3 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık olarak tespit edilmiştir. Çalışmada, yağlı gıda tüketiminin kentsel çocukların saçında anlamlı derecede daha yüksek β -HCH ve p,p’-DDE seviyelerine neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca α -HCH (Alfa-Hekzaklorosikloheksan) kırsal bölgede yaşayan çocukların saçında ortalama 8.0 ± 3.8 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık konsantrasyonunda tespit edilmiştir. Kentsel çocuklarda ise bu değer ortalama 5.9 ± 2.1 $\mu\text{g/kg}$ ağırlık olarak bulunmuştur. Çalışmada, α -HCH'nin kentsel bölgede yaşayan çocukların saçında önemli ölçüde daha düşük ($p < 0.05$) olduğu belirtilmiştir. Bu durumun α - ve γ -HCH'nin havada, suda ve toprakta en yaygın izomerler olmasına ve endojen (vücut içi) maruziyetin yanı sıra eksojen (dış çevreden) kontaminasyonundan kaynaklanabileceğine bağlamışlardır. (Zhang vd., 2007). Bizim çalışmamızda bölgesel olarak herhangi bir fark bulunmasının nedenlerinden birisi Kütahya bölgesinde kırsal ve kentsel alanlar birbirinden uzak olmayıp, iç içe geçmiş durumda olmasıdır. Pestisitler hava ve su gibi çeşitli yollarla uygulama bölgesi dışındaki alanlara ulaşabilmektedir. Kırsal alandan uygulanan pestisitler yakındaki kentsel alana ulaşmış olabilir ve bu nedenle bölgesel farklılık tespit edilememiş olabilir. Diğer bir neden olarak ise Kütahya bölgesinde yoğun tarımsal faaliyetler yürütülmemektedir. Kırsal ve kentsel alanda yaşayan çocuklar benzer gıda tedarik zincirinden temin edilen gıdaları tüketmektedir. Ek olarak yapılan tarımsal faaliyetler hava koşulları nedeniyle sınırlı bir zamanda ve belirli bir bölgede (Gediz) gerçekleşmektedir ve bu ürünler de tüm Kütahya bölgesine dağıtılmaktadır. Dolayısıyla gerek tedarik zinciriyle temin edilsin, gerekse üretilen ürün olsun ildeki tüm bölgelerde aynı ürünün tüketilmesi nedeniyle farklılık tespit edilmemiş olabilir. Bölgesel değerlendirme yaptığımızda literatürdeki Fransa (Gonzalez vd., 2020; Dereumeaux vd. 2022) ve Lüksemburg’da

(Gonzalez vd., 2022) yapılan üç çalışma sonucu ile benzer, Çin’de (Zhang vd., 2007) yapılan bir çalışma sonucundan farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda pestisit düzeyleri ve cinsiyete dayalı yaptığımız analizlerin sonucunda Deltametrin düzeyi kırsalda yaşayan (0,11 ng/mg) kızlarda kentsel alanda yaşayan kızlara (0,08 ng/mg) göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p=0,039$). Kırsal alandaki kızlarda yüksek olarak tespit edilen deltametrin konsantrasyonlarının tarımsal faaliyetlerle ilişkili olarak çevresel maruziyetin artmasından kaynaklanabilir. Evin havalandırılması, bahçecilik, açık havada geçirilen zaman, üretim mevsimi gibi durumlar çevresel maruziyetin artmasına neden olmuş olabilir. Deltametrin piretrin grubunda yer alan bir insektisittir ve çoğunlukla bitki koruma amaçlı kullanılır. Pamukta, meyve ve sebze ürünlerinde, tahıllarda, mısır ve soya fasulyesinde ve kahve, mısır ve şerbetçiotu gibi çeşitli ürünlerde kullanılır. Ayrıca halk sağlığı programlarında (Chagas hastalığı ve sıtmaya karşı) ve depolanmış ürünleri, özellikle tahıl tanelerini, kahve çekirdeklerini ve kuru fasulyeleri korumak için kullanılır. Hayvan tesislerinde kullanılabilir (IARC, 1991). Kullanım alanları açısından da incelendiğinde kırsal bölgede daha fazla kullanım alanına sahip olduğu görülmektedir. Zhang vd. (2007) tarafından Çin’de kırsal ve kentsel alanda yaşayan çocuklarda organoklorlu pestisit analizinde kentsel alanda daha yüksek seviyeler tespit etmişler ve bu durumu kentsel alanda maruziyetin fazla olması ile ilişkilendirmişlerdir (Zhang vd., 2007).

Çalışmamızda Alaclor düzeyi kırsal alanda yaşayan erkeklerde (0,081 ng/mg) kızlara (0,056 ng/mg) göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur ($p=0,021$). Benzer şekilde Oxamyl de kırsal alanda erkeklerde (0,34 ng/mg) kızlardan (0,08 ng/mg) daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Alaclor anilin grubu bir herbisitken, Oxamyl karboamat grubunda yer alan bir nematosittir. Bu cinsiyete bağlı farklılıkların, iç veya dış ortamda aktivite farklılıkları, yiyecek tercihleri ya da erkek çocukların daha yüksek bazal metabolizma hızları nedeniyle daha yüksek gıda tüketimine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada elde edilen bulgulara benzer şekilde Fransa’da yapılan bir çalışmada erkek çocukların kızlara göre daha fazla açık hava aktivitesine sahip olduğu belirlenmiş ve çocuklarda gıda tercihlerinde cinsiyet farklılıkları vurgulanmıştır (Bellisle vd., 2000). Gonzalez vd. (2020) tarafından Fransa’da yapılan çalışmada Organoklorin ailesine ait bir metabolit ve Piretroid metabolitleri erkek çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (Gonzalez vd., 2020). Macheke vd. (2024) tarafından Fransa’da yaşayan 3,5 yaşındaki çocukların pestisitlere, kalıcı ve kalıcı olmayan kirleticilere maruziyet düzeylerini saç analizi yaparak gerçekleştirdikleri çalışmada erkek çocuklarda piretroid metabolitlerinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, biyolojik

farklılıklar, hormonal ve metabolik varyasyonlar ile çocukların çevreleriyle olan etkileşimlerini şekillendiren faktörlerle (erkek çocukların dışarıda daha fazla oynamaya eğilimli olması gibi) ilişkili olabileceğine değinilmiştir (Macheke vd. (2024). Gonzalez vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada 19 pestisit erkek çocuklarda daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Kalıcı olmayan kirleticilerin erkek çocuklarda daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmesi ise, kontamine sahalarda futbol oynama gibi cinsiyete özgü aktivitelerle ve daha yüksek gıda tüketimi ile ilişkilendirilebileceğini belirtmişlerdir (Gonzalez vd., 2022).

Çalışmamızda Haloxypop sadece kızlarda tespit edilirken Tetrametrin ve 2,4-D ise kırsal alanda yaşayan erkek çocuklarda tespit edilmemiştir. Hernandez vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada organofosfat metabolitleri kızlarda daha yüksek olarak bulunmuştur (Hernandez vd.,2019). Macheke vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada 3,5 yaşındaki Fransız kız çocuklarında Permethrin, Tetramethrin, DETP ve HCB gibi bazı pestisit ve metabolitlerinin daha yüksek seviyelerde olduğu tespit etmişlerdir. Bu farklılığı biyolojik, hormonal, metabolik ve potansiyel olarak yaşa bağlı sosyal faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Gonzalez vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada incelenen 59 biyobelirteçten 9'u (6 kalıcı olmayan pestisit, 2 kalıcı pestisit ve BDE47) kız çocuklarında erkek çocuklarına göre anlamlı derecede daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Bu durum, yetişkinlere göre daha az olmakla birlikte kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha fazla vücut yağ kütlesi bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir (Gonzalez vd., 2022). Zhang vd. (2007) tarafından yapılan çalışmada organoklorlu ve DDT bileşiklerin kız çocuklarında daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda saç lipit düzeyleri ölçülmüş, kızlarda saç lipit düzeyleri erkeklere daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durumda lipofilik pestisitlerin kızların saçlarında daha fazla biriktirmesine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (Zhang vd., 2007). Pragst vd. (1997) bir bileşiğin lipofilikliğinin saçta birikmesini etkileyen önemli bir faktör olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, polar metabolitlerin lipofilik öncüllerine göre saçta daha az miktarda biriktiği bildirilmiştir (Pragst vd., 1997). Ayrıca Hura vd. (1999) yılında yaptıkları çalışmada genç kadın vücutlarından DDT eliminasyonunun daha yavaş olduğunu göstermiştir. Bu durumun, kadınların serumlarında ve dolayısıyla saçlarında bu maddelerin daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. (Hura vd. 1999). Tüm literatürden elde edilen bilgiler ışığında cinsiyet faktörünün, metabolizmayı, ksenobiyotiklere maruziyeti, hassasiyeti etkileyebileceği belirtilmiştir. Ayrıca kız ve erkek çocuklarının çevreleriyle etkileşimlerini şekillendiren

toplumsal faktörler de maruziyet farklılıklarına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda da benzer nedenlerle bazı pestisitlerin sadece kızlarda tespit edilmiş olabileceği düşünülmüştür.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada 60 adet pestisit analizi yapılmış olup, 22 adet pestisit pozitif olarak tespit edilmiştir. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 01.08.2023 tarihli yasaklı ya da kısıtlı aktif madde verilerine göre tespit edilen 5 (%22) pestisit yasaklı listesinde bulunduğu belirlenmiştir T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Bitki Koruma Ürünleri Daire Başkanlığı, 2023). Saç örneklerinde tespit edilen yasaklı pestisitlerin, yasadışı kullanım ya da önceki kullanımlara bağlı kümülatif maruziyetten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu pestisitler Alachlor, Bromacil, Oxamyl, Tridemorph ve Tolyfluand'tir. Çelik vd. (2021) Çukurova bölgesinde kan ve saç örneklerinde toplam 144 farklı pestisit analizi yapmış ve saç örneklerinde toplam 31 farklı pestisit tespit etmişlerdir. Saç örneklerinde tespit edilen pestisitlerin 5 tanesinin (%16,1) yasaklı pestisitler olduğunu belirlemişlerdir. Tespit ettikleri yasaklı pestisitler Fenprothrin, Dimethenamide, Metolachlor, Triadimefon, Acetochlor, Thiometon, Diniconazole, Hexaconazole, Phenthoate, Halfenprox'tur. (Çelik vd., 2021). Daglıoğlu vd. (2020) tarafından Çukurova bölgesinde 21 çiftçi ile gerçekleştirilen çalışmada çiftçilerin saç örneklerinde toplam 144 farklı pestisit analiz edilmiş ve bu 144 pestisitten 17 farklı pestisit pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada 3 (%18) adet yasaklı pestisit tespit edilmiştir. Bunlar; Triadimefon, Karbaril ve Klorfluazuron'dur (Daglıoğlu vd.,2020)

Bu çalışma, ilk defa Türkiye'de 0–10 yaş arası çocuklarda saç örnekleri kullanılarak eş zamanlı çoklu kirletici maruziyet değerlendirilmiştir. Hem hedef yaş aralığı hem de kullanılan analitik yöntem açısından özgün bir çalışmadır. Çalışma grubunun homojenliği, verilerin karşılaştırılabilirliği ve sonuçların geçerliliği açısından önemli bir avantaj sunmuştur. Saç analizi gibi invaziv olmayan bir matriksin kullanılması, çocuk popülasyonlarında etik ve uygulanabilirlik açısından önemli bir avantaj sağlarken; aynı zamanda uzun dönemli maruziyetin belirlenmesine olanak tanımaktadır. Çocukların çevresel risk faktörlerine olan duyarlılığı göz önünde bulundurularak, erken dönemde maruz kalınan çeşitli kirleticilerin eşzamanlı değerlendirilmesini mümkün kılması açısından halk sağlığı ve çevre toksikolojisi literatürüne anlamlı bir katkı sunması çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın kesitsel olarak tasarlanmış olması tespit edilen pestisit düzeyleri ile olası sağlık etkileri arasında nedensel ilişkinin ortaya konmasını sağlamamaktadır. Ayrıca, incelenen örneklem Türkiye'deki genel çocuk nüfusunu temsil etmediğinden, elde edilen bulguların genellenebilirliği sınırlıdır. Araştırma, maruziyetin potansiyel belirleyicileri olarak

öncelikle biyolojik cinsiyet ve coğrafi bölge farklılıklarına odaklanmıştır. Ancak diyet alışkanlıkları, sosyoekonomik durum, çevresel koşullar ve genel sağlık durumu gibi diğer önemli etkenler değerlendirilmemiştir. Bu durum, maruziyetin nedenlerine ilişkin daha derinlemesine yorum yapılmasını kısıtlamaktadır. Ayrıca çalışmada gözlenen cinsiyet farklılıklarının biyolojik mi yoksa sosyokültürel faktörlerden mi kaynaklandığı açık bir şekilde ayırt edilememiştir. Bu durumlar çalışmanın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalarda daha kapsamlı değişkenlerin dahil edilmesi ve olası etkileşimlerin daha ayrıntılı olarak incelenmesi önemlidir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, tarım ve diğer endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu maddelere maruziyet, insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Özellikle çocuklar, gelişimsel süreçleri ve fizyolojik özellikleri nedeniyle pestisit maruziyetine karşı daha savunmasız bir risk grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışma, kırsal ve kentsel bölgelerde yaşayan, eksojen obezitesi bulunan çocuklar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Türkiye’de çocuklarda saç örnekleri kullanılarak pestisit analizinin yapıldığı ve aynı zamanda çok sayıda biyobelirteç aracılığıyla maruziyet düzeylerinin değerlendirildiği ilk kapsamlı çalışmadır. Bu çalışma, geniş bir çocuk grubunda çok sayıda biyobelirteç kullanılarak gerçekleştirilen ve çocukların pestisitlere maruziyetini değerlendiren kapsamlı araştırmalardan biridir. Elde edilen bulgular, çocukların aynı anda birden fazla kirleticiye maruz kaldığını açıkça ortaya koymaktadır. Bu durum, özellikle kimyasal karışımların oluşturabileceği potansiyel "kokteyl etkisi" nedeniyle önem arz etmektedir; zira bu tür karışımlardan kaynaklanan biyolojik etkiler, her bir kimyasalın tek tek oluşturduğu etkilerinin toplamından daha ciddi olabilir.

Mevcut düzenleyici yaklaşımlar genellikle tek tek kimyasallar üzerinden risk değerlendirmesi yapmakta olup, bu yöntemler gerçek yaşam koşullarında karşılaşılan çoklu maruziyet durumlarını yeterince yansıtmamaktadır. Bu nedenle, birlikte maruz kalınan maddeler arasındaki potansiyel sinerjik veya antagonistik etkileşimlerin dikkate alındığı, çoklu maruziyet odaklı yeni değerlendirme stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Tarım faaliyetlerinden kaynaklanan çevresel kirlenmenin pestisit maruziyetindeki rolü yadsınamaz düzeydedir. Bu nedenle, pestisit kullanımının yerel çevre kirliliği ve insan maruziyeti üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak amacıyla daha geniş ölçekli çalışmalar yapılması gereklidir. Aynı şekilde, yüksek risk altındaki çocuk gruplarında pestisitlere sürekli maruziyetin izlenmesi, hem mevcut maruziyet düzeylerini belirlemek hem de alınacak önleyici tedbirlerin etkinliğini değerlendirmek açısından önemlidir.

Saç analizi ile izlemenin, çocuklarda çevresel kirleticilere maruziyetin değerlendirilmesi açısından değerli bir yöntem olduğu bu çalışma ile bir kez daha doğrulanmıştır. Saç analizleri, özellikle uzun dönem maruziyetin izlenmesi ve birey bazlı maruziyet profillerinin oluşturulması açısından avantaj sağlamaktadır. Ancak bu yöntemin

daha etkin ve doğru şekilde yorumlanabilmesi için saç biyolojisi ve toksikokinetiği üzerine yapılacak ileri düzey araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, çocuklarda pestisit ve diğerk çevresel kirleticilere maruziyetin kronik sağlık etkilerini değerlendirmek amacıyla, özellikle birey içi maruziyet değişkenliğini ve gelişimsel hassas dönemleri dikkate alan, iyi tasarlanmış uzunlamasına çalışmalara acil ihtiyaç vardır. Kimyasal karışımlara maruziyetin sağlık üzerindeki etkilerinin aydınlatılabilmesi için moleküler epidemiyoloji ve toksikoloji yaklaşımlarının bütüncül bir biçimde birleştirilmesi önerilmektedir. Bu tür araştırmalar, ocuk sağlığının korunmasına yönelik daha etkili risk değerlendirme ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Adams, R. M., McAdams, B. C., Arnold, W. A., & Chin, Y.-P. (2016). Transformation of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl in prairie pothole pore waters. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 18(9), 1406–1416.
- Aktar, W., Sengupta, D., & Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(1), 1–12.
- 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(6), 838–865.
- Alicic, R., Patakoti, R. & Tuttle, K. (2013). Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20(2), 121-127.
- Al-Wabel, M. I., El-Saeid, M. H., El-Naggar, A. H., Alromian, F., Osman, K., Elnazi, K., & Sallam, A. S. (2016). Spatial distribution of pesticide residues in the groundwater of a condensed agricultural area. *Arabian Journal of Geosciences*, 9(1), 1–10.
- Andreu, V., & Picó, Y. (2004). Determination of pesticides and their degradation products in soil: Critical review and comparison of methods. *Trends in Analytical Chemistry*, 23(10–11), 772–789.
- Ansara-Ross, T., Wepener, V., Brink, P. V. D., & Ross, M. (2012). Pesticides in South African fresh waters. *African Journal of Aquatic Science*, 37(1), 1–16.
- Armstrong, S., Lazorick, S., Hampl, S., et al. (2016). Physical examination findings among children and adolescents with obesity: an evidence-based review. *Pediatrics*, 137(2), e20151766.
- Ash, T., Agaronov, A., Young, T., Aftosmes-Tobio, A., & Davison, K. K. (2017). Family-based childhood obesity prevention interventions: A systematic review and quantitative content analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0571-7>.
- Baker, J.L., Olsen, L.W., & Sørensen, T.I. (2007). Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*, 357(23), 2329-2337.
- Baker, L. W., Fitzell, D. L., Seiber, J. N., Parker, T. R., Shibamoto, T., Poore, M. W., Longley, K. E., Tomlin, R. P., Propper, R., & Duncan, D. W. (1996). Ambient air concentrations of pesticides in California. *Environmental Science & Technology*, 30(4), 1365–1368.
- Banfield, E. C., Liu, Y., Davis, J. S., Chang, S., & Frazier-Wood, A. C. (2016). Poor adherence to US Dietary Guidelines for children and adolescents in the National Health and Nutrition Examination Survey population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(1), 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.08.018>.
- Barlow, S. E. (2007). Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity. Summary Report. *Pediatrics*, 120(Suppl 4), 164–192.

- Barnhoorn, I. E. J., Bornman, M., Van Rensburg, C. J., & Bouwman, H. (2009). DDT residues in water, sediment, domestic and indigenous biota from a currently DDT-sprayed area. *Chemosphere*, 77(8), 1236–1241. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.061>.
- Barouki, R. (2017). Endocrine disruptors: revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*, 340, 410–413.
- Barouki, R., Melén, E., Herceg, Z., Beckers, J., Chen, J., Karagas, M., et al. (2018). Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environmental International*, 114, 77–86.
- Barron, M., Ashurova, Z. J., Kukaniev, M. A., Avloev, H. K., Khaidarov, K. K., Jamshedov, J. N., Rahmatullova, O. S., Atolikshoeva, S. S., Mamadshova, S. S., & Manzenyuk, O. (2017). Residues of organochlorine pesticides in surface soil and raw foods from rural areas of the Republic of Tajikistan. *Environmental Pollution*, 224, 494–502.
- Bellisle, F., Rolland-Cachera, M. F., & Kellogg Scientific Advisory Committee ‘Child and Nutrition’. (2000). Three consecutive (1993, 1995, 1997) surveys of food intake, nutritional attitudes and knowledge, and lifestyle in 1000 French children, aged 9–11 years. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 13(2), 101–111.
- Benka-Coker, W., Hoskovec, L., Severson, R., Balmes, J., Wilson, A., & Magzamen, S. (2020). The joint effect of ambient air pollution and agricultural pesticide exposures on lung function among children with asthma. *Environmental Research*, 190, 109903.
- Bernardes, M. F. F., Pazin, M., Pereira, L. C., & Dorta, D. J. (2015). Impact of pesticides on environmental and human health. In A. Larramendy & S. Soloneski (Eds.), *Toxicology studies—Cells, drugs and environment* (pp. 195–233). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/60302>.
- Bhardwaj, T., & Sharma, J. P. (2013). Impact of pesticides application in agricultural industry: An Indian scenario. *International Journal of Agriculture and Food Science Technology*, 4(9), 817–822.
- Bhatia, N. N., Pirpiris, M., & Otsuka, N. Y. (2006). Body mass index in patients with slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*, 26(2), 197–199.
- Boedeker, W., Watts, M., Clausing, P., & Marquez, E. (2020). *The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: Estimations based on a systematic review*. BMC Public Health, 20, 1875.
- Brara, S.M., Koebnick, C., Porter, A.H., & Langer-Gould, A. (2012). Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr*, 161(4), 602–607.
- Bretveld, R. W., Thomas, C. M., Scheepers, P. T., Zielhuis, G. A., & Roeleveld, N. (2006). Pesticide exposure: The hormonal function of the female reproductive system disrupted?. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4, 30.
- Bruyndonckx, L., Hoymans, V. Y., Lemmens, K., Ramet, J. & Vrints, C. J. (2016). Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res.*, 79(6), 831–837.

- Calcaterra, V., Klersy, C., Muratori, T. & et al. (2008). Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68(6), 868–872.
- California Department of Health Services. (1988). *Pesticides, health aspects of exposure and issues surrounding their use: Continuing education seminar for health personnel course, syllabus and manual*. Hazard Evaluation Section.
- Carvalho, F. P. (2017). Pesticides, environment, and food safety. *Food Energy Security*, 6(1), 48–60.
- Castiello, F., Suárez, B., Beneito, A., Lopez-Espinosa, M.-J., Santa-Marina, L., Lertxundi, A., Tardón, A., Riaño-Galán, I., Casas, M., Vrijheid, M., Olea, N., Fernández, M. F., & Freire, C. (2023). Childhood exposure to non-persistent pesticides and pubertal development in Spanish girls and boys: Evidence from the INMA (Environment and Childhood) cohort. *Environmental Pollution*, 316, 120571.
- Catalano, P. M., & Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*, 356, j1. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2002). *Disease information: Foodborne illness technical information*. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Division of Bacterial and Mycotic Diseases. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/foodborneinfections_t.htm.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2010). *Childhood overweight and obesity*. <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/index.html>.
- Chan, G., & Chen, C. T. (2009). Musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr*, 21(1), 65–70.
- Chang, L. & Neu, J. (2015). Early factors leading to later obesity: interactions of the microbiome, epigenome, and nutrition. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 45(5), 134–142.
- Chia, D. J., & Boston, B. A. (2006). Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Advances in Pediatrics*, 53, 23–53. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2006.04.005>.
- Chinali, M., de Simone, G., Roman, M. J. & et al. (2006). Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 47(11), 2267–2273.
- Coelho, M. et al. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch. Med. Sci*, 9, 191–200.
- Colquhoun, J., Heider, D. J., & Rittmeyer, R. A. (2017). Seed potato growth and yield as affected by mother plant exposure to herbicides. *Weed Technology*, 31(2), 136–147.
- Copeland, K. C., Zeitler, P., Geffner, M. & et al.; TODAY Study Group. (2011). Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(1), 159–167.

- Covaci, A., Hura, C., Gheorghe, A., Neels, H., & Dirtu, A. C. (2008). Organochlorine contaminants in hair of adolescents from Iassy, Romania. *Chemosphere*, 72, 16–20.
- Covaci, A., Tutudaki, M., Tsatsakis, A. M., & Schepens, P. (2002). Hair analysis: Another approach for the assessment of human exposure to selected persistent organochlorine pollutants. *Chemosphere*, 46, 413–418.
- Covaci, A., Tutudaki, M., Tsatsakis, A., & Schepens, P. (2002). Hair analysis: Another approach for the assessment of human exposure to selected persistent organochlorine pollutants. *Chemosphere*, 46(3), 413–418.
- Crowley, D. I., Khoury, P. R., Urbina, E. M., Ippisch, H. M. & Kimball, T. R. (2011). Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr.*, 158(5), 709–714.e1.
- Çelik, S., Akbaba, M., Nazlıcan, E., Gören, İ. E., Güzel, E. Y., & Daglioglu, N. (2021). Association between occupational and environmental pesticide exposure in Cukurova region by hair and blood biomonitoring. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(42), 59926–59936. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15227-0>.
- Çetinkaya Açar, Ö. (2015). Pestisit analizleri. *T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı Kalıntı/Pestisit Birimi*, Temmuz 2015.
- Daglioglu, N., Efeoglu Ozseker, P., Yarpuz Bozdogan, N., & Guzel, E. (2020). Determination of pesticides in farmer hairs for the biomonitoring of exposure in Cukurova region, Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 29(4A), 2802–2808.
- Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402–1419.
- Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402–1419.
- Davis, E. F., Lazdam, M., Lewandowski, A. J., et al. (2012). Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: A systematic review. *Pediatrics*, 129(6), e1552–e1561. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2913>.
- De Coster, S. & van Larebeke, N. (2012). Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*, 713696.
- de O. Gomes, H., Menezes, J. M., da Costa, J. G., Coutinho, H. D., Teixeira, R. N., & do Nascimento, R. F. (2020). A socio-environmental perspective on pesticide use and food production. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 197, 110627. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110627>.
- DeBoer, M. D., Scharf, R. J., & Demmer, R. T. (2013). Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. *Pediatrics*, 132(3), 413–420. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0789>.

- DeLany, J. P., Harsha, D. W., Kime, J. C. & et al. (1995). Energy expenditure in lean and obese prepubertal children. *Obes Res*, 3(Suppl 1), 67–72.
- Dereumeaux, C., Mercier, F., Soulard, P., Hulin, M., Oleko, A., Pecheux, M., Fillol, C., Denys, S., & Quenel, P. (2022). Identification of pesticides exposure biomarkers for residents living close to vineyards in France. *Environment International*, 159, 107013.
- Development and validation of fast UHPLC-MS/MS screening method for 87 NPS and 32 other drugs of abuse in hair and nails: Application to real cases. *International Journal of Legal Medicine*, 134(4), 1323–1335.
- Doan, N. H., Duong, H. T., Trinh, H. T., Tanaka, Y., & Kadokami, K. (2021). Comprehensive study of insecticides in atmospheric particulate matter in Hanoi, Vietnam: Occurrences and human risk assessment. *Chemosphere*, 262, 128028.
- Donald, D. B., Syrgiannis, J., Hunter, F., & Weiss, G. (1999). Agricultural pesticides threaten the ecological integrity of northern prairie wetlands. *Science of The Total Environment*, 231, 173–181.
- Dong, B., Wu, M., Li, H., Kraemer, F. B., Adeli, K., Seidah, N. G., Park, S. W., & Liu, J. (2010). Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1 and SREBP2: Mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *Journal of Lipid Research*, 51(1), 148–157. <https://doi.org/10.1194/jlr.M000513>.
- Donoso Fuentes, A., Córdova, L. P., Hevia, J. P. & Arriagada, S. D. (2016). The obese child in the intensive care unit. Update. *Arch Argent Pediatr.*, 114(3), 258–166.
- Đurišić-Mladenović, N., Škrbić, B., & Cvejanov, J. (2010). Organochlorine pesticides in soil and sediment from an urban zone of Novi Sad, Serbia. In *Survival and sustainability: Environmental concerns in the 21st century* (pp. 1469–1481).
- Dünya Sağlık Örgütü. (2024, 1 Mart). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Eddleston, M., Karalliedde, L., Buckley, N., Roberts, D., Von Meyer, L., Szinicz, L.,... & Gunnell, D. (2002). Pesticide poisoning in the developing world—A minimum pesticides list. *The Lancet*, 360(9340), 1163–1167.
- El-Behadli, A. F., Sharp, C., Hughes, S. O., Obasi, E. M., & Nicklas, T. A. (2015). Maternal depression, stress and feeding styles: Towards a framework for theory and research in child obesity. *British Journal of Nutrition*, 113(suppl), S55–S71. <https://doi.org/10.1017/S000711451400520X>.
- Elgueta, S., Moyano, S., Sepúlveda, P., Quiroz, C., & Correa, A. (2017). Pesticide residues in leafy vegetables and human health risk assessment in North Central agricultural areas of Chile. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 10(2), 105–112.
- Elsayed, E.F., Sarnak, M.J., Tighiouart, H. et al. (2008). Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*, 52(1), 29-38.

- Era, A. M. B., Nascimento, M. M., da Rocha, G. O., de Andrade, J. B., & Vasconcellos, P. C. (2020). Occurrence of pesticides associated to atmospheric aerosols: Hazard and cancer risk assessments. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31(6), 1317–1326.
- Esser, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141–150.
- Esteban-López, M., Arrebola, J.P., Juliá, M., Pàrt, P., Soto, E., Cañas, A., Pedraza-Díaz, S., González-Rubio, J., Castaño, A., (2022). Selecting the best non-invasive matrix to measure mercury exposure in human biomonitoring surveys. *Environ. Res.* 204 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112394>.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 128(suppl 5), S213-S256.
- Fays, F., Hardy, E.M., Palazzi, P., Haan, S., Beausoleil, C., Appenzeller, B.M., (2021). Biomonitoring of fast-elimination endocrine disruptors—Results from a 6-month follow up on human volunteers with repeated urine and hair collection. *Sci. Total Environ.* 778, 146330.
- Fang, Y., Nie, Z., Die, Q., Tian, Y., Liu, F., He, J., & Huang, Q. (2017). Organochlorine pesticides in soil, air, and vegetation at and around a contaminated site in southwestern China: Concentration, transmission, and risk evaluation. *Chemosphere*, 178, 340–349.
- Feldstein, A. E., Charatcharoenwitthaya, P., Treeprasertsuk, S., Benson, J. T., Enders, F. B. & Angulo, P. (2009). The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*, 58(11), 1538–1544.
- Feldstein, A. E., Patton-Ku, D. & Boutelle, K. N. (2014). Obesity, nutrition and liver disease in children. *Clin Liver Dis*, 18(1), 219–231.
- Felső, R., Lohner, S., Hollódy, K., Erhardt, É. & Molnár, D. (2017). Relationship between sleep duration and childhood obesity: systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 27(9), 751–761.
- Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 145(4). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.043>.
- Ferrante, A. (2013). The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab*, 15(s3), 34-38.
- Flegal, K. M., Wei, R., Ogden, C. L., Freedman, D. S., Johnson, C. L., & Curtin, L. R. (2009). Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1314-1320. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27847>.
- Ford, C. N., Slining, M. M., & Popkin, B. M. (2013). Trends in dietary intake among US 2- to 6-year-old children, 1989-2008. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.07.015>.

- Fosu, P. O., Donkor, A. K., Ziwu, C., Dubey, B., Kingsford-Adaboh, R., Asante, I., Nyarko, S., Tawiah, R., & Nazzah, N. (2017). Surveillance of pesticide residues in fruits and vegetables from Accra Metropolis markets, Ghana, 2010–2012: A case study in Sub-Saharan Africa. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 17187–17205.
- Franco, R., Li, S., Rodriguez-Rocha, H., Burns, M., & Panayiotidis, M. I. (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-Biological Interactions*, 188(2), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.003>.
- Franzese, A., Vajro, P., Argenziano, A., et al. (1997). Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*, 42(7), 1428–1432.
- Freedman, D. S., & Sherry, B. (2009). The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics*, 124(suppl 1), S23–S34. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1111A>.
- Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R. & Ward, A. M. (2012). Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal*, 345, e4759. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>.
- Garud, A., Pawar, S., Patil, M. S., Kale, S. R., & Pat, S. (2024, August 27). A scientific review of pesticides: Classification, toxicity, health effects, sustainability, and environmental impact. *Cureus*, 16(8), e67945. <https://doi.org/10.7759/cureus.67945>.
- Gillman, M. W. & Daniels, S. R. (2012). Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA*, 307(3), 259–260.
- Gonzalez, A. I., Hardy, E. M. & Appenzeller, B. M. R. (2020). Cumulative exposure to organic pollutants of French children assessed by hair analysis. *Environment International*, 134, 105332.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S. & et al. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36, E1–E150.
- Gortmaker, S. L., Must, A., Perrin, J. M., Sobol, A. M., & Dietz, W. H. (1993). Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*, 329(14), 1008–1012.
- Gouin, T., Shoeib, M., & Harner, T. (2008). Atmospheric concentrations of current-use pesticides across south-central Ontario using monthly-resolved passive air samplers. *Atmospheric Environment*, 42(33), 8096–8104.
- Gremese, E., Tolusso, B., Gigante, M.R., & Ferraccioli, G. (2014). Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol*, 5, 576.
- Griffiths, L. J., Wolke, D., Page, A. S., & Horwood, J. P.; ALSPAC Study Team. (2006). Obesity and bullying: different effects for boys and girls. *Arch Dis Child*, 91(2), 121–125.

- Gubler, D.J. (1998). Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerg Infect Dis*, 4, 442–450.
- Gulati, A. K., Kaplan, D. W., & Daniels, S. R. (2012). Clinical tracking of severely obese children: A new growth chart. *Pediatrics*, 130(6), 1136–1140. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0857>.
- Guo, S. S., Roche, A. F., Chumlea, W. C., Gardner, J. D., & Siervogel, R. M. (1994). The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(4), 810–819. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.4.810>.
- Güngör, N. K. (2014). Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 6(3), 129–143.
- Hailu, F. (2016). Farmers' perception of pesticide use and genetic erosion of landraces of tetraploid wheat (*Triticum spp.*) in Ethiopia. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 64(5), 979–994.
- Hamilton, D., Dee, A., & Perry, I. J. (2018). The lifetime costs of overweight and obesity in childhood and adolescence: A systematic review. *Obesity Reviews*, 19(5), 452–463. <https://doi.org/10.1111/obr.12605>.
- HEALTHY Study Group; Kaufman, F. R., Hirst, K., Linder, B. & et al. (2009). Risk factors for type 2 diabetes in a sixth-grade multiracial cohort: the HEALTHY study. *Diabetes Care*, 32(5), 953–955.
- Heelan, K. A., Bartee, R. T., Nihiser, A. & Sherry, B. (2015). Healthier school environment leads to decreases in childhood obesity: the Kearney Nebraska Story. *Child Obesity*, 11(5), 600–607.
- Heindell, J. J., Newbold, R. and Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 11, 653–661.
- Hemmingsson, E. (2014). A new model of the role of psychological and emotional distress in promoting obesity: Conceptual review with implications for treatment and prevention. *Obesity Reviews*, 15(9), 769–779. <https://doi.org/10.1111/obr.12147>.
- Hernández, A. F., Lozano-Paniagua, D., González-Alzaga, B., Kavvalakis, M. P., Tzatzarakis, M. N., López-Flores, I., Aguilar-Garduño, C., Caparros-Gonzalez, R. A., Tsatsakis, A. M., & Lacasana, M. (2019). Biomonitoring of common organophosphate metabolites in hair and urine of children from an agricultural community. *Environment International*, 131, 104997.
- Hoai, P. M., Sebesvari, Z., Minh, T. B., Viet, P. H., & Renaud, F. G. (2011). Pesticide pollution in agricultural areas of Northern Vietnam: Case study in Hoang Liet and Minh Dai communes. *Environmental Pollution*, 159, 3344–3350.
- Hock, B., Dankwardt, A., Kramer, K., & Marx, A. (1995). Immunochemical techniques: Antibody production for pesticide analysis. A review. *Analytica Chimica Acta*, 311, 393–405.
- Hofstetter, S. (2018). How to design for a tailored subcellular distribution of systemic agrochemicals in plant tissues. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(33), 8687–8697.

- Hogendoorn, E., & van Zoonen, P. (2000). Recent and future developments of liquid chromatography in pesticide trace analysis. *Journal of Chromatography A*, 892, 435–453.
- Huang, C.-J., Zourdos, M.C., Jo, E., & Ormsbee, M.J. (2013). Influence of physical activity and nutrition on obesity-related immune function. *ScientificWorldJournal*, 2013, 752071.
- Huang, J. S., Barlow, S. E., Quiros-Tejiera, R. E., et al; NASP-GHAN Obesity Task Force. (2013). Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(1), 99–109.
- Hura, C., Leanca, M., Rusu, L., & Hura, B. A. (1999). Risk assessment of pollution with pesticides in food in the Eastern Romania area (1996–1997). *Toxicology Letters*, 107(1–3), 103–107.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). (1991). *Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 53). World Health Organization.
- Iglesias-González, A., Schweitzer, M., Palazzi, P., Peng, F., Haan, S., Letellier, E., & Appenzeller, B. M. R. (2022). Investigating children's chemical exposome – Description and possible determinants of exposure in the region of Luxembourg based on hair analysis. *Environment International*, 165, 107342.
- Incledon, E., Wake, M., & Hay, M. (2011). Psychological predictors of adiposity: Systematic review of longitudinal studies. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(2-2), e1–e11. <https://doi.org/10.3109/17477166.2011.552054>.
- Institute of Medicine. (2005). *Preventing childhood obesity: Health in the balance executive summary*. National Academy Press.
- Jain, D., Kumar Verma, R., Sharma, V., et al. (2023). Associations between high levels pesticide and adverse reproductive outcomes in females: A comprehensive review. *Materials Today: Proceedings*, 95, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.09.114>.
- Jamurtas, A. Z., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Koutsias, S., & Koutedakis, Y. (2015). Adiponectin, resistin, and visfatin in childhood obesity and exercise. *Pediatric Exercise Science*, 27(4), 454–462. <https://doi.org/10.1123/pes.2014-0072>.
- Kabir, E. R., Rahman, M. S. & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, 241–258.
- Kalra, M. & Inge, T. (2006). Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea in adolescents. *Paediatr Respir Rev*, 7(4), 260–267.
- Kaplowitz, P. B., Slora, E. J., Wasserman, R. C., Pedlow, S. E. & Herman-Giddens, M. E. (2001). Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*, 108(2), 347–353.
- Karra, E., Chandarana, K., & Batterham, R. L. (2009). The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 1), 19–25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>

- Kawahara, J., Horikoshi, R., Yamaguchi, T., Kumagai, K., & Yanagisawa, Y. (2005). Air pollution and young children's inhalation exposure to organophosphorus pesticide in an agricultural community in Japan. *Environment International*, 31(8), 1123–1132.
- Kawasaki, M., Arata, N., Miyazaki, C., et al. (2018). Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(1), e0190676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190676>.
- Kelishadi, R., Roufarshbaf, M., Soheili, S., Payghambarzadeh, F., & Masjedi, M. (2017). Association of childhood obesity and the immune system: a systematic review of reviews. *Child Obes*, 13(4), 332–346.
- Kelly, A. S., Barlow, S. E., Rao, G., et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. (2013). Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(15), 1689–1712. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3>.
- Kim, J.T. & Lee, H.K. (2017). Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 22(4), 219–225.
- Kim, K.-H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the Total Environment*, 575, 525–535.
- Kintz, P. (ed.).(2006). Analytical and practical aspects of drug testing in hair (1st ed.). CRC Press.
- Kitchin, K. T. (1984). An enzymatic approach to biotransformation. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 6, 303–310.
- Kortenkamp, A., Faust, M., Scholze, M., & Backhaus, T. (2007). Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl 1), 106–114. <https://doi.org/10.1289/ehp.9358>.
- Krebs, N.F., Himes, J.H., Jacobson, D., Nicklas, T.A., Guilday, P. & Styne, D. (2007). Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*, 120(suppl 4), S193–S228.
- Kuczmarski, R. J., Ogden, C. L., Grummer-Strawn, L. M., et al. (2000). CDC growth charts: United States. *Advances in Data*, (314), 1–27.
- Kumar, S. & Kelly, A. S. (2017). Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(2), 251–265. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>.
- Kumar, V., & Kumar, P. (2019). Pesticides in agriculture and environment: Impacts on human health. In *Contaminants in Agriculture: Environmental Health Risks and Remediation* (Vol. 1, pp. 76–95).
- Kurutaş, E. B. & Kılınç, M. (2003). Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerindeki etkisi. *Arşiv*, 12, 215.

- Kurwadkar, S. (2017). Groundwater pollution and vulnerability assessment. *Water Environment Research*, 89(12), 1561–1577.
- Langenbach, T., Mano, D., Campos, M. M., Cunha, A. L., & De Campos, T. M. (2017). Pesticide dispersion by spraying under tropical conditions. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 52(10), 843–849.
- Lavine, J. E. & Schwimmer, J. B. (2004). Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*, 8(3), 549–558, viii-ix.
- Lee, K. M., Park, S. Y., Lee, K., Oh, S. S., & Ko, S. B. (2017). Pesticide metabolite and oxidative stress in male farmers exposed to pesticide. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 29(1), 5.
- Lee, S., Bacha, F., Gungor, N., & Arslanian, S. A. (2006). Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *The Journal of Pediatrics*, 148(2), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.031>.
- Lee, S., McLaughlin, R., Harnly, M., Gunier, R. B., & Kreutzer, R. (2002). Community exposures to airborne agricultural pesticides in California: Ranking of inhalation risks. *Environmental Health Perspectives*, 110(12), 1175–1184.
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A. & et al. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12), 4565–4592.
- Leibel, R. L., Rosenbaum, M. & Hirsch, J. (1995). Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*, 332, 621–628.
- Liu, Y., Mo, R., Tang, F., Fu, Y., & Guo, Y. (2015). Influence of different formulations on chlorpyrifos behavior and risk assessment in bamboo forest of China. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(25), 20245–20254.
- Lo Faro, A. F., Tini, A., Kobidze, G., Mannocchi, G., Gottardi, M., Busardò, F. P., Basile, G., & Chakvetadze, B. (2022).
- Lobstein, T. & Brownell, K. D. (2021). Endocrine-disrupting chemicals and obesity risk: A review of recommendations for obesity prevention policies. *Obesity Reviews*, 22, e13332. <https://doi.org/10.1111/obr.13332>.
- Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: From discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>.
- Lozowicka, B., Abzeitova, E., Sagitov, A., Kaczyński, P., Toleubayev, K., & Li, A. (2015). Studies of pesticide residues in tomatoes and cucumbers from Kazakhstan and the associated health risks. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187, 609.
- Lu, D., Feng, C., Lin, Y., Wang, D., Ip, H. S. S., Qiu, X., Wang, G., & She, J. (2014). Determination of organochlorines, polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in human hair: Estimation of external and internal exposure. *Chemosphere*, 114, 327–336.

- Luque de Pablos, A., Morales, M., Izquierdo, E., Aparicio, C., & Fernández Escribano, A. (2000). Insuficiencia renal crónica en niños. *Pediatr Int*, 5, 929–944.
- Macheka, L. R., Palazzi, P., Iglesias-González, A., Zaros, C., Appenzeller, B. M. R., & Zeman, F. A. (2024). Exposure to pesticides, persistent and non-persistent pollutants in French 3.5-year-old children: Findings from comprehensive hair analysis in the ELFE national birth cohort. *Environment International*, 190, 108881.
- Malik, A. K., & Faubel, W. (1999). Methods of analysis of dithiocarbamate pesticides: A review. *Pesticide Science*, 55, 965–970.
- Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2013). Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(4), 1084–1102. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058362>.
- Mancino, L., Todd, J. E., Guthrie, J., & Lin, B. H. (2014). Food away from home and childhood obesity. *Current Obesity Reports*, 3(4), 459–469. <https://doi.org/10.1007/s13679-014-0104-1>.
- Mannocchi, G., Di Trana, A., Tini, A., Zaami, S., Gottardi, M., Pichini, S., & Busardò, F. P. (2020).
- Margariti, M. G., & Tsatsakis, A. M. (2009). Analysis of dialkyl phosphate metabolites in hair using gas chromatography-mass spectrometry: A biomarker of chronic exposure to organophosphate pesticides. *Biomarkers*, 14(138), 137–147.
- Martos-Moreno, G. Á., Barrios, V., Chowen, J. A., & Argente, J. (2013). Adipokines in childhood obesity. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and hormones* (Vol. 91, pp. 107–142).
- Matteoni, C. A., Younossi, Z. M., Gramlich, T., Boparai, N., Liu, Y. C. & McCullough, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116(6), 1413–1419.
- Mazlan, N., Ahmed, M., Muharam, F. M., & Alam, M. A. (2017). Status of persistent organic pesticide residues in water and food and their effects on environment and farmers: A comprehensive review in Nigeria. *Seminars in Agricultural Sciences*, 38, 2221–2236.
- Mingo, V., Lötters, S., & Wagner, N. (2017). The impact of land use intensity and associated pesticide applications on fitness and enzymatic activity in reptiles—A field study. *Science of the Total Environment*, 590, 114–124.
- Miraglia, M., Marvin, H., Kleter, G., Battilani, P., Brera, C., Coni, E., Cubadda, F., Croci, L., De Santis, B., Dekkers, S., et al. (2009). Climate change and food safety: An emerging issue with special focus on Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 47(5), 1009–1021.
- Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>.
- Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F., & et al. (2004). Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*, 291(10), 1238–1245. <https://doi.org/10.1001/jama.291.10.1238>.

- Molnár, D. (2004). The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(suppl 3), S70–S74.
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *C R Biol*, 340, 403–405.
- Montgomery, C. O., Young, K. L., Austen, M., Jo, C. H., Blasier, R. D., & Ilyas, M. (2010). Increased risk of Blount disease in obese children and adolescents with vitamin D deficiency. *J Pediatr Orthop*, 30(8), 879–882.
- Morales Camacho, W. J., Molina Díaz, J. M., Plata Ortiz, S., Plata Ortiz, J. E., Morales Camacho, M. A., & Calderón, B. P. (2019). Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, e3203. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3203>.
- Moreira, S., Silva, R., Carrageta, D. F., Alves, M. G., Seco-Rovira, V., Oliveira, P. F., & de Lourdes Pereira, M. (2022). Carbamate pesticides: Shedding light on their impact on the male reproductive system. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8206.
- Moreno, L. A., Rodríguez, G., Guillén, J., Rabanaque, M. J., León, J. F., & Ariño, A. (2002). Anthropometric measurements in both sides of the body in the assessment of nutritional status in prepubertal children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(12), 1208–1215. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601459>.
- Moses, M. (1992). Pesticides. In J. M. Last & R. B. Wallace (Eds.), *Maxcy-Rosenau-Last public health and preventive medicine* (13th ed.,). Prentice Hall International.
- Murgatroyd, P. R., Davies, H. L. & Prentice, A. M. (1987). Intra-individual variability and measurement noise in estimates of energy expenditure by whole body indirect calorimetry. *Br J Nutr*, 58, 347–356.
- Nelson, M. C., Neumark-Stzainer, D., Hannan, P. J., Sirard, J. R. & Story, M. (2006). Longitudinal and secular trends in physical activity and sedentary behavior during adolescence. *Pediatrics*, 118(6), e1627–e1634. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1376>.
- Neuber, K., Merkel, G., & Randow, F. F. (1999). Indoor air pollution by lindane and DDT indicated by head hair samples of children. *Toxicology Letters*, 107(1–3), 189–192.
- Nicklas, T. A., & Hayes, D.; American Dietetic Association. (2008). Position of the American Dietetic Association: Nutrition guidance for healthy children ages 2 to 11 years. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(6), 1038–1044, 1046–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.04.019>.
- Nortes-Méndez, R., Robles-Molina, J., López-Blanco, R., Vass, Á., Molina-Díaz, A., & García-Reyes, J. F. (2016). Determination of polar pesticides in olive oil and olives by hydrophilic interaction liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and high resolution mass spectrometry. *Talanta*, 158, 222–228.
- Ostrea Jr, E. M., Villanueva-Uy, E., Bielawski, D., Birn, S. & Janisse, J. J. (2012). Analysis of house dust and children's hair for pesticides: A comparison of markers of ongoing pesticide exposure in children. *J Bioanal Biomed*, 4(1).

- Ostrea, E. M., Jr., Villanueva-Uy, E., Bielawski, D., Birn, S., & Janisse, J. J. (2013). Analysis of house dust and children's hair for pesticides: A comparison of markers of ongoing pesticide exposure in children. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 4(1), Article 57. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000057>.
- Özen, S., Darcan, Ş., Bayındır, P., Karasulu, E., Gökşen Şimşek, D., & Gürlü, T. (2012). Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environ Monit Assess*, 184, 4223–4232. <https://doi.org/10.1007/s10661-011-2257-6>.
- Papoutsakis, C., Priftis, K. N., Drakouli, M. & et al. (2013). Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet*, 113(1), 77–105.
- Pickering, T.G., Hall, J.E., Appel, L.J., et al. (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 45(1), 142-161.
- Pinhas-Hamiel, O., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Standiford, D., Khoury, P. R. & Zeitler, P. (1996). Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*, 128(5 pt 1), 608–615.
- Polledri, E., Mercadante, R., Consonni, D., & Fustinoni, S. (2021). Cumulative pesticides exposure of children and their parents living near vineyards by hair analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3723.
- Pomerantz, W. J., Timm, N. L., & Gittelman, M. A. (2010). Injury patterns in obese versus nonobese children presenting to a pediatric emergency department. *Pediatrics*, 125(4), 681–685.
- Pragst, F., Rothe, M., Hunger, J., & Thor, S. (1997). Structural and concentration effects on the deposition of tricyclic antidepressants in human hair. *Forensic Science International*, 84(2–3), 225–236.
- Ravussin, E. & Bogardus, C. (1989). Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Am J Clin Nutr*, 49, 968–975.
- Ren, M., Jia, X., Shi, J., Yane, L., Li, Z., Lan, C., Chen, J., Li, N., Li, K., Huang, J., Wu, S., Lug, O., Li, Z., Wang, B., & Liu, J. (2020). Simultaneous analysis of typical halogenated endocrine disrupting chemicals and metal(loid)s in human hair. *Science of the Total Environment*, 718, 137300.
- Robinson, T. N., Banda, J. A., Hale, L., Anderson, S. E., Dyson, M., Fleming-Milici, F.,... & Sothorn, M. (2017). Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(Supplement 2), e20161758. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758>.
- Rose, C. E., Coupe, R. H., Capel, P. D., & Webb, R. M. (2018). Holistic assessment of occurrence and fate of metolachlor within environmental compartments of agricultural watersheds. *Science of The Total Environment*, 612, 708–719.

- Saccardo Sarni, R. O., Kochi, C. & Suano-Souza, F. I. (2022). Childhood obesity: An ecological perspective. *Jornal de Pediatria*, 98(S1), S38-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.10.002>.
- Salqu  brea, G., Schummera, C., Millet, M., Briand, O., & Appenzellera, B. M. R. (2012). Multi-class pesticide analysis in human hair by gas chromatography tandem (triple quadrupole) mass spectrometry with solid phase microextraction and liquid injection. *Analytica Chimica Acta*, 710, 65–74.
- Sawyer, M. G., Harchak, T., Wake, M., & Lynch, J. (2011). Four-year prospective study of BMI and mental health problems in young children. *Pediatrics*, 128(4), 677–684.
- Schummer, C., Salqu  bre, G., Briand, O., Millet, M., & Appenzeller, B.M.R. (2012). Determination of farm workers' exposure to pesticides by hair analysis. *Toxicology Letters*, 210, 203–210.
- Schwimmer, J. B., Burwinkle, T. M., & Varni, J. W. (2003). Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*, 289(14), 1813–1819.
- Shakeri, A., & Mehrabi, B. (2015). Potentially toxic elements and persistent organic pollutants in water and fish at Shahid Rajaei Dam, north of Iran. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 12(6), 2201–2212.
- Shaw, W. (2021). Dopamine excess and/or norepinephrine and epinephrine deficiency in autistic patients due to prenatal and/or postnatal deficiency of dopamine beta-hydroxylase. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 36(1), 1.
- Sherry, J. (1997). Environmental immunoassays and other bioanalytical methods: Overview and update. *Chemosphere*, 34(5-7), 1011–1025.
- Sikka, S. C., & Wang, R. (2008). Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian Journal of Andrology*, 10(1), 134–145.
- Siklar, Z., Ocal, G., Berberoglu, M. & et al. (2011). Evaluation of hypercoagulability in obese children with thrombin generation test and microparticle release: effect of metabolic parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*, 17(6), 585–589.
- Singh, D. K. (2012). Pesticides and environment. *Pesticide Chemistry and Toxicology*, 1, 114–122.
- Sinha, R., Fisch, G., Teague, B. & et al. (2002). Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346(22):1756. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected; Dosage error in article text]. *N Engl J Med*, 346(11), 802–810.
- Skinner, A. C., & Skelton, J. A. (2014). Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*, 168(6), 561-566. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.21>.
- Skinner, A. C., Perrin, E. M., Moss, L. A. & Skelton, J. A. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*, 373(14), 1307–1317.

- Škrbić, B., Cvejanov, J., & Durišić-Mladenović, N. (2007). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in surface soils of Novi Sad and bank sediment of the Danube River. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 42(3), 311–319.
- Slama, R., Bourguignon, J. P., Demeneix, B., Ivell, R., Panzica, G., Kortenkamp, A., et al. (2016). Scientific issues relevant to setting regulatory criteria to identify endocrine-disrupting substances in the European Union. *Environmental Health Perspectives*, 124, 1497–1503.
- Slama, R., Bourguignon, J.-P., Demeneix, B., Ivell, R., Panzica, G., Kortenkamp, A. & Zoeller, R. T. (2016). Scientific issues relevant to setting regulatory criteria to identify endocrine-disrupting substances in the European Union. *Environmental Health Perspectives*, 124(10). <http://dx.doi.org/10.1289/EHP217>.
- Smith, J. D., Fu, E., & Kobayashi, M. (2020). Prevention and management of childhood obesity and its psychological and health comorbidities. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16, 351–378. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201>.
- Sorof, J. & Daniels, S. (2002). Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*, 40(4), 441–447.
- Speiser, P. W., Rudolf, M. C., Anhalt, H. & et al.; Obesity Consensus Working Group. (2005). Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.*, 90(3), 1871–1887.
- Spilisbury, J. C., Storfer-Isser, A., Rosen, C. L. & Redline, S. (2015). Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep*, 38(1), 23–29.
- Srivastava, T. (2006). Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatric Nephrology*, 21(4), 463–470.
- Stettler, N., Signer, T. M. & Suter, P. M. (2004). Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obesity Research*, 12(6), 896–903. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.110>.
- Strassemeyer, J., Daehmlow, D., Dominic, A., Lorenz, S., & Golla, B. (2017). SYNOPS-WEB, an online tool for environmental risk assessment to evaluate pesticide strategies on field level. *Crop Protection*, 97, 28–44.
- Strauss, R. S. (2000). Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*, 105(1), e15.
- Suzuki, K., Jayasena, C. N. & Bloom, S. R. (2012). Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res.*, 2012, 824305.
- Svechnikov, K., Izzo, G., Landreh, L., Weissner, J., & Söder, O. (2010). Endocrine disruptors and Leydig cell function. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, Article ID 684504.
- "Types of Pesticide Ingredients". US Environmental Protection Agency. Jan 3, 2017. Retrieved 2018-12-01.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TUR) 2022*. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.

https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/Cocukluk_Cagi_Obezite/COSI_TUR-2022-Rapor.pdf

- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Bitki Koruma Ürünleri Daire Başkanlığı. (2023, 8 Ağustos). *Yasaklı veya kısıtlı aktif madde listeleri* [Excel dosyası]. Bitki Koruma Ürünleri Veri Tabanı. <https://bku.tarimorman.gov.tr/AktifMadde/YasakliKisitliExcelFileList>
- Taber, D. R., Chriqui, J. F., Powell, L. & Chaloupka, F. J. (2013). Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: Implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatrics*, 167(6), 513–519. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.1280>.
- Tarım, Ö. (2021). Endokrin bozuculara genel bakış. *Endokrin Bozucular* (s. 1-3). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Thompson, T. (Ed.). (2016). *Childhood obesity* (At issue). Greenhaven Press.
- Tirado, M., Clarke, R., Jaykus, L., McQuatters-Gollop, A., & Frank, J. (2010). Climate change and food safety: A review. *Food Research International*, 43(7), 1745–1765.
- TODAY Study Group. (2013). Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2013;36(8):2448]. *Diabetes Care*, 36(6), 1735–1741.
- TODAY Study Group; Zeitler, P., Hirst, K., Pyle, L. & et al. (2012). A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 366(24), 2247–2256.
- Toxicity of Pesticides. (2022). *Penn State Extension*. <https://extension.psu.edu/toxicity-of-pesticides>.
- Trandafir, L. M. & Temneanu, O. R. (2016). Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life*, 9(4), 386–391.
- Treuth, M. S., Figueroa-Colon, R., Hunter, G. R. & et al. (1998). Energy expenditure and physical fitness in overweight vs non-overweight prepubertal girls. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22, 440–447.
- Tsatsakis, A. M., Barbounis, M. G., Kavalakis, M., Kokkinakis, M., Terzi, I. & Tzatzarakis, M. N. (2010). Determination of dialkyl phosphates in human hair for the biomonitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Journal of Chromatography B*, 878, 1246–1252.
- Tsatsakis, A. M., Tzatzarakis, M. N., & Tutudaki, M. (2008). Pesticide levels in head hair samples of Cretan population as an indicator of present and past exposure. *Forensic Science International*, 176, 67–71.
- Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., & Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1112.

- Tuncel, S. G., Oztas, N. B., & Erduran, M. S. (2008). Air and groundwater pollution in an agricultural region of the Turkish Mediterranean coast. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 58(9), 1240–1249.
- Tutudaki, M., & Tsatsakis, A. M. (2005). Pesticide hair analysis: Development of a GC-NCI-MS method to assess chronic exposure to diazinon in rats. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(8), 805–809. [PubMed:16356339].
- Tutudaki, M., Tsakalof, A. K., & Tsatsakis, A. M. (2003). Hair analysis used to assess chronic exposure to the organophosphate diazinon: A model study with rabbits. *Human & Experimental Toxicology*, 22(3), 159–164.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2023). CIP (Coğrafi İstatistik Portalı). Erişim adresi <https://cip.tuik.gov.tr/>
- Twum, C., & Wei, Y. (2011). The association between urinary concentrations of dichlorophenol pesticides and obesity in children. *Revista de Salud Ambiental*, 26(3), 215–219. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2011.029>.
- Tzatzarakis, M.N., Barbounis, E.G., Kavvalakis, M.P., Vakonaki, E., Renieri, E., Vardavas, A.I., & Tsatsakis, A.M. (2014). Rapid method for the simultaneous determination of DDTs and PCBs in hair of children by headspace solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry (HSSPME/GC-MS). *Drug Test. Analysis*, 6, 85–92.
- Veiga-Lopez, A., Pu, Y., Gingrich, J. & Padmanabhan, V. (2018). Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals: Identifying Knowledge Gaps. *Trends Endocrinol Metab*, 29(9), 607-625.
- Verbeeck, R. K. (2008). Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(12), 1147–1161.
- Verhulst, S. L., Schrauwen, N., Haentjens, D. & et al. (2007). Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child*, 92(3), 205–208.
- Villaverde, J. J., Sevilla-Morán, B., López-Goti, C., Alonso-Prados, J. L., & Sandín-España, P. (2016). Trends in analysis of pesticide residues to fulfill the European Regulation (EC) No. 1107/2009. *Trends in Analytical Chemistry*, 80, 568–580.
- Wadden, T. A. (1993). Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med*, 119, 688–693.
- Wang, D., Singhasemanon, N., & Goh, K. S. (2017). A review of diazinon use, contamination in surface waters, and regulatory actions in California across water years 1992–2014. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(7), 310.
- Wang, Y. C., Bleich, S. N., & Gortmaker, S. L. (2008). Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. *Pediatrics*, 121(6), e1604–e1614. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3516>.
- Wanwimolruk, S., Phopin, K., Boonpangrak, S., & Prachayasittikul, V. (2016). Food safety in Thailand 4: Comparison of pesticide residues found in three commonly consumed vegetables purchased from local markets and supermarkets in Thailand. *PeerJ*, 4, e2432.

- Ware, G. W., & Whitacre, D. M. (2004). *The Pesticide Book* (6th ed.). Meister Pro Information Resources.
- Weichenthal, S., Moase, C., & Chan, P. (2010). A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1117–1125.
- Weigle, D. S. & Brunzell, J. D. (1990). Assessment of energy expenditure in ambulatory reduced-obese subjects by the techniques of weight stabilization and exogenous weight replacement. *Int J Obes*, 14(Suppl. 1), 69–77. [discussion: 77–81].
- Weiss, B., Amler, S. & Robert, W. (2004). Pesticides. *Pediatrics*, 113(4).
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S. & et al. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 350(23), 2362–2374.
- Welker, E., Lott, M. & Story, M. (2016). The school food environment and obesity prevention: progress over the last decade. *Curr Obes Rep.*, 5(2), 145–155.
- Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine*, 337(13), 869–873. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371301>.
- WHO & FAO. (2010). *Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides*. Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- WHO Expert Committee. (1995). *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry*. World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 854.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica Supplement*, 450, 76-85.
- Woolford, S. J., Sidell, M., Li, X., Else, V., Young, D. R., Resnicow, K., et al. (2021). Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA*, 326(14), 1434-1436. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14632>.
- World Health Organization. (2010). Childhood obesity and overweight. *World Health Organization*. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>. Accessed March 30, 2010.
- World Health Organization. (2019). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification* (2019 ed.). World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005662>.
- World Health Organization. (2020, October 26). *Chemical safety: Pesticides*. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/chemical-safety-pesticides>.
- World Obesity Federation. (2021). *Atlas of childhood obesity*. <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>.

- Wu, L., Chang, H., & Ma, X. (2017). A modified method for pesticide transport and fate in subsurface environment of a winter wheat field of Yangling, China. *Science of The Total Environment*, 609, 385–395.
- Yadav, I. C., Devi, N. L., Syed, J. H., Cheng, Z., Li, J., Zhang, G., & Jones, K. C. (2015). Current status of persistent organic pesticides residues in air, water, and soil, and their possible effect on neighboring countries: A comprehensive review of India. *Science of The Total Environment*, 511, 123–137.
- Yavuz, O., & Aksoy, A. (2016). Pestisit analizlerinde kullanılan metotlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences Pharmacology-Toxicology-Special Topics*, 2(2), 89–100.
- Yosipovitch, G., DeVore, A., & Dawn, A. (2007). Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*, 56(6), 901-916; quiz 917-920.
- Yusa, V., Millet, M., Coscolla, C., Pardo, O., & Roca, M. (2015). Occurrence of biomarkers of pesticide exposure in non-invasive human specimens. *Chemosphere*, 139, 91–108.
- Zacharia, J. T. (2011). Identity, physical and chemical properties of pesticides. In M. Stoytcheva (Ed.), *Pesticides in the modern world – Trends in pesticides analysis* (pp. 1–18). InTech.
- Zhang, C., Schilirò, T., Gea, M., Bahl, A., Mantecca, P., & Branchi, A. (2020). Molecular basis for endocrine disruption by pesticides targeting aromatase and estrogen receptor. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5664.
- Zhang, F., He, J., Yao, Y., Hou, D., Jiang, C., Zhang, X., Di, C., & Otgonbayar, K. (2013). Spatial and seasonal variations of pesticide contamination in agricultural soils and crops sample from an intensive horticulture area of Hohhot, North-West China. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(12), 6893–6908.
- Zhang, H., Chai, Z., & Sun, H. (2007). Human hair as a potential biomonitor for assessing persistent organic pollutants. *Environment International*, 33(5), 685–693.
- Zhang, K., Zhang, B.-Z., Li, S.-M., & Zeng, E. Y. (2011). Regional dynamics of persistent organic pollutants (POPs) in the Pearl River Delta, China: Implications and perspectives. *Environmental Pollution*, 159(8–9), 2301–2309. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.05.003>.
- Zhang, X. & Ho, S.M. (2011). Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol*, 46, R11–R32.
- Zhang, Y., Lorsbach, B. A., Castetter, S., Lambert, W. T., Kister, J., Wang, N. X., et al. (2018). Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals. *Pest Management Science*, 74(9), 1979–1991.
- Zurita-Cruz, J. N. & Villasis-Keever, M. A. (2016). La obesidad en la edad pediátrica y su relación con enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54(4), 514–520.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 02.11.2021-27860



T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-81469268-050.01.04-27860
Konu : Etik Kurul Karar Formu

Sayın Doç.Dr.Dilek AKYÜZLÜ

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gerçekleştirilen 19.10.2021 tarih ve 2021/06 sayılı toplantıda araştırma dosyanız incelenmiş olup karar formu ektedir.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Yasemin TAŞCI
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS45J0NKZS

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5378&eD=BS45J0NKZS&eS=27860>

Kep Adresi:kutahyasaglikbilimleriuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: F.Gergin

Unvanı: Hemşire

Tel No: 02742600043-1112



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırsal ve Kentsel Alanda Yaşayan Eksojen Obeziteli Çocukların Saç Örneklerinde Pestisit Analizi
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSBÜ EVLİYA ÇELEBİ YERLEŞKESİ TIP FAK. DEKANLIK BİNASI ZEMİN KAT MERKEZ/KÜTAHYA
	TELEFON	0 274 265 20 31/ 1112
	FAKS	0 274 265 22 85
	E-POSTA	klinetikkurul@ksbu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Dilek AKYÜZLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Kimya ve Adli Toksikoloji A.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü			
	Yardımcı Araştırmacı ve Bölümü	Prof.Dr.Veysel Nijat BAŞ KSBÜ Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Doç.Dr. Fatma Emel KOÇAK KSBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Doç.Dr.Mehmet GÜMÜŞTAŞ- Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Kimya ve Adli Toksikoloji A.D Uzm.Dr Fatmagül CAN - Tıbbi Biyokimya KSBÜ Evliya Çelebi E.A.H			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Dilek AKYÜZLÜ			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz:				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELE R	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.10.2021		Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.10.2021		Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐

Prof.Dr.Yasemin TAŞÇI
Etik Kurul Başkanı
Tarih:25.10.2021

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kırsal ve Kentsel Alanda Yaşayan Eksojen Obeziteli Çocukların Saç Örneklerinde Pestisit Analizi		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	5 adet literatür	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-06/08	Tarih: 19.10.2021	
Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, çalışmanın sonlanım raporunun Etik Kurul Başkanlığı'na iletilmesine oy birliği ile karar verilmiştir. (İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.)				

Prof.Dr.Yasemin TAŞÇI
Etik Kurul Başkanı
Tarih:25.10.2021

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.