T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

İNSAN CİLT ALTI YAĞ DOKUSUNDA ORGANOKLORLU PESTİSİTLERİN KALINTI DÜZEYLERİNİN TESBİTİ

Kimya Yük. Müh. NEBİLE DAĞLIOĞLU

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI
Prof.Dr. Mete K. GÜLMEN

ADANA-2009

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

İNSAN CİLT ALTI YAĞ DOKUSUNDA ORGANOKLORLU PESTİSİTLERİN KALINTI DÜZEYLERİNİN TESBİTİ

Kimya Yük. Müh. NEBİLE DAĞLIOĞLU

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI
Prof.Dr. Mete K. GÜLMEN

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Bütçesinden TF 2007-D1 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:

ADANA-2009

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Adli Tıp Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan **İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Dokusunda Organoklorlu Pestisitlerin Kalıntı Düzeylerinin Tesbiti** adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Mete K.Gülmen
Ç.Ü. Tıp Fak. Adli Tıp ABD

Prof.Dr. Tülin Söylemezoğlu
Ankara Ü. Adli Tıp Enstitüsü

Prof.Dr. Şahan Saygı
Mersin Ü. Eczacılık Fak.

Prof.Dr. Yusuf Karataş
Ç.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji ABD

Doç.Dr. Ahmet Hilal
Ç.Ü.Tıp Fak. Adli Tıp ABD

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulun …….2009 tarih ve…….....sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum ve çalışma aşamasında bilgi ve deneyimleri ile desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Mete K. Gülmen'e,

Eğitim ve tez dönemi içerisinde gösterdikleri ilgi ve destekleri için Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Behnan Alper, Prof.Dr. Necmi Çekin ve Doç.Dr. Ahmet Hilal'e,

Çalışmalarım sırasında gereksinim duyduğum desteği sağlayan Fadile Yener ve Pınar Efeoğlu ile çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında, maddi-manevi desteği ile her an yanımda olan sevgili eşime ve canım oğullarıma,

TF 2007-D1 nolu proje olarak bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde maddi katkı sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Uz. Kimya Yüksek Mühendisi Nebile Dağlıoğlu

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay ii
TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
ÇİZELGELER DİZİNİ vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİ 4
2.1. Adli Bilimlerde Adli Toksikolojinin Önemi 4
2.2. Organoklorlu Pestisitler (OCs) 4
2.3. HEKZAKLOROBENZEN (HCB) 6
2.3.1. HCB'nin Fiziksel ve Kimyasal özellikleri 6
2.3.2. Tarihçesi 7
2.3.4. HCB'nin Emilimi ve Metabolizması 7
2.3.5. HCB'nin Akut ve Kronik Toksisitesi 10
2.3.6. HCB'nin Mutajenik ve Teratojenik Etkisi 12
2.3.7. HCB'nin Karsinojenik Etkisi 12
2.3.8. HCB'in Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı 13
2.4. DİKLORODİFENİLTRİKLOROETAN (DDT) 13
2.4.1.DDT'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 13
2.4.2. Tarihçesi 14
2.4.3. DDT'nin Emilimi ve Metabolizması 14
2.4.5. Etki Mekanizması 16
2.4.6. DDT'nin Akut ve Kronik Toksisitesi 17
2.4.7. DDT'nin Karsinojenik Etkisi 18
2.4.8. Mutajenik Etki 18
2.4.9.Teratojenik Etki 18
2.4.10. Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı 19
2.5. BENZENHEKZAKLORÜR (BHC) 19

2.5.1. Benzenhekzaklorürün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 19
2.5.2. Tarihçesi 20
2.5.3. BHC'ün Emilimi ve Metabolizması 21
2.5.4. BHC'ün Akut ve Kronik Toksisitesi 23
2.5.5. BHC'ün Karsinojenik Etkisi 24
2.5.6. BHC'un Mutajenik Etkisi 24
2.5.7. BHC'ün Teratojenik Etkisi 24
2.5.8. BHC'ün Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1.Deneylerde Kullanılan Malzemeler 27
3.1.1. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler 27
3.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler 27
3.2. YÖNTEM 27
3.2.1 Gaz Kromatografi Çalışma Koşulları 27
3.2.2. Organoklorlu Pestisitlerin Adipoz Dokudan İzolasyonu ve Tayini 29
3.2.3. Geri Kazanım 30
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
4. BULGULAR 32
4.1. Organoklorlu Pestisitlerin Nitel ve Nicel Tayini 32
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇLAR 64
7. KAYNAKLAR 65
ÖZGEÇMİŞ 72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hekzaklorobenzen (C_6Cl_6) Yapısı. 6
Şekil 2.2. Hekzaklorobenzenin Metabolizması. 9
Şekil 2.3. DDT ($C_4H_9Cl_5$) Yapısı. 13
Şekil 2.4. DDT'nin Biyotransformasyonu. 16
Şekil 2.5. BHC ($C_6H_6Cl_6$) Yapısı. 19
Şekil 2.6. γ-BHC'ün Sıçanlarda Biyotranformasyonu. 22
Şekil 3.1. Gaz Kromatografi Cihazı. 28
Şekil 3.2. Vakum Yoğunlaştırıcı. 29
Şekil 4.1. :125 ppb Konsantrasyonunda Pestisit Karışımının Gaz Kromatografi (ECD)'deki Kromatogramı. 32
Şekil 4.2. α-BHC/ Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 34
Şekil 4.3. HCB/Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 34
Şekil 4.4. β-BHC /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 35
Şekil 4.5. δ-BHC/Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 35
Şekil 4.7. 2,4'-DDE /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 36
Şekil 4.8. 4,4'-DDE /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 36
Şekil 4.9. 2,4'-DDT /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 37
Şekil 4.10. 4,4'-DDT /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi. 37
Şekil 4.11. Adipoz doku ekstraktının Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kromatogramı (27 nolu adipoz doku). 38
Şekil 4.12. Cinsiyete göre HCB'nin BOXPLOT grafiği. 50
Şekil 4.13.Cinsiyete göre α-BHC'nin BOXPLOT grafiği. 51
Şekil 4.14. Cinsiyete göre Σ-BHC'nin BOXPLOT grafiği. 51
Şekil 4.15. Cinsiyete göre p,p-DDE'nin BOXPLOT grafiği. 52
Şekil 4.16. Cinsiyete göre p,p-DDT'nin BOXPLOT grafiği. 52
Şekil 4.17. Cinsiyete göre Σ-DDT'nin BOXPLOT grafiği. 53
Şekil 4.18. Yaşa göre p,p-DDE'nin BOXPLOT grafiği. 53
Şekil 4.19. Yaşa göre Σ-DDT'nin BOXPLOT grafiği 54

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Organoklorlu Pestisitlerin Yapısal Sınıflandırılması 5

Çizelge 2.2. HCB'nin Doz-Cevap Değerleri 12

Çizelge 2.3. BHC izomerlerinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 20

Çizelge 3.1. Deneklerin Genel Özellikleri 26

Çizelge 4.1. Analizini Yaptığımız Organoklorlu Pestisitlerin Alıkonma Zamanları, Korelasyon Katsayıları (r^2) ve Dedeksiyon Limitleri 33

Çizelge 4.2. Çukurova'da yaşayan 82 olgudan alınan adipoz dokuda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb) 39

Çizelge 4.3. İncelenen popülasyonda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb) 45

Çizelge 4.4. Cinsiyete göre organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb) 46

Çizelge 4.5. İncelenen tüm deneklerde yaş gruplarına göre organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb) 47

Çizelge 4.6. Vücut kütle indeks (VKI) ortalamasına göre yaş gruplarındaki organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb) 49

Çizelge 4.7. Adipoz dokudaki Σ- BHC seviyeleri ile diğer parametreler arasındaki regresyon analizi 50

Çizelge 4.8. Adipoz dokudaki Σ- DDT seviyeleri ile diğer parametreler arasındaki regresyon analizi 50

Çizelge 4.9. Türkiye'nin farklı bölgelerinde adipoz dokuda organoklorlu pestisit seviyeleri (mg/kg yağ) 55

Çizelge 4.10. Farklı ülkelerde adipoz dokuda DDT seviyeleri (mg/kg) 56

Çizelge 4.11. Farklı ülkelerde adipoz dokuda HCH seviyeleri (mg/kg) 57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OCs: Organoklorlu Pestisit

DDT: Diklorodifenil trikloroetan

DDE: 1,1-bis (p-klorofenil)-2,2-dikloroetilen

DDD: 2,2-bis-(p-klorofenil)-1,1-dikloroetan)

DDA: bis(klorofenil asetik asit)

α: Alfa

β: Beta

γ: Gama

δ: Delta

ε : Epsilon

Σ: Toplam

μ: Mikro

GC: Gaz Kromatografi (Gas Chromatography)

ECD: Elektron Yakalama Dedektörü (Electron Capture Detector)

MS: Kütle Spektrometre (Mass Spektometer)

HRMS: Yüksek Ayırmalı Kütle Spektrometresi (High Resolution Mass Spectrometer)

BHC: Benzenhekzaklorür

HCB: Hekzaklorobenzen

PCNB-Quintozene: Pentakloronitrobenzen

DCPA: Dimetiltetrakloroterftalat

PCP: Pentaklorofenol

PCThp: Pentoklorotiyofenol

LD_{50}: Letal doz

PCT: Porfiria kuten tarda

DNA: Deoksiribonükleik asit (Deoxyribonucleic acid)

IARC: Uluslar arası Kanser Araştırma Merkezi (International Agency for Research on Cancer)

IPCS: Uluslar arası Kimyasal Güvenlik Programı(International Programme on Chemical Safety).

EPA: Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency)

WHO: Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization)

FAO: Yiyecek ve Tarım Organizasyonu (Food and Agriculture Organization)

ADI: Günlük kabul edilebilir alım (Acceptable Daily Intake)

LOD: En düşük dedeksiyon limiti (Limit of Detection)

VKİ: Vücut kütle indeksi

E:Erkek

K: Kadın

TLA: Teşhis limiti altı.

EYM: Ektrakte Edilen Yağ Miktarı

ÖZET

İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Organoklorlu Pestistlerin Kalıntı Düzeylerinin Tespiti

Çukurova Bölgesi Türkiye'nin en önemli tarım bölgelerindendir ve zirai kimyasalların yaklaşık %32'ü burada tüketilir. Bu çalışmada orgonoklorlu pestisitlere maruz kalımın biyolojik olarak izlenmesi amaçlanmıştır. Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesinde otopsisi yapılan 82 olguda cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisit kalıntı düzeyleri GC (ECD) kullanılarak araştırılmıştır. Olguların 14 'ü kadın, 68 'i erkek olup, yaş ortalaması 40.51'dir.

Sonuçlar ekstrakte edilen yağ miktarı üzerinden hesaplanarak kadınlarda ortalama (±S.S.) HCB 5.47 ± 6.21, α-BHC 11.27±9.89, β-BHC 3.99±5.36, Σ-BHC 12.13±10.19, p,p-DDE 106.68±90.31, o,p-DDT 1.09±0.0, p,p-DDT 8.49±10.54, Σ-DDT 113.43 ±94.99 ppb iken, erkeklerde HCB 5.32±5.57, α-BHC 6.96±5.86, β-BHC 1.22±0.94, Σ-BHC 4.65±5.67, o,p-DDT 1.41±0.59, p,p-DDE 41.07±38.45, o,p-DDT 2.34±0.15, p,p-DDT 3.31±3.33, Σ-DDT 44.02 ±40.33 ppb bulunmuştur.

Ayrıca olguların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri de hesaplanarak, saptanan organoklorlu pestisit kalıntı miktarları üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, organoklorlu pestisitlerin kullanımı yasaklanan ve izin verilen ülkeler ve bizim ülkemizde yapılan benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Bölgemizde daha önce böyle bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Yaptığımız bu çalışma bölgemizde kronik maruz kalımı göstermesi bakımından önemlidir.

Elde ettiğimiz sonuçların, Çukurova Bölgesinde ileride yapılacak çalışmalarda hem veri tabanı olarak kullanılabilmesi hem de ülkemizde halk sağlığına dikkat çekmesi açısından önemi değerlendirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Organoklorlu Pestisit, Cilt altı yağ dokusu, Gaz Kromatografi, Otopsi

ABSTRACT

Determination of Organochlorine Pesticide Residues in Human Subcutaneous Adipose Tissue.

Cukurova region is one of the most important agricultural sites of Turkey and approximately %32 of agrochemicals is consumed in this region. In this study, it was aimed to monitor the chronic exposure of organochlorine pesticide.

Death cases having no history of intoxication were taken in the scope of the study. Organochlorine pesticide residues in human adipose tissue of 82 cases that autopsied at the Morgue Department of Adana Branch of the Council of Forensic Medicine, were investigated by GC (ECD). Of all cases, 14 were female, and 68 were male and the average age was 40.51

Results were calculated based on extracted fat from females. The average results (±S.D) for females and males were as follows; For females: HCB 5.47 ± 6.21, α-BHC 11.27±9.89, β-BHC 3.99±5.36, Σ-BHC 12.13±10.19, p,p-DDE 106.68 ±90.31, o,p-DDT 1.09±0.0, p,p-DDT 8.49±10.54, Σ-DDT 113.43 ±94.99 ppb. For males: HCB 5.32 ±5.57, α-BHC 6.96±5.86, β-BHC 1.22 ±0.94, Σ-BHC 4.65 ±5.67, o,p-DDT 1.41 ±0.59, p,p-DDE 41.07 ±38.45, o,p-DDT 2.34 ±0.15, p,p-DDT 3.31 ±3.33, Σ-DDT 44.02 ±40.33 ppb.

The relationships between the age, gender, and body mass indexes of cases, and the accumulation of Organochlorine Pesticide Residues were also investigated.

The obtained results were compared to the results of studies conducted in countries where pesticide use is prohibited or allowed and with similar studies performed in our country. Since there has not any similar study, previously performed, in our region, we were unable to compare the results within our region. Our work is highly significant, being the first study pointing out the chronic exposure to organochlorine pesticides in our region.

The significance of our results would be evaluated in terms of generating a database for future research on this subject, drawing attention of authorities, and providing a serious data for public health policies in our country.

Key words: Organochlorine Pesticide, Subcutaneous Adipose Tissue, Gas Chromatography, Autopsy.

1.GİRİŞ

Pestisitlerin en önemli kullanım alanı tarım savaş ilaçları olarak kullanılmalarıdır. Ülkemizde pestisit tüketimi etkili madde olarak, 1979'a göre 2002 yılında % 45.29'luk bir artış göstermiştir[1]. Bu pestisitlerden organoklorlu pestisitlerin ülkemizde kullanımı 1945'lere rastlamaktadır. DDT dışında 14 organoklorlu pestisit etken maddesi kullanım için ruhsat almıştır. 1985'den sonra ise Endosülfan ve Toksafen haricinde organoklorlu pestisitlerin kullanımı yasaklanmıştır.

Çukurova Bölgesi (Adana, Gaziantep, Mersin, Hatay, Osmaniye, Niğde, Kahramanmaraş) yoğun tarımın yapıldığı bir bölgedir ve ülkemizde tüketilen tarım ilaçlarının %32'si bu bölgede kullanılmaktadır[2].

Organoklorlu pestisitlerin (OCs) tarımda yaygın kullanımı çevrede ciddi boyutlarda kirlenmelere neden olmaktadır. OCs' ler metabolizmaya karşı dirençli olmaları ve lipofilik özelliklerinden dolayı geniş bir çevreye yayılırlar ve farklı miktarlarda yağ içeren biyolojik örneklerde (serum, cilt altı yağ dokusu, anne sütü gibi) birikirler. Biyolojik örneklerin analizi bize çevresel dağılımı ve maruz kalım oranını verir.

İnsanların lipofilik organoklorlu pestisitlere maruz kalması farklı yollardan olmaktadır. Bunlardan birisi, kontamine olmuş yiyecekler, özellikle yüksek yağ içeren (balık, et, tavuk gibi) yiyeceklerin tüketilmesi (bu kimyasallar yaşın ilerlemesi ile vücutta birikmektedir); diğeri ise lokal kullanım ve çevresel kontaminasyondur[3]. Dünyada yiyeceklerde ve insanlardaki pestisit kalıntıları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır[4].

Organoklorlu pestisitlerin insan doku ve sıvılarında dağılımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Cilt altı yağ dokusundaki yağ miktarı % 80, serumda % 1 ve sütte ise % 2-4 arasındadır. Lipofilik kontaminasyon seviyesi cilt altı yağ dokusunda sütten 5 kat, kandan ise 100-350 kat fazladır[5]. OCs'nin kalıntıları için serum kullanılabilir fakat cilt altı yağ dokusu uzun süreli maruz kalım için iyi bir belirleyicidir. Serum daha çok akut zehirlenmeler için uygun olmaktadır.

1970'li yıllar boyunca pek çok ülke, çevre için zararlı olan organoklorlu pestisitlerin kullanımını kısıtlamak ya da tamamen yasaklamak konusunda kanuni düzenlemeler getirmiştir. Getirilen kısıtlama ve yasaklamalarla toplam kullanım

miktarlarında önemli düşüşler görülmesine rağmen, biyokonsantrasyon faktörü nedeni ile organoklorlu pestisitler ülkemizde de çevre kirliliği yönünden önemini korumaktadır. Bazı organoklorlu bileşiklerin tarımda pestisit olarak kullanımlarının yanı sıra, endüstriyel kullanımlarına bağlı olarak da çevrede biyomagnifikasyona uğradıkları bilinmektedir. Bu konuda en belirgin örnek olarak Hekzaklorobenzen (HCB) verilebilir. Ülkemizde HCB'nin fungusit olarak kullanımı 1959 yılından sonra yasaklanmış, ancak HCB'in hala ülkemizde önemli miktarlarda üretilen ve kullanılan diğer pestisit formülasyonları içerisinde ve diğer endüstriyel aktiviteler aracılığıyla çevreye geçtiği düşünülmektedir[6].

Çevre kirleticilerinin vücut doku ve sıvılarındaki miktarının saptanması olarak tanımlanan biyolojik izleme, günümüzde gelişmiş ülkelerin çoğunda çeşitli bölgelerde yaşayan insanlarda organoklorlu pestisit kalıntılarını belirlemek için izleme programları şeklinde yürütülmektedir. Biyokonsantrasyon olayı da dikkate alındığında organoklorlu pestisitler ile oluşan çevre kirliliğinin boyutlarının belirlenmesinde su, toprak gibi çevre örneklerinin analizi ile yetinilmeyeceği, dolayısıyla biyolojik izlemenin gerekliliği ortaya çıkmaktadır[5]. Daha öncede belirttiğimiz gibi organoklorlu pestisitler yağ dokusunda birikirler. Bu bileşiklerin sanal dağılım hacimleri büyük olduğu için, adipoz dokuda anne sütünden 100 kat, kandan ise 350 kat fazla çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeylerinde azalma gösterirken bazılarında ise artış gözlenmiştir.

Pestisitler ve metabolitlerinin genel popülasyonda ve mesleksel maruz kalımda biyolojik izlenmesi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmalar, bu pestisitlerin endokrin bozucu ve non-Hodgkin's lenfoma, lösemi, beyin kanseri, uterus kanseri, yumuşak-doku sarkoma, Hodgkin's hastalığı ve düşük sperm konsantrasyonu gibi birçok hastalık için potansiyel risk faktörü olduğunu göstermiştir[6].

Organoklorlu pestisitlerin ve metabolitlerinin nitel ve nicel analizinde en çok kullanılan kromatografik yöntemler gaz kromatografisi (GC) ve elektron yakalama dedektörü (ECD), kütle spektrometresi (MS), yüksek ayırmalı kütle spektrometresi (HRMS) gibi yöntemlerdir.

Bu çalışma çevrede dayanıklı organoklorlu yapısındaki pestisitlerin insanlarda kalıntılarını belirlemek için başlattığımız izleme programının bir parçası olarak yürütülecektir.

Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde otopsisi yapılan (herhangi bir intoksikasyon şüphesi olmayan) 82 olgudan alınan cilt altı yağ dokuları çalışılacaktır. Cilt altı yağ dokularında organoklorlu yapısındaki insektisitlerin (DDT ve metabolitleri, BHC ve izomerleri ve Hekzaklorobenzen) kalıntı düzeyleri incelenecektir.

Elde edilen sonuçlar organoklorlu pestisitlerin kullanımı yasaklanan ve devam eden ülkelerdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırılacak ve böylece bölgemize ait veri tabanı oluşturulmuş olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Adli Bilimlerde Adli Toksikolojinin Önemi

Endüstriyel gelişmeye paralel olarak, çevresel toksinler insan sağlığını tehdit etmektedir. Çevresel toksinlerin insan sağlığını olumsuz etkilediği ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Günümüzde sık karşılaştığımız hastalıklar, örneğin kanser, sarkoma, lenfoma, kronik akciğer hastalıkları, beyin tümörleri, hiperaktivite, otizm, mutajenik bozukluklar, çeşitli konjenital hastalıklar gibi hastalıkların nedeni olarak hiç şüphesiz çevresel toksinler gösterilmektedir. Dolayısıyla çevresel toksinlerin zararlarını azaltmak için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir[7].

Adli tıbbın günlük uygulamalarında Adli Bilimler içinde yer alan Adli Toksikoloji ülkemizde de hızla ilerlemektedir. Çevresel toksinler çevre toksikolojisini ilgilendirse de, çevreye verdiği zararların hukuksal boyutunu değerlendirmede Adli toksikologlar bilirkişi olarak önemli bir rol almaktadır.

Çevresel toksinlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak ve bu etkiyi en aza indirmek için gerekli yasal düzenlemelerin yapılanmasında Adli toksikoloji önemli bir yer tutar.

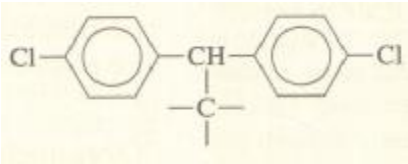
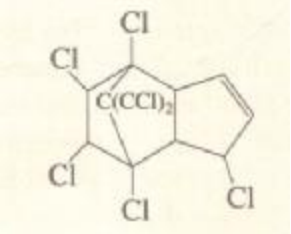
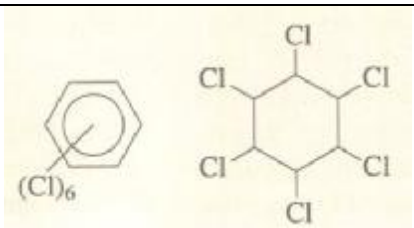
2.2.Organoklorlu Pestisitler (OCs)

Organoklorlu pestisitler yapılarında klor bulunan aromatik veya alifatik bileşiklerdir.

Kimyasal yapılarına göre 3 sınıfta toplanırlar; a) diklorodifeniletan yapısında (DDT, metoksiklor gibi), b) klorlu siklodien yapısında (aldrin, dieldrin gibi), c) klorlu benzen (BHC gibi) ve siklohekzan yapısında olanlar (Çizelge 2.1)[8].

Organoklorlu insektisitler 1940-1960 yılları arasında tarımda ve ormancılıkta yaygın olarak kullanılmışlardır. Ancak çevrede uzun süre bozulmadan kalmaları, lipide çözünür olmaları, biyotransformasyonlarının ve biyolojik parçalanmalarının yavaş olması nedeni ile çeşitli çevre canlılarında biyomagnifikasyona uğrayarak olumsuz etki gösterirler. OCs'ler besin zinciri ile insana ulaşarak kendileri ve metabolitleri yağ dokusunda toplanırlar. Bu nedenle Organoklorlu pestisitler Kuzey Amerika ve Avrupa'da (Türkiye dahil) kullanımları yasaklanmış veya sınırlanmıştır[6].

Çizelge 2.1.Organoklorlu Pestisitlerin Yapısal Sınıflandırılması[8]

Diklorodifeniletan		**DDT, DDD** **Dicofol** **Perthane** **Methoxychlor** **Methlochlor**
Siklodien		Aldrin, Dieldrin Heptachlor Chlordane Endosulfan
Klorlu Benzen **Siklohekzan**		HCB, HCH Lindane (α-BHC)

Amerika'da DDT kullanımı 1972'de yasaklanmıştır. Türkiye'de 1982'den sonra klorlu hidrokarbon pestisit etken maddelerinden sadece DDT, Hekzaklorosiklohekzan (HCH), endosulfan, heptaklor ve toksafenin kısıtlı kullanımına izin verilmiştir. 1985 yılından sonra ise endosulfan ve toksafen hariç diğer organoklorlu pestisitlerin kullanımı yasaklanmıştır[6].

Getirilen kısıtlama ve yasaklamalarla toplam kullanım miktarlarında önemli düşüşler görülmesine rağmen biyokonsantrasyon faktörü nedeni ile organoklorlu pestisitler ülkemizde çevre kirliliği yönünden önemini korumaktadır. Bazı organoklorlu pestisitlerin tarımda kullanılmalarının yanısıra, endüstriyel kullanımlarına bağlı olarak da çevrede biyokonsantre oldukları bilinmektedir. Bu konuda en belirgin olarak hekzaklorobenzen (HCB) verilebilir. Ülkemizde HCB'nin fungusit olarak kullanımı 1959 yılından sonra yasaklanmıştır, ancak HCB'in önemli miktarlarda üretilen ve kullanılan diğer pestisit formülasyonları içerisinde ve diğer endüstriyel aktiviteler aracılığıyla çevreye geçtiği düşünülmektedir[6].

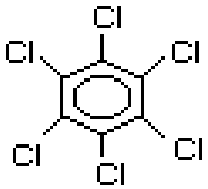
Çevre kirleticilerinin vücut doku ve sıvılarındaki miktarının saptanması olarak tanımlanan biyolojik izlenmesi, günümüzde çevre kirliliğinin izlenmesinde gittikçe daha sık kullanılan bir yöntemdir. Maruz kalınan kimyasal maddenin biyolojik materyalde (kan, idrar, saç, adipoz doku ve tükürük v.b) aranması biyolojik izlemenin bir çeşididir. Yapılan birçok çalışmada organoklorlu pestisitlerin daha çok yağ dokusunda birikmekte olduğu görülmüştür [9-17]. Bu nedenle söz konusu bileşiklerde yapılacak biyolojik izleme çalışmalarında ilk düşünülecek materyal adipoz dokudur.

2.3. HEKZAKLOROBENZEN (HCB)

2.3.1. HCB'nin Fiziksel ve Kimyasal özellikleri

HCB klorlu hidrokarbon yapısındaki pestisitlerden olup, kolaylıkla çevreye yayılarak hava, su, bitki, toprak, suda yaşayan canlılarda, memelilerde ve sonuçta besin zincirlerinde birikerek insanda kalıntı olarak birikmektedir[18].

HCB doğada doğal olarak bulunan bir madde değildir. Çeşitli endüstriyel ve tarımsal aktiviteler sonucu meydana gelmektedir.



Şekil 2.1. Hekzaklorobenzen (C_6Cl_6) Yapısı[19].

HCB beyaz, katı ve kristal haldedir. Molekül ağırlığı 284.80'dir. Suda çözünmez, erime noktası 231 ^{0}C, buharlaşma noktası 323-326 ^{0}C 'dir. HCB çevrede kimyasal ve fiziksel etkenler ile bozulmaz, stabildir[19].

2.3.2. Tarihçesi

1970 yıllara kadar HCB başlıca arpa ve tarla ürün tohumlarının korunmasında örneğin: bakla, fasulye, mısır, pamuk, keten, yulaf, soğan, yer fıstığı, soya fasülyesi, çavdar ve buğdayda fungusit olarak kullanılmıştır.

HCB fungusit olarak kullanımının yanı sıra kimyasal endüstride 135 pestisitin (Örn: Daconil, Dacthal, Pentakloronitrobenzen (PCNB-Quintozene), klorotlonil, dimetiltetrakloroterftalat (DCPA), pikloram, Pentaklorofenol (PCP)] teknik üretim aşamalarında yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca triazin herbisitlerde de az miktarda HCB'e rastlanmıştır. HCB klorlu çözücülerin (Örn: Karbontetraklorür, trikloroetilen, tetrakloroetilen v.b.) üretildiği fabrikaların atıklarında da bulunabilmektedir. Bunun yanı sıra kirli suların dezenfeksiyonu sırasında (klorlama) ve çöplerin yakılması sırasında ve çevreye boşaltılan plastiklerden salıverilmesi nedeniyle çevreye karıştığı bilinmektedir[20].

Tarımda kullanılan teknik HCB; % 98 HCB, % 1.8 PCP ve % 0.2 oranında 1,2,4,5 tetraklorobenzen içerir. Ticari formülasyonları ise toz halinde olup ve % 10-40 HCB içermektedir.

Endüstride alüminyum eritilmesinde kullanılan hekzakloroetan'dan çevrede oluşan klorobenzenlerin % 96'sının HCB'den oluştuğu bir çalışma ile ortaya konmuştur. Amerika'da HCB'nin tarımda kullanımı 1977'de yasaklanmıştır.

2.3.4. HCB'nin Emilimi ve Metabolizması

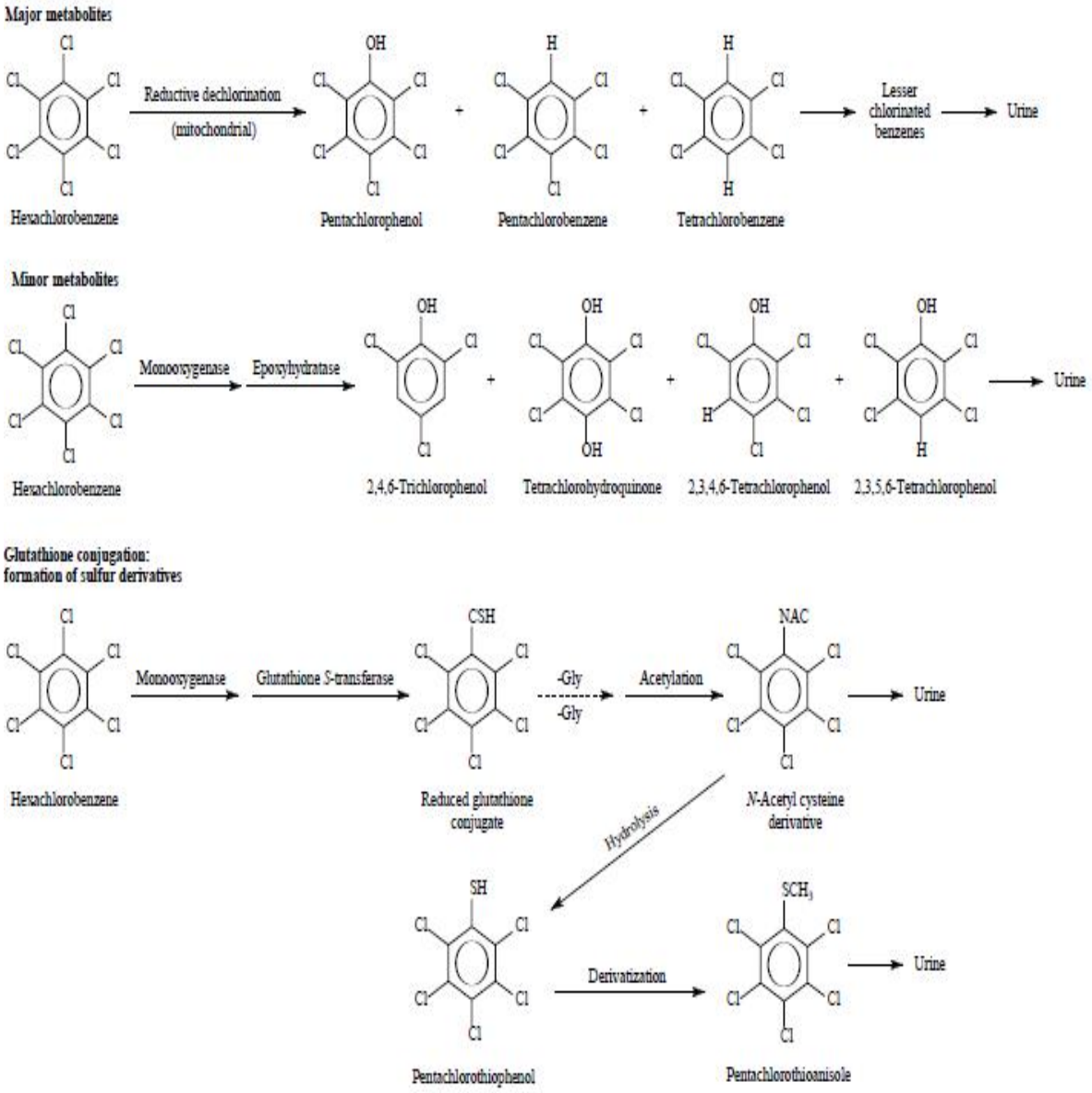
HCB uzun yarılanma ömrü ve yüksek lipofilik özelliğine sahiptir. İnsanlarda yarılanma ömürleri 4 ile 8 yıl arasındadır. Hekzaklorobenzen plasenta, fetus, kordon kanı, folikül sıvısı ve anne sütüne geçebilmektedir. Japonya'da kırsal alanda yaşayan annelerden alınan örneklerde HCB'nin insan plasenta, anne kanı, süt ve kordon kanında tesbiti ile ilgili yapılan araştırmada HCB'nin plasenta ve süt ile plasenta ve kordon kanı arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar[21].

Şekil 2.2'de HCB'nin metabolizma şeması gösterilmiştir[22]. HCB'nin en önemli metaboliti pentoklorotiyofenol (PCThp)'dir. Yapılan bir çalışmada yüksek derecede HCB'ye maruz kalan 100 kişiden alınan kan ve idrar örneklerinde HCB konsantrasyonu 1.1 ile 953 ng/ml aralığında tesbit edilmiş. Pentaklorofenol (PCP) bütün idrar örneklerinde (24 saatlik idrarda) 0.58 ile 13.9 µg konsantrasyon aralığında, ortalama

2.05 µg çıkmıştır. Hidrolizden sonraki sülfür türevi, pentaklorbenzentiyol ise bütün idrar örneklerinde ortalama 1.39 µg çıkmıştır. Sülfür türevi pentaklorbenzentiyol ana metabolit olarak görülmektedir. Pentaklobenzentiyolün serum ve idrar konsantrasyonları arasında güçlü bir bağlantı vardır ve bu bağlantı erkeklerde daha güçlüdür. Bu sonuçlar HCB'nin en önemli metabolizma yolunun glutatyon ile konjügasyon metabolizması olduğunu göstermiştir.[18]

HCB'e insanların en büyük maruz kalım yolu gastrointestinal sistemden olmaktadır. Bebekler ise anne sütü vasıtasıyla HCB'e maruz kalırlar ve anne sütündeki seviyesi ülkeden ülkeye değişir. HCB deri ve akciğer ile absorbe olabilmektedir, ancak dermal absorpsiyonu, tür farklılığı ve çeşitli anatomik bölgelerdeki deri permeabilite değişikliğine bağlı faktörler nedeniyle sınırlı olmaktadır.

HCB lipofilik özelliği nedeniyle trigliserit içeren organlarda ve adipoz dokuda toplanır. Vücuttaki HCB'nin % 90'ı adipoz dokuda toplanmaktadır.



Şekil 2.2. Hekzaklorobenzenin Metabolizması[21].

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, 8, 32, 64 ve 128 mg/kg /gün konsantrasyonunda 60 gün süresince gavaj yöntemi ile maymunlara (Macaca mullata) HCB verilmiş ve bu süre sonunda en yüksek konsantrasyon vücut yağlarında ve kemik iliğinde bulunmuş, daha sonra ise adrenal glandlarda, karciğerde, beyinde, kas ve serumda bulunmuştur[23]. Serum konsantrasyonları verilen dozları yansıtmamaktadır. Bir başka çalışmada da Fischer 344 erkek sıçanlara HCB dermal olarak verilmiş ve kan konsantrasyonu zamana bağlı olarak (6 ile 72 saat arasında % 1 ile % 9.7) artmıştır[23].

HCB intraperitonal ve oral olarak sıçanlara verilmiş feçesde idrardan daha yüksek çıkmış. İdrarda metabolitleri pentaklorfenol, tetracklorhidrokinon, pentaklortiofenol, tetraklorbenzen, pentaklorbenzen, 2,4,5- ve 2,4,6-triklorofenoller ve 2,3,4,6- ve 2,3,5,6-tetraklorfenoller, 2,3,4-triklorfenol ve diğer tetraklorfenollerdir. Bu metabolitler idrarda serbest ve bağlı olarak bulunurlar. Değişmeyen HCB feces ve yağda bulunur[24].

2.3.5. HCB'nin Akut ve Kronik Toksisitesi

HCB 'nin ağızdan alımı ile meydana gelen akut zehirlenmeler baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma el ve ayaklarda uyuşukluk, kaygı, ekstremitelerde paralizi, denge kaybı, felç ve koma ile sonuçlanabilir. İnsanlarda en düşük akut toksisite miktarı 220 mg/kg ölçülürken kronik maruz kalımda doz miktarı günlük 50-200 mg HCB/gün olarak verilmiştir[25]. Deney hayvanlarında ise;

LD_{50} kedi :1700 mg/kg

LD_{50} tavşan: 2600 mg/kg

LD_{50} sıçan : 3500 mg/kg

LD_{50} fare : 4000 mg/kg

LD_{50} kobay : 1700 mg/kg'dır.

HCB ile zehirlenmelerde kronik toksisite daha fazla önem taşır. Metabolizmayı yavaşlatır, lipidde çözünür olması nedeni ile yağ oranı yüksek dokularda (adipoz doku) biyoakkümülasyona uğrar. Mikrozomal monooksijenaz enzimini indükler. Tekrarlanmış dozlarla maruz kalımda irritabilite, tremor, bazı durumlarda ataksi gibi nörolojik etkilerle fötal alopesi (saç dökülmesi), deride kaşınma ve soyulma görülür. Deney hayvanlarında kronik toksisite ayrıca porfiria hepatomegaliye de neden olur. Sıçan ve farelerde immunosupresyona neden olduğu gösterilmiştir.

HCB toksisitesi ile ilgili birçok hayvansal çalışma yapılmıştır. Subakut toksisite çalışmalarında HCB erkek ve dişi sıçanlara 0, 0.5, 2, 8 ve 32 mg/HCB/gün/kg/vücut ağırlığı dozlarında yiyeceklerine karıştırılmış ve 3, 6, 9, 12 ve 15 hafta süresince beslenmişler, bu süre sonunda öldürülmüşlerdir. Dokularda kalıntı miktarları doza bağlı olarak konsantrasyonlar adipoz doku>karaciğer >beyin>serum şeklinde sıralanmıştır. Her iki cinsiyette de karaciğer ağırlığı artmış, karaciğer ve dalakta histopatolojik değişiklikler oluşmuştur. Karaciğerde sentrilobular hepatosite büyüklüğünde artış

gözlenmiştir. Serum sorbitol dehidrogenaz aktivitesi yani karaciğer hasarı 6 hafta sonunda artmış ve en yüksek dozu erkeklerde bulunmuştur. Çalışma sonunda HCB'nin toksik etkisi kadınlarda erkeklerden daha yüksek çıkmıştır[26].

Yine başka bir kronik toksisite çalışmasında, HCB'li yem ile 32 mg/kg/gün dozda beslenen dişi sıçanlarda arka ayak paralizi ile birlikte ataksi ve ayaktaki ağrı duyusunun azaldığı görülmüştür. Erkek ve dişi sıçanlarda yem verildikten 3 ve 4 hafta sonra tremor ortadan kalkar ve diğer zehirlenme belirtileri ise 9 hafta sonra ortadan kalkmaktadır. 150 ve 450 mg/kg/gün dozda HCB sıçanlara diyet ile 6 hafta boyunca verildiğinde akciğerin doğal öldürücü aktivitesinin engellendiği, bu nedenle HCB'nin immunotoksik olabileceği gösterilmiştir[27].

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada da HCB'nin porfiriyaya neden olduğu gösterilmiştir. Porfiriyalı sıçanların karaciğer dokusunda malonilaldehit oluşumu artmaktadır. % 0.03 dozda HCB sıçanlara 10 hafta süre ile verildiği zaman maruz kalan sıçanların karaciğerindeki porfirin miktarının 60 kez fazla olduğu gösterilmiştir[27].

Sitokrom P-450, HCB'nin porfiriya oluşturmasında önemli bir rol oynar, çünkü sitokrom P-450'yi indükleyen bileşikler ile HCB birlikte verildiğinde toksik etki bilhassa porfiriya artmaktadır. HCB sıçanlarda sitokrom P-450 izo- enzimlerinin sentezini stimüle eder. HCB'nin bazı metabolitleri üroporfirinojen dekarboksilaz enziminin sülfidril grupları ile reaksiyona girer[28].

Türkiye'de 1955 -1959 yıllarında Güneydoğu Anadolu Bölgesinde HCB ile ilaçlanmış tohumluk arpa ve buğdayın yanlışlıkla halka dağıtılması nedeniyle ortaya çıkan epidemik zehirlenme olayında 3000'nin üzerinde porfiria kuten tarda (PCT) olgusu teşhis edilmiştir. Vakaların % 80'i 4 -14 yaş grubu içinde olup ve yeni doğan bebekler ise anne sütü yolu ile HCB'ye maruz kalarak ölümcül bir şekilde zehirlenmişlerdir. Çocukların el ve yüzlerinde yara ve kabarcıklar, saç dökülmesi, deride koyulaşma ve karaciğerde fonksiyon bozuklukları teşhis edilmiştir. Bu vakalarda hastaların hepsinde idrar çay renginden koyu kırmızı siyaha kadar olup yüksek miktarda porfirin ihtiva ediyordu. Bu olaydan 10 yıl sonra bile hala anormal karaciğer fonksiyonları görülmekte ve yaz aylarında porfiriya'nın deri semptomları ortaya çıkmaktadır[6].

2.3.6. HCB'nin Mutajenik ve Teratojenik Etkisi

Birçok çalışmada HCB'nin Salmonella typhimurium üzerinde mutajenik etkisi olmadığı, ancak S.typhimurium TA 98 ve Saccharomyces cereviciae'da HCB'in mutajenik etkisi pozitiftir[29,30].

HCB 10, 50, 100 mg/kg/gün dozlarında farelere gastrik tüple verilmiş ve sonuçta herhangi bir teratojenik etkiye rastlanmamıştır.

2.3.7. HCB'nin Karsinojenik Etkisi

Hekzaklorobenzenin genotoksik çalışmalarında sıçanlara 0.1 ile 0.56 mM konsantrasyonunda HCB verildiğinde DNA kırılmalarında önemli bir farklılık görülmemiş buna karşı mikronükleotid hücrelerininin sıklığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Aynı deneysel şartlarda insan karaciğer hücrelerinde DNA kırılmaları ve mikronükleuslarda önemli bir artış bulunmuştur[31].

Genotoksik çalışmalardaki zayıf sonuçlara karşı, HCB'nin sıçan, hamster ve farelerde tümör oranını arttırdığı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (IARC 1987b, IPCS 1997,U.S. EPA 1985,1996)[32,22,25]. HCB verilen hayvanlarda adrenal, paratiroid, tiroid glandları kadar böbrek ve karaciğerde de tümör oluşumunun arttığı gözlenmiştir**.** Yapılan başka bir hayvansal çalışma da ise, 94 tane sıçana 0, 75 ve 150 ppm HCB 2 yıl boyunca diyetle farklı cinsiyetteki sıçanlara verilmiş, bu süre içerinde bazıları doğal olarak, bazıları ise 2 yılın sonunda öldürülmüşlerdir. HCB uygulanan dişi sıçanlarda hemangihepatomas, hepatocellular karsinoma ve safra kanalında tümör, erkek ve dişi sıçanların her ikisinde de renal hücre adenomas ve hemangiohepatomas insidansında artış gözlenmiştir. Bu çalışma ile ilgili değerler Çizelge 2.2. 'de verilmiştir. Tümör tipi: Hepatosellular karsinoma, uygulama şekli oraldir [33].

Çizelge 2.2. HCB'nin Doz-Cevap Değerleri[33]

Uygulanan Doz(ppm)	İnsan Eşdeğer Dozu(mg/kg)/gün	Tümor İnsidansı
0	0	0/52
75	0.73	36/56
150	1.46	48/55

IARC (International Agency for Research on Cancer) kuruluşu HCB'yi Grup 2 olarak sınıflandırmıştır.

2.3.8. HCB'in Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı

FAO/WHO 1974 yılında HCB'nin günlük alınabilecek miktarını 0-0.0006 mg/kg olarak belirlemiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1993 yılında yeni düzenlemeler yaparak, içme sularında yasal limiti 1 µg/L olarak belirlemiştir. Avrupa Birliği Üyeleri ve diğer ülkelerde Avustralya (1987), Japonya (1979), Fas (1984), Yeni Zelanda (1972), İsviçre (1986) ve Amerika (1987) bu yeni düzenlemeleri kabul etmişlerdir[34].

2.4. DİKLORODİFENİLTRİKLOROETAN (DDT)

2.4.1.DDT'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Şekil 2.3. DDT ($C_4H_9Cl_5$) Yapısı

DDT saf halde iken beyaz kristal yapıdadır. Molekül ağırlığı 354.49 'dur. Suda az çözünür, erime noktası 109 ^{0}C, kaynama noktası 185 ^{0}C 'dir. DDT ışık ve oksidasyonla bozulmaya karşı dirençlidir. DDT'nin suda çözünürlüğü 12 gram/100 ml, etanolde 2gram/100 ml, eterde 28 gram /100 ml'dir. Yoğunluğu (20^{0}C) de 1.016 kg/l'dir[19].

2.4.2. Tarihçesi

Sentezi yapılan ilk organoklorlu yapıdaki insektisit DDT (Diklorodifenil trikloroetan)'dir.1847'de Othmar Zeidler tarafından ilk kez sentez edilmekle beraber, biyolojik aktivitesi ancak 1936'da Paul U.Müller tarafından gösterilmiştir. Mekanik ve biyolojik yolla hastalık bulaştıran zararlılara karşı ilk kez ikinci Dünya Savaşı sırasında kullanılmaya başlanmıştır. DDT'nin sentezi ve pestisit olarak kullanılmaya başlamasından sonra sentetik pestisitlerin üretilmesi ve kullanımı hız kazanmıştır[6].

DDT'nin adipoz dokusunda birikimine ait ilk araştırma 1948 yılında A.B.D.'de Howell tarafından yapılmıştır. Bu araştırmanın öncülüğünde yapılan diğer çalışmalar sonucunda DDT kullanılan bölgelerde yaşayan canlıların vücudunda DDT biriktiği kanıtlanmıştır. Türkiye'de DDT kullanımı 1945 yılında başlamıştır. 1965 yılında İzmit Klor Alkali fabrikasının DDT üretimine geçmesiyle bu tarihe kadar ithalat yoluyla karşılaşılan DDT etken madde ihtiyacı ülke olanaklarıyla karşılanır hale gelmiştir. Söz konusu fabrikada üretilen etken maddenin bir bölümü de ihraç edilmiştir. 1981 yılında DDT kullanımına kısıtlama getirilmesine karşın ülkemizde DDT üretimi ve kısıtlı olarak kullanımı 1984'e kadar sürdürülmüştür[35].

DDT'nin piyasada satılan birçok ticari ismi bulunmaktadır. Anofex®, Cesarex®, Didimac®, Digmar®, Diniocide®, Genitox®, Guesarol®, Gyron®, Ixodex® ve Zerdane® bunlardan bazılarıdır. Teknik DDT mumsu, katı haldedir ve *p,p'*-DDT, %77.1; *o,p'* –DDT, %14.9; *p,p'*-DDD, %0.3; *o,p'*-DDT, %14.9; *p,p'*-DDD,%0.3; *o,p'*-DDD, %0.1; *p,p'*-DDE, %4.0; *o,p'*-DDE, %0.1'nin karışımı şeklindedir[19].

2.4.3. DDT'nin Emilimi ve Metabolizması

Ağızdan alınan DDT mide barsak kanalından yavaş ve kısmen emilir. Süt ve yağdan zengin diğer besinler, bu maddelerin emilim derecesini arttırır. Havada küçük partikül büyüklüğünde aerosol veya toz halinde iken akciğerlerden alveollere kadar ilerleyerek emilen DDT'nin deriden emilimi çözücüye bağlı olarak değişmektedir. Toz veya kristal halde deriden emilmez ama emülsiyon halinde bir dereceye kadar emilebilir.

DDT'nin insanlar üzerindeki akut toksik etkisi azdır. Toz halinde iken sindirim yolundan çok az absorbe olur, deriden ise hemen hemen hiç absorbe olmaz. Fakat alkol,

kerozen, sıvı yağ, dimetilftalat gibi lipid çözücüler içinde uygulandığında deri yolu ile absorpsiyon hızlanır.

Emilimi takiben DDT karaciğerde DDE (1,1-bis (p-klorofenil)-2,2-dikloroetilen) haline dönüşmektedir. Bu dönüşüm çok yavaş oluşur. DDT'deki alifatik klorlardan birinin hidrojenle yer değiştirilmesi ile DDD (TDE sinonimi: 2,2-bis-(p-klorofenil)-1,1-dikloroetan) meydana gelir ve o da daha sonra birçok ara basamaktan sonra DDA'ya (bis(klorofenil asetik asit)) metabolize olur[36].

DDT'nin memelilerde başlıca metabolik yolu DDD üzerindedir. DDE, DDT 'nin deklorinasyonu ile in vitro olarak oluşturulmuştur. Çok dayanıklı olup, insektisit aktivitesi yoktur. Stabilitesi nedeni ile çevre kirleticisi olarak önem taşır. İn vivo olarak da oluşan DDE yağdokusunda birikir. DDD insektisit aktivitesi gösterir. Organizmada birçok ara reaksiyondan (deklorinasyon $\Rightarrow$ hidrojenasyon $\Rightarrow$hidroliz $\Rightarrow$ dehidrojenasyon $\Rightarrow$ oksidasyon) sonra polar metabolit DDA'ya dönüşür. DDA idrarda ve feçeste konjugatlar şeklinde bulunur. Feçeste az miktarda DDT değişmeden atılır. DDT'nin DDE'ye dönüşüm reaksiyon hızının DDT'nin DDA'ya dönüşüm metabolizma hızına göre çok daha yavaş olduğu, DDD ile DDE'nin birbirine dönüşmedikleri gösterilmiştir. Sütle de bir miktar DDT atılır[6].

Şekil 2.4. DDT'nin Biyotransformasyonu[22].

2.4.5. Etki Mekanizması

DDT'nin başlıca sistemik etki yeri merkezi sinir sistemidir. Böceklerin sinir sistemini sinir hücresinin membranında sodyum permeabilitesini artırmak suretiyle, aşırı derecede uyarır ve sonunda felce neden olur. Yapılan incelemeler sinir ve miyokard hücrelerde DDT'nin hücre membranında sadece depolarizasyon esnasında açılan sodyum ve potasyum kanallarının açılmasını bozmak suretiyle devamlı depolarizasyon ve buna bağlı hipereksitasyon hali oluştuğunu göstermiştir. Aynı temel etkiyi yüksek dozda memelilerde de oluşturur. Santral sinir sisteminde yaygın biçimde direkt uyarılara neden olur. Bu uyarılara bağlı olarak tonik-klonik konvülsiyonlar meydana gelir. Hayvanlarda merkezi sinir sisteminde yaptığı değişikliklerle ilgili birçok

çalışma yapılmıştır. Hamster ve farelere ağızdan 500 mg/kg dozunda DDT verilmiş ve DDT konsantrasyonu fare beyninde hamsterdan iki kat yüksek çıkmıştır. Bu farklılık kan/beyin bariyerlerinin permabilitesinin iki cins arasındaki farklılığından kaynaklanmaktadır[37]. DDT ve DDE benzer olarak beyin mikrozomları gibi kolestrol zengin membranları etkilemektedir [38] .

2.4.6. DDT'nin Akut ve Kronik Toksisitesi

Akut zehirlenmede görülen başlıca belirtiler; dil, dudak ve yüz pareztezisi, uyarılara karşı aşırı duyarlılık, huzursuzluk, denge bozukluğu, baş ağrısı, kusma, tremor, tonik ve klonik konvüzyonlardır. Semptomlar, yüksek dozu takiben birkaç saat sonra (6-24 saat) çıkar. İnsanlarda zehirlenme belirtileri için ortalama dozun 10 mg/kg olduğu tahmin edilmektedir.

Akut zehirlenmeler daha çok kaza, intihar veya cinayet yoluyla olurken, kronik zehirlenmeler ise çevre kirlenmesi sonucu DDT kalıntısı içeren besinlerin yenmesi ile olmaktadır. İnsanlarda görülen başlıca kronik toksisite belirtileri; adale ağrıları, kansızlık, titremeler, EEG'de değişikliklerdir[32].

DDT emiliminden sonra yağ/su dağılma katsayısının büyüklüğü nedeniyle yağ dokusunda birikmektedir. Bu özelliğinden dolayı DDT'nin kronik toksisite yönünden incelenmesi önem kazanmıştır. Yağ dokusunda birikimi uzun bir süreyi kapsar. Vücutta sırasıyla en hızlıdan en yavaşa doğru pp'DDA, pp'DDD, op'DDT, pp'DDT ve pp'DDE atılmaktadır. Vücutta en fazla biriken DDT ve DDE büyük bir önem taşırlar.

DDT üretimini veya ambalajlanması ile uğraşan fabrika işçileri gibi bu maddenin yüksek miktarına uzun süre maruz kalanlarda karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir.

Patolojik olarak akut zehirlenme sonucu santral sinir sistemindeki hücre ve dokularda değişim gözlenir. Toz halindeki DDT'nin inhalasyonu sonucu akciğerlerde irritasyon görülürken, subakut ve kronik maruz kalım sonucu oluşan ilk patolojik değişim karaciğerde gözlenmektedir. Düşük dozlarda karaciğer büyümesi meydana gelirken yüksek dozlarda karaciğerde sentrolobüler nekroza yol açmaktadır[35,39].

DDT ile akut zehirlenmelerde palpitasyon, taşikardi ve düzensiz kalp atışı ile ilgili bazı olgular bildirilmektedir. DDT'ye bağlı akut zehirlenme, kazaen veya intihar amacı ile ağız yolından alındığı zaman görülür. Dermal ve solunumla maruz kalmayla

kazaen veya kasıtlı bir olgu görülmemiştir. 10 mg/kg veya daha yukarı dozlarda ağızdan alındığında akut zehirlenme belirtilerine neden olur. 10-20g gibi yüksek miktarlarda alındığında, hemen bir girişim yapılmazsa öldürücüdür. Ağızdan alınan DDT'nin insanda LD_{50} değeri 300-500 mg/kg olarak hesaplanmıştır. DDT zehirlenmelerinde ölüm solunumun durması ile gerçekleşir[20]

2.4.7. DDT'nin Karsinojenik Etkisi

Uluslar arası Kanser Araştırma Merkezi (IARC, 1991) DDT'nin kansere neden olduğunu bildirmişlerdir. DDT'nin karsinojenik etkisi ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır.

Deney hayvanlarında yapılan araştırmalarda fare, sıçan, hamster, köpek ve maymunlara oral olarak ve farelere deri altına enjeksiyon ile DDT verilmiştir. Oral olarak aldıktan sonra farelerde malignant karaciğer neoplazm, lenfoma ve akciğer neoplazmlar başlamış. Enjeksiyon ile DDT verilen farelerde ise karaciğer tümörleri, lenfoma ve akciğer tümörleri oluşmuş [40-43].

DDT'ye maruz kalan insanlarda akciğerlerde karsinoma, göğüs kanseri, lenfoma, lösemi, pankreatik kanser ve göğüs kanseri riski yüksektir. Göğüs kanseri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır [44-50]. Bu çalışmaların bazıları DDT'nin göğüs kanserine yakalanma riskini arttırabileceğini söylerken bazıları ise bu hipotezle ilgili yeterli kanıt gösterememiştir. Sadece bazı çalışmalarda kanser hastalarında diğer hastalardan daha yüksek DDT ve DDE seviyeleri bulunmuştur[51,52,53].

2.4.8. Mutajenik Etki

Mutajenik etkisi yönünden DDT'ye birçok mutajenite testleri uygulanmıştır. Yapılan hayvansal bir çalışmada 10 ppm ve daha yüksek DDT konsantrasyonunda kromazom kırılmaları ve somatik hücre çizgisinde değişiklikler gözlenmiştir[54]. Yapılan diğer in vivo çalışmalarda negatif veya yetersiz sonuç elde edilmiştir[55].

2.4.9.Teratojenik Etki

DDT izomerleri ve metabolitlerinin insan üreme yeteneğine etkisi ile ilgili çalışmalarda, 5 mg/kg teknik DDT gelişmemiş dişi sıçanların kas içine enjekte edilmiş ve uterus ağırlıklarında anlamlı bir büyüme gözlenmiştir. DDT'nin izomerleri DDD ve

DDE'nin uterus büyüklüğü veya östrojene bağlanması ile ilgili bir etkisi bulunmamaktadır[56]. Yapılan bir çalışmada ise üç nesil köpekte üreme çalışmaları yapılmış. İstatistik olarak kontrol grubu ve DDT ile muamele edilmiş köpekler arasında gebelik süresi, yavru büyüklüğü, laktasyon memeden kesilme, cinsiyet, yavruların büyümesi, morbidite, mortalite, organ/vücut ağırlığı oranı ve çalışılan tüm hayvanlarda ağırlık ve histolojik anormallikler araştırılmıştır. Sadece DDT verilen dişilerde, ilk östrus kontrol grubundan 2 veya 3 ay daha erken oluşmuştur. Karaciğer/ vücut ağırlığı yavaş artmış fakat histolojik değişikliklerde anlamlı sonuçlar çıkmamıştır[57].

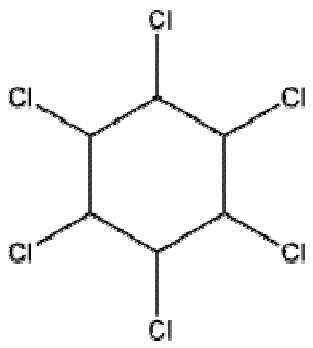
DDT'nin teratojenik etkisi ile ilgili olarak iki jenerasyon sıçanlarda, altı jenerasyon farelerde, üç jenerasyon köpeklerde yapılan çalışmalarda anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Sadece büyükbaş hayvanlarda düşüklere neden olduğu, benzer sonucun insanlar içinde sözkonusu olduğu bildirilmiştir[35,58] .

2.4.10. Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı

FAO/WHO DDT için besinlerle alınan günlük kabul edilen miktarı 0.005 mg/kg olarak tesbit etmiştir. Örneğin DDT için maksimum kalıntı miktarlarını, yumurtada 0.1 mg/kg, sütte 0.02 mg/kg, kümes hayvanlarının etinde 0.3 mg/kg olarak belirlemiştir[59].

2.5. BENZENHEKZAKLORÜR (BHC)

2.5.1. Benzenhekzaklorurün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

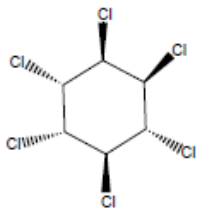
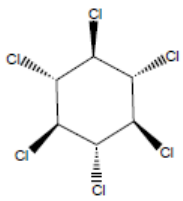
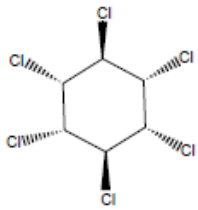
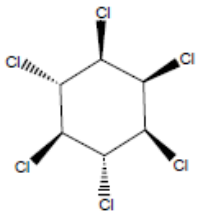


Şekil 2.5. BHC ($C_6H_6Cl_6$) Yapısı.

Benzenhekzaklorür veya başka bir deyişle hekzakloro siklohekzan (HCH) beş izomer karışımından meydana gelmiştir. Bu karışımda %65 -70 α-BHC, %7 -10 β-BHC, %14 -15 γ-BHC, %7 δ-BHC, %1-2 ε-BHC ve %1-2 oranında başka maddeler bulunmaktadır. %99'luk γ-BHC preparatı Lindan ismi ile de tanınır. En toksik olan Lindan DDT yerine kullanılmaktadır.

BHC, ışığa, yüksek sıcaklığa, sıcak suya ve asite karşı dayanıklıdır, ama alkali ortamda deklorinize olur.

Çizelge 2.3. BHC izomerlerinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri[36]

İzomerler i	**α- BHC (Alfa)**	**β-BHC (Beta)**	**γ-BHC (Gama)**	**δ-BHC (Delta)**
Kimyasal formülleri	$C_6H_6Cl_6$	$C_6H_6Cl_6$	$C_6H_6Cl_6$	$C_6H_6Cl_6$
Kimyasal yapıları				
Erime noktası	157.8-158	309	112.5	138-139

2.5.2. Tarihçesi

Benzenhekzaklorür ilk defa 1825 yılında Michael Faraday tarafından sentez edilmiştir. Vander Linden 1912 yılında da BHC'nin 4 izomerini bulmuş ve 1942 yılında da BHC'ün insektisit özellikleri çıkarılmıştır[60].

Lindan, pamuk ve diğer yapraklı bitkilere zarar veren böcek kontrolünde, meyve ve sebzelerde, toprak ve tohum ıslahında beyaz karıncaların kontrolünde, çeşitli ağaç içlerindeki bitlerin kontrolünde ve bitleri öldürücü ilaç olarak kullanılmıştır ve halen bazı ülkelerde kullanılmaktadır.

Amerika'da kullanımı 1950'li yıllarda başlamıştır. Tarımda ve evlerde kullanmanın yanı sıra uyuz ve bit tedavisinde de eczanelerde satılmaya başlanmıştır. Lindan ile ilgili ilk çalışmalarda toplam HCH ölçülmüş ve en yüksek seviye günlük tükettiğimiz et, tavuk ve balıkta bulunmuş, 1970'li yıllara doğru bu miktarlar artmış. İlk araştırmada yiyeceklerde tespit edilen yiyeceklerde HCH miktarı %12 iken, daha sonraki çalışmalarda α-, β-, ve/veya γ- izomerlerinin toplamı %24 olarak belirlenmiştir[61]. Amerika da Lindan kullanımı 1978 yılında, Türkiye'de ise 1985 yılında yasaklanmıştır.

2.5.3. BHC'ün Emilimi ve Metabolizması

BHC çevrede lipofilitesi nedeni ile dağılma ve birikmeye meyillidir. Bu nedenle canlı hayvanların yemi, su, toprak ile besin ürünlerine (örneğin; et, süt, yumurta) transfer olur. İnsanlar lindana besin zinciri, dermal ve inhalasyon şeklinde maruz kalmaktadır.

İnhalasyon ve dermal maruz kalımı, BHC'nin ev ve bahçe ürünlerine karşı kullanılması veya hayvanlarda kullanımı sonucu oluşmaktadır. İnsanlarda uyuza karşı kullandıklarında da yüksek derecede dermal absorbsiyon olmaktadır. Gastrointestinal sistem ve akciğerden de hızla absorbe olur.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda lindan deriden çok hızlı absorbe olduğu ve absorpsiyon derecesinin kullanılan anatomik bölgeye bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir[62].

Şekil 2.6. γ-BHC'ün Sıçanlarda Biyotranformasyonu[19].

DCB: Diklorobenzen, DCP: Diklorofenol, HCCOL: Hekzaklorosiklohekzanol, CH: pentaklorosiklobenzen, PCB: Pentaklorobenzen, PCCH: Pentaklorosiklohekzen, PCCOL: pentaklorosiklohekzenol, PCP: Pentaklorofenol, TCB: Triklorobenzen, TCP: Triklorofenol, TeCCH:tetraklorosiklohekzen, TeCCOL: tetraklorosiklohekzenol, TeCB: Tetraklorobenzen, TeCP: Tetraklorofenol, PC: Glukuronid konjugat, PMA:Sülfat konjügat.

Memelilerde γ-BHC'ün 2 ana metabolizma yolu vardır. Birinci yol γ-BHC'ün memelilerdeki metabolizma şekli olup ve γ-PCCH'dan hareket ederek 1,2,4,-triklorobenzen (TCP) ve sonra fenol, sülfat ve glukuronik asit konjugatları oluşarak idrarla atılır. Sıçanlarda γ-BHC ve γ-PCCH 2,3,5- ve 2,4,5 triklorofenollere dönüşerek idrarla konjugat halinde atılmaktadır. Ayrıca idrarda yüksek seviyede 2,3,4,5,6

pentakloro 3 siklohekzen-1-ol (PCCOL) bulunmuştur. Bunun yanı sıra klorlu fenol ve benzenler, bilhassa 2,3,4,6-tetrakloro (TeCP), 2,4,6 trikloro (TCB), 2,3,4,5-tetrakloro (TeCB), 2,4,5 trikloro (TCB), 2,3,5 trikloro, 3,4 dikloro (DCB) benzen bulunmuştur ve bunlar γ-BHC verilişinden sonra oluşan PCCOL'un metabolitleri olarak ortaya çıktıkları düşünülmektedir[19].

Lindan metabolitlerinin birisi de Hekzaklorobenzen'dir. İn vitro ve in vivo olarak lindanın sıçanlarda aromatik yapıya yani HCB'e dönüştüğü gösterilmiş, ancak bu biyotransformasyon mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. BHC ve izomerlerinin rezidüleri insan kan, adipoz doku ve süt örneklerinde bulunmaktadır. Dokulardaki BHC izomerlerinin dağılımı yüksekten düşüğe sırasıyla adipoz doku >beyin >karaciğer>kan'dır. İnsan vücudunda BHC izomer dağılımına bakıldığında; β izomerinin en fazla miktarda olduğu görülmektedir, bazılarında ise sadece β izomeri vardır. B izomerinin fazla miktarda olmasının nedeni, BHC'nun yüksek stabiliteye sahip olması, lipofil olması ve birikme potansiyelinin fazla olmasıdır. Adipoz dokuda β-BHC'ün birikme kabiliyeti γ-BHC'den 10-30 kat daha fazladır. Bunun yanı sıra β-BHC izomerinin vücuttan atılımı diğer izomerlerden 5 kat daha yavaştır. α- ve γ-izomerleri organizmada β izomerlerine dönüşürler. γ-izomerinin dokuda bulunması lindanın hala kullanıldığını göstermektedir[20].

2.5.4. BHC'ün Akut ve Kronik Toksisitesi

İnsanlarda BHC izomerlerinin solunması ile halsizlik, kan değerlerinde ve hormonlarda değişiklikler oluşmuştur. Bu etkiler BHC üretiminde çalışan işçilerde de görülmüştür. γ-BHC memelilerde sinir sisteminde düzensizlikler, uyarılma, tremor, konvüzyon sonucu ölüm, solunum yetmezliği, ataksi ve felç oluşturur[60].

α- ve β- izomerleri kan basıncını arttırarak bradikardi ve düzensiz ensefalogram oluşturarak santral sinir sisteminin stimülasyonu sonucu aşırı uyarılma ve konvüzyon oluşturur. γ-BHC göz, burun, boğaz ve deri irritasyonu yapmaz, ama α-, β- izomerleri irritasyon yapar. γ-BHC diğer izomerlerine göre deriden daha çok absorbe olur, bu nedenle daha toksiktir[60].

100 mg/kg/gün teknik BHC'un tekrarlanan dozlarına dermal maruz kalım sonucu sıçanlarda tremör, hiperkeratoz, epidermal hücrelerin vaküolizasyonu, kollagen

liflerin kalınlaşması görülmüştür. Oluşan deri lezyonlarının maruz kalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[63]

Ratlarda BHC ve izomerlerinin akut toksisitesi gama< alfa <delta<beta şeklinde sıralanmıştır. Tekrarlanan dozlarda toksisite sıralaması beta<alfa<gama<delta şeklindedir[39].

2.5.5. BHC'un Karsinojenik Etkisi

Farelere α-, β- ve γ-BHC'ün oral olarak verilmesi sonucu karaciğer dejenerasyon ve nekroz gibi değişiklikler, nodüler proliferasyon ve nodül oluşumu gözlenmiştir[64,65,66]. Yine sıçanlarda yapılan iki çalışmada ise α- izomerle birlikte karaciğer tümöründe artış gözlenirken γ- izomeri ile tiroid tümörleri oluşmuştur[64]. Hamster ve köpeklerde yapılan çalışmalar yetersizdir[67].

Lindana maruz kalan insanlarda dört olguda lösemi tesbit edilirken[68], otopsi olgularında yapılan çalışmalarda dört karaciğer kanseri hastada β-BHC değeri yüksek çıkmıştır[69]. Lindana maruz kalan olgularda ise lenfoma ve yumuşak doku sarkoma kaydedilmiştir[70].

2.5.6. BHC'un Mutajenik Etkisi

Teknik BHC (γ-BHC hariç) farelerde letal mutasyonları indükler. Teknik BHC veya γ-BHC uygulanan sıçanlarda kemik iliği hücrelerinde kromazomal bozukluklar bulunmamıştır. İn vitro çalışmalarda γ-BHC insanlarda DNA sentezini indüklemez. α-BHC mayaya mutajenik değil fakat γ-BHC gen dönüşümünü uyarmaktadır. γ- ve β-BHC bakteriler üzerinde mutajenik değildir ve α- ve β-BHC bakteri DNA'sına zarar vermez[71].

2.5.7. BHC'ün Teratojenik Etkisi

Erkek sıçanlar 75 mg/kg/gün lindan ile 90 gün beslenmeleri sonucunda testiküler atrofi, seminiferous tüplerde dejenerasyon ve spermatogenlerde bozulma gözlenmiştir[70]. Lindan ve östrojen gebeliğin erken fazında farelere birlikte verildiğinde implantasyon normal olmakta, ancak takiben fötusun gelişimini olumsuz etkilemektedir.

Lindan uzun süre insan yağında birikmesi ve ayrıca süt numunelerinde de bulunması insan fötüsünün gebelik sırasında anneye ait doku rezidü seviyelerine maruz kaldığı düşünülmektedir[70].

2.5.8. BHC'ün Günlük Kabul Edilen Maruz Kalım Miktarı

1981-1982 tarihleri arasında Amerika'da yayınlanan raporda BHC ve izomerlerinin günlük alınan miktarı, 10 ng/kg vücut ağırlığı olarak, Hollanda'da yiyeceklerde α-, β- ve γ-BHC'ün günlük alınan miktarı 1µg veya 15 ng/kg vücut ağırlığı olarak bildirilmiştir[61]. EPA lindanın içme sularında bulunmasına izin verilen maksimum seviyesini 4µg/L, atık sularda ise 0.4 mg/l olmasını önermiştir. B-BHC için herhangi bir ADI değeri bulunmamaktadır. Lindan için ADI değeri ise 10 µg/kg olarak belirlenmiştir[59].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Adli Tıp Kurumunda otopsisi yapılmış ve herhangi bir intoksikasyon şüphesi olmayan 82 olgudan alınan cilt altı yağ dokularında organoklorlu pestisit analizi yapılmıştır. Deneklerin genel özellikleri Çizelge 3.1 ‘de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneklerin Genel Özellikleri.

Deneklerin Özellikleri	
Denek sayısı	: 82
Yaş ortalaması	: 40.51 ± 16.26*
Yaş aralığı	: 18-78
Cinsiyet	: %17.07 K ve %82.93 E
Vücut yağ indeksi (VKİ) (kg/m^2)	: 26.65 ± 4.56*

* Aritmetik ortalama ± standart sapma

Deneklerin 68 ‘u erkek, 14‘ü kadın olup yaş ortalamaları 40.51 ‘dir.

Toplanan cilt altı yağ dokuları analiz süresine kadar -20 C^0’de derin dondurucuda saklandı. Olgulardan örnek alımında yakınlarından rıza formu alındı. Analizde kullanılan pestisit standartları α-BHC, β-BHC, δ-BHC, HCB, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT Dr.Ehrenstorfer-Germany’dan sağlandı. Gaz kromatografisin de pestisitlere ait alıkonma zamanlarının araştırılması amacıyla hekzanda standart pestisit çözeltileri hazırlandı.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için TF 2007-D1 no’lu proje ile Ç.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’den parasal destek alındı.

3.1.Deneylerde Kullanılan Malzemeler:

3.1.1. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler:

- Gaz Kromatografi Cihazı: Perkin Elmer Autosystem XL - Ni^{63} Elektron yakalama dedektörlü (ECD)
- Kapiler Kolon : HP 5 (30 m x 0.32 mm x 0.25 µm)
- Vakum Yoğunlaştırırcı (Heidolph-Laborota 4000)
- Çelik Homojenizatör (Waring)
- Vortex (Elektro-mag M16),
- Analitik Terazi (Mettler Toledo)
- Derin Dondurucu (Uğur)
- Şırınga: 5µl, 1 ml, 2.5 ml'lik cam şırınga (SGE)
- 10 ml'lik cam tüpler

3.1.2 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler:

- n-Hekzan (Merck) Kromatografi saflığında
- Susuz sodyum sülfat (Merck)
- Sülfürik asit %98 (Merck)
- Petrol eteri (Merck)

3.2. YÖNTEM

3.2.1 Gaz Kromatografi Çalışma Koşulları

Standart pestisit karışımları ile en iyi kromatografik ayrılmanın sağlandığı koşullar saptandı.

Bu koşullar:

Dedektör: ECD

Taşıyıcı gaz (Helyum): akış hızı: 1 ml/dak.

Kolon sıcaklığı:70 ^{0}C 2 dakika bekleme süresi

25 ^{0}C/dak. Artışla 150 ^{0}C

3 ^{0}C/dak. Artışla 200 ^{0}C

8 ^{0}C/dak. Artışla 280 ^{0}C ve 10 dakika bekleme süresi.

Dedektör sıcaklığı: 300 ^{0}C

Enjeksiyon sıcaklığı: 250^{0}C

Attenuation: 3

Enjeksiyon hacmi: 1µl

Şekil 3.1. Gaz Kromatografi Cihazı

Analizlerde adipoz doku numunelerinde iç standart olarak bölgemizde kullanılmayan aldrin iç standart olarak kullanıldı[70].

Standartların alıkonma zamanları belirlendikten sonra 3.2.1'de belirlenen gaz kromatografi şartlarında α-BHC, β-BHC, δ-BHC, HCB, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT için kalibrasyon eğrisi çizildi. İç standart olarak seçilen aldrin konsantrasyonu 25 ng/ml olarak sabit tutularak konsantrasyonlar 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.8 ng/ml olacak şekilde karışımları n-hekzan içinde hazırlandı. Bu karışımlardan 1'er µl alınarak gaz kromatografisine uygulandı. Konsantrasyonların oranı ve karşılıkları olan pik alanları oranı grafiğe geçirilerek bileşiklerin ECD dedektörde kalibrasyon eğrisi çizildi.

3.2.2. Organoklorlu Pestisitlerin Adipoz Dokudan İzolasyonu ve Tayini

500 mg adipoz doku tartılıp homojenize edildikten sonra üzerine 1 ml konsantre sülfürik asit eklendi ve tüpün ağzı hemen kapatılarak 30 saniye karıştırıldı. Daha sonra 4x2 ml petrol eteri ile ekstrakte edildi. Ekstrakta 500 mg sodyum sülfat eklendi vortekslendi ve santrifüjlendi. Böylece eter fazına geçen yağ diğer dokulardan ve sodyum sülfattan ayrıldı. Eter ekstraktları darası alınmış 50 ml'lik yoğunlaştırıcılarda toplanarak evaporatörde kuruluğa kadar vakum altında uçuruldu. Kalan yağ sabit tartıma getirilerek tartıldı ve ekstrakte edilebilen yağ miktarı hesaplandı[72]. Daha sonra bu yağ üzerine 2x4 ml petrol eteri eklendi ve karıştırılarak santrifüj tüpüne alındı. Bu eluent azot gazı altında uçuruldu, üzerine internal standart (25 ng/ml) eklendi ve hacim hekzan ile 1ml'ye tamamlandı. Örneğin 1 µl'si elektron yakalama dedektörlü gaz kromatografisine enjekte edilerek tayin yapıldı.

Şekil 3.2. Vakum Yoğunlaştırırcı.

Adipoz dokuda DDT ve metabolitleri, BHC ve izomerleri, HCB ekstrakte edilerek yağ miktarı üzerinden aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Ortalaması alınan deney sonuçlarında; ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Testi ve regresyon analizi uygulanarak araştırıldı. Kromatogramdan adipoz dokudaki A maddesinin hesaplama formülü:

$$Y = A_A / A_I$$

A_A : A maddesinin pik alanı

A_I : İnternal standardın pik alanı

Kalibrasyon eğrisinden Y'ye karşılık X değeri bulunur. X'den yararlanılarak C_A hesaplanır.

$$X = C_A / C_I$$

C_A : A maddesinin konsantrasyonu (ng/ml)

C_I : İnternal standardın konsantrasyonu (ng/ml)

$$M_A = C_A \cdot V / e$$

M_A : 1 mg yağda A mad desinin konsantrasyonu (ng/g)

e : Ekstrakte edilen yağ miktarı (g)

V : Konsantre edilen son hacim (ml)

3.2.3. Geri Kazanım

Ekstraksiyon işleminde geri kazanımı hesaplamak amacıyla blank hayvan yağına 50-100 ng/g 'lık iki farklı konsantrasyonda eklenmiş ve ekstraksiyon işlemi 3.2.2'de anlatıldığı şekilde her bir konsantrasyonda en az 10 örnek çalışılmıştır. Geri kazanım α-BHC için %76, HCB için %100, β-BHC için %80, δ-BHC için %107, o,p'-DDE için %89, p,p'-DDE için %77.6, o,p'-DDT için %84 ve p,p'-DDT için %74 olarak hesaplanmıştır.

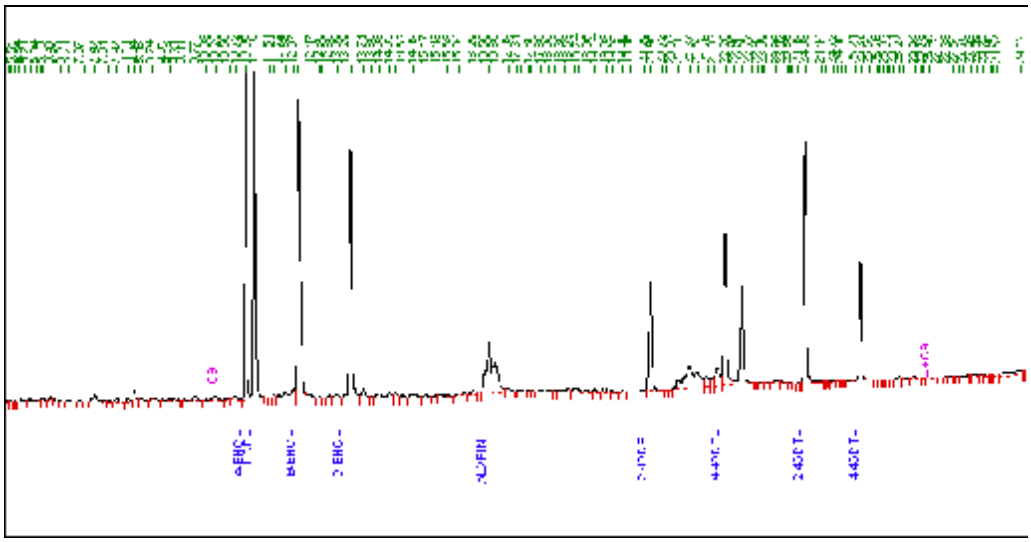
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

1. Analiz sonuçlarının hepsi ng/g (ppb) seviyesinde verilmiştir.
2. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı.
3. Kategorik ölçümlerin (cinsiyet, yaş grubu gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, VKİ gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi.
4. Cinsiyete, yaş gruplarına ve VKİ gruplarına göre yağdaki kalıntı değerlerini karşılaştırmada Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı.
5. Pestisitlerin kendi aralarındaki korelasyonunu incelemede Sperman Korelasyon katsayısı kullanıldı.
6. Σ-BHC ve Σ-DDT değerlerini modellemek için Lineer Regresyona başvuruldu.
7. İstatistiksel analizlerimizde anlamlılık düzeyi olarak P=0.05 seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Organoklorlu Pestisitlerin Nitel ve Nicel Tayini

Standart organoklorlu pestisitlerin gaz kromatografi elektron yakalama dedektöründe elde edilen kromatogramı Şekil 4.1 ‘de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. :125 ppb Konsantrasyonunda Pestisit Karışımının Gaz Kromatografi (ECD)’deki Kromatogramı.

Belirtilen kromatografik koşullarda analizini yapacağımız organoklorlu pestisit izomer ve metabolitlerinin alıkonma zamanları, korelasyon katsayıları(r^2) ve en düşük dedeksiyon limitleri Çizelge 4.1‘de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Analizini Yaptığımız Organoklorlu Pestisitlerin Alıkonma Zamanları, Korelasyon Katsayıları (r^2) ve Dedeksiyon Limitleri.

Bileşik	Alıkonma Zamanı(dakika)	Korelasyon Katsayısı (r^2)	En Düşük Dedeksiyon Limiti (LOD,ppb)
α-BHC	10.81	0.990522	0.48
β-BHC	12.02	0.995829	0.48
δ-BHC	13.15	0.991776	0.48
HCB	11.03	0.992086	0.24
o,p'-DDE	20.27	0.997005	0.97
p,p'-DDE	22.01	0.996673	0.24
o,p'-DDT	23.91	0.991689	0.97
p,p'-DDT	25.23	0.995236	0.97
Aldrin(IS)	16.49	-	-

Organoklorlu pestisitlerden analizi yapılan α-BHC, β-BHC, δ-BHC, HCB, 2,4'-DDE (o,p'-DDE), 4,4'-DDE (p,p'-DDE), 2,4'-DDT (o,p'-DDT), 4,4'-DDT'(p,p'-DDT) nin Gaz Kromatografi ECD'de 3.2.1'deki yöntem uygulanarak çizilen kalibrasyon eğrileri Şekil 4.2'den 4.10'e kadar gösterilmiştir.

Şekil 4.2. α-BHC/ Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.3. HCB/Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.4. β-BHC /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

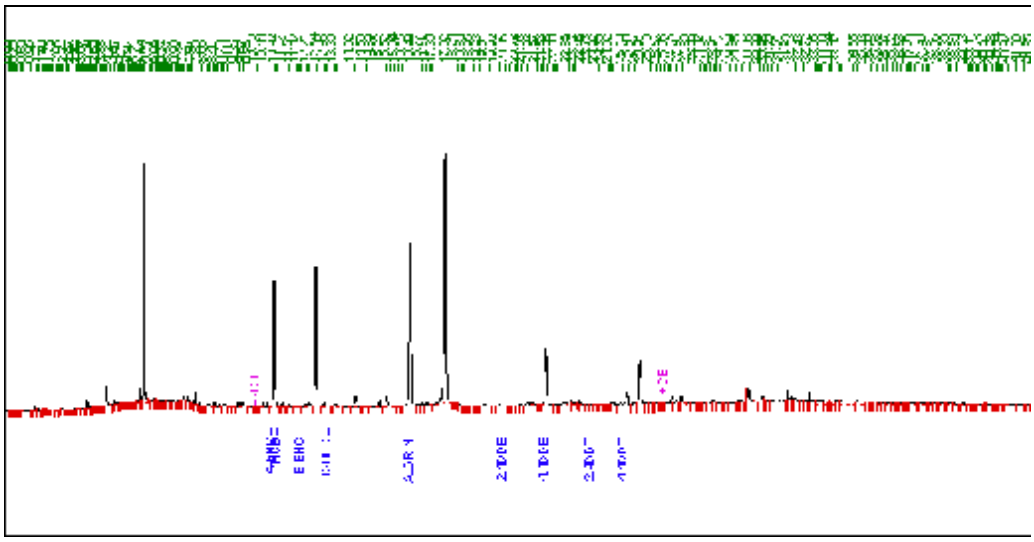
Şekil 4.5. δ-BHC/Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.7. o,p'-DDE /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.8. p,p'-DDE /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.9. o,p'-DDT /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.

Şekil 4.10. p,p'-DDT /Aldrin Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kalibrasyon Eğrisi.



Şekil 4.11. Adipoz doku ekstraktının Gaz Kromatografisi-ECD'deki Kromatogramı (27 nolu adipoz doku)

Çizelge 4.2. Çukurova'da yaşayan 82 olgudan alınan adipoz dokuda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb)

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	α-BHC	HCB	β-BHC	δ-BHC	Σ BHC[a]
1	30	E	30.8	5.85	-	-	-	5.85
2	75	E	27.3	1.70	-	0.50	-	2.2
3	41	E	32.2	-	6.38	1.23	-	1.23
4	51	E	27.6	-	3.95	0.53	-	0.53
5	24	E	22.5	6.89	-	-	-	6.89
6	18	E	22.4	-	3.20	TLA	-	-
7	52	K	26.2	-	4.52	3.63	-	3.63
8	53	E	26.6	-	4.65	-	TLA	-
9	33	E	37.6	-	4.14	1.19	-	1.19
10	51	E	28.7	-	4.23	TLA	-	-
11	41	E	26.8	-	6.37	2.29	-	2.29
12	27	E	27.8	-	4.85	0.57	-	0.57
13	42	E	31.1	11.42	2.15	-	-	11.42
14	22	K	30.4	5.56	TLA	-	-	5.56
15	58	E	23.2	TLA	4.99	0.76	-	0.76
16	36	E	28.4	-	1.47	TLA	-	-
17	67	K	19.4	-	3.10	2.20	-	2.20
18	29	E	25.2	-	6.17	TLA	-	-
19	23	E	22.1	-	7.47	0.57	-	0.57
20	22	E	24.9	-	1.43	-	-	-
21	18	E	21.8	4.49	TLA	TLA	TLA	4.49
22	67	E	25.2	14.45	2.96	4.23	TLA	18.68
23	54	K	27.3	-	17.70	-	-	-
24	58	E	27.6	-	3.25	1.41	-	1.41
25	41	K	34.7	3.4	TLA	0.71	-	4.11
26	18	E	24.6	5.15	TLA	TLA	-	5.15
27	43	E	26.2	5.85	-	-	-	5.85
28	36	E	20.7	3.20	0.29	-	-	3.20
29	33	E	24.1	5.57	-	-	-	5.57

Çizelge 4.2'nin devamı

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	α-BHC	HCB	β-BHC	δ-BHC	Σ BHC[a]
30	36	E	25.1	4.98	-	0.62	-	5.60
31	60	E	26.6	-	3.92	0.56	-	0.56
32	20	E	29.2	16.22	-	TLA	TLA	16.22
33	22	E	19.7	8.10	TLA	0.72	-	8.82
34	58	E	25.3	14.3	-	1.99	-	16.29
35	42	E	20.2	-	14.42	TLA	-	-
36	36	E	28.7	2.18	-	TLA	-	2.18
37	58	E	25.3	-	4.37	0.49	-	0.49
38	28	E	29.8	-	6.65	-	-	-
39	24	E	27.9	-	1.28	-	-	-
40	41	E	25.6	-	4.70	0.64	-	0.64
41	70	K	32.2	11.76	-	1.07	-	12.83
42	50	E	24.6	-	2.55	0.88	-	0.88
43	41	E	22.1	-	3.26	TLA	-	-
44	26	E	23.2	-	1.85	TLA	-	-
45	21	E	25.4	0.72	-	-	-	0.72
46	19	E	23.6	-	3.19	-	-	-
47	26	E	21.8	2.68	TLA	TLA	-	2.68
48	29	E	25.4	-	4.44	TLA	TLA	-
49	53	E	36.1	-	3.84	0.84	-	0.84
50	36	E	22.4	-	6.23	0.81	-	0.81
51	60	E	25.7	-	7.52	1.02	-	1.02
52	62	E	27.7	-	5.55	1.18	-	1.18
53	30	K	26.8	14.02	-	2.15	-	16.17
54	73	K	28.7	4.45	0.26	4.27	-	8.72
55	72	E	28.5	-	7.53	-	-	-
56	20	E	35	-	8.02	0.58	-	0.58
57	33	E	25.1	TLA	3.81	TLA	-	-
58	41	K	21.8	12.02	TLA	1.03	-	13.05
59	68	E	27.4	2.64	-	4.23	TLA	3.13
60	78	E	24.1	5.40	TLA	2.51	-	7.91
61	28	E	23	-	1.37	TLA	-	-
62	24	E	23.8	-	4.05	TLA	-	-
63	30	K	24.9	TLA	4.76	-	-	-

Çizelge 4.2'nin devamı

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	α-BHC	HCB	β-BHC	δ-BHC	Σ BHC[a]
64	41	K	36.2	-	2.48	TLA	-	-
65	51	E	29.1	6.85	-	1.03	-	7.88
66	28	E	32.2	-	2.16	1.07	-	1.07
67	25	E	16.1	4.54	-	0.89	-	5.43
68	35	K	20.5	35.80	-	TLA	-	35.80
69	26	E	25.1	-	37.60	-	-	-
70	63	E	38.9	5.98	2.50	1.42	-	7.4
71	27	E	22.5	28.96	-	TLA	-	28.96
72	34	E	38.6	5.95	-	0.68	-	6.63
73	57	E	22.6	3.79	-	TLA	-	3.79
74	40	E	27.4	-	3.59	-	-	-
75	48	E	30.4	6.73	-	1.72	-	8.45
76	63	E	28.1	TLA	11.05	1.23	-	1.23
77	25	E	25.3	-	7.5	-	-	-
78	25	E	25.3	TLA	4.13	TLA	-	-
79	30	K	28.3	7.16	-	TLA	-	7.16
80	54	K	33.3	7.3	TLA	16.90	-	24.2
81	42	E	29.8	-	4.40	0.57	-	0.57
82	30	E	19.2	3.31	TLA	TLA	-	3.31

a : Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

TLA: Teşhis limitinin altında

E: Erkek, K:Kadın

Çizelge 4.2'nin devamı

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	o,p' DDE	p,p' DDE	o,p' DDT	p,p' DDT	ΣDDT[b]	EYM[c] (mg)
1	30	E	30.8	-	14.67	-	2.09	16.76	12.2
2	75	E	27.3	-	26.75	TLA	1.12	27.87	40.6
3	41	E	32.2	-	27.72	-	3.58	31.3	6.4
4	51	E	27.6	-	51.26	-	1.54	52.80	19.0
5	24	E	22.5	-	14.80	-	2.43	17.23	12.0
6	18	E	22.4	-	12.0	-	1.38	13.38	28.8
7	52	K	26.2	-	98.53	-	TLA	98.53	5.9
8	53	E	26.6	-	16.28	TLA	2.23	18.51	22.9
9	33	E	37.6	-	41.0	-	2.06	43.06	14.6
10	51	E	28.7	-	42.73	TLA	3.04	45.77	13.1
11	41	E	26.8	-	160.77	-	3.15	163.92	6.5
12	27	E	27.8	-	9.82	TLA	2.93	12.75	14.5
13	42	E	31.1	-	113.74	-	7.26	121.0	9.1
14	22	K	30.4	-	20.60	-	2.44	23.04	11.6
15	58	E	23.2	-	87.67	-	2.95	90.62	20.6
16	36	E	28.4	-	1.27	-	-	1.27	34.6
17	67	K	19.4	-	155.0	-	2.63	157.63	15.1
18	29	E	25.2	-	22.14	TLA	3.16	25.30	12,6
19	23	E	22.1	-	36.06	TLA	3.47	39.53	12.5
20	22	E	24.9	-	12.24	-	TLA	12.24	33.4
21	18	E	21.8	-	35.34	TLA	1.55	36.89	15.5
22	67	E	25.2	-	179.36	2.44	9.48	191.28	7.8
23	54	K	27.3	-	319.4	TLA	7.60	327.0	3.6
24	58	E	27.6	-	48.53	TLA	1.45	49.98	22.6
25	41	K	34.7	-	101.50	TLA	4.18	105.68	15.0
26	18	E	24.6	-	9.83	TLA	2.45	12.28	20.0
27	43	E	26.2	-	6.82	TLA	2.46	9.28	16.0
28	36	E	20.7	-	5.77	-	1.23	7.0	17.6
29	33	E	24.1	-	13.22	-	3.0	16.22	16.0
30	36	E	25.1	-	16.50	TLA	2.63	19.13	15.0
31	60	E	26.6	-	22.07	TLA	2.34	24.41	13.9
32	20	E	29.2	-	31.66	TLA	6.89	38.55	5.2
33	22	E	19.7	-	32.37	-	2.75	35.12	7.8

Çizelge 4.2'nin devamı

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	o,p' DDE	p,p' DDE	o,p' DDT	p,p' DDT	ΣDDT[b]	EYM[c] (mg)
34	58	E	25.3	-	87.30	-	5.2	92.50	5.3
35	42	E	20.2	TLA	36.96	TLA	5.4	42.36	3.9
36	36	E	28.7	-	19.54	TLA	1.40	20.94	34.5
37	58	E	25.3	-	91.15	TLA	2.14	93.29	14.5
38	28	E	29.8	TLA	35.11	-	3.0	38.11	7.8
39	24	E	27.9	-	2.10	-	1.48	3.58	50.1
40	41	E	25.6	2.08	40.59	TLA	2.37	45.04	13.0
41	70	K	32.2	-	46.13	TLA	5.12	51.25	7.1
42	50	E	24.6	1.17	64.42	-	1.56	67.15	19.9
43	41	E	22.1	-	3.54	-	1.10	4.64	19.3
44	26	E	23.2	-	11.25	-	TLA	11.25	23.7
45	21	E	25.4	-	3.17	-	TLA	3.17	62.0
46	19	E	23.6	TLA	10.38	-	1.28	11.66	12.7
47	26	E	21.8	-	15.95	-	TLA	15.95	13.4
48	29	E	25.4	0.97	27.64	-	2.03	30.64	11.9
49	53	E	36.1	-	25.65	TLA	1.95	27.60	16.5
50	36	E	22.4	-	2.20	-	-	2.20	11.9
51	60	E	25.7	-	64.22	TLA	3.71	67.93	10.2
52	62	E	27.7	-	30.84	-	3.05	33.89	12.0
53	30	K	26.8	-	35.05	TLA	7.34	42.39	7.5
54	73	K	28.7	-	37.56	TLA	3.61	41.17	16.0
55	72	E	28.5	-	89.64	TLA	4.33	93.97	15.8
56	20	E	35	TLA	38.04	TLA	2.84	40.88	10.2
57	33	E	25.1	-	14.19	-	2.26	16.45	15.7
58	41	K	21.8	-	118.9	TLA	6.57	125.47	8.6
59	68	E	27.4	-	57.22	TLA	1.36	58.58	19.8
60	78	E	24.1	-	78.72	TLA	3.24	81.96	19.5
61	28	E	23	-	8.98	TLA	0.73	9.71	50.7
62	24	E	23.8	-	13.10	-	-	13.10	11.1
63	30	K	24.9	-	1.70	-	-	1.70	14.3
64	41	K	36.2	TLA	14.54	-	TLA	14.54	19.0
65	51	E	29.1	-	46.55	-	3.08	49.63	8.2
66	28	E	32.2	-	59.03	TLA	1.35	60.38	18.6
67	25	E	16.1	-	6.37	-	-	6.37	10.0

Çizelge 4.2’nin devamı

Denek No	Yaş	Cinsi-yet	VKİ (kg/m^2)	o,p’ DDE	p,p’ DDE	o,p’ DDT	p,p’DDT	ΣDDT[b]	EYM[c] (mg)
68	35	K	20.5	-	200.23	-	11.69	211.92	1.5
69	26	E	25.1	-	59.90	TLA	21.7	81.60	2.9
70	63	E	38.9	-	100.2	2.23	5.69	108.12	13.3
71	27	E	22.5	-	125.37	-	14.05	139.42	4.2
72	34	E	38.6	-	37.13	TLA	1.83	38.96	11.2
73	57	E	22.6	-	8.96	-	2.27	11.23	32.2
74	40	E	27.4	-	24.41	TLA	1.92	26.33	22.7
75	48	E	30.4	-	118.60	-	-	118.60	9.1
76	63	E	28.1	-	90.83	-	6.44	97.27	10.9
77	25	E	25.3	-	30.83	-	1.00	31.83	7.5
78	25	E	25.3	-	15.0	-	-	15.00	22.1
79	30	K	28.3	-	158.38	TLA	3.08	161.46	7.4
80	54	K	33.3	-	186.0	1.09	39.18	226.27	11.4
81	42	E	29.8	-	69.95	-	1.82	71.77	12.9
82	30	E	19.2	-	35.12	TLA	1.57	36.69	27.0

b : Σ-DDT = o.p’ DDE + p,p’ DDE + o,p’ DDT + p,p’ DDT

c : Ekstrakte Edilen Yağ Miktarı

TLA: Teşhis limitinin altında

E:Erkek, K: Kadın

Çizelge 4.3. İncelenen popülasyonda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb)

Bileşik	X ± S.S[a]. (ppb)	Minimum (ppb)	Maksimum (ppb)	Bulunma sıklığı (%)
HCB	5.34 ± 5.59	0.26	37.60	62.2
α-BHC	8.04 ± 7.17	0.72	35.80	43.9
β-BHC	1.77± 2.67	0.49	16.90	48.8
δ-BHC	-	-	-	-
Σ-BHC[b]	6.05±7.25	0.48	35.80	72.0
o,p'-DDE	1.41± 0.59	0.97	2.08	3.7
p,p'-DDE	52.27 ± 56.12	1.27	319.40	100
o,p'-DDT	1.92± 0.73	1.09	2.44	3.7
p,p'-DDT	4.13± 5.41	0.73	39.18	84.1
Σ-DDT[c]	55.87±59.03	1.27	327	100

-: teşhis limitinin altında

a: Aritmetik ortalama± standart sapma

b: Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

c: Σ-DDT = o,p' DDE + p,p' DDE + o,p' DDT + p,p' DDT

Çizelge 4.4. Cinsiyete göre organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb)

Bileşik	ERKEK (n=68)				KADIN (n= 14)				
	X ± S.S.[a] (ppb)	Min.	Mak.	Bulunma sıklığı (%)	X ± S.S. (ppb)	Min.	Mak.	Bulunma sıklığı (%)	P
HCB	5.32 ± 5.57	0.29	37.60	66.2	5.47 ± 6.21	0.26	17.70	42.9	0.658
α-BHC	6.96 ± 5.86	0.72	28.96	39.7	11.27± 9.89	3.40	35.80	64.3	0.109
β-BHC	1.22±0.94	0.49	4.23	47.1	3.99± 5.36	0.71	16.90	57.1	0.015
δ-BHC	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Σ-BHC[b]	4.65±5.67	0.48	28.96	70.6	12.13±10.19	2.20	35.80	78.6	0.003
o,p'-DDE	1.41±0.59	0.97	2.08	100	-	-	-	-	-
p,p'-DDE	41.07±38.45	1.27	179.36	100	106.68±90.31	1.70	319.40	100	0.006
o,p'-DDT	2.34±0.15	2.23	2.44	100	1.09±0.0	1.09	1.09	100	0.221
p,p'-DDT	3.31 ±3.33	0.73	21.70	100	8.49±10.54	2.44	39.18	100	0.001
Σ-DDT[c]	44.02±40.33	1.27	191.28	100	113.43±94.99	1.70	327.0	100	0.005

-: teşhis limitinin altında

a: Aritmetik ortalama± standart sapma

b: Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

c: Σ-DDT = o,p' DDE + p,p' DDE + o,p' DDT + p,p' DDT

Çizelge 4.5. İncelenen tüm deneklerde yaş gruplarına göre organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb)

Bileşik	18-25 yaş grubu (n:16)				26-45 yaş grubu (n:38)			
	X ± S.S.[a] (ppb)	Min.	Mak.	Bulunma sıklığı (%)	X ± S.S. (ppb)	Min.	Mak.	Bulunma sıklığı (%)
HCB	4.10± 2.49	1.28	8.02	15.68	5.87±7.33	0.29	37.60	47.06
α-BHC	6.46±4.49	0.72	16.22	22.22	9.52±9.65	2.18	35.80	44.44
β-BHC	0.73±0.15	0.58	0.89	7.5	1.01±0.56	0.57	2.29	35.0
δ-BHC	-	-	-	-	-	-	-	-
Σ-BHC[b]	5.98±4.66	0.58	16.22	15.25	6.42±8.71	0.48	35.80	44.07
o,p'-DDE	-	-	-	-	1.53±0.78	0.97	2.08	66.67
p,p'-DDE	17.98±11.86	2.10	38.04	19.51	45.44±50.25	1.27	200.23	46.34
o,p'-DDT	-	-	-	-	-	-	-	-
p,p'-DDT	2.41±1.62	1.04	6.89	15.94	4.13±4.36	0.73	21.70	46.37
Σ-DDT[c]	19.65±12.89	3.17	40.88	19.51	49.00±52.58	1.27	211.92	46.34

-: teşhis limitinin altında

a: Aritmetik ortalama± standart sapma

b: Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

c: Σ-DDT = o,p' DDE + p,p' DDE + o,p' DDT + p,p' DDT

Çizelge 4.5.'in devamı

Bileşik	46 yaş ve üzeri (n:28)			
	X ± S.S.[a] (ppb)	Min.	Mak.	Bulunma sıklığı (%)
HCB	5.18±3.80	0.26	17.70	37.25
α-BHC	7.11±4.25	1.70	14.45	33.33
β-BHC	2.37±3.4	0.49	16.90	57.5
δ-BHC	-	-	-	-
Σ-BHC[b]	5.67±6.50	0.49	24.20	40.68
o,p'-DDE	1.17±0.0	1.17	1.17	33.33
p,p'-DDE	81.13±65.44	8.96	319.40	34.15
o,p'-DDT	-	-	-	-
p,p-DDT	4.85±7.29	1.12	39.18	37.68
Σ-DDT[c]	85.88±69.24	11.23	327.0	34.15

-: teşhis limitinin altında

a: Aritmetik ortalama± standart sapma

b: Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

c: Σ-DDT = o,p' DDE + p,p' DDE + o,p' DDT + p,p' DDT

Çizelge 4.6. Vücut kütle indeks (VKI) ortalamasına göre yaş gruplarındaki organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeyleri (ppb)

Bileşik	18-25 yaş grubu (n:16)			26-45 yaş grubu (n:38)			46 yaş ve üzeri (n:28)		
	X ± S.S.[a]	Min.	Mak.	X ± S.S.	Min.	Mak.	X ± S.S.	Min.	Mak.
VKI	24.869±4.39	16.1	35.0	26.668±4.90	19.2	38.6	27.632±3.96	19.4	38.9
HCB	4.62±4.08	0.29	14.42	6.11±7.1	1.28	37.60	4.48±2.92	0.26	11.05
α-BHC	10.34±11.33	2.68	35.80	6.79±5.07	0.72	14.45	7.20±3.67	2.18	16.22
β-BHC	0.99±0.55	0.57	2.20	1.63±1.29	0.49	4.23	2.30±4.13	0.57	16.90
δ-BHC	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Σ-BHC[b]	8.05±10.49	0.57	35.80	4.39±5.47	0.48	18.68	6.44±6.02	0.57	24.20
o,p'-DDE	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p,p'-DDE	47.64±57.79	2.20	200.23	49.04±62.12	1.70	319.40	60.30±46.51	1.27	186.00
o,p'-DDT	2.44±0.0	2.44	2.44	1.66±0.80	1.09	2.23	1.92±0.73	1.09	2.44
p,p'-DDT	3.86±3.86	0.73	14.05	3.57±3.95	1.04	21.70	5.05±7.64	1.35	39.18
Σ-DDT[c]	50.73±60.77	2.20	211.92	52.20±63.79	1.70	327.0	64.89±51.56	1.27	226.27

-: teşhis limitinin altında

a: Aritmetik ortalama± standart sapma

b: Σ-BHC = α-BHC + β-BHC + δ-BHC

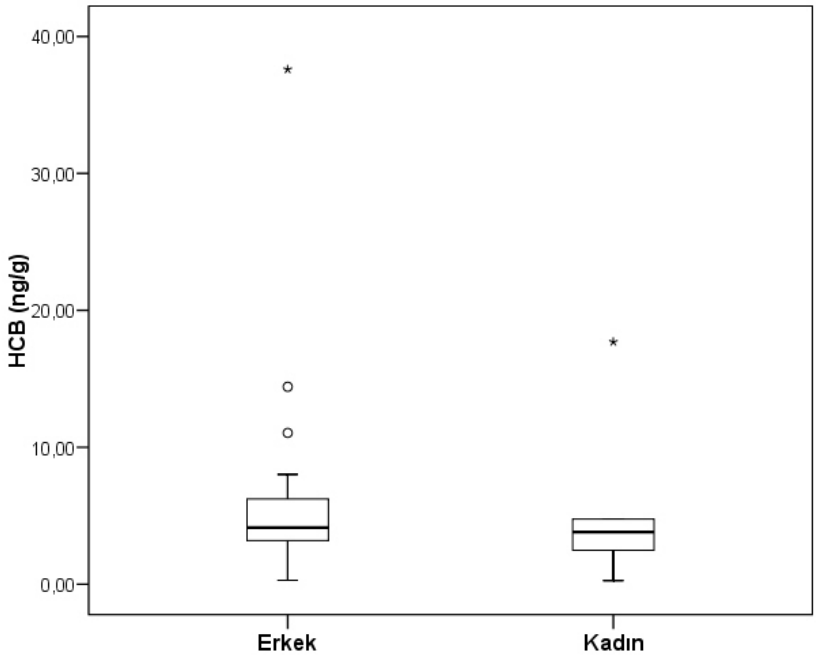
c: Σ-DDT = o,p' DDE + p,p' DDE + o,p' DDT + p,p' DDT

Çizelge 4.7. Adipoz dokudaki Σ- BHC seviyeleri ile diğer parametreler arasındaki regresyon analizi

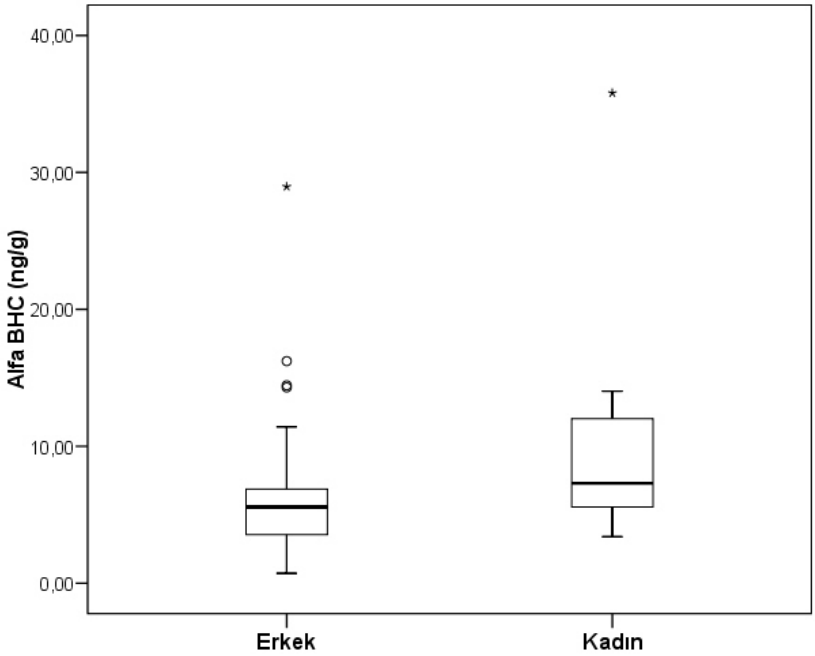
Bağımsız Değişken	*Regresyon Katsayısı*	**P**
p,p'-DDT	1.926	< 0.001
HCB	-0.966	< 0.001

Çizelge 4.8. Adipoz dokudaki Σ- DDT seviyeleri ile diğer parametreler arasındaki regresyon analizi

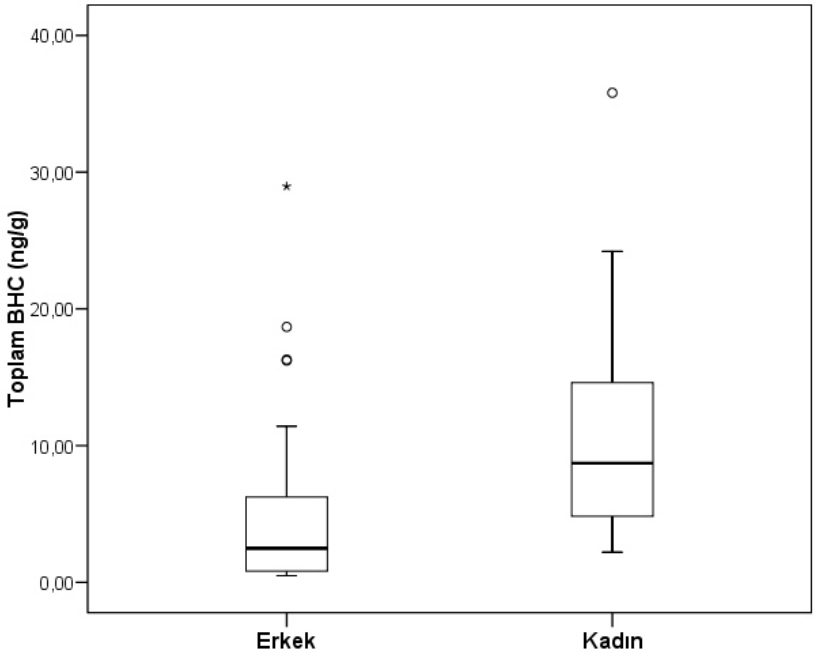
Bağımsız Değişken	*Regresyon Katsayısı*	**P**
Σ-BHC	6.823	= 0.003
Sabit terim	52.385	< 0.001



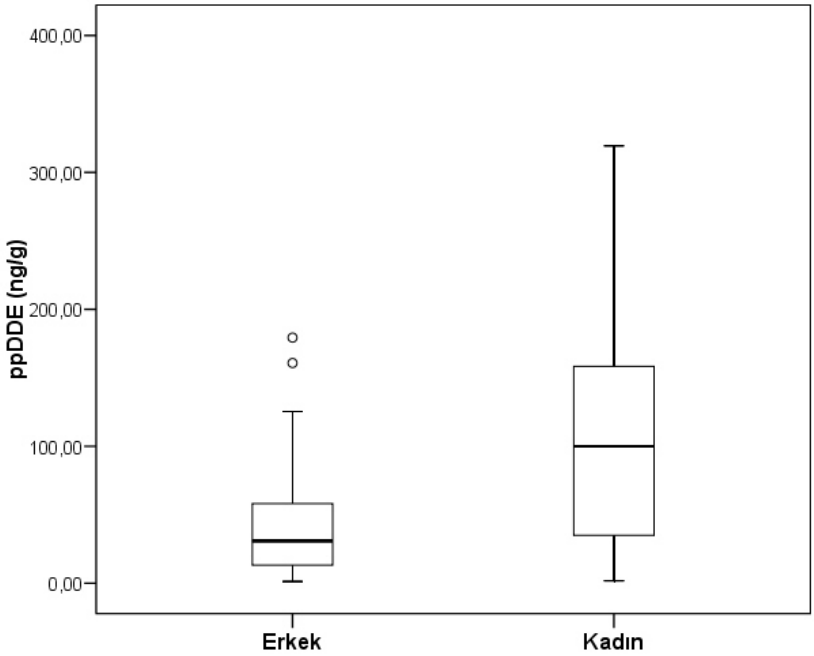
Şekil 4.12.Cinsiyete göre HCB'nin BOXPLOT grafiği



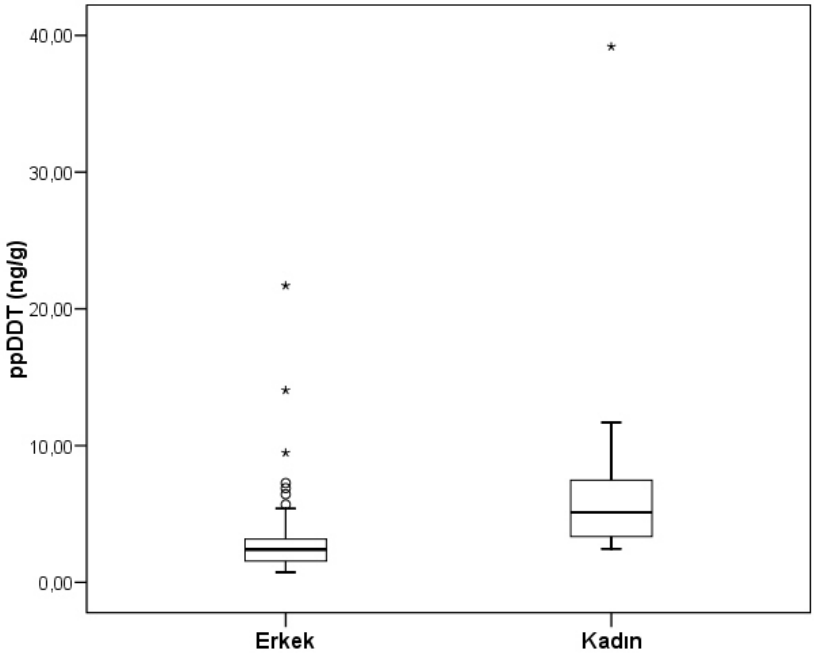
Şekil 4.13.Cinsiyete göre α-BHC'nin BOXPLOT grafiği



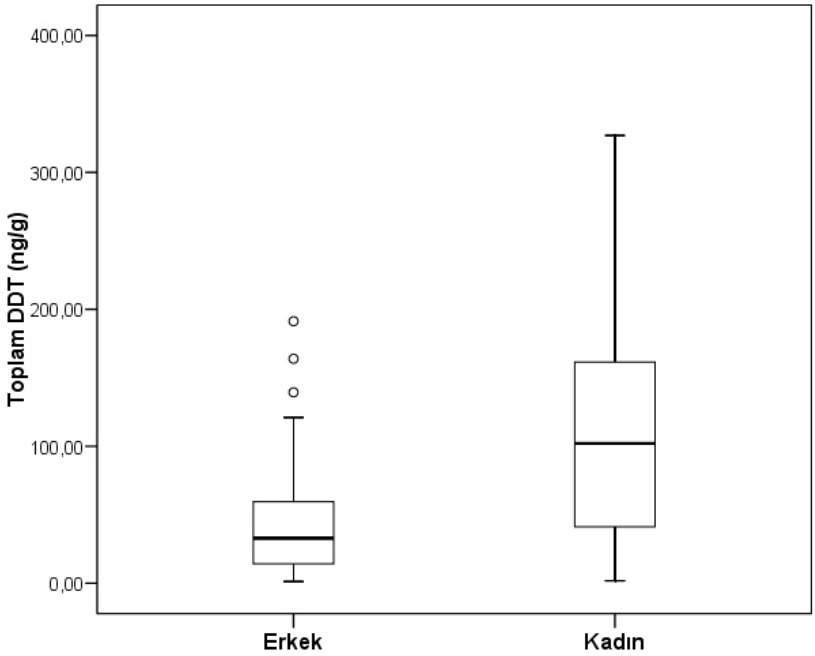
Şekil 4.14.Cinsiyete göre Σ-BHC'nin BOXPLOT grafiği



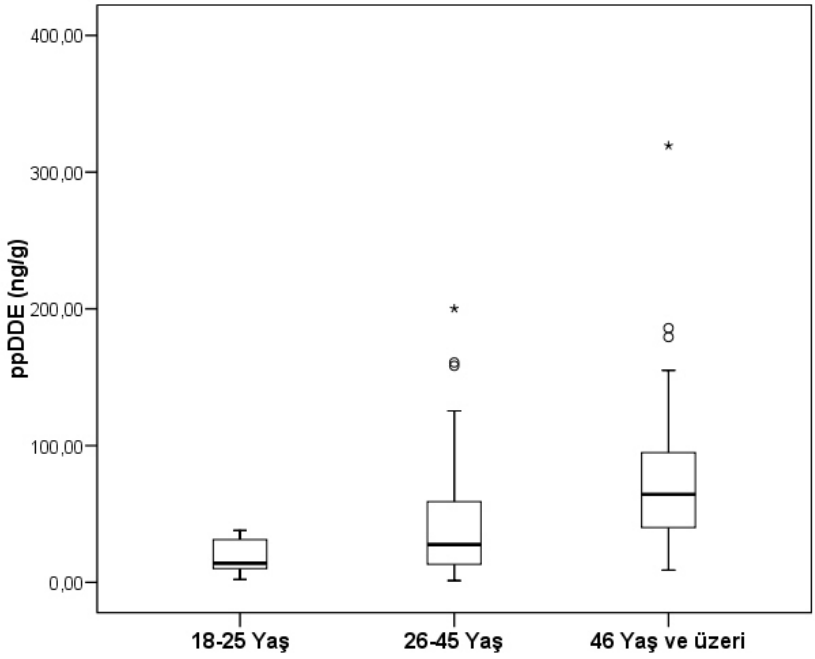
Şekil 4.15.Cinsiyete göre p,p'-DDE'nin BOXPLOT grafiği



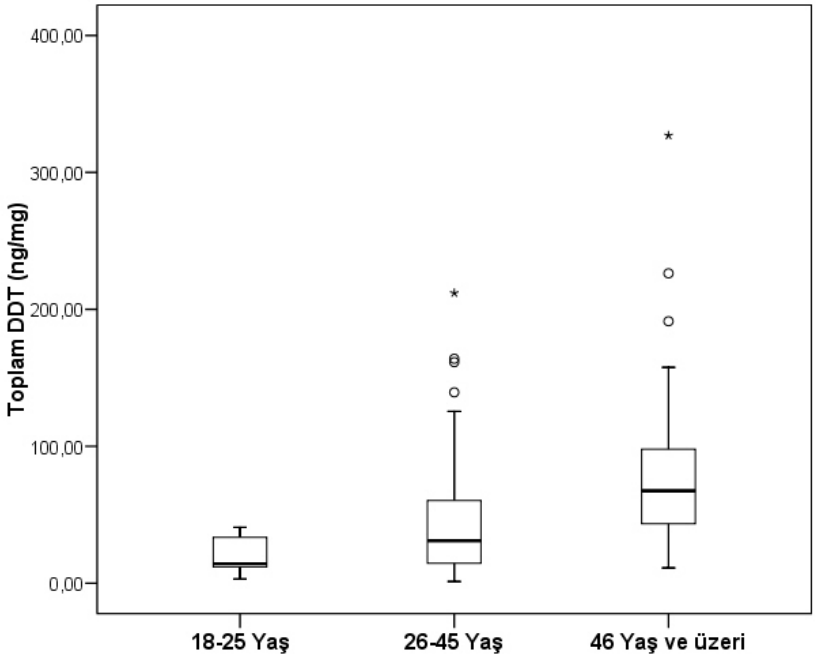
Şekil 4.16.Cinsiyete göre p,p'-DDT'nin BOXPLOT grafiği



Şekil 4.17.Cinsiyete göre Σ-DDT'nin BOXPLOT grafiği



Şekil 4.18.Yaşa göre p,p'-DDE'nin BOXPLOT grafiği



Şekil 4.19.Yaşa göre Σ-DDT'nin BOXPLOT grafiği

Çizelge 4.9. Türkiye'nin farklı bölgelerinde adipoz dokuda organoklorlu pestisit seviyeleri (mg/kg yağ)

Yıl	Bölge	n	Σ-BHC	p,p'-DDE	p,p'-DDT	Σ-DDT	DDE/DDT	Ref
1976-77	Ankara	41	4.20±0.73	10.2±0.64	3.20±0.63	14.6±1.38	3.19	1
1984-85	Ankara	48	1.72±0.83	5.83±3.31	0.62±0.50	7.12±4.10	9.40	2
1991-92	Ankara	60	1.54±1.04	3.72±3.59	0.27±0.32	4.42±4.16	13.77	3
1995-96	Manisa	56	0.59±0.39	1.83±0.89	0.09±0.21	2.13±1.03	20.82	4
2007-08	Adana*	82	0.006±7.25	0.052±56.12	0.0041±5.41	0.056±59.03	8.87	*

(1)Kayaalp ve ark.1979[74]; (2)Karakaya ve ark.1987[75];(3)Burgaz ve ark.1994[11], *Bu çalışma

Çizelge 4.10. Farklı ülkelerde adipoz dokuda DDT seviyeleri (mg/kg)

Ülke	Yıl	p,p'-DDE	o,p'-DDT	p,p' - DDT	Σ-DDT	Ref
Almanya	1990	0.436	0.013	0.093	0.556	1
Polanya	1990	15.00	0.009	0.67	15	1
Finlandiya	1991	2.60	-	-	2.80	1
Japonya	1991	2.40	-	-	-	1
Amerika	1991	0.679	0.014	0.294	0.987	1
Kanada	1992	0.585	0.006	0.032	0.623	1
Hindistan	1994	5.79±6.12	-	6.77±7.23	13.86±12.70	2
Kenya	1992	3.26	0.15	2.49	5.91	1
İspanya	1993	6.00	-	1.18	7.18	1
Meksika	1992	18.91	1.19	4.72	24.82	1
Meksika	1997	4.04	0.05	0.56	4.67	3
Türkiye	1991-1992	3.722 ±3.59	-	0.275±0.32	4.42±4.16	4
Türkiye	1995-1996	1.832±0.889	-	0.088±0.212	2.130±1.026	5
Arjantin	2006	0.918±935.5	-	0.0079±25.7	-	6
Belarus	2000	1.019±1.448	-	0.010±0.021	1.029±1.430	7
Meksika	2003	1.22±0.612	0.074±0.078	0.638±0.428	1.949±0.885	8
İspanya	2006	0.501±496.63	0.014±65.35	0.014±32.92	0.660±744.35	9
Türkiye*	2007-2008	0.052±56.12	0.0019±0.73	0.0041±5.41	0.056±59.03	10

(1)Waliszevski ve ark. 1995[76];(2) Dua ve ark.1998[77]; (3) Waliszevski ve ark. 1998[10]; (4) Burgaz ve ark. 1994[11]; (5) Çok ve ark.1998[72]; (6) Munoz-de-Toro ve ark.[78]; (7) Barkatina ve ark. 2002[15]; (8) Waliszewski ve ark.2003[13] (9) Cerrillo ve ark. 2006[79] (10) Bu çalışma.

Çizelge 4.11. Farklı ülkelerde adipoz dokuda HCH seviyeleri (mg/kg)

Ülke	Yıl	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	δ-HCH	ΣHCHs	HCB	Kaynak
Almanya	1990	-	0.042	0.038	-	-	-	1
Polanya	1990	-	0.002	0.004	-	-	-	1
Finlandiya	1991	-	-	-	-	-	-	1
Japonya	1991	-	0.84	-	-	-	-	1
Amerika	1991	-	0.163	-	-	-	-	1
Kanada	1992	-	0.028	-	-	-	-	1
Hindistan	1994	3.63± 3.39	5.98± 4.52	3.54± 3.22	4.77± 4.42	17.92± 12.40	-	2
Kenya	1992	-	0.034	-	-	-	-	1
İspanya	1993	-	1.97	0.06	-	-	-	1
Meksika	1992	-	0.25	0.30	-	-	-	1
Meksika	1997	0.01	0.17	0.02	-	0.18	0.07	3
Türkiye	1991-1992	0.014± 0.06	1.552± 1.03	0.002± 0.01	-	1.539± 1.04	0.164± 0.22	4
Türkiye	1995-1996	0.102± 0.067	0.374± 0.311	0.043± 0.095	-	0.519± 0.339	0.033± 0.036	5
Arjantin	2006	-	0.3674± 470.2	-	-	-	0.0683± 65.2	6
Belarus	2000	-	0.319± 0.427	-	-	0.319± 0.427	0.061± 0.054	7
Meksika	2003		0.392±0. 254				0.055±0 .041	8
Türkiye	2007-2008	0.008±7 .17	0.0017± 2.67	-	-	0.006± 7.25	0.0053± 5.59	9

(1) Waliszevski ve ark. 1995[76];(2) Dua ve ark.1998[77]; (3) Waliszevski ve ark. 1998[10]; (4) Burgaz ve ark. 1994[11]; (5) Çok ve ark.1998[72]; (6) Munoz-de-Toro ve ark [78]; (7) Barkatina ve ark. 2002[15] ; (8) Waliszewski ve ark.2003[13] (9) Bu çalışma.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Gaz kromatografi ve elektron yakalama dedektörü yöntemi kullanılarak analizler yapılmıştır. Bu yöntem organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeylerinin tayininde kullanılan en güvenilir ve doğru bir yöntemdir. Literatürde bununla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır[79,80,81].

Organoklorlu pestisitlerin nicel analizinde iç standart olarak aldrin kullanılmıştır. Daha önce bölümümüzde yapılan anne sütü çalışmasında hiç aldrin kalıntısına rastlanmaması ve diğer pestisitlerden de ayırımının iyi olması nedeni ile kullanılmıştır.

Çalışmamızda organoklorlu pestisitlerin adipoz dokudaki kalıntı düzeyleri ekstrakte edilen yağ üzerinden yapılmıştır.

Ekstraksiyon çalışmasında temizleme işleminde fiziksel ve kimyasal olarak farklı yöntemler kullanılmaktadır. Literatürde temizleme işlemi ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır[79,82-85]. Florisil kartuşlar, Silika kartuşlar, Al_2O_3 ve Sülfürik asit kullanılarak karşılaştırmalı geri kazanım çalışmaları yapılmış ve konsantre sülfürik asit çözeltisi ile ekstraktın çalkalanmasının temizleme işlemi için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır. Sadece dieldrin ve endosülfan gibi bazı pestisitlerde sülfürik asit uygulamalarında düşük geri kazanım elde edilmiştir. Çalışmamızda da sülfürik asit uygulanarak yapılan blank çalışmalarımızda yüksek geri kazanım elde edildiği için sülfürik asit uygulaması seçilmiştir.

Bu çalışmada organoklorlu pestisitlerin seviyeleri en yüksek konsantrasyondan en düşüğe doğru sırasıyla p,p'-DDE, α-BHC, HCB, p,p'-DDT, o,p'-DDT, β-BHC, o,p'-DDE ve δ-BHC olarak bulunmuştur.

Analizi yapılan 82 yağ dokusunun hepsinde (%100) p,p-DDE tesbit edilirken, %84.1 oranla p,p'-DDT, %62.2 oranla HCB, %43.9 oranla α-BHC, %48.8 oranla β-BHC, %3.7 oranla o,p'-DDT ve %3.7 oranla o,p'-DDE tesbit edilmiştir (Çizelge 4.3.).

Bu çalışmada yaş ile β-BHC arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ($r=0.369$, $p=0.019$). Yaşı yüksek olan deneklerde β-BHC daha fazla miktarda bulundu (Çizelge 4.5.) Yaş ile p,p'-DDE ve ile Σ-DDT düzeyleri arasında da orta derecede kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r=0.497$, $p< 0.001$; $r=0.50$, $p< 0.001$).

HCB düzeyleri ile 18-25 yaş ile 26-45 yaş ve 46 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki fark anlamlı çıkmamıştır ($p=0.746$). Bu konuda yapılan çalışmalarda HCB

düzeylerinin yaşla birlikte arttığı gösterilirken[11] diğer bazı çalışmalarda ise yaşla HCB düzeylerinin artışı gösterilmemiştir [71].

Çalışmada denekler üç yaş grubuna ayrılmışlardır. Birinci grup 18 -25 (n: 16) yaş, ikinci grup 26-45 (n:38) yaş ve üçüncü grup ise 46 yaş ve üzeri (n:28) şeklindedir. p,p'-DDE ve Σ-DDT düzeyleri yaş ile artış göstermesine rağmen, sadece 18-25 ile 46 ve üzeri ve 26-45 ile 46 yaş ve üzeri yaş grupları arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Pestisitlerin ortalama değerleri her ne kadar 26-45 yaş grubunda, 18-25 yaş grubuna göre daha yüksek olsa da 18-25 ile 26-45 yaş arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu konuda Çok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Σ-DDT miktarı 31-40 yaş ve 41 ile 49 yaş arasında anlamlı bulunmuştur[72]. DDE seviyeli ise 18-30 ile 41-49 yaş grubu arasında anlamlı bulunmuştur. Üç grupta HCB, α-BHC, β-BHC, Σ-BHC ve özellikle p,p'-DDT miktarları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çok ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Organoklorlu pestisit düzeylerinin yaş ile birlikte artışının görülmesi genellikle beklenen bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır. Çünkü bu kimyasal bileşikler bireylerin yaşam süresince vücutlarında yavaş olarak birikmektedir, metabolizma ve atılım son derece yavaş olmaktadır (Şekil 4.18, Şekil 4.19).

Bu çalışmada cinsiyet ile pestisit düzeyleri anlamlı biçimde etkilenmektedir. B-BHC ve Σ-BHC kadınlarda daha yüksek çıkmıştır. Benzer şekilde p,p'-DDE, p,p'-DDT ve Σ-DDT kadınlarda daha yüksek elde edilmiştir (Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18). Çeşitli ülkelerde bu konuda yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar çıkmıştır. Bazı çalışmalarda erkeklerde yüksek kalıntı seviyeleri bulunurken[72], diğer bazı çalışmalarda ise kadınlarda daha yüksek[15,11] ya da cinsiyete bağlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir[87]. Pestisit düzeylerinin erkeklerde daha fazla bulunduğu çalışmalarda gerekçe olarak; bu pestisit düzeylerinin anne sütü ve menstürasyonla atılabilmesi olarak gösterilmiştir[71,]. Çalışmamızda HCB ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0.05$), Arrebola ve ark.'nın yaptığı çalışmada adipoz dokuda HCB miktarı kadınlarda erkeklerden üç kat fazla çıkmıştır[88].

Deneklerden alınan örnekler de otopsisi yapılan olgulardan alınan örnekler 15 Eylül -15 Ekim 2007 tarihleri arasında toplanmıştır. Deneklerimizde erkek sayısı kadın sayısından fazladır (%17.07 K ve %82.93 E). 2007 yılında Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde 1124 otopsi olgusunun %18.36'sı kadın ve %81.36'sı

erkekdir. Bu nedenle bizim olgularımızın dağılımında da erkek sayısı kadın sayısından fazladır.

Bu çalışmada vücut kütle indeksi (VKİ), HCB ve Σ-BHC ve Σ-DDT seviyeleri arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Adipoz dokudaki pestisit kalıntıları ile ilgili çalışmalarda VKİ ile pestisit kalıntıları arasındaki ilişki irdelenmemiştir. Bir çalışmada VKİ ile DDE arasındaki korelasyon anlamsız bulunurken[89], diğer bir çalışmada VKİ değerleri ile β-BHC ve Σ-BHC seviyeleri arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[11]. Başka bir çalışmada özellikle hayvansal etler ve balık ile beslenen kadınlarda VKİ ile organoklorlu pestisit kalıntı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur[88,90]. Bizim çalışmamızda deneklerin beslenme şekilleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığımız için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bazı çalışmalarda adipoz dokuda DDE kalıntıları ve VKI arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır[90].

Çalışmamızda analizini yaptığımız 82 örneğin %62.2'sin de HCB seviyelerinin tesbit edilmesi ilgi çekici bir durum olarak ortaya çıkmıştır. Çünkü HCB'nin tarımsal amaçlarla Türkiye'de kullanımı 1959 yılında yasaklanmıştır. Benzer olarak birçok ülkede anne sütü ve adipoz dokuda HCB yüksek bulunmuştur[91,92,93,11,71]. Bu çalışmalarda HCB kalıntılarının kaynağı olarak çeşitli endüstriyel aktivitelerde HCB'nin yan ürün olarak ortaya çıkışı ve direkt olarak diğer pestisitler içerisinde safsızlık olarak bulunuşu gösterilmektedir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz HCB düzeyleri (5.34 ppb), Çizelge 4.10.'daki ülkelerle karşılaştırdığında HCB tesbit edilen ülkelere göre oldukça düşük çıkmıştır. Ülkemizde 1995 -1996 yılları arasında Çok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise HCB kirliliğimiz altı kat azalmıştır.

Bu çalışmada analizini yaptığımız örneklerde %43.9' unda α-BHC ve %48.8'inde β-BHC tespit edilirken, δ-BHC örneklerin hiçbirinde tespit edilememiştir. Yapılan benzer çalışmalarda da β-BHC, α- ve diğer izomerlerinden yüksek bulunurken, bizim çalışmamızda bulunma sıklıkları yakın çıkmıştır[94,11]. B-BHC teknik BHC'nun yan ürünü olup, dayanıklı olduğu gösterilmiştir. Diğer izomerlerin ise yarılanma ömürleri kısadır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (Çizelge 4.8.) çalışmamızda bulduğumuz Σ-BHC seviyelerinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Diğer ülkelerle yaptığımız karşılaştırma da ise (Çizelge 4.10.) aynı şekilde α-BHC ve β-BHC seviyeleri oldukça azalmış ve δ- izomeri ise bulunmamıştır.

Daha önce Çukurova Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ile ortak yaptığımız çalışmada Temmuz-Eylül 2006 döneminde, doğum sonrası dönemin 1–30. günlerinde, annelerden alınan süt örnekleri çalışılmış ve p,p-DDE değeri 15.55 ppb bulunurken Σ-BHC ise 53.75 olarak bulunmuştur. 59 anneden alınan süt örneklerinde %57.62'sinde pestisit kalıntıları tesbit edilmiştir[95] . Çalışmamızda analizini yaptığımız örneklerin tamamında p,p-DDT ve p,p-DDE tespit edilmiştir. İspanya'da kadınlarda adipoz doku ve serumda yapılan çalışmada, kadınların tamamında %100 DDE tesbit edilmiştir[83]. Aynı konuda ülkemizde yapılan çalışmalarda 1976 -1977 yıllarında Ankara'da yapılan çalışmada Σ-DDT 14.6 ppm iken, 1984 -85 yılları arasında yine Ankara'da yapılan çalışmada 7.12 ppm, 1991 -1992 yılları arasında yine Ankara'da yapılan çalışmada 4.42 ppm, 1995-1996 yılları arasında Manisa'da yapılan çalışmada bu değer 2.13 iken bizim çalışmamızda bu değer 0.056 ppm olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8.).Yıllara göre ülkemizde Σ-DDT seviyeleri giderek azalan bir eğilim göstermektedir. Diğer ülkelerle karşılaştırıldığında ülkemizde DDT miktarında önemli bir azalma olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.9.).

Deneysel ve epidemiyolojik bulgular DDE/DDT oranının, DDT'nin eliminasyon kinetiğinin daha hızlı olması nedeni ile DDT'nin kullanımının kısıtlanması veya yasaklanmasından sonra ya da maruz kalımdan sonraki zamanda arttığını göstermektedir. Çalışmamızda p,p-DDT ile p,p-DDE arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.571$, $p< 0.001$) ve DDE/DDT oranı 8.87 olarak hesaplandı. Bu değer ülkemizdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (Çizelge 4.8.) çok yüksek olmamakla birlikte 1976 -77 yıllarında Karakaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki DDE/DDT oranından(3.19) yüksek olduğu görülmektedir[75].

Araştırmada bulduğumuz DDE/DDT oranı diğer ülkelerdeki DDE/DDT oranları ile karşılaştırıldığında İngiltere'de 24.2 iken (2001 -2003), İsveç'te 9.2 (1997) olarak bulunmuştur. DDE/DDT oranı Çin'de 4.1 (2000) iken Tayland'da 3.2 (1998) dir[96]. Bizim çalışmamızda bu değer İsveç'e yakın çıkmıştır. Bu da ülkemizdeki DDT kullanımındaki kısıtlama ve 1984 yılından sonrada yasaklanması yolunda alınan kararların etkinliğinin görülmeye başlandığını gösterebilir.

Çalışmamızda p,p-DDT ile o,p-DDT ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). İncelenen deneklerde o,p-DDT görülme sıklığı %3.7 olarak bulundu (Çizelge 4.3.). Bu değerin düşük olmasının nedeni ticari olarak satılan DDT,

p,p- izomeri şeklinde satılır ve o,p- izomeri ise sadece %15 olarak bulunur. Bu nedenle o,p- izomerleri insanlarda oldukça düşük miktarlarda ya da hiç tespit edilemez[91].

Ülkemizde akarisit olarak kullanılan pestisit dicofoldür. Avrupa Komitisinin yayınladığı yönetmelikte (79/117/EEC) dikofol içindeki safsızlık olarak DDT miktarının en fazla %0.1 konsantrasyonda olması istenmektedir. Fakat ülkemizde yapılan bir çalışmada piyasada satılan dicofol içindeki DDT miktarı %0.3 ile %14.3 arasında bulunmuştur[97]. Ülkemizde DDT kullanımı yasaklanmasına rağmen hala DDT içeren pestisitler ruhsatlı olarak satılmaktadır.

Pestisitlerin birbiri arasındaki basit regresyon analizinde ise HCB' nin p,p-DDE, p,p-DDT ve Σ-DDT arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($r=0.306$, $p=0.029$; $r=0.482$, $p=0.001$; $r=0.324$, $p=0.020$). Çizelge 4.6.'dan anlaşıldığı gibi p,p-DDT'deki bir birim artış toplam BHC'yi 1.926 kat artırıyor. Öte yandan HCB'deki bir birim artış toplam BHC'yi 0.966 kat azaltıyor. Aynı şekilde α-BHC 'nin p,p-DDE, p,p-DDT ve Σ-DDT arasında da pozitif korelasyon tesbit edildi ($r=0.574$, $r=0.814$, $r=0.622$, $p< 0.001$). Çizelge 4.7.'den anlaşılacağı gibi toplam BHC'deki bir birim artış toplam DDT'yi 6.823 kat artırıyor. β-BHC'nin p,p-DDE, p,p-DDT ve Σ-DDT arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.474$, $p=0.002$; $r=0.472$, $p=0.004$; $r=0.499$, $p= 0.001$). Σ-BHC ile p,p-DDE, p,p-DDT ve Σ-DDT arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.276$, $p=0.034$; $r=0.590$, $p<0.001$; $r=0.294$, $p= 0.024$).

Benzer yapılan bir çalışmada pestisitlerin birbiri ile regresyonunda adipoz dokuda tesbit edilen HCB seviyeleri nin p,p-DDE ve Σ-DDT arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir ($p< 0.05$). Aynı şekilde Σ-BHC ile p,p-DDE, p,p-DDT ve Σ-DDT arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur[20].

Geniş tarım alanları olan Çukurova Bölgesinde yaygın pesitisit kullanımına bağlı akut ve kronik maruz kalım sonucu zehirlenmeler ve ölüm olayları meydana gelmektedir. Yöremiz açısından büyük önem taşıyan akut ve kronik pestisit intoksikasyonlarının aydınlığa kavuşabilmesi için Adli Toksikoloji laboratuarına ihtiyaç vardır. Bu nedenle laboratuarımız klinik ve adli olguların rutin analizlerini yapmanın yanı sıra, aynı zamanda bölgemiz için bir araştırma merkezi görevini de yürütmektedir.

Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde adli olarak değerlendirilen olgularda, yıllara göre değişmekle birlikte, ani beklenmedik ölümlerin oranı ortalama %8.2 'dir[98]. Ani beklenmedik ölümlerde ölüm nedeni birçok faktöre bağlı olmakla

birlikte bir neden de çevresel toksinlere kronik maruz kalımlardır. Çevresel toksinlerin insan sağlığını olumsuz etkilediği ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmıştır[99-104]. Günümüzde sık karşılaştığımız hastalıklar, örneğin kanser, sarkoma, lenfoma, kronik akciğer hastalıkları, beyin tümörleri, hiperaktivite, otizm, mutajenik bozukluklar ve çeşitli konjenital bozuklukların nedeni olarak hiç şüphesiz çevresel toksinler gösterilmektedir. Dolayısıyla çevresel toksinlerin zararlarını azaltmak için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir[7].

Çevresel problemler bütün toplumların olduğu kadar ülkemizin de en büyük sorunlarından biridir. Bu nedenle Türkiye uluslararası çevresel kararlara uyum için gerekli kuralları sağlamak zorundadır. Bu amaçla Türkiye 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen Stokholm Çevresel Kirlilikleri İzleme Komitesi'ne üye olmuştur. Komite için hazırlanan Türkiye raporunda 1995 yılına kadar çeşitli illerde yapılan anne sütü ve adipoz dokuda pestisit kalıntı çalışmaları yer almıştır[105]. Dolayısıyla bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye'de son yıllarda yapılan bir çalışma olması itibariyle de önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, ülkemizin genel popülasyonunu yansıtmadığı için, ülkemizin diğer bölgelerinde yapılacak çalışmaların gerekliliğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada orgonoklorlu pestisitlere maruz kalımın biyolojik olarak izlenmesi amacıyla, Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Daire Başkanlığı'nda otopsisi yapılan 82 olguda cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisit kalıntı düzeyleri araştırılmıştır.
2. Olguların 14 'ü kadın, 68 'i erkek olup, yaş ortalaması 40.51'dir.
3. Örnekler Adli Toksikoloji Laboratuarımızda bulanan Gaz Kromatografi-Elektron Yakalama Dedektörü (ECD) ile çalışılmıştır.
4. Analizi yapılan 82 yağ dokusunun hepsinde (%100) p,p-DDE tesbit edilirken, %84.1 oranla p,p-DDT, %62.2 oranla HCB, %43.9 oranla α-BHC, %48.8 oranla β-BHC, %3.7 oranla o,p-DDT ve %3.7 oranla o,p-DDE tesbit edilmiştir.
5. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet ve vücut yağ indeksleri de hesaplanarak, bulunan organoklorlu pestisit kalıntı miktarları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kadınlarda daha yüksek kalıntı miktarları tesbit edilmiştir. p,p-DDE ve Σ-DDT düzeyleri, yaş ile artış göstermesine rağmen, kalıntı miktarları vücut kütle indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).
6. Ülkemizde daha önce adipoz dokuda yapılan çalışmalarda tespit edilen Σ-BHC ile bu çalışma sonucu karşılaştırıldığında Σ-BHC seviyesi yönünden azalma dikkat çekicidir. Aynı şekilde Σ-DDT ve DDE/DDT oranı yönünden incelendiğinde DDT seviyesinin giderek azaldığı gözlenmiştir.
7. Adipoz dokuda tespit edilen HCB düzeyleri, HCB kirlilik kaynaklarının araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.
8. Ülkemizin diğer bölgelerinde de bu konuda yapılacak benzer çalışma sonuçları ile çalışmamız desteklenebilecektir.
9. Çevresel toksinlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak ve bu etkiyi en aza indirmek için gerekli yasal düzenlemelerin yapılanmasında Adli toksikoloji önemli bir yer tutar.
10. Çevresel toksinler çevre toksikolojisini ilgilendirse de, çevreye verdiği zararların hukuksal boyutunu değerlendirmede Adli toksikologlar bilirkişi olarak önemli bir rol almaktadır.

7. KAYNAKLAR

1- **Delen N, Durmuşoğlu E. Güncan A. Güngör N. Turgut Cafer. Burçak A.** Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisleri 6.Teknik Kongre. 3 – 7 Ocak. Ankara,**2005.**

2- **Zeren O. Erem G.** Adana ve İçel illerinde pestisit kullanım düzeyi. *ÇevreBilim&Teknoloji,***2000**;1(1): 29- 33.

3- **Hernandez F, Pitarch E, Serrano R, Gaspar JV, Olea** N.Multiresidue Determination of Endosulfan and Metabolic Derivatives in Human Adipose Tissue Using Automated Liquid Chromatographic Cleanup and Gas Chromatographic Analysis. *J Anal Toxicol,***2002**;26: 94 -104.

4- **Waliszewski SM, Pietrini RV, Arroyo SG, Infanzon RM,** Persistent Organochlorine Pesticide Levels in Cow's Milk Samples from Tropical Regions of Mexico. *Food Additives and Contaminants,***2003**;20(3):270-275.

5- **Frias MM, Torres MJ, Frenich AG, Vidal JLM, Serrano FO, Olea N**. Determination of Organochlorine Compounds in Human Biological Samples by GC-MS/MS. *Biomed. Chromatogr.***2004**;102 -111.

6- **Vural N**, Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara,**1996**;342 -363.

7- **Gülmen MK.İnan S.** Why do we need environmental toxicology studies?. 18th Triennial Meeting of the International Association of Forensic Sciences. July 21-25, New Orleans,USA,**2008.**

8- **Klaassen CD**, Casarett&Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.6th Ed.USA: McGraw-Hill,**2001**;763-774.

9- **Waliszevski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Rivera J, Infanzon R**. Time Trend of Organochlorine Pesticide Residues in Human Adipose Tissue in Veracruz, Mexico:1988-1997 survey.*Science Total Environ.,***1998**;221:201-204.

10- **Waliszevski SM, Pardio Sedas VT, Infanzon RM, Rivera J**.Determination of Organochlorine Pesticide Residues in Human Adipose Tissues 1992 studt in Mexico. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.,* **1995**;55:43-49.

11- **Burgaz S, Afkham BL, Karakaya AE**. Organochlorine Pesticide Contaminations in Human Adipose Tissue Collected in Ankara (Turkey) 1991-1992. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.,* **1994**;53:501-508.

12- **Ennaceur S, Gandoura N, Driss MR.** Distribution of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human breast milk from various locations in Tunisia: Levels of contamination, influencing factors and infant risk assesment. *Environmental Research,***2008**;108(1):86-93.

13- **Waliszewski SM, Arroyo SG, Infanzon RM, Pietrini RV, Hart MM**. Comparision of Organochlorine Pesticide Levels Between Abdominal and Breast Adipose Tissue. *Bull Environ.Contam.Toxicol.,***2003**;71:156-162.

14- **Waliszewski SM, Carvajal O,Infanzon RM, Trujillo P, Hart MM**. Copartition Rations of Persistent Organochlorine Pesticides Between Human Adipose Tissue and Blood Serum Lipids. *Bull Environ. Contam. Toxicol.,***2004**;73:732-738

15- **Barkatina EN, Pertsovsky AL, Murokh VI, Kolomiets ND, Shulyakovskaya OV, Veretennikova ND, Venger ON.** Determination of Organochlorine pesticides in Human Adipose Tissue in Minsk, Republic of Belarus. *Bull Environ. Contam. Toxicol.,***2002**;69:30-34.

16- **Waliszewski SM, Infanzon RM, Hart MM**. Differences in Persistent Organochlorine Pesticides between Breast Adipose Tissue and Blood Serum. *Bull Environ. Contam. Toxicol.,***2003**;70:920-926.

17- **Dewailly E,Mulvad G, Pedersen HS, Ayotte P, Demers A, Weber JP,Hansen JC**. Concentration of Organochlorines in Human Brain, Liver, and Adipose Tissue Autopsy Samples from Greenland. *Environ Health Perspect.,* **1999**:107:823-

18- **To-Figueros J, Sala M, Otero R, Barrot C, Santiago-Silva M, Rodamilans M, Herroro C, Grimalt J, Sunyer J.** Metabolism of hexachlorobenzene in humans: Assosication between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect,***1997**;105:78 -83.

19. Erişim:http://www.inchem.org. Erişim tarihi 08.05.2009

20. **Afkham LB,** Ankara'da Yaşayanların Adipoz Dokularında Klorlu Hidrokarbon Pestisit Kalıntı Düzeylerinin Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi.* Gazi Üniversitesi, Ankara,**1992**.

21. **Ando M, Hiramo S, Itoh Y.** Transfer of hexachlorobenzene (HCB) from mother to new-born baby through placenta and milk. *Arch Toxicol.***1985**;56(3):195 -200.

22. International Agency for Research on Cancer (IARC).Hexachlorobenzene. In IARC Monographs of the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, **1987**:219-220.

23. **Koizumi A**, Experimental evidence fort he possible exposure of workers to hexachlorobenzen by skin contamination.*Br.J.Ind.Med.,***1991**;48,622-628.

24. **Mehendale HM, Fields M, Matthews HB.** Metabolism and effect of hexachlorobenzene on hepatic microsomal enzymes in the rat. *J.Agric.Food.Chem.,***1975**;23;261-265.

25- International Programme of Chemical Safety. Hexachlorobenzene. Environmental Health Criteria 195. International Programme of Chemical Safety, WHO, Geneva,**1997**.

26. **Goodman TK, Grant DL, Moodie CA, Korsrud GO, Munro CI**. Subacute toxicity of hexachlororbenzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.***,1977**;40(3):529 -549.

27- **Loveren HV, Krajnc EI, Rombout PJA, Blommaert FA, Vos JG**. Effects of zone, hexachlorobenzene, and bis(tri-n-butyltin) oxide on natural killer activity in the rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol.***,** 1990;102(1):21- 33.

28- **Ommen BV, Hendriks W, Bessems J, Geesink G, Müller F, Bladeren PJ**. The relation between the oxidative biotransformation of hexachlorobenzene and its porphyrinogenic activity. *Toxicol Appl Pharmacol.***,1989**;100(3):517 -528.

29- Erişim:http://www.epa.gov/iris/subst/0374.htm,Erişim Tarihi:14.04.2009.

30- **Smith AG**. Chlorinated hydrocarbon insecticides. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego.Academic Press,**1991**:731-915.

31- **Canonero R, Campart GB, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A.** Testing of p-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis,***1997**. 12(1):35 -39.

32- IARCH (International Agency for Research on Cancer) Monographs, Supplement 7.220 - 222.**1987.**

33- **Erturk E., Lambrecht R.W., Peters H.A., Cripps D.J., Gocmen A., Morris C.R. and Bryan. G.T**. Oncogenicity of hexachlorobenzene.In: Hexachlorobenzene: Proc. Int. Symp., C.R. Morris and J.R.P. Cabral, Ed. IARC Scientific Publ. No. 77, Oxford University Press, Oxford, **1986**: 417-423.

34- **Smith AG, Wright AL, Cabral JRP**. Influence of Hexachlorobenzen on Thyroids of male Hamster. In: Hexachlorobenzen. Proceedings of an International Symposium. Vol:77, Lyon,**1986.**

35- Basbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Tarım ve Veteriner İlaçları Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu. DPT: 2270-ÖİT:Ankara,390,**1991.**

36- **Carrillo LL, Arreola LT, Sanchez LT, Torres FE, Jimenez C, Cebrian M, Waliszewski S, Saldate O.** Is DDT Use a Public Health Problem in Mexico?.*Environ. Health Perspect,* **1996**;104:584 -588.

37- **Gingel R, Wallcave L**. Species differences in the acute toxicity and tissue distribution of DDT in mice and hamster.*Toxicol.Appl.Pharmacol.,***1974;**28:385-394.

38- **Antunes-Madeira MC, Madeira VM.** Effects of DDE on the fluidity of model and native membranes: implications fort he mechanisms of toxicity.*Biochim.Biophys. Acta.,* **1993**;1149: 86-92.

39- **Hayes WJ Jr & Laws ER Jr**. Handbook of Pesticide Toxicology, 3 vol. Academic Press, San Diego, CA, USA,**1991.**

40- **Rossi L, Ravera M, Repetti G, Santi L**.Long- term administration of DDT or phenobarbital-Na in Wistar rats. *Int J Cancer.*, **1977**;19: 179 -185.

41- **Cabral JRP, Hall RK, Rossi L, Bronoczyk SA, Shubik P**. Effects of long-term intake of DDT on rats. *Tumori,***1982**;68:11 -17.

42- **Cabral JRP, Hall RK, Rossi L, Bronoczyk SA, Shubik P.** Lack of carcinogenicity of DDT in hamsters. *Tumori,* **1982**;68:5-10.

43- **Rossi L, Barbieri O, Sanguineti M, Cabral JRP, Bruzzi P, Santi L**.Carcinogenicity study with technical-grade dichlorodiphenyltrichloroethane and 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene in hamsters.*Cancer Res.,***1983**;43:776-781.

44- **Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW.** Serum Concentrations of Organochlorine Compounds and the Subsequent Development of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **1999**;8:525 -532.

45- **Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E**. Risk and Aggressiveness of Breast Cancer in Relation to Plasma Organochlorine Concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***., 2000**;9:161 -166.

46- **Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS.** Plasma Organochlorine Levels and The Risk of Breast Cancer.*Journal of Medicine,*.**1997**:337(18):1253-1258.

47- **Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wollf MS, Zheng T,**

Hunter DJ. 1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene and Polychlorinated Biphenyls and breast Cancer: Combined Analysis of Five U.S.Studies. *J.National Cancer Institute.,* **2001**;93(10):768-776.

48- **Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, Busch E, Gong L.** Breast Cancer Risk in Relation to Adipose Concentrations of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***.,**2000;9:1241-1249.

49- **Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Roberts E, Glaspy J.**Organochlorine Pesticide Content of Breast Adipose Tissue From Women With Breast Cancer and Control Subjects. *J Natl Cancer Inst.,* **2000;**92(9):750-753.

50- **Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P.** Risk Of Breast Cancer And Organochlorine Exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***.,** 2000**;**9:271-277.

51- **Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley AL, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C,Ross T, Hana WM, Sengupta SK, Weber JP.** Breast Adipose Tissue Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and Other Organochlorines and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***., 2000;**9:55-63.

52- **Casarett L.J, G.C. Fryer G.C, Yauger W.L.Jr, Klemmer H.W.** Organochlorine pesticide residues in human tissue--Hawaii. *Arch. Environ. Health,* **1968;** 17: 306-311.

53- **Dacre J.C, Jennings R.W,** Organochlorine insecticides in normal and carcinogenic human lung tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.,* **1970**;17: 277.

54- **Wasserman M, Nogueira D.P. Tomatis L**. Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.,* 1976;15(4): 478-484.

55- **Palmer KA, Green S, Legator MS.** Cytogenic effects of DDT and derivatives of DDT in a cultured mammalian cell line.*Toxicol.Appl.Pharmacol.,* **1972**;22:355- 364.

56- **Coulstan F.** Reconsideration of the dilemma of DDT for the estabilishment of an acceptable daily intake.*Regul.Toxicol.Pharmacol.,***1985**;5:332-383.

57- **Welch RM, Levin W, Conney AH**. Estrogenic action of DDT and its analogs. *Toxicol. Apply.Pharmacol.,***1969**;14:358-367.

58- **Ottoboni A, Bissell GD, Hexter AC.** Effects of DDT on reproduction in multiple generations of beagle dogs. *Arch. Environ. Contam.Toxicol.,***1977**;6:83-101.

59- **O'Leary JA, Davies JE, Feldman M.** Spontaneous abortion and human pesticide residues of DDT and DDE. *Am. J. Obstet.Gynecol.,***1970**;108:1291-1292.

60- FAOSTAT, Codex Alimentarius: Pesticide Residue in Food. Maximum Residue Limits, **2009.**

61- **Matsumura F**. Toxicology Of Insecticides, 2 nd. Edition. Plenum Publishing, New York,**1985.**

62- ATSDR. Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma- and delta-hexachlorocyclohexane. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta,**1989.**

63- **Moody RP, Ritter LJ.** Dermal Absorption of the Insecticide Lindane (Hexachlorocyclohexane) in Rats and Rhesus Monkeys:Effect of Anatomical Site.*J.Toxicol.Environ.Health.***1989**;28:161-169.

64- **Dikshith TSS, Raizada RB.** Repeated Dermal Toxicity of technical HCH and methyl Parathion (50 EC) to Female Rats (Rattus norvigicus).*Ind.J.Exp.Biol.,* **1991**;29:149- 155.

65- Erişim:www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles.Erişim tarihi 05.05.2009.

66- **Bhatnagar VK, Kashyap R, Zaidi SSA, Kulkarni PK, Saiyed HN.** Levels of DDT, HCH, and HCB Residues in Human Blood in Ahmedabad, India. *Bull Environ. Contam. Toxicol.,***2004**;72: 261- 265.

67- **Munir KM, Soman CS, Bhide SV**. Hexachlorocyclohexane-induced tumorigenicity in mice under different experimental conditions. *Tumori,***1983**;69:383- 386.

68- **Rivett KF, Chesterman H, Kellett DN, Newman AJ, Worden AN**. Effects of feding lindane to dogs for periods of up to 2 years. *Toxicology,* **1978**;9:273-289.

69- **Sidi Y, Kiltchevsky E, Shaklai M, Pinkhas J**. Acute myeloblastic leukemia and insecticide. *N.Y.State J.Med.,***1983**:161.

70- **Shivanandappa T, Krishnakumari MK**. Hexachlorocyclohexane-induced testicular dysfunction in rats.*Acta Pharmacol.Toxicol.***1983**;52:12-17.

71- **Barthel E**.Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. *J.Environ.Sci.Health.,***1979**:305-318.

72- **Çok I, Bilgili A, Yarsan E, Bağcı C, Burgaz S.** Organochlorine Pesticide Residue Levels in Human Adipose Tissue of Manisa(Turkey),1995 -1996. *Bull. Environ Contam. Toxicol.*,**1998**;61:311-316.

73- **Rivero- Rodriguez L, Borja-Aburto VG, Santos-Burgoa C, Waliszewskiy S, Rios C, Cruz V.** Exposure Assessment for Workers Applying DDT to Control Malaria in Veracruz, Mexico. *Environ Health Perspect.,***1997**;105(1):98 -102.

74- **Kayaalp SO, Ateş S, Tuncer M, Veysoglu T, Sahin G.** Türkiye'de insan vücut yağında DDT birikiminin incelenmesi. TÜBİTAK VI.Bilim Kongresi Tıp Araştırma Grubu Tebliğleri, Ankara,**1979,** 355.

75- **Karakaya AE, Özalp S.** Organochlorine pesticide in human adipose tissue collected in Ankara (Turkey) 1984-1985. *Bull. Environ Contam. Toxicol.,***1987**;38:941-945.

76- **Waliszevski SM, Pardio Sedas VT, Infanzon RM, Rivera J**.Determination of organochlorine pesticide residues in human adipose tissues 1992 study in Mexico. *Bull. Environ Contam. Toxicol.,***1995**;55:43-49.

77- **Dua VK, Pant CS, Sharma VP, Pathak GK.** HCH and DDT in Surface Extractable Skin Lipid as a Measure of Human Exposure in India.*Bull.Environ.Contam.Toxicol.,* **1998**;60:238-244.

78- **Munoz -de- Toro M, Beldomenico HR, Garcia SR, Stoker C, De Jesus JJ, Beldomenico PM, Ramos JG, Luque EH.** Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina.*Environ. Res.,***2006;** 102:107-112.

79- **Cerrillo I, Serrano MF, Ibarluzea J, Exposito J, Torne P, Laguna J, Pedraza V, Olea N.** Environmental and Lifestyle Factors for Organochlorine Exposure Among Women Living in Southern Spain. *Chemosphere,* **2006**;62: 1917- 924.

80- **Archibeque-Engle SL, Tessari JD, Winn DT, Keefe TJ.** Comparison of Organochlorine Pesticide and Polychlorinated Biphenyl Residues in Human Breast Adipose Tissue and Serum. *J. Toxicol. Environ. Health. ,***1997**;52: 285-293.

81- **Archibeque-Engle S, Tessari JD, Winn DT**. Quality Assurance/Quality Control Procedures for Chlorinated Hydrocarbons in Human Breast Adipose Tissue. *J.Toxicol. Environ. Health.*, **1996**;49:589-598.

82- **Frias MM, Frenich AG, Vidal MJL, Sanchez MM, Olea F, Olea E**. Analyses of Lindane, Vinclozolin, Aldrin, p,p'-DDE, o,p'-DDT in Human Serum Using Gas Chromatography with Electron Capture Detection and Tandem Mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*., **2001**;760:1 -15.

83- **Botello B, Crespo J, Rivas A,Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N.** Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* **2004**;96: 34 -40.

84- **Lacassie E, Marquet P, Gaulier JM, Dreyfuss MF, Lachatre G.** Sensitive and Spesific Multiresidue Methods for the Determination of Pesticides of Classes in Clinical and Forensic Toxicology. *Forensic Sci Int.,* **2001**;121: 116-125.

85- **Hong J, Kim HY, Kim DG, Seo J. Kim KJ.** Rapid Determination of Chlorinated Pesticides in Fish by Freezing-Lipid Filtration, Solid-Phase Extraction and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J.Chromatogr A.,***2004**;1038:27-35.

86- **Wells DE.** Extraction, Clean-up and Group Separation Techniques in Organochlorine Trace Analysis. *Pure&Appl.Chem.,* **1988**;60:1437-1448.

87- **Molina C, Falcon M, Barba A, Camara MA, Oliva J, Luna A**. HCH and DDT Residues in Human Fat in the Population of Murcia (Spain). *Ann.Agric.Environ.Med.,* **2005**;12:133-136.

88- **Arrebola JP, Olmedo-Martin P, Fernandez MF, Sanchez-Cantalejo E, Jimenez-Rios JA, Torne P, Porta M, Olea N.** Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: A multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environmental International,***2009**;35: 27 -32.

89- **Schildkraut JM, Wahnefried DW, Devoto E, Hughes C, Laseter JL, Newman B**. Environmental Contaminations and Body Fat Distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*., **1999**;8: 179 -183.

90- **Carrillo LL, Torres-Sanchez L,Cervantes ML, Blair A,Cebrian ME, Uribe M.** The Adipose Tissue to Serum Dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) Ratio:Some Methodological Considerations.*Environ.Res. Sec.A.,* **1999**;81:142-145.

91- **Rivas A, Fernandez MF, Cerrillo I, Ibarluzea Serrano MF, Pedraza V, Olea N.** Human Exposure to Endocrine Disrupters: Standardisation of a Marker of Estrogenic Exposure in Adipose Tissue. *APMIS,* **2001**;109:185 -97.

92- **Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Rivera J**.Comparison of Organochlorine Pesticide levels in Adipose Tissue and Human Milk of Mothers Living in Veracruz, Mexico. *Bull Environ. Contam. Toxicol.,***1999**;62:685-690.

93- **Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Siliceo J.** Persistent Organochlorine Pesticide Levels in Maternal Blood Serum, Colostrum, and Mature Milk. *Bull.Environ.Contam Toxicol.,***2002**;68:324-331.

94- **Li Q, Loganath A, Chong YS, Tan J,Obbard JP.** Level of Persistent Organic Pollutant Residues in Human Adipose and Muscle Tissues in Singapore. *J Toxicol Environ Health A.* **2006;** 69: 1927- 1937.

95- **Aytaç N, Hilal A, Yücel ABY, Dağlıoğlu N, Gülmen MK, Tanır F.** Adana'da Anne Sütünde Organoklorlu Pestisid (OKP) Düzeyi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi,* **(Baskıda).**

96- **Casarett LJ, Klaassen CD, Doull J.**Casarett&Doull's Toxicology:The Basic Science of Poisons.7th Ed.USA: McGraw-Hill,**2007;**.905-906.

97- **Turgut C, Gökbulut C, Cutright J.** Contents and sources of DDT impurities in dicofol formulations in Turkey.*Environ.Sci.Pollut.Res Int.*,**2009**;16:214-217.

98- **Salaçin S, Gülmen MK, Çekin N, Şen F.** Adana'da Kaza, Cinayet ve İntiharlarda Ölüm Nedenleri Rastlama Sıklığı. 7.Ulusal Adli Tıp Günleri, Antalya **1993.**

99- **Quintana P, Delfino RJ, Korrick S, Ziagos A, Kutz FW, Jones EL, Laden F,Garshick E.** Adipose Tissue Levels of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Environ Health Perspect.*,**2004;**112(8):854 -861.

100- **Sala M, Sunyer J, Otero R, Sılva MS, Ozalla d, Herrero C, Figueras JT**. Health Effects of Chronic High Exposure to Hexachlorobenzene in A General Population Sample. *Arch Environ Health.* **1999**;54(2):102 -109.

101- **Rivas A, Olea N, Serrano FO.** Human Exposure to Endocrine Distrupting Chemicals: Assesing the Total Estrogenic Xenobiotic Burden. *Trends Analyt. Chem.*,**1997**;16:613-619.

102- **Sunyer J, Alvarez-Pedrerol M, Figueras JT, Ribas-Fito N, Grimalt JO, Herrero C.** Urinary Porphyrin Excretion in Children is Associated with Exposure to Organochlorine Compounds. *Environ Health Perspect,*.**2008;**116(10): 1407 -1410.

103- **Ahlborg UG, Lipworth L, Ernstoff-Titus L, Hsieh Chung-Cheng, Hanberg A, Baron J, Dimitrios T, Adami HO.** Organochlorine compounds in Relation to Breast Cancer, Endometrial Cancer, and Endometriosis: An Asssesment of the Biological and Epidemiological Evidence. *Crit Rev Toxicol.*,**1995;**25(6): 463 -531.

104- **Beard J, Marshall S, Jong K, Newton R,Triplett-Mcbride, Humphries B, Bronks R.** 1,1,1-Trichloro -2,2-bis(p-Chlorophenyl)-Ethane (DDT) and Reduced Bone Mineral Density. *Arch Environ Health.,* **2000;**55(3): 177 -180.

105- Erişim: http://www.pops.int. Erişim tarihi: 10.05.2009.

ÖZGEÇMİŞ

Nebile Dağlıoğlu 1972 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve Lise öğrenimini Ankara'da tamamladıktan sonra, 1993 yılında Gazi Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun oldu. 1996 yılında Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünden Yüksek Lisans eğitimini tamamlayarak Yüksek Mühendis ünvanını aldı. 1997-1999 yılları arasında Akdeniz Gübre San.A.Ş.'de Kalite Kontrol Laboratuarında mühendis olarak çalıştı.

2000 yılında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda uzman olarak çalışmaya başladı. 2001 yılında ise Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Tıp Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına başladı. 2004 yılında ''Akut Organofosfatlı Pestisit Entoksikasyonlarının Sıçanlarda Deneysel Olarak Gösterilmesi'' başlıklı teziyle Yüksek Lisans eğitimini tamamladı.

Eylül 2004'de Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Tıp Anabilim Dalı'nda Adli Tıp Doktora sınavına girerek Adli Tıp Doktora eğitimine başladı. 2007-2009 tarihleri arasında ''İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Organoklorlu Pestisitlerin Kalıntı Düzeylerinin Tesbiti'' başlıklı doktora tezini hazırladı.

Halen Ç.Ü. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda görev yapmaktadır.

Evli ve iki çocuk annesidir.