



**TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA ORGANİK
FOSFORLU VE PİRETROİD GRUBU PESTİSİTLERE MARUZİYETİN
BELİRLENMESİ**

Ersin GÖL

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ersin GÖL

29/06/2021

**TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA ORGANİK FOSFORLU VE
PİRETROİD GRUBU PESTİSİTLERE MARUZİYETİN BELİRLENMESİ**
(Doktora Tezi)

Ersin GÖL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2021

ÖZET

Pestisitler modern tarımın vazgeçilmez unsurlarından olup, yanlış ve bilinçsiz kullanımları toplumlarda akut toksik etkilerin yanı sıra, kanser, endokrin bozucu, astım, alerji, nörotoksisite gibi kronik toksisite problemlerin oluşmasına neden olabilen önemli kimyasal gruplardır. Günümüz bilim verileri özellikle çocukluk çağına kalınan pestisit maruziyetinin, ileride meydana gelebilecek sağlık problemlerinin oluşmasında önemli rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler. Dolayısıyla toplum sağlığı açısından sağlık problemlerinin oluşmasında pestisitlerin rolünün açığa çıkartılması adına çocuklardaki pestisit düzeylerini tespit etmek, oluşabilecek sağlık risklerinin önceden aydınlatılmasında büyük bir öneme sahiptir. Bu çalışma bu amaç doğrultusunda, Ankara (n=132) ve Mersin (n=54) illerinde yaşayan 3-6 yaş çocuklarda (yaş ortalaması: 4,80±1,10), yurdumuzda geniş kullanıma sahip olan organik fosforlu insektisit ve piretroid grubu insektisitlere olan maruziyet düzeylerinin ortaya konulmasına yönelik gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, spot idrar örnekleri temin edildikten sonra (n: 186; erkekler n: 107, kızlar n: 79), pestisit maruziyetinin göstergesi olarak Organik fosforlu pestisitlerin spesifik olmayan metabolitleri olan; Dietil fosfat (DEP), Dimetil fosfat (DMP), Dietil tiyofosfat (DETP), Dimetil tiyofosfat (DMTP) ile klorpirifosun metaboliti olan 3,5,6-Trikloro-2-piridinol (TCP) ve Piretroid grubu pestisitlerin metabolitleri olan 3-Fenoksibenzoik asit (3-PBA), 4-Floro-3-Fenoksibenzoik asit (4-F-PBA), cis&trans-(2,2-Diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit (cis&trans-DCCA) metabolitlerinin idrardaki düzeyleri Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ve Sıvı kromatografisi-QTOF (LC-QTOF) cihazları ile tayin edilmiştir. Çalışmada; alınan idrar örneklerinde araştırılan metabolitlerden, klorpirifosun metaboliti olan TCP (0,079 µg/g kreatinin) ve Piretroid grubu pestisitlerin metabolitleri olan 3-PBA (0,2901 µg/g kreatinin) saptanmış ve bu metabolitlerin konsantrasyonları belirlenmiştir. Ankara ve Mersin’de yaşayan okul öncesi çağı çocuklarından alınan idrar örneklerinin; %35’inde TCP, %40’ında ise 3-PBA saptanmış olup, maruziyet değerleri TCP için 0,00-5,5542 µg/g kreatinin, 3-PBA için 0,00-7,0904 µg/g kreatinin aralığındadır. Ankara’da yaşayan çocuklardan elde edilen (TCP: 0,087 µg/g kreatinin, 3-PBA: 0,21768 µg/g kreatinin) pestisit düzeyleri ile Mersin ilinde yaşayanlardan elde edilen (TCP: 0,05942 µg/g kreatinin, 3-PBA: 0,18813 µg/g kreatinin) pestisit düzeyleri karşılaştırıldığında, TCP açısından Ankara ve Mersin illeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). TCP ve 3-PBA konsantrasyonları genel olarak erkek çocuklar (TCP: 0,04451 µg/g kreatinin, 3-PBA: 0,10406 µg/g kreatinin) ve kız çocuklar (TCP: 0,1257 µg/g kreatinin, 3-PBA: 0,35136 µg/g kreatinin) arasında da karşılaştırılmış ancak herhangi bir istatistiksel farklılık saptanamamıştır (p>0,05). Ayrıca tespit edilen pestisit metabolitlerine yönelik risk analizleri de çalışmada gerçekleştirilerek tahmini günlük alım (EDI) ve tehlike oranı (HQ) hesaplanmıştır. TCP metabolitinin pestisiti olan Klorpirifos’un EDI değeri 0,00685 µg.kg.bw⁻¹.gün⁻¹, 3-PBA metabolitini temsilen en çok kullanılan piretroid grubu insektisit olan Sihalotrin’in EDI değeri ise 0,02328 µg.kg. bw⁻¹.gün⁻¹ olarak bulunmuştur. Klorpirifos ve Sihalotrin için hesaplanan HQ değerlerinin ise sırasıyla 0,00068 ile 0,00931 olduğu hesap edilmiştir. Saptanan bu değerler, bu iki pestisite maruz kalan çocuklar için düşük sağlık riskinin olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Bilim Kodu : 1021

Anahtar : Pestisit, Klorpirifos, Organik Fosforlu, Sentetik Piretroid, Çocuklar,
Kelimeler Türkiye, İdrar, UPLC-MS/MS, LC-QTOF

Sayfa Adedi : 293

Danışman : Prof. Dr. İsmet ÇOK

DETERMINATION OF EXPOSURE TO ORGANIC PHOSPHORUS AND PYRETHROID
GROUP PESTICIDES IN PRESCHOOL CHILDREN IN TURKEY
(Ph. D. Thesis)

Ersin GÖL

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
June 2021

SUMMARY

Pesticides are indispensable elements of modern agriculture, and their misuse and unconscious use are important chemical groups that can cause chronic toxicity problems such as cancer, endocrine disruption, asthma, allergy, neurotoxicity, as well as acute toxic effects in societies. Today's scientific data suggest that pesticide exposure, especially in childhood, may play an important role in the development of future health problems. Therefore, determining the pesticide levels in children in order to reveal the role of pesticides in the formation of health problems in terms of public health is of great importance in enlightening the health risks that may occur. In line with this purpose, this study was carried out to reveal the exposure levels of 3-6 years old preschool-children (mean age: $4,80 \pm 1,10$) living in Ankara (n=132) and Mersin (n=54) provinces to organic phosphorus insecticides and pyrethroid insecticides, which are widely used in our country. For this purpose, after obtaining spot urine samples (n: 186; boys n: 107, girls n: 79), as an indicator of pesticide exposure; Diethyl phosphate (DEP), Dimethyl phosphate (DMP), Diethyl thiophosphate (DETP), Dimethyl thiophosphate (DMTP) which are non-specific metabolites of organic phosphorus pesticides, 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol (TCP) which is a metabolite of chlorpyrifos and metabolites of pyrethroid group pesticides; 3-Phenoxybenzoic acid (3-PBA), 4-Fluoro-3-Phenoxybenzoic acid (4-F-PBA), cis & trans- (2,2-Dichlorovinyl) -2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (cis & trans-DCCA) levels were determined in urine by Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) and Liquid chromatography-QTOF (LC-QTOF) devices. In the study; TCP ($0,079 \mu\text{g/g creatinine}$), a metabolite of chlorpyrifos, and 3-PBA ($0,2901 \mu\text{g/g creatinine}$), a metabolite of pesticides in the pyrethroid group, were determined from the investigated metabolites in urine samples and the concentrations of these metabolites were determined. Urine samples taken from preschool-children living in Ankara and Mersin; 35% of TCP and 40% of 3-PBA were detected, and exposure values were in the range of $0,00-5,5542 \mu\text{g/g creatinine}$ for TCP and $0,00-7,0904 \mu\text{g/g creatinine}$ for 3-PBA. Pesticide levels obtained from children living in Ankara (TCP: $0,087 \mu\text{g/g creatinine}$, 3-PBA: $0,21768 \mu\text{g/g creatinine}$) and those living in Mersin province (TCP: $0,05942 \mu\text{g/g creatinine}$, 3-PBA: $0,18813 \mu\text{g/g creatinine}$) when pesticide levels were compared, a statistically significant difference was found between Ankara and Mersin provinces in terms of TCP ($p < 0,05$). TCP and 3-PBA concentrations are generally boys (TCP: $0,04451 \mu\text{g/g creatinine}$, 3-PBA: $0,10406 \mu\text{g/g creatinine}$) and girls (TCP: $0,1257 \mu\text{g/g creatinine}$, 3-PBA: $0,35136 \mu\text{g/g creatinine}$), but no statistical difference was found ($p > 0,05$). In addition, risk analyzes for the detected pesticide metabolites were performed in the study, and the estimated daily intake (EDI) and hazard quotient (HQ) were calculated. The EDI value of chlorpyrifos, the pesticide of the TCP metabolite, is $0,00685 \mu\text{g.kg.bw}^{-1}.\text{day}^{-1}$, and the EDI value of Cyhalothrin, the most used pyrethroid group insecticide representing 3-PBA metabolite, is $0,02328 \mu\text{g.kg.bw}^{-1}.\text{day}^{-1}$. HQ values calculated for Chlorpyrifos and Cyhalothrin were calculated to be 0,00931 and 0,00068, respectively. These values indicate that there is a low health risk for children exposed to these two pesticides.

ScienceCode : 1021
KeyWords : Pesticide, Chlorpyrifos, Organic Phosphorous, Synthetic Pretroid, Children, Turkey, Urine, UPLC-MS/MS, LC-QTOF
PageNumber : 293
Supervisor : Prof.Dr.İsmet ÇOK

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her konuda yol gösteren, samimiyetini ve güler yüzünü benden hiçbir zaman esirgemeyen ve doktora öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum çok kıymetli hocam Prof. Dr. İsmet ÇOK'a,

Bilgisi ve güler yüzüyle her zaman bana destek olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bensu KARAHALİL'e,

Çalışmamızın Mersin'de yaşayan çocuklardan numune teminini gerçekleştiren Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Dilek BATTAL ve sevgili arkadaşım Dr. Kim. Ayça AKTAŞ'a,

Hocalığından önce samimiyeti ile doktora eğitimimin en başında bu yana bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Gonca ÇAKMAK'a,

Her daim bir çalışanı olmaktan gurur duyduğum, öncelikli olarak saygıdeğer başkanı Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK olmak üzere Adli Tıp Kurumumdaki tüm çalışma arkadaşlarıma, mesleki destekleriyle her zaman yanımda olan, Uzman Yüksek Kimyager Sinan EYVAZ, Uzman Kim. Dr. Hülya SAYIN ve Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımda bu günlere gelmemi sağlayan, annem Eyhan GÖL'e,

Hayatımda olduğu gibi, doktora tezimin her aşamasında da bana her zaman destek olan biricik ailem; sevgili eşim Kimya Mühendisi Duygu GÖL ve oğullarım Demir ve Ayaz GÖL'e,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xx
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Pestisit Tanımı ve Tarihçesi	5
2.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması.....	7
2.2.1. Etkiledikleri canlı türlerine ve kullanım alanlarına göre sınıflandırma.....	7
2.2.2. Kimyasal yapılarına göre pestisitlerin sınıflandırması.....	9
2.2.3. Bileşimindeki etkili madde grubuna göre pestisitlerin sınıflandırması.....	11
2.2.4. Etki şekillerine göre pestisitlerin sınıflandırılması.....	12
2.3. Dünya ve Türkiye’de Pestisit Kullanımı.....	13
2.4. Toksikolojik Bilgiler.....	18
2.4.1. Pestisitlerin insan ve çevre sağlığına etkileri	18
2.4.2. Organofosfat grubu pestisitler.....	37
2.4.3. Piretroid grubu pestisitler.....	66

	Sayfa
2.5. Çocuk-Pestisit İlişkisi.....	105
2.5.1 Ülkemizde pestisit kalıntısı ile ilgili yapılmış çalışmalar.....	105
2.5.2. Yurdumuzda ve Dünya’da çocuklarda pestisit maruziyetlerinin belirlendiği çalışmalar.....	110
2.6. Pestisitlere Yönelik Türkiye ve Diğer Ülkelerdeki Yasal Düzenlemeler.....	120
2.7. Kromatografi	126
2.7.1. Sıvı kromatografisinin tarihsel gelişimi.....	127
2.7.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemleri	127
2.7.3. Kütle spektroskopisi	129
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	135
3.1. Gereç.....	135
3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama.....	135
3.1.2. Laboratuvarında kullanılan araç ve gereçler.....	136
3.1.3. Laboratuvarında kullanılan kimyasal maddeler.....	136
3.2. Yöntem.....	137
3.2.1. Pestisit metabolitlerinin analizi için kalibrasyon standardı hazırlama.....	139
3.2.2. Pestisit metabolitlerinin analizi için biyolojik örnek hazırlama.....	139
3.2.3. Pestisit metabolitlerinin analizi için LC/MS-MS ve LC/QTOF çalışma koşulları.....	140
3.2.4. Kreatinin analizi için kalibrasyon standardı hazırlama.....	140
3.2.5. Kreatinin analizi için biyolojik örnek hazırlama.....	141
3.2.6. Kreatinin analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları.....	141
3.2.7. Yöntem validasyonu.....	141
3.2.8. İstatistiksel analiz.....	142

	Sayfa
3.2.9. Risk analizi.....	142
4. BULGULAR.....	145
4.1. Yöntem Kalibrasyonu.....	145
4.1.1. LC-MS/MS cihazında yöntem kalibrasyonu	145
4.1.2. LC-QTOF cihazında yöntem kalibrasyonu.....	158
4.1.3. LC-MS/MS cihazında kreatinin yöntem kalibrasyonu.....	174
4.1.4. Teşhis ve miktar tayini alt sınırı (LOD, LOQ).....	175
4.1.5. Geri kazanım.....	176
4.1.6. Günler arası kesinlik ve doğrusallık.....	177
4.2. İdrar Numunelerinde Pestisit Kalıntı Bulguları.....	177
4.3. İlişkili Parametrelerin Tespit Edilen Pestisit Kalıntıları ile Karşılaştırılması...	184
4.3.1. Cinsiyet parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması.....	184
4.3.2. Yaş parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması.....	188
4.3.3. Yaşadıkları il (Ankara ile Mersin) parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması.....	191
4.3.4. VKİ, Z skorları ile 3-PBA ve TCP değerleri ilişkisinin araştırılması....	194
4.3.5. Anket soruları ile elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması	194
4.4. Risk analizi.....	204
5. TARTIŞMA.....	205
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	205
KAYNAKLAR.....	227

Sayfa

EKLER.....	279
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	280
EK-2. Anket Formu.....	282
EK-3. Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi	286
ÖZGEÇMİŞ.....	293



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Pestisitlerin hedefe göre sınıflandırılması	10
Çizelge 2.2. Türkiye’de gruplara ayrılmış olarak 2013 yılı pestisit kullanım miktarları.....	14
Çizelge 2.3. 2013 yılında Türkiye’de bayilere en çok satılan pestisit etken maddeleri.....	16
Çizelge 2.4. 2011-2015 yılları arasında en fazla bildirim alan on ülke ve aldıkları bildirim sayıları.....	17
Çizelge 2.5. Bazı pestisitlerin; toprak yarılanma ömrü, toprak emilim katsayısı (KOC) ve sudan çözünürlüğü.....	20
Çizelge 2.6. Pestisitlerin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri.....	26
Çizelge 2.7. Organofosfatlı bileşiklerin değişik organlarda oluşturdukları başlıca belirtiler.....	43
Çizelge 2.8. Organofosfat zehirlenmesinde tedavi.....	49
Çizelge 2.9. Dialkil fosfat metabolitlerinin organofosfat ana bileşikleri.....	53
Çizelge 2.10. Türkiye’de 2001-2013 yılları arası klorpirifos kullanım miktarları.....	55
Çizelge 2.11 Gökkuşuğu alabalığında (Oncorhynchus mykiss), Tip I ve II piretroidler ve DDT için biyokonsantrasyon faktörleri (BCF).....	67
Çizelge 2.12. Piretroidlerin fiziksel özellikleri.....	73
Çizelge 2.13. Su, ışık ve toprakta piretroidlerin yarı ömürleri.....	73
Çizelge 2.14. Piretroidlerin akut oral ve dermal toksisitesi.....	94
Çizelge 2.15. Çocukların pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar.....	114
Çizelge 2.16. Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri.....	121
Çizelge 3.1. İdrar numunesi alınan deneklerin özellikleri.....	135
Çizelge 3.2: Analizi yapılan metabolitler ve bunlar için kullanılan iç standartlar.....	138
Çizelge 3.3. Pestisit metabolitlerinin analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları.....	140
Çizelge 3.4. Pestisit metabolitlerinin analizi için LC/QTOF çalışma koşulları.....	140

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 3.5. Kreatinin analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları.....	141
Çizelge 4.1. LC-MS/MS cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma parametreleri....	146
Çizelge 4.2. LC-QTOF cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma ve doğrulama parametreleri.....	159
Çizelge 4.3. LC-MS/MS cihazında analizi yapılan kreatinin ve diazepam-d ₅ çalışma parametreleri.....	174
Çizelge 4.4. Analizi yapılan maddelerin LC-MS/MS cihazında teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı (LOQ) sonuçları.....	176
Çizelge 4.5. Analizi yapılan maddelerin LC-QTOF cihazında teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı (LOQ) sonuçları.....	176
Çizelge 4.6. Analizi yapılan maddeler için validasyon parametreleri.....	177
Çizelge 4.7. Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri,kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu.....	178
Çizelge 4.8. Ankara ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri(ng/g kreatinin).....	185
Çizelge 4.9. Ankara ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması.....	185
Çizelge 4.10. Mersin ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri(ng/g kreatinin).....	186
Çizelge 4.11. Mersin ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması.....	186
Çizelge 4.12. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kız ve erkek çocuklarda elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin).....	187
Çizelge 4.13. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kızlar ve erkeklerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması.....	187
Çizelge 4.14. Ankara ili yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri.....	188
Çizelge 4.15. Ankara ili yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi.....	189
Çizelge 4.16. Mersin ili yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri.....	189

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.17. Mersin ili yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi.....	189
Çizelge 4.18. Tüm çocukların (Ankara ve Mersin) yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri.....	190
Çizelge 4.19. Tüm çocukların (Ankara ve Mersin) yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi.....	190
Çizelge 4.20. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan çocuklarda elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri	191
Çizelge 4.21. 5 Yaş üstünde ve 5 yaş altında bulunan çocukların 3-PBA ve TCP açısından değerlendirilmesi.....	191
Çizelge 4.22. Z skorlarına göre obezite değerlendirmesi.....	192
Çizelge 4.23. Erkek çocukları için obezite değerlendirmesi	192
Çizelge 4.24. Erkek çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi.....	193
Çizelge 4.25. Kız çocukları için obezite değerlendirmesi	193
Çizelge 4.26. Kız çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi.....	193
Çizelge 4.27. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının 3-PBA değerlerine göre karşılaştırılması.....	194
Çizelge 4.28. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının TCP değerlerine göre karşılaştırılması.....	194
Çizelge 4.29. Çalışma grubundaki çocukların içme suyu kaynağının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	195
Çizelge 4.30. Çalışma grubundaki çocukların Ankara ve Mersin İllerinde içme suyu kaynağının 3-PBA ve TCP değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	195
Çizelge 4.31. Çalışma grubundaki çocukların restoranda yemek yeme alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	196
Çizelge 4.32. Restoranda yemek yeme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi.....	196
Çizelge 4.33. Çalışma grubundaki çocukların haftalık sebze tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	196

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.34. Haftalık sebze tüketim alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi.....	197
Çizelge 4.35. Çalışma grubundaki çocukların günlük meyve yeme alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	197
Çizelge 4.36. Günlük meyve yeme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi.....	197
Çizelge 4.37. Çalışma grubundaki çocukların haftalık tahıl tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	198
Çizelge 4.38. Haftalık tahıl tüketim alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi.....	198
Çizelge 4.39. Çalışma grubundaki çocukların mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketiminin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi	199
Çizelge 4.40. Çalışma grubundaki çocukların organik ürün tüketiminin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi	200
Çizelge 4.41. Çalışma grubundaki çocukların ev içerisinde tarımsal ilaç kullanımının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	200
Çizelge 4.42. Çalışma grubundaki çocukların tarım ile uğraşılan ortamda yaşamasının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi	201
Çizelge 4.43. Çalışma grubundaki çocukların bahçede tarım ilacı kullanımı olup olmasının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi	202
Çizelge 4.44. Çalışma grubundaki çocukların sebze ve meyveleri yıkama alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	202
Çizelge 4.45. Sebze ve meyveleri yıkama alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi.....	202
Çizelge 4.46. Çalışma grubundaki çocukların zeminde geçirdikleri sürenin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	203
Çizelge 4.47. Zeminde geçirdikleri sürenin istatistiksel değerlendirilmesi.....	203
Çizelge 4.48. Çalışma grubundaki çocukların günlük süt tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi.....	204
Çizelge 4.49. Günlük süt tüketim alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi.....	204
Çizelge 4.50. Klorprifos ve Sihalotrin maddeleri açısından risk değerlendirilmesi.....	204
Çizelge 5.1. Çeşitli toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar 3-PBA ve TCP düzeyleri.....	215

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Dünya genelinde pestisit kullanımı	13
Şekil 2.2. Dünya’da kıtalara göre tarım ilacı kullanımının satış tutarları	14
Şekil 2.3. Ülkemizde yıllara göre toplam tarım ilacı kullanım miktarları.....	15
Şekil 2.4. Türkiye’de bölgelere göre tarım ilacı kullanımı	16
Şekil 2.5. 2011-2015 yılları arasında bildirimlerin ürün gruplarına ve tehlike kategorisine göre dağılımı.....	18
Şekil 2.6. Avrupa Birliği'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın tarım arazisi kuşlarının sayı endeksleri	25
Şekil 2.7. Organofosfatların genel yapısı.....	38
Şekil 2.8. (a) S atomu bağlı bir metil-paration; (b) O atomu bağlı bir metil paraokson	38
Şekil 2.9. Direkt etkili organik fosforlu insektisite örnek olarak diklorvosun (a) ve indirekt etkili organik fosforlu insektisite örnek olarak parationun (b) AKolinesteraz inhibisyon mekanizması	39
Şekil 2.10. Organofosfatlı bileşiklerin AKolinesterazın aktif bölgesine bağlanması.....	42
Şekil 2.11. OF pestisitlerinin dimetil ve dietil fosfat metabolitleri ve dahili standart dibutil fosfat	52
Şekil 2.12. Klorpirifos ve Diklorvosun metabolitleri	53
Şekil 2.13. Klorpirifos etken maddesinin molekül yapısı	54
Şekil 2.14. Klorpirifosun metabolizma basamakları	57
Şekil 2.15. Toplu olarak piretrin olarak bilinen piretrum ekstraktlarının altı bileşeninin kimyasal yapısı	69

Şekil**Sayfa**

Şekil 2.16. Tip I (resmetrin ve permetrin), tip II (fenvalerate ve sipmetrin) ve psödopiretroidlerin kimyasal yapısı	71
Şekil 2.17. Memelilerde permetrinin metabolizması	81
Şekil 2.18. HPLC cihaz şeması	128
Şekil 2.19. Kütle spektrometrelerinin genel şeması	130
Şekil 2.20. Elektrosprey iyonlaştırıcı (ESI) başlığı	131
Şekil 2.21. Q-TOF/MS cihazların genel şematik gösterimi	132
Şekil 4.1. LC-MS/MS cihazında tespit edilen 3-PBA için kromatogram örneği	147
Şekil 4.2. LC-MS/MS cihazında 3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi	147
Şekil 4.3. LC-MS/MS cihazında 3-PBA'ya ait iyon geçişleri	148
Şekil 4.4. LC-MS/MS cihazında tespit edilen 4F-3-PBA için kromatogram örneği	148
Şekil 4.5. LC-MS/MS cihazında 4F-3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi	149
Şekil 4.6. LC-MS/MS cihazında 4F-3-PBA'ya ait iyon geçişleri	149
Şekil 4.7. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DCCA için kromatogram örneği	150
Şekil 4.8. LC-MS/MS cihazında DCCA'ya ait iyon geçişleri	150
Şekil 4.9. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DEP için kromatogram örneği	151
Şekil 4.10. LC-MS/MS cihazında DEP'ye ait iyon geçişleri	151
Şekil 4.11. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DMP için kromatogram örneği	152
Şekil 4.12. LC-MS/MS cihazında DMP'ye ait iyon geçişleri	152
Şekil 4.23. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DETP için kromatogram örneği	153
Şekil 4.14. LC-MS/MS cihazında DETP'ye ait kalibrasyon eğrisi	153

Şekil	Sayfa
Şekil 4.15. LC-MS/MS cihazında DETP'ye ait iyon geçişleri	154
Şekil 4.36. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DMTP için kromatogram örneği	154
Şekil 4.17. LC-MS/MS cihazında DMTP'ye ait kalibrasyon eğrisi	155
Şekil 4.18. LC-MS/MS cihazında DMTP'ya ait iyon geçişleri	155
Şekil 4.19. LC-MS/MS cihazında tespit edilen TCP için kromatogram örneği	156
Şekil 4.20. LC-MS/MS cihazında TCP'ye ait kalibrasyon eğrisi	156
Şekil 4.21. LC-MS/MS cihazında TCP'ye ait iyon geçişleri	157
Şekil 4.22. LC-MS/MS cihazında $^{13}\text{C}_6\text{-3-PBA}$ 'ya ait iyon geçişleri	157
Şekil 4.23. LC-MS/MS cihazında DBP'ye ait iyon geçişleri	158
Şekil 4.24. LC-QTOF cihazında 3-PBA için bir kromatogram örneği	160
Şekil 4.25. LC-QTOF cihazında 3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi	160
Şekil 4.26. LC-QTOF cihazında 3-PBA'nın kütle spektrumu	161
Şekil 4.27. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA için kromatogram örneği	161
Şekil 4.28. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi	162
Şekil 4.29. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA'nın kütle spektrumu	162
Şekil 4.30. LC-QTOF cihazında DCCA için bir kromatogram örneği	163
Şekil 4.31. LC-QTOF cihazında DCCA'ya ait kalibrasyon eğrisi	163
Şekil 4.32. LC-QTOF cihazında DCCA'nın kütle spektrumu	164
Şekil 4.33. LC-QTOF cihazında DEP için bir kromatogram örneği	164
Şekil 4.34. LC-QTOF cihazında DEP'e ait kalibrasyon eğrisi	165

Şekil	Sayfa
Şekil 4.35. LC-QTOF cihazında DEP'nin kütle spektrumu	165
Şekil 4.36. LC-QTOF cihazında DMP için bir kromatogram örneği	166
Şekil 4.37. LC-QTOF cihazında DMP'ye ait kalibrasyon eğrisi	166
Şekil 4.38. LC-QTOF cihazında DMP'nin kütle spektrumu	167
Şekil 4.39. LC-QTOF cihazında DETP için bir kromatogram örneği	167
Şekil 4.40. LC-QTOF cihazında DETP'ye ait kalibrasyon eğrisi	168
Şekil 4.41. LC-QTOF cihazında DETP'nin kütle spektrumu	168
Şekil 4.42. LC-QTOF cihazında DMTP için bir kromatogram örneği	169
Şekil 4.43. LC-QTOF cihazında DMTP'ye ait kalibrasyon eğrisi	169
Şekil 4.44. LC-QTOF cihazında DMTP'nin kütle spektrumu	170
Şekil 4.45. LC-QTOF cihazında TCP için bir kromatogram örneği	170
Şekil 4.46. LC-QTOF cihazında TCP'ye ait kalibrasyon eğrisi	171
Şekil 4.47. LC-QTOF cihazında TCP'nin kütle spektrumu	171
Şekil 4.48. LC-QTOF cihazında $^{13}\text{C}_6\text{-3-PBA}$ (İS) için bir kromatogram örneği	172
Şekil 4.49. LC-QTOF cihazında $^{13}\text{C}_6\text{-3-PBA}$ 'nın (İS) kütle spektrumu	172
Şekil 4.50. LC-QTOF cihazında DBP (İS) için kromatogram örneği	173
Şekil 4.51. LC-QTOF cihazında DBP'nin (İS) kütle spektrumu	173
Şekil 4.52. LC-MS/MS cihazında Kreatinin için kromatogram örneği	174
Şekil 4.53. LC-MS/MS cihazında Kreatinin'in kalibrasyon eğrisi	175
Şekil 4.54. LC-MS/MS cihazında Kreatinin'e ait iyon geçişleri	175

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.55. 3-PBA ve TCP ortalama değ�erlerinin Ankara ve Mersin illerinde yaşıayan kız ve erkek çocuklarındaki düzeylerinin ayrı ayrı ve toplam olarak grafiksel gösterimi	188



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
$\mu\text{g}/\text{dm}^2$	Mikrogram/desimetre kare
$\mu\text{g}/\text{kg}$	Mikrogram/kg
$\mu\text{g}/\text{L}$	Mikrogram/litre
μl	Mikrolitre
g.mol	Gram mol
g/cm^3	Gram/santimetre küp
$\log k_{ow}$	Yağ/su dağılma katsayısının logaritması
mg/L	Miligram/litre
mM	Milimolar
mmHg	Milimetre civa
m/z	Kütle/yük oranlarına
n.d.	Non–detectable (belirlenemeyen)
n/a	Not applicable
F	Flor
ng/g	Nanogram/gram
ng/ml	Nanogram/mililitre
$^{\circ}\text{C}$	Derece Santigrat
ppm	Parts per million
ppb	Parts per billion
v	Volt

Kısaltmalar	Açıklamalar
AB	Avrupa Birliği
AcHE	Asetilkolinesteraz
ADI	Kabul edilebilir günlük alımı
AED	Atomik emisyon dedektörü
AFFSA	Fransa Gıda Güvenliği Dairesi
AKolinesteraz	Asetilkolinesteraz
ALARA	As low as reasonably achievable
AR	Androjen reseptörü
ATSDR	Zehirli Maddeler ve Hastalık Sicili Dairesi
BCF	Biyokonsantrasyon faktörü
BGOF	Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu
BKÜ	Bitki koruma ürünü
BM	Bromukanozol
BMI	Body mass index
CAG	Cumulative assessment group
CAS	Chemical Abstract Service
CD	Compact Disc
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CERHR	Center for the evaluation of risks to human reproduction
CHMS	Canadian health measures survey
Cis- ve trans-DCCA	c&t-(2,2-diklorovinil)3,3-dimetilsiklopropan-lkarboksilikasit
CYP	Sitokrom P450 (Cytochrome P450)
DAP	Dialkil fosfat
DBCP	1,2-dibromo-3-kloropropan
DBP	Dibutil fosfat

Kısaltmalar	Açıklamalar
DDE	Diklorodifenil dikloroetilen
DDT	Diklorodifenil tetrakloroetilen
DEP	Dietil fosfat
DETP	Dietil tiyofosfat
DMP	Dimetil fosfat
DMTP	Dimetil tiyofosfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
EB	Endokrin bozucu
EC	European Commision
ECD	Elektron yakalama dedektörü
EDB	Etilen dibromür
EDI	En düşük tahmini günlük alım
EDSP	Endokrin bozucu tarama programı
EED	Etinil estradiol
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EPA	Amerika Çevre Koruma Dairesi
ESI	Electron sprey ionization
EU	Avrupa Birliği
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FDA	Food and Drug Administration
FID	Alev iyonizasyon dedektörü
GABA	y-aminobutirik asit
GC/MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
GM	Geometrik ortalama

Kısaltmalar	Açıklamalar
HBCD	Hekzabromosiklododekan
HC	Tehlikeli konsantrasyon
HCB	Hekzakloro benzen
HI	Tehlike indeksi
HPLC	High performance liquid chromatography
HQ	Tehlike katsayısı
IARC	International Agency for Research on Cancer
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
İS	İç (internal) standart
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi
JMPR	Pestisit kalıntıları üzerine ortak toplantı
KOC	Toprak emilim katsayısı
KOK	Kalıcı organik kirleticiler
K_{ow}	Oktanöl-su bölme katsayısı
LC/MS-MS	Sıvı kromatografisi/kütle spektrometresi
LC/QTOF	Liquid chromatography-Quadrupole time-of-flight
LC₅₀	Sucul hayvanların %50'sini öldüren konsantrasyon
LD₅₀	Deney hayvanlarının %50'sini öldüren doz
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
LOD	Tespit edilebilen miktar limiti (limit of detection)
LOQ	Miktarlandırılabilen derişim limiti (limit of quantitation)
MoA	Mode of action
MOE_i	Bireysel maruziyet marjı
MOET	Toplam maruz kalma marjı
MRL	Maksimum kalıntı sınırı
MRM	Multiple reaction monitoring

Kısaltmalar	Açıklamalar
MS	Kütle spektrometre
MSD	Kütle spektrometre dedektörü
MSS	Merkezi sinir sistemi
NHANES	National health and nutrition examination survey
NIH	National Institute of Health
NOAEL	No observed adverse effect level
NOEL	Gözlenmeyen etki seviyesi
NOAEC	Advers etki gözlenmeyen konsantrasyon
NPD	Nitrojen fosfor dedektörü
NTP	National toxicology program
OF	Organik fosforlu pestisit
PBO	Piperonil butoksit
PCB	Poliklorlu bifeniller
PID	Fotoiyonizasyon dedektörü
PON1	Paraoksonaz 1
RASFF	Rapid Alert System for Food and Feed
Rec	Recovery (Geri kazanım)
RfD	Referans doz
RSS	Rölatif standart sapma
SPE	Katı-faz ekstraksiyonu
TCD	Termal iletkenlik dedektörü
TCDD	Tetraklorodibenzodiyoksin
TCP	3,5,6-Trikloro-2-piridinol
TDI	Tolerable daily intake
TGK	Türk gıda kodeksi
THR	Tiroid hormon reseptörleri

Kısaltmalar**Açıklamalar**

TOF	Uçuş zamanlı kütle spektrometrisi
TSH	Thyroid stimulating hormone/ tiroit uyarıcı hormon
UDP	Üridin difosfat
UDS	DNA sentezi
UGT	UDP glukuronil transferaz
UPLC	Ultra performans sıvı kromatografi
USDA	Amerika Tarım Ajası
USEPA	United States Environmental Protection Agency
USNTP	United States National Toxicology Program
UZEM	Ulusal Zehirlenme Danışma Merkezi
VKİ	Vücut kitle indeksi
ULV	Ultra düşük hacim
WHO	World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü
3-PBA	3-fenoksibenzoik asit
3-PBA-13C6	3- Fenoksibenzoik asit (fenoksi-13C6)
4F-3-PBA	4-floro-3-fenoksibenzoik asit

1. GİRİŞ

Günümüzde dünyanın neresinde doğarsa doğsun, ister Antartika’da, ister Sahra Çölü’nde, ister Yeni Zellanda’nın dağlarında, dünyaya gelen çocuklar vücutlarında bir kimyasal ile beraber doğmaktadırlar: diklorodifeniltrikloroetan (DDT). Belirtilen alanların tarım yapılamaya uygun alanlar olmadığı, dolayısıyla bu pestisit asla bu alanlarda kullanımının söz konusu olmamasının yanı sıra, bu tarım ilacının 1970’lerin sonlarından itibaren Dünyada geniş ölçüde kullanımı sonlandırılmış bir tarım ilacı olduğunun da altının çizilmesinde yarar vardır. Yeni doğanlardaki kendileri istemeden, anne karnında annelerinin yaşam tarzına bağlı olarak maruz kaldıkları çok sayıdaki kimyasallarla dünyaya “merhaba” demelerine bir örnektir DDT. Kullanımı neredeyse 40 yıl önce yasaklanmış olan bu maddeyle halen beraber yaşamamız, çocuklarımızın gizli saklambaç arkadaşı olması kendi ellerimizle geleceğimizi nasıl değiştirebileceğimizin kötü örneklerinden biridir. Nitekim günümüzde yapılan çalışmalar yeni doğanlarda 250’den fazla antropojenik (insan elinden çıkan) kimyasal ile birlikte doğduklarını göstermektedir. Bu antropojenik bileşiklerin önemli bir kısmını geçmişte ve günümüzde kullanılan pestisitler oluşturmaktadır.

Günümüzün en önemli sorunlardan birisi de hızla artan dünya nüfusedir. FAO raporlarına göre her yıl insanlara yaklaşık 15-20 milyon ton gıda maddesi gerekmektedir. Bu şekilde büyük bir hızla artan dünya nüfusunun ana besin kaynağını teşkil eden bitkilerden de en yüksek verimin elde edilmesi amaçlanmakta ve bu konuda pestisitlerden yardım alınmaktadır [1]. Modern tarımın tamamlayıcı bileşenleri olan pestisitler, tarımda zararlılarla mücadele ve üretimin arttırılması gibi olumlu amaçlar çerçevesinde kullanılmaya başlanmış olup, özellikle zaman içinde gerek insan gerekse yaban hayat üzerinde yaratmış oldukları toksisiteye bağlı olarak bu bileşiklere olan ilginin giderek artmasına neden olmuşlardır.

Pestisitlere maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusu olsa da, bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. Davranışsal, gelişimsel ve fizyolojik farklılıkları nedeniyle çocuklar küçük yetişkinler olmayıp, kimyasal maddelere yetişkinlerden çok daha duyarlıdırlar. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) çocuklara yönelik en büyük kaygıları arasında, intrauterin ve çocukluk döneminde maruz kalınan

kimyasalların yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkaracağı sağlık problemleri gelmektedir. Bu duruma bağlı olarak, son yıllarda pestisitlerin birçok hastalık ve bozuklukların sıklığındaki dalgalanmalarda önemli bir faktör olabileceği yoğun olarak tartışılmaktadır [1-3]. Uzun yıllardır, pestisitlerin gelişmekte olan fetus ve çocukluktaki potansiyel sağlık etkileri hakkında kamuoyunda endişe duyulmaktadır. Çocukluk dönemi gibi kritik bir periyotta bu bileşiğe maruz kalınması ileri yaşlarda bu bileşiğe maruziyetten kaynaklanacak sağlık riskleri için zemin hazırlayacağından, bu bileşiğe çocukluk çağındaki maruziyetin boyutlarının belirlenmesi gerek birey sağlığı gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Pestisitler, dünya genelinde zararlı çeşitliliği, iklim koşulları, ülkenin gelişmişlik durumu, yaygın ürün gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişen yoğunlukta kullanılmaktadır. Dünyada tarım ilacı üretimi yaklaşık 3 milyon ton olup, yeryüzünün tarım uygulaması olmayan ücra bölgelerinde dahi bu kimyasal maddelerin varlığı söz konusudur [4,5]. İnsanlar pestisitlere gıda, içme suyu, hava, ev içi ve dışı temas, anne sütü, kordon kanı gibi farklı kaynak ve nedenlerle maruz kalırken, gıda tüketimi bu maruziyet kaynakları arasında birincil maruziyet yolu olarak ön plana çıkmaktadır [6-9].

Pestisitlerin insanlarda oluşturdukları toksik etkiler akut ve kronik etkiler olarak ortaya çıkmaktadır. Pestisitlerin, başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, kaza sonucu zehirlenmelerden kaynaklanan tüm ölümlerin yaklaşık % 4'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Diğer yandan uzun vadeli ve kronik etkiler konusunda, kanıtlar daha az dayanıklıdır: pestisit/tarım işçilerinde genel bir kanser artışı olmasa da, bazı durumlarda belirli maligniteler aşırıliklar göstermektedir [10]. Pestisitlere kronik maruziyetin, insanlarda kansere neden olduğuna dair her pestisit etken maddesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak halen piyasada olanlar arasında kullanımı oldukça sınırlı olan Etilen dibromid Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2A (insanlar için muhtemel kanserojen) olarak sınıflandırılmış; Amitrol ve Diklorvos ise 2B (insanlar için olası kanserojen) olarak sınıflandırılmıştır [11]. Mevcut veriler tamamen tutarlı olmasa da, diğer endişe alanları nörolojik etkiler, endokrin bozulma ve üreme sağlığıdır. Pestisit maruziyeti, merkezi sinir sistemi hastalıkları (parkinsonizm), nörodavranış değişiklikleri, periferik sinir sistemi hastalıkları ve intihar dâhil olmak üzere çeşitli nörolojik bozuklukların nedenleri arasında gösteren çalışmaların sayılarında artış görülmektedir. Fizyolojik, nörolojik gelişim aşamasındaki çocukların, pestisitlere olan maruziyetlerden

dolayı bu sistemlerinin etkilenmemesi olası görülmemektedir [12]. Nematisit olarak tarımda kullanılan 1,2-dibromo-3-kloropropan (DBCP) ve Etilen dibromüre (EDB) maruziyetlerin tarım çalışanlarına yaşatmış olduğu üreme problemleri trajedileri karşımızda dururken [13,14], günümüzde halen kullanımda olan pek çok pestisit giderek endokrin bozucu sınıfında yerini aldığını görmekteyiz. Ayrıca unutulmaması gereken önemli konulardan birinin de pestisitlere intrauterin maruziyetin yaratabileceği riskler olmalıdır. Çünkü bu bileşikler embriyotoksik veya fetotoksik özelliğe sahip olabilmektedir [15].

Fiziksel çevre, genetik ve biyolojiye ek olarak, sosyal, ekonomik ve kültürel faktörler sağlığımız üzerinde büyük rol oynar. Özellikle çevresel faktörler, çocukların sağlığını ve refahını belirlemede önemli bir rol oynar. Biriken bilimsel kanıtlar, dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını oluşturan çocukların dünya nüfusunun en savunmasızları arasında olduğunu ve çevresel faktörlerin çocukların sağlığını yetişkinlerin sağlığından oldukça farklı şekilde etkileyebileceğini göstermektedir. Çeşitli yollarla maruz kalınan pestisitler de hem çeşit hem de miktar olarak çocuklarımızın sağlığını etkileyen çevresel faktörlerin başında gelmektedir. Ülkemizde okul öncesi çocukların pestisitlere maruziyetini belirlemeye yönelik yapılan herhangi bir çalışma yoktur ve bu konuda bilimsel veri gücü çekişmektedir. Belirtilen bu durum göz önünde bulundurularak sunulan çalışma sonuçlarının toplumların yaşam kalitesinin artırılması ve sağlıklı yaşamalarına getireceği olumlu etkilerinin yanı sıra, WHO gibi sağlık otoritelerinin konuya yönelik değerlendirmelerinde kullanılma ve kaynak gösterilmesi kaçınılmazdır.

Sunulan çalışmanın yapılmasının amacı; hakkında yeterli bilimsel bilgi bulunmayan pestisit maruziyetinin yurdumuzdaki çocuklardaki düzeyi ve boyutları hakkında ilk bilgilerin sağlanmasına yönelik olarak, Ankara ve Mersin illerimizde yaşayan ve ilköğretim çağı öncesi yaşta olan (3-6) çocuklarda, Yurdumuzda geniş kullanıma sahip olan Organik Fosfatlı ve Piretroid grubu pestisitlere olan olası maruziyet düzeylerinin belirlenmesidir.

Bu ana amacın yanı sıra; toplumumuzda görülme sıklığı giderek artan sağlık sorunlarında, pestisitlerin rolünün olup olmadığına dair bilimsel zeminlerin hazırlanmasına ve bu hastalıkların sıklığının azaltılmasına katkıda bulunulması da hedef alınan amaçlardan biridir. Pestisit maruziyetinin önlenmesine yönelik alınacak önlemlerin sağlanmasına

yardımcı olunması, toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi, yurdumuzda eksikliği duyulan çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin azaltılmasına ve önlenmesine yönelik yasal düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunulması ve bu konuda veri tabanı oluşturulmasına katkıda bulunulması da sunulan çalışmanın diğer amaçları olarak ön plana çıkmaktadır.



GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisit Tanımı ve Tarihçesi

Pestisitler; bitki hastalıkları, zararlı böcekler ve yabancı otlar gibi tarımsal ürünlerin azalmasına sebep olabilecek çeşitli etmenlere karşı kullanılan kimyasal bileşiklerin hepsine birden verilen genel isimdir. “Tarımsal üretimi olumsuz yönde etkileyen haşereler, kemiriciler, mantarlar ve yabancı otlar gibi zararlılara karşı kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanlar” pestisit olarak adlandırılmaktadır [16].

Günümüzde hızla artan dünya nüfusunun en önemli problemlerinden biri beslenme problemidir. Hızlı nüfus artışına rağmen günümüzde tarım topraklarının kısıtlı olması sonucunda, birim alandan en yüksek yerimin alınması şart olarak ortaya çıkmaktadır. Öte yandan FAO verilerine göre mevcut dünya nüfusunun %40'ı yeterli seviyede beslenememekte, bunun sonucunda da açlık ve sefaletten dolayı her yıl binlerce kişi ölmektedir. Bugün tarımsal ilaçların kullanılmaması durumunda, bazı ürünlerde ortalama % 65 civarında kayıpların meydana gelebileceği tahmin edilmektedir. Örneğin, buğday üretiminde, yabancı ot, sürme, süne, kımıl gibi zararlılarla tarımsal mücadele yapılamadığı takdirde ürün kaybının değeri trilyonlarla ifade edilmektedir. Hâlbuki bu kayıp birkaç milyarlık ilaçlama masrafı ile asgari düzeye indirilebilmektedir [17]. Yine FAO verilerine göre, bütün dünyada ürünün %20-40'ının böceklerle bağlı olarak yitirilmekte ve bunun gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Kayıplar hasat, kurutma, depolama, öğütme, pişirme dâhil hemen her evrede söz konusu olmaktadır. Tahıl ve taneliler için ortalama kayıp %10; kök, bitki ve sebzeler için ise %20 olarak hesaplanmaktadır [10].

Pestisitler ayrıca; sıtma, sarıhumma, veba, tifo ve tifüs gibi bulaşıcı hastalıkların vektörlerine karşı mücadelede kullanılmış ve insanlığı bu tehlikelerden korumuştur. Tarım alanları dışında pestisitler; depolanmış ürünlerin korunmasında, orman ağaçlarına zarar veren böceklerle karşı, su kanallarında akışı engelleyen ve demir yolu ulaşımını güçleştiren otlara karşı da geniş çapta kullanılmaktadır [18]. Pestisitlerin tarım ürünlerinin verimliliğinin ve kalitesinin artırılmasında, bazı böceklerle yayılan bitki hastalıklarının kontrolünde önemli rolleri olduğundan günümüzde de geniş çapta kullanımı halen devam etmektedir.

Pestisitlerin kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö. 1000 civarında Homer'in kayıtlarında, kükürt fumigasyonundan söz edilmektedir. Democraticus M.Ö. 470 yılında, bitki küfünün önlenmesi için yapraklarının zeytin ekstreleri ile yağlanması gerektiğinden söz etmiştir. M.Ö. 200 yıllarında Cato, üzüm bağlarında kükürt dumanını, Romalılar sıçan savaşı için çöpleme bitkisini (Helleborus) kullanmışlardır [19]. M.Ö. 1500'lere ait bir papirüs üzerinde bit, pire ve eşek arılarına karşı insektisitlerin hazırlanışına dair kayıtlar bulunmuştur [20]. Bilinen ilk pestisit ise Mezopotamya'da antik Sümer'de kullanılan kükürt tozudur [21-23]. Pestisit olarak 16. yy'de botanik kökenli nikotin kullanılmaya başlanmıştır. Halen bazı bölgelerde çok yüksek riskli nikotin balık avlamak için de kullanılmaktadır [21, 23]. 19. yüzyılda doğal pestisit olarak piretrum (pire otu) ve rotenon kullanılmıştır [21]. 19.yy'da zararlılara karşı inorganik pestisitler kullanılmış [20]. Tarımsal mücadelede uçakla ilaçlama yapılmaya 1921 yılında başlanmıştır [22]. Ancak tarımsal mücadele ilaçlarının gelişim tarihçesi İkinci Dünya Savaşı öncesi ve sonrası olmak üzere iki safhadan oluşmaktadır. İkinci Dünya Savaşı'ndan önce birkaç organik kökenli ilacın dışında, kullanılan ilaçların tümü inorganik maddelerdir (bakır sülfat, kurşun arsenit, bakır arsenit gibi) [24]. 1940'lara kadar zararlı böceklerin kontrolünde doğal bileşikler kullanılmış, sonraları bu bileşiklerin kararsız olmaları ve pahalı üretimleri nedeniyle yapay bileşiklerin kullanımına geçilmiştir [25]. İnsektisitlerin gelişmesinde en önemli adım, 1939 yılında İsviçreli bilim adamı Paul Müller'in DDT'yi keşfi ile atılmıştır [26]. 1874 yılında ilk olarak sentezlenmesine rağmen, 1939 yılında DDT'nin insektisit etkisinin anlaşılmasıyla tarımsal mücadelede yeni bir çığır açılmıştır. Daha sonra organik fosforlu ve karbamat grubu ilaçların sentezlenmesi ile tarımsal mücadele, sentetik organik pestisitlerin devri olmuştur [24]. Nitekim 1940 yılların ortalarına doğru Yurdumuzda olduğu gibi tüm Dünyada geniş bir kullanıma sahip olan "Organik fosfatlı insektisitlerin" esasını oluşturan Paration (O,O-DietilO-(4-nitrofenil) fosforotioat) ortaya çıkması, bunu 1950'den sonra ortaya çıkan "karbamat grubu içeren insektisitlerin" takip etmesi, tarımsal alanlarda pestisitlerin yerinin giderek sağlamlaşmasına neden olan önemli gelişmelerdir. Ayrıca 1962-1969 yılları arasında Vietnam Savaşında, 2,4-D ve 2, 4, 5-T karışımının herbisit olarak yaygın uygulanması, pestisitlerin kullanımlığına yönelik yeni boyutların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu grup pestisitlerin kullanımına bağlı başta akut zehirlenmeler olmak üzere ortaya çıkan çeşitli toksisite problemleri ve çevresel etkiler, özellikle insan için daha az toksik, çevrede daha az kalıcı, yaban hayat üzerine daha az sağlık problemi yaratan insektisitlerin

araştırılmasına yol açmıştır. Nitekim bu arayış, 1970'lerden sonra sentetik piretroidlerin ortaya çıkmasıyla gerçeğe dönüşmüştür [26].

Pestisitlerin kullanımına karşın görülen ilk direnç olayı İsveç'te 1946 yılında DDT'ye karşı karasineklerde rapor edilmiş, 1948'de ise Organik klorlu pestisitlerin önemli üyeleri olan Aldrin ve Dieldrin'in toprakta en fazla kalıcı özelliğe sahip insektisitler olduğu açıklanmıştır. Pestisit tolerans listelerinin hazırlanması ise ilk toleranslar (insan ve hayvan sağlığına zararsız maksimum pestisit kalıntı seviyeleri) 1954 yılında belirlenmiştir. Bunların yanı sıra kalıcılık, kümülatif karakterlik, fazla risklilik konusunda yapılan çalışmaların sonuçları konunun önemini daha da arttırmıştır.

2.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler, etkiledikleri veya hedef aldıkları canlı türüne, kimyasal yapılarına, etki şekillerine veya bileşimindeki kimyasal gruplara bağlı olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadırlar. Aşağıda kısaca bu bildirilen durumlara bağlı olarak yapılan sınıflandırmalar hakkında bilgi sunulmuştur.

2.2.1. Etkiledikleri canlı türlerine ve kullanım alanlarına göre sınıflandırma

İnsektisitler: Böceklerle karşı kullanılan pestisitlerin en geniş gruplarından birisidir. Böceklerin yumurta ve larvalarına karşı kullanılan ovisid ve larvisitlerde insektisitler grubu içinde değerlendirilen insektisit çeşitleridir. Böcek öldürücüler ziraat, tıp, endüstri ve ev içi kullanımında genel olarak kullanılmaktadır. 20. Yüzyılda tarımsal verimlilik artışının arkasındaki en önemli faktörlerden biri olduğuna inanılır. En çok bilinenleri organoklorlu gruptan DDT, endosülfan, organofosfatlı gruptan klorpirifos, malation, diazinon, karbomatlı gruptan karbaril, karbosülfan, sentetik piretroid grubundan sipmetrin, deltametrin, sihalotrindir [27].

Fungusitler: Mantar ve mantar sporlarının öldürülmesinde ve kontrol altına alınmasında kullanılan kimyasallara verilen genel isimdir. Fungi kelimesinden türetilmiştir. Fungusitler tarımda verim kaybını engellemek için kullanılır çünkü mantarlar mahsulün verimini ciddi miktarda azaltabilir. Ayrıca hayvancılıkta mantara bağlı enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek amaçlı kullanılır. Bakırlılar, kalaylılar, kükürtlüler, dithiokarbamatlılar,

benzimidazoller, piperazinler, triazoller fungusit olarak kullanılmaktadır. Sülfür, yaygın bir etken maddedir. En düşük dozu %0,08 iken en yüksek dozu %0,5'tir. Toz halde olan fungusitler genellikle %90 oranında sülfür içerir ve bu doz oldukça zehirlidir. Fungusitlerdeki diğer aktif etken maddeler, neem yağı, biberiye yağı, jojoba yağı, *Bacillus subtilis* bakterisi ve yararlı bir mantar olan *ulocladiumoudemansid* [28, 29].

Herbisitler: Yabancı otlarla mücadelede kullanılan zirai ilaçtır. Genel anlamda, yabancı otları öldürmede veya normal gelişimini önlemede kullanılan kimyasal maddelerin tümüne birden herbisit denir. Benzimidazoller, karbamatlılar, anilidler, triazinler, uraciller herbisit olarak kullanılmaktadır. Parakuat, diquat, 2,4-diklorofenoksiasetik asit etken maddeleri örnek olarak verilebilir [29-31].

Akarisitler: Akarisit, akarların (Mite) kontrolünde kullanılan kimyasal ilaçlara verilen isimdir. Benzilbenzoat bu kimyasal maddelerden biridir. Avrupa'da "Acarosan" ismiyle satılmaktadır. Daha çok tarımda kullanılmasına rağmen evdeki halı, koltuk gibi yerlerde, akarları ve yumurtalarını öldürecek çeşitleri vardır. Akarisitler farklı etkili madde ve farklı ticari isimlerle satılmaktadır. Amin ve hidrazin türevleri, kükürtlüler, organik kalaylılar akarasisit olarak kullanılmaktadır [31]. Seralarda, zararlı akarlara karşı ilk uygulanan spesifik akarasisit, 1945 yılında geliştirilen "azobenzen"dir. Daha sonraki yıllarda piyasaya sürülen akarasisit aktif maddeleri; bromopropilat, kloropropilat, klorobenzilat, klorfenetol, dikofol, tetradifondur. Bunlar birinci nesil akarasisitler olarak bilinmektedir. Birinci nesil spesifik akarasisitlerin çoğunun etki mekanizması tam olarak ortaya konulmadan önce yasaklanmıştır. Türkiye'de kullanılan birinci nesil akarasisitlerden son olarak bromopropilat 2011 yılında yasaklanmıştır. 1960-1970 yılları arasında ikinci nesil spesifik akarasisit grubu geliştirilmiştir. Bunlar proparjit, organotin (siheksatin, fenbutatin oksit), formamidinler (amitraz, klordimeform)'dur. Üçüncü nesil spesifik akarasisitler ise akar büyüme düzenleyicilerdir. Bunlar da 1980-1985 yılları arasında kullanılmaya başlamıştır. Bu grupta ise ilk olarak sentezlenen akarasisitler klorfentezin, heksiazoksudur [29,32].

Bakterisitler: Bakterileri öldürülmesinde kullanılan tarımsal ilaçtır. Bakır kompleksleri bakterisitlere örnek olarak verilebilir [29,33].

Molluskisitler: Bunlar salyangoz ve sümüklü böcekler gibi yumuşakçalara karşı kullanılan kimyasal maddelerdir. Bunlar Metaldehit aktif maddesini içerirler. Sıcak kanlılarda zehirliliği düşüktür. Metaldehid molluskisitlere örnek olarak verilebilir [29,33].

Rodentisitler: Bunlar kemirgenlere karşı kullanılan kimyasal maddelerdir. Bunlar daha çok, depo, ambar ve evlerde kullanılırlar. Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından 1. ve 2. nesil olarak sınıflandırılmıştır. Varfarin gibi 1. nesil rodentisitler arka arkaya birkaç kez yem tüketilmesi sonrası iç kanamaları başlatmaktadır. 2. nesil olarak adlandırılan rodentisitler (Difenakoum, Brodifakoum, vb), birinci nesil rodentisitlere dirençli fare ve sıçanlarla mücadele etmek için geliştirilmekle beraber, bir kez yem tüketme ile öldürücü dozu verme imkânı tanırırlar. İkinci nesil antikoagülant rodentisitler, süpervarfarinler olarak adlandırılırlar. Bunlar 4-Hidroksikoumarin yapısındaki Brodifakoum, Bromadiolon, Difenakoum, Flokoumafen ve İndanedion türevleri ve Diphakinon'dur [29,34].

Nematisitler: Nematisit etkili ilaçların bir çoğunun aynı zamanda fungusit ve insektisit etkisi de vardır. Nematisitler birer toprak fumigantlarıdır. Birçoğu fitotoksik olduğundan ancak tarlada bitki yokken uygulanabilir. Bazıları ise bitki varken de uygulanabilir özelliktedir. Cadusafos, Dazomet, Dichloropropene, Ethoprophos, Fenomiphos, Isazofos, Metham-Sodium iyi bilinen nematisit özellikteki kimyasal maddelerdir [29,35,36].

2.2.2. Kimyasal yapılarına göre pestisitlerin sınıflandırması

Organofosfatlı Pestisitler: Organik fosforlu (OF) bileşiklerin çoğu insektisit az bir kısmı da fungusit, nematosit ya da bitki düzenleyicisi olarak kullanılmaktadır. Fosfor atomuna çifte bağ ile bağlı atomun oksijen ya da sülfür olmasına bağlı olarak sırasıyla 'fosfatlar' ya da 'tiyofosfatlar' diye adlandırılırlar. Klorpirifos, Diazinon, Malation ve Paration en çok bilinen OF'lerdir [36]. OF pestisitlere ait detaylandırılmış bilgi bölüm 2.4.2'de sunulmuştur.

Piretrum; sentetik pretiroitler: Piretrin'ler krizantem çiçeğinden elde edilen doğal insektisitlerdir. Işık ve su varlığında kolaylıkla parçalanırlar, bu da onların dışarıda kullanımlarını sınırlandırır. Bu nedenle pretrinlerin ışığa dayanıklı sentetik türevleri olan piretroidler türetilmiştir [37]. Piretroid grubu pestisitlere ait detaylandırılmış bilgi bölüm 2.4.3'de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. Pestisitlerin hedefe göre sınıflandırılması [29]

Tanım	Hedef / Fonksiyon	Örnek
İnsektisit	Böcekler ve diğer eklem bacaklılar	Aldicarb
Herbisit	Bitkiler (tohumlar)	Atrazin
Fungusit	Mantarlar (yanıklar, küfler ve paslar)	Azoxystrobin
Rodentisit	Kemiriciler	Warfarin
Bakterisit	Bakteriler	Bakır kompleksleri
Akarasit	Bitkiler ve hayvanlar ile beslenen akarlar	Bifenazate
Algisit	Algler (yosun önleyiciler)	Bakır sülfat
Nematisit	Bitkilerde parazit görevi gören nematodlar (Solucanlar)	Aldicarb
Mollussisit	Yumuşakçalar (genellikle salyangozlar)	Metaldehit
Termisit	Termitler	Fipronil
Pissisit	Balıklar	Rotenone
Avisit	Kuşlar	Avitrol
Kurutucular	Dokularını kurutarak bitkilere etki eder	Borik asit
Silvisit	Odunsu bitki örtüsüne karşı kullanılır	Tebuthiuron
Larvasit	Larvalar	Metopren
Repellent (Kovucular)	Tadı veya kokusu ile zararlıları uzaklaştırır	Methiocarb
Ovisidis	Böcek ve akarların yumurtalarının büyümesini engeller	Benzoxazin
Virüsit	Virüsler	Scytovirin
Güve topları	Güve larvaları	Diklorobenzen
Lamprisit	Taşemengil(Lamprey) larvalarına karşı kullanılır	Triflurometil

Karbamatlar: İnsektisit ve nematosit olarak kullanılan karbamat esterlerinin R ve R1'de alkil ya da aril grupları bulunur. R ve R1'de aromatik ve/veya alifatik grup taşıyan karbamatlar herbisit ve sürgün inhibitörü olarak kullanılır. En çok bilinen karbamatlar Aldikarb, Karbaril, Karbofuran'dır [38].

Organoklorlu pestisitler: Bilinen en eski sentetik insektisit grubudur. Organik klorlu (klorlu hidrokarbon) pestisitler grubunda klorlu etan türevleri, klorlu siklodienler, klorlu sikloheksan ve klorlu benzen bileşikleri yer almaktadır. Kimyasal stabilitelerinin ve yağda

çözünürlüklerinin yüksek, biyotransformasyon ve yıkılmalarının yavaş, uçuculuklarının az olması sebebiyle etkili insektisitlerdir ve yarı ömürleri 3–5 yıl arasındadır. En çok bilinen organoklorinler DDT, Klordan, Heptaklor, Endosülfan ve Toksafenindir. Bu gruba ait pestisitlerin büyük bir kısmı Stockholm Konvansiyonu çerçevesinde Kalıcı Organik Kirleticiler (KOK) grubunda değerlendirilmiş olup, Yurdumuzda kullanımları 1980 yıllarının ortalarından itibaren yasaklanmıştır [37] .

Neonikotinoitler: Neonikotinoitler; organofosforlu ve organoklorlu pestisitlerin zararlı etkilerinden dolayı; düşük konsantrasyonlarda yüksek aktiviteye sahip ve çevre için daha az risk taşıması nedeniyle alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup insektisitler, 2. ve 3. sınıf toksinler grubunda yer alan, Dünyada ve Türkiye’de yaygın olarak kullanılan en yeni sınıftır. Neonikotinoidler nikotin türevleri olup, N-nitroguanidinler (imidakloprid, tiyametoksam, dinotefuran, ve klotianidin) ve N-siyano-aminidler (asetamiprid, vethiakloprid) olmak üzere sınıflandırılırlar. Post-sinaptik membranda nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanırlar ve agonist olarak etki gösterirler. Neonikotinoitlerin memelilerdeki nikotinik asetilkolin reseptörlere ilgisi böceklerdekinden daha düşük olmasından dolayı böceklerle karşı yüksek toksisiteye, memelilere ve sucul organizmalara karşı düşük toksisiteye sahiptirler. Neonikotinoit biyotransformasyonlarında karaciğer mikrozomal sitokrom p450 enzimleri ve sitozolik aldehit oksidazlar rol oynarlar. Neonikotinoit grubu insektisitlerin özellikle DNA hasarı ve kromozal anormalliklere neden olduğu belirtilmiştir. Tiyametoksam karsinojendir ve dişi erkek farelerde karaciğer tümörlerine neden olmaktadır. Son yıllarda neonikotinoit grubu pestisitlerin kullanımına kısıtlamalar getirilmiştir. Avrupa Birliği Komisyonu arılar üzerindeki negatif etkileri ortadan kaldırmak amacıyla neonikotinoit grubu klotianidin, imidakloprid ve tiyametoksamın 1 Aralık 2013’ten itibaren kullanımını kısıtlamıştır [39].

2.2.3. Bileşimindeki etkili madde grubuna göre pestisitlerin sınıflandırması

Pestisitler bileşimindeki kimyasal gruplara bağlı olarak anorganik, sentetik organik ve doğal organik şekillerde sınıflandırılmaktadırlar. Aşağıda kısaca bu bildirilen durumlara bağlı olarak yapılan sınıflandırmalar hakkında bilgi sunulmuştur [29, 40].

I. Anorganik pestisitler

- a. Arsenikli pestisitler
- b. Civalı pestisitler
- c. Florürlü pestisitler
- d. Bakırlı pestisitler
- e. Elementer kükürt

II. Sentetik organik pestisitler

- a. Organoklorürler
- b. Organofosfatlar
- c. Organosülfürler
- d. Karbamatlar

III. Doğal organik pestisitler

- a. Rotenonlar
- b. Piretrum
- c. Nikotin
- d. Alletrin

2.2.4. Etki şekillerine göre pestisitlerin sınıflandırılması

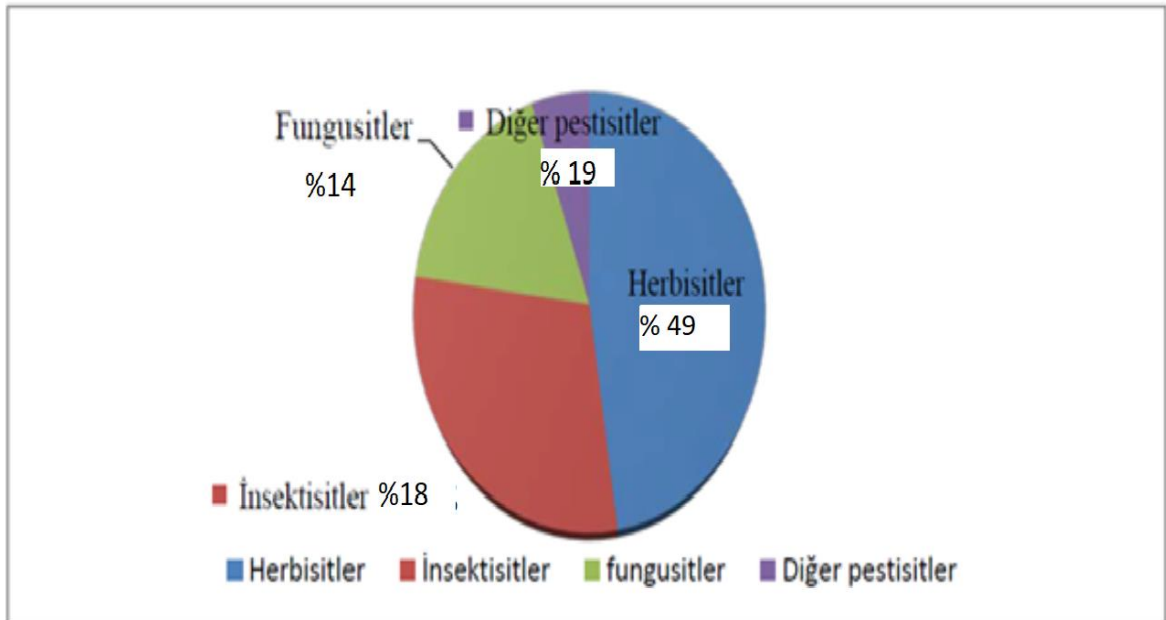
Pestisitler, etki şekillerine bağlı olarak da çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadırlar. Aşağıda kısaca bu bildirilen durumlara bağlı olarak yapılan sınıflandırmalar hakkında bilgi sunulmuştur [41,42].

1. Asetilkolinesteraz (kolinesteraz) inhibitörleri
2. Kitin sentezi inhibitörleri
3. Ekdizonagonisti
4. GABA bloklayıcı (amino bütirikasit inhibitörü)
5. Juvenil hormon analogu (böcekbüyümeregülatörleri)
6. Antikoagülant
7. Glutaminsentetaz inhibitörü
8. Steroidemetilasyon (ergosterolbiyosentezi) inhibitörü
9. Protoporfirinojenoksidaz inhibitörü
10. RNA-polimeraz inhibitörü

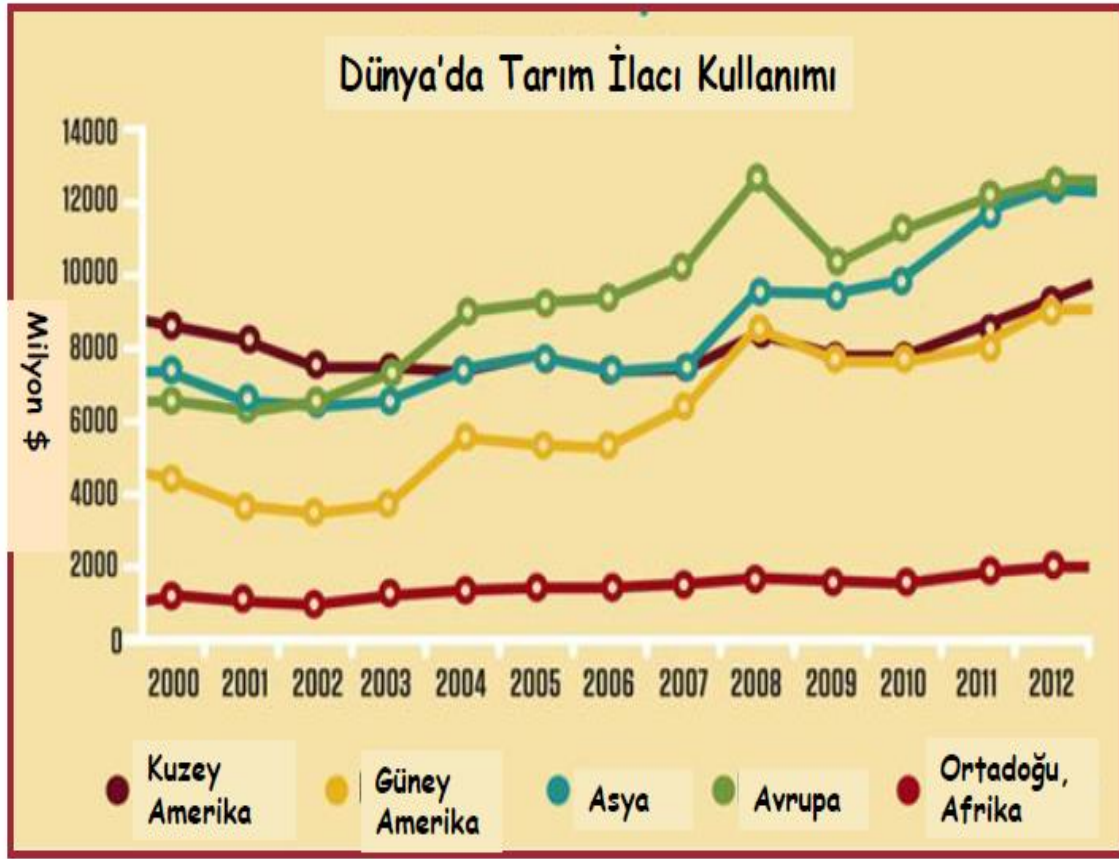
11. Tiyoireaktantı
12. Protein sentezi inhibitörü
13. Fotosentetik elektron taşıma inhibitörü
14. Mitokondriyal solunum inhibitörü

2.3. Dünya ve Türkiye’de Pestisit Kullanımı

Pestisitler, dünya genelinde zararlı prevalansı, iklim koşulları, ülkenin gelişmişlik durumu, yaygın ürün gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişen yoğunlukta kullanılmaktadır. Dünyada tarım ilacı üretimi yaklaşık 3 milyon ton olup, yıllık satış tutarı 56 milyar \$ kadardır [43, 44]. Avrupa bölgesi bu tüketilen miktarın %45’ini, Amerika %25’ini ve dünyanın geri kalanı da %25’ini kullanmaktadır. Herbisitler tarım ilaçları içinde % 49’luk bir payla birinci sırayı almaktadır. Bunu % 18 ile insektisitler izlemekte, fungusitlerin ise % 14’lük bir payı bulunmaktadır. Diğer pestisit grupları ise % 19’luk bir paya sahiptir [43, 44].



Şekil 2.1. Dünya genelinde pestisit kullanımı [43]

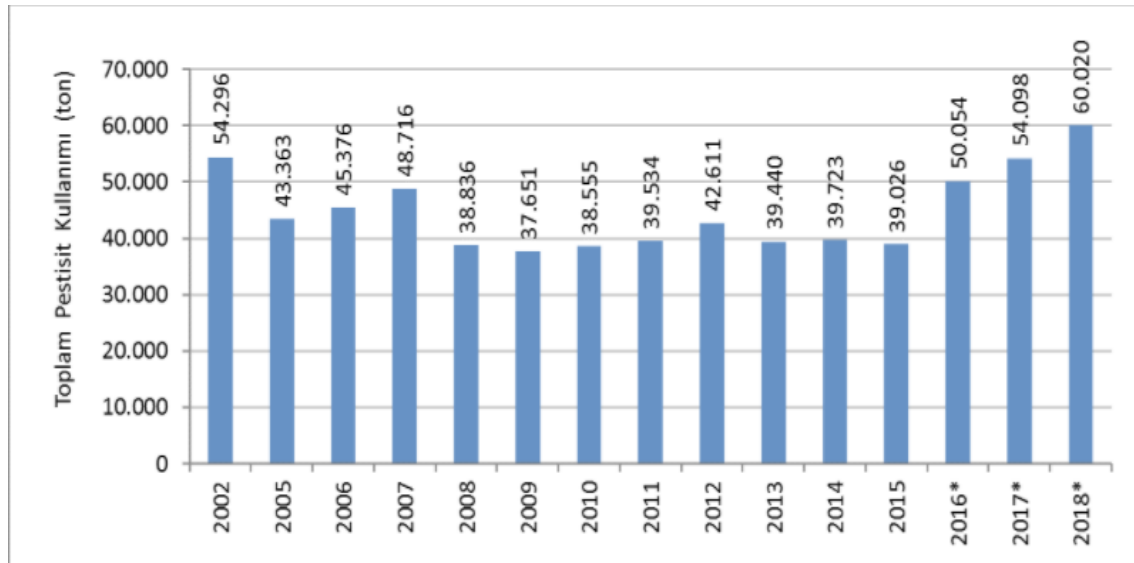


Şekil 2.2. Dünya'da kıtalara göre tarım ilacı kullanımının satış tutarları [44]

Türkiye farklı agroekolojik bölgelere ve buna bağlı olarak çok zengin bir bitki çeşidine sahip olduğundan ülkemizde 60'ın üzerinde kültür bitkisi yetiştirilmektedir. Bu kültür bitkilerinde ekonomik önemde zarar yapan 451'in üzerinde hastalık, zararlı ve yabancı ot türü bulunmaktadır. Ülkemizde hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı daha çok kimyasal mücadele uygulanmakta ve yılda ortalama 50 bin ton tarım ilacı kullanılmaktadır. Tarım ilacı kullanım miktarları gruplar bazında incelendiğinde, 2013 yılında toplam tarım ilacı kullanımının %36'sı herbisitler, %24'ü insektisitler, %23'ünü fungusitler ve %17'sini diğer gruplar oluşturmuştur [45].

Çizelge 2.2. Türkiye'de gruplara ayrılmış olarak 2013 yılı pestisit kullanım miktarları

Yıl	İnsektisitler (Ton) (%24)	Fungisitler (Ton) (%23)	Herbisitler (Ton) (%36)	Diğer (Ton) (%17)	Toplam (Ton)
2013	12.442	12076	18.783	9024	52.325



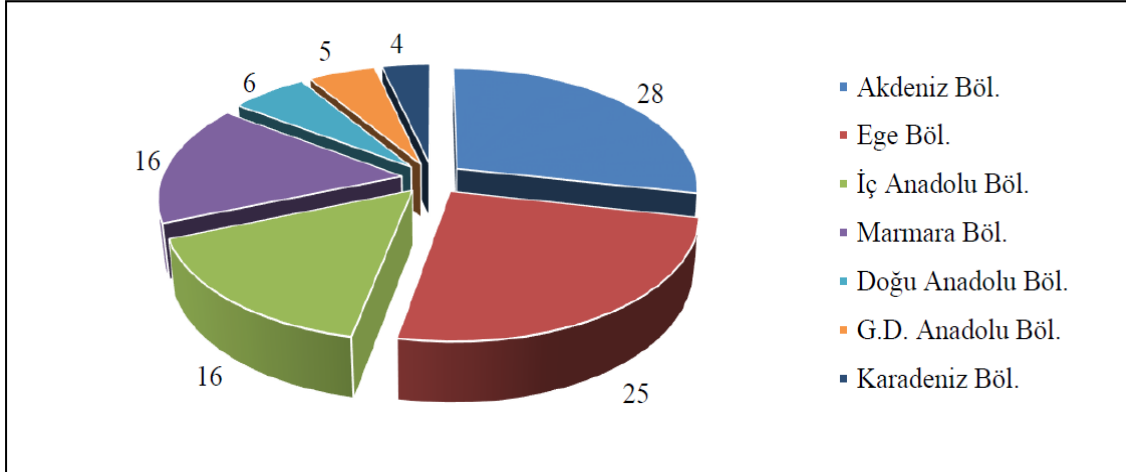
*2016 yılından sonra hesaplama metodunda değişiklik yapılması nedeniyle kullanım miktarı yüksek gözükmemektedir.

Şekil 2.3. Ülkemizde yıllara göre toplam tarım ilacı kullanım miktarları [45]

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2003-2013 yıllarında kullanılan pestisit miktarı Çizelge 2.2’de yer almaktadır. Ülkemizde pestisit kullanımı 2003 yılına göre yaklaşık %57 oranında artarak 52325 ton olmuştur [40].

Etken maddeler veya preparatların tümüne birden bitki koruma ürünü (BKÜ) denilmekte ve bu kapsamda 2017 yılı sonu itibari ile ülkemizde hâlihazırda ruhsatlı 378 adet BKÜ aktif maddesi ve bu aktif maddelere ait yaklaşık 4 864 ruhsatlı BKÜ bulunmaktadır. Ancak bu ürünlerin sadece 1 500 - 1 600 adedi piyasada bulunmaktadır. 2018 yılı sonu itibari ile ülkemizde ruhsatlı aktif madde sayısı 385 olup, bu aktif maddeleri ihtiva eden bitki koruma ürünü sayısı ise yaklaşık 5160’tır. Ülkemizde BKÜ’nün yıllık ekonomik pazar payı yaklaşık 2-2,5 milyar TL’dir [46]. Pestisit kullanımı ülkelere göre değişiklik arz etmekte; örneğin, Kolombiya’da 15,3 kg/ha, Çin’de 10,3 kg/ha, Hollanda’da 8.8 kg/ha, ABD’de ise 2.2 kg/ha iken [47], Türkiye’de diğer ülkelere göre daha düşük olarak 1.3 kg/ha’dır [48].

Yıllık pestisit tüketimi açısından ise Akdeniz Bölgesi, ürün çeşitliliğinin, sera varlığının fazla olması ve tarımsal ürün ticaretinin yoğun olarak yapıldığı bir bölge olması nedeniyle pestisit en yoğun (%28) kullanıldığı bölgedir. Bunu %25 ile Ege bölgesi, %16 ile Marmara ve İç Anadolu Bölgesi ve %14 ile Güneydoğu Anadolu bölgesi takip etmektedir. Pestisit en az kullanıldığı Bölgeler ise Doğu Anadolu (%6), Güneydoğu Anadolu (%5) ve Karadeniz (%4) bölgeleridir [27].



Şekil 2.4. Türkiye’de bölgelere göre tarım ilacı kullanımı[27]

2013 yılında kullanılan aktif madde miktarlarına bakıldığında ise ilk sırada bir herbisit olan Glifosat, ikinci sırada bir nematisit olan MetamSodyum ve üçüncü sırada organofosfatlı pestisitlerden Klorpirifos gelmektedir [49].

Çizelge 2.3. 2013 yılında Türkiye’de bayilere en çok satılan pestisit etken maddeleri

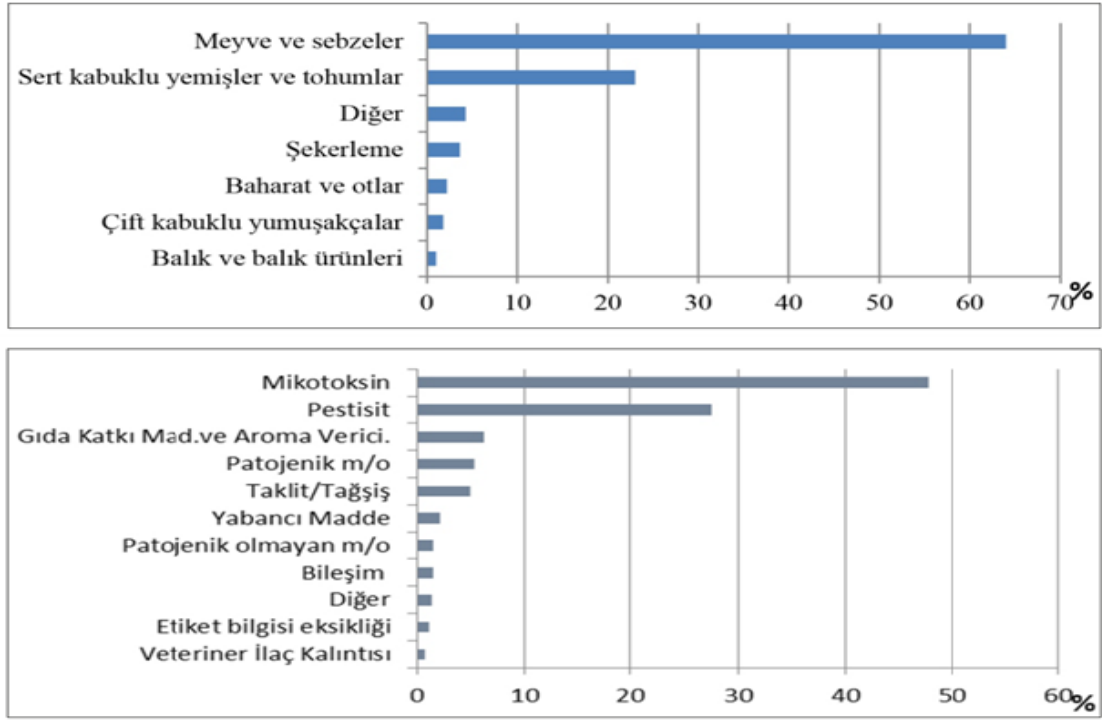
AKTİF MADDE ADI	SINIFI	BAYİLERE SATILAN BKÜ (PESTİSİT) MİKTARI (TON)
GLİFOSAT	HERBİSİTLER	6892
METAM SODYUM	NEMATİSİTLER	4192
KLORPİRİFOS	İNSEKTİSİTLER (Organofosfatlı)	3517
2,4 D	HERBİSİTLER	2159
ASETAMİPRİD	İNSEKTİSİTLER (Neonicotinoid)	1405
TRİFLURALİN	HERBİSİTLER	1252
TEBUKONAZOL	FUNGİSİTLER	1154
LAMBDA SİHALOTRİN (LAMBDA CYHALOTHRIN)	İNSEKTİSİTLER (Sentetik piredroid)	1014
ABAMECTİN	AKARİSİTLER	993
DELTAMETRİN	İNSEKTİSİTLER (Sentetik piredroid)	884
QUIZALAFOP ETİL	HERBİSİTLER	828
BAKİR OKSİKLORİD	FUNGİSİTLER	737
DİMETOAT	İNSEKTİSİTLER (Organofosfatlı)	656
SİPERMETRİN	İNSEKTİSİTLER (Sentetik Piredroid)	628

Ülkemizde yürütülen kalıntı analiz sonuçlarına göre pestisit kalıntısı açısından riskli ürün sayısı çok az bildiriliyorsa da, AB'nin Hızlı Alarm Sistemi (Rapid Alert System-RASFF) sonuçlarına göre AB'ye ülkemizden giden ürünlerde pestisit kalıntısı sonuçları dikkat çekicidir. Ülkemizden AB ülkelerine ihraç edilen ürünlerde 2002 yılında uygun bulunmayan parti sayısı 141 iken, 2003 yılında 202 olmuştur [50]. Bu 2015 yılında 281'e çıkmıştır. 2011-2015 yılları arasında ise en fazla bildirim alan on ülke incelendiğinde ilk sırada beş yıl boyunca Çin'in geldiği görülmektedir. Bu beş yıl içerisinde ikinci sırayı 2011-2013 yılları arasında Hindistan alırken, 2014 ve 2015 yıllarında Türkiye'nin ilk sırada yer aldığı görülmektedir [51].

Çizelge 2.4. 2011-2015 yılları arasında en fazla bildirim alan on ülke ve aldıkları bildirim sayıları

Ülke	2011	2012	2013	2014	2015
Çin	566	543	438	418	394
Türkiye	326	313	232	211	281
Hindistan	336	340	257	199	278
İspanya	142	134	195	186	158
Fransa	143	111	129	110	120
Polonya	114	122	174	146	120
İtalya	135	120	109	96	117
Almanya	210	156	125	168	117
Hollanda	192	188	174	209	95
Brezilya	94	109	187	109	91

2011-2015 yılları arasında, bildirim yapan ülke bazında değerlendirme yapıldığında; toplam bildirimlerin %25'ini yapan Bulgaristan'ın birinci, %18'ini yapan Almanya'nın ikinci, %12'sini yapan İtalya ve Fransa'nın ise üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir. Aynı yıllar arasında, ürün gruplarına göre bildirim sayısı dağılımına bakıldığında ise; en fazla bildirimin % 64 ile meyve ve sebzeler için ve ikinci olarak da % 23 ile de sert kabuklu yemişler ve tohumlar için alındığı görülmektedir. Yapılan bildirimler tehlike kategorisine göre değerlendirildiğinde; ilk sırada yaklaşık % 48 ile mikotoksin, ikinci sırada ise % 28 ile pestisit kaynaklı bildirimlerin olduğu görülmektedir. En fazla sayıda bildirim alan ürün grubu olan meyve ve sebzelere ilişkin tehlike kategorileri içerisinde % 43 mikotoksin ve % 41 pestisit kaynaklı bildirimlerin olduğu belirlenmiştir[51,52].



Şekil 2.5. 2011-2015 yılları arasında bildirimlerin ürün gruplarına ve tehlike kategorisine göre dağılımı

2.4. Toksikolojik Bilgiler

2.4.1. Pestisitlerin insan ve çevre sağlığına etkileri

Pestisitlerin çevre sağlığına etkileri

Pestisitlerin çevresel etkisi, pestisitlerin hedef olmayan türler üzerindeki etkilerinden oluşur. Tarım alanlarına püskürtülen pestisitlerin % 98'inden fazlası hedef türlerinin dışında bir hedefe etki etmektedir. Yüzey akışı pestisitleri su ortamlarına taşıyabilirken, rüzgar pestisitleri diğer tarlalara, otlak alanlarına, insan yerleşimlerine ve gelişmemiş alanlara taşımakta ve diğer türleri etkilemektedir. Diğer sorunlar bilinçsiz üretim, nakliye ve depolama uygulamalarından kaynaklanmaktadır [53]. Zamanla, tekrarlanan uygulama haşere direncini artırırken, diğer türler üzerindeki etkileri zararlıların yeniden etkili olmasını kolaylaştırabilmektedir [54].

Her pestisit veya pestisit sınıfı, belirli bir çevresel kaygılar dizisi ile birlikte gelir. Bu tür istenmeyen etkiler, birçok pestisitın yasaklanmasına neden olurken, düzenlemeler diğerlerinin kullanımını sınırlamakta ve/veya azaltmaktadır. Yasaklanan eski pestisitlerin kullanımı da dahil olmak üzere pestisit kullanımının küresel yayılımı genel olarak artmıştır [55,56].

Pestisitlerin çevre sağlığına etkilerinin tarihçesi

Ekotoksikoloji endişesi, 19. yüzyılın sonlarında meydana gelen akut zehirlenme olaylarıyla başlarken; 1960'ların başlarında Rachel Carson'un "Silent Spring" adlı kitabının yayınlanmasıyla kimyasalların istenmeyen çevresel etkilerine ilişkin kamuoyu endişesi oluşmuştur. Kısa bir süre sonra, başlangıçta sıtmayla savaşmak için kullanılan DDT ve metabolitlerinin yırtıcı kuş popülasyonunda etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerdeki ilk çalışmalar, çoğunlukla kuşları veya balıkları içeren akut ölüm etkileri üzerine olmuştur [57].

Pestisit kullanımına ilişkin veriler, dağınık halde ve kamuya açık olmadığından, etkilerin bütününe anlaşılmaması için yetersiz kalmıştır [57,54].

1990'dan bu yana, araştırma ilgisi, kimyasal maruziyeti ölçmeyi amaçlayan çalışmalara doğru kaymış, dolayısıyla etki ile ilgili yayınların oranı artmıştır. Hayvan çalışmaları çoğunlukla balıklar, böcekler, kuşlar, amfibiler ve örümcekler üzerine yapılmıştır [57].

1993'ten bu yana, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği pestisit risk değerlendirmelerini güncellemiş ve akut toksik organofosfatlı ve karbamatlı pestisitlerin kullanımını sona erdirmiştir. Yeni pestisitler, hedefte verimliliği ve hedef olmayan organizmalarda minimum yan etkiyi amaçlamaktadır. Ancak yararlı ve zararlı türlerin filogenetik yakınlığı amacı karmaşıklştırmaktadır. En büyük zorluklardan biri, hücresel çalışmalardan elde edilen sonuçları artan karmaşıklık düzeyleriyle ekosistemlere bağlamaktır [57].

Pestisitlerin bilinen bozunma yolları şunlardır: Fotoliz, kimyasal ayrışma, soğurma, biyoakümülyasyon ve bitki veya hayvan metabolizması [58,59]. Pestisitlerin adsorpsiyon katsayısı, suda çözünürlükleri ve toprak yarı ömürleri çevreye etkileri konusunda önemli

parametrelerdir. Örneğin organofosfatlı pestisitlerden parationun topraktaki yarı ömrü 5 günken, organoklorlu pestisitlerden DDT'nin toprak yarı ömrü 3-10 yıl olarak bildirilmiştir. Bir pestisitın çevresel etki potansiyeli ile ilgili olarak; yarılanma ömrü 21 günden fazla, toprak emilim katsayısı 500'den az, sudan çözünürlüğü 30ppm'den daha fazla olması çevresel taşınma açısından endişe verici değerler olarak karşımıza çıkmaktadır [60,61].

Çizelge 2.5. Bazı pestisitlerin; toprak yarılanma ömrü, toprak emilim katsayısı (KOC) ve sudan çözünürlüğü

Bileşik	Toprak yarı-ömrü	KOC	Su Çözünürlüğü(ppm)
DDT	3-10 yıl	-	0,006
Klordan	2-4 yıl	-	0,1
Paration	5 gün	9800	57
Klorprifos	30-90 gün	4600	1
Terbusof	21-35 gün	578	5
Aldikarb	70 gün	28	6
Karbofuran	30-90 gün	45	320
Karbaril	10 gün	230	40
Permetrin	30 gün	10600	0,04
Esfenvalerate	35 gün	5300	0,002
Atrazin	60 gün	100	33
Alaklor	15 gün	170	242

Pestisitlerin havaya etkileri

Pestisitler, parçacıklarının rüzgarla başka alanlara taşınırken havada asılı kalması ile hava kirliliğine neden olurlar [62]. Mahsullere uygulanan pestisitler uçucu hale gelir, rüzgarlar tarafından yakındaki alanlara sürüklenebilir ve bu da potansiyel olarak yaban hayatı için bir tehdit oluşturabilmektedir [63]. Uygulama sırasındaki hava koşulları, sıcaklık ve bağıl nem, pestisit havadaki yayılımını değiştirir. Rüzgar hızı arttıkça maruziyet artar. Düşük bağıl nem ve yüksek sıcaklık, daha fazla miktarda pestisit buharlaşmasına neden olur. Bu nedenlerden ötürü dış ortamdaki solunabilir pestisit miktarı mevsimlere göre de değişir [54]. Ayrıca, püskürtülen pestisitlerin damlacıkları veya toz olarak uygulanan pestisitlerin partikülleri, rüzgarda esen partiküllere yapışabilir [64]. Yerden püskürtme, havadan püskürtmeden daha az pestisit maruziyeti üretir [65]. Çiftçiler, rüzgâr siperi olarak adlandırılan, pestisitleri emmek ve diğer alanlara sürüklenmesini önlemek için yaprak dökmeyen ağaçlar gibi bitkilerden oluşan bir siper kullanabilir. Bu tür rüzgar perdeleri Hollanda'da yasal olarak zorunludur [66].

Tarlalara püskürtülen ve toprağı dezenfekte etmek için kullanılan pestisitler, diğer kimyasallarla reaksiyona girerek uçucu troposferik ozon adı verilen kimyasalları açığa çıkarabilmektedir. Toplam troposferik ozon seviyelerinin yaklaşık yüzde 6'sı, pestisit kullanımından kaynaklanmaktadır [67].

Pestisitlerin suya etkileri

Amerika Birleşik Devletleri'nde, ABD Jeoloji Araştırması tarafından yapılan bir çalışmada, pestisitlerin tüm akarsuları ve kuyuların ise % 90'ından fazlasını kirlettiği tespit edilmiştir. Ayrıca yağmur ve yeraltı sularında da pestisit kalıntıları bulunmuştur [68]. Birleşik Krallık hükümeti tarafından yapılan araştırmalarda, bazı nehir suyu ve yeraltı suyu örneklerindeki pestisit konsantrasyonlarının içme suyu için izin verilen limitlerden yüksek çıktığı belirtilmiştir [69].

1970'lerin başlarında, yüzey sularına ulaşacak pestisit miktarlarını tahmin etmek için pestisit akışının nicel analizi yapılmıştır [70]. Pestisitlerin suya ulaştığı dört ana yol vardır: Püskürtüldüğünde amaçlanan alanın dışına sürüklenebilir, süzülebilir veya topraktan sızabilir, akış olarak suya taşınabilir veya dökülebilir [71]. Bir pestisit suyu kirletme

kabiliyetini etkileyen faktörler arasında suda çözünürlüğü, uygulama alanından su kütlesine olan mesafe, hava durumu, toprak tipi, büyüyen bir mahsulün varlığı ve kimyasal uygulamak için kullanılan yöntem sayılabilir [72].

ABD'de, içme suyundaki pestisitler için izin verilen maksimum konsantrasyon limitleri, kamusal su sistemleri için EPA tarafından belirlenmektedir [68,72].

Pestisitlerin toprağa etkileri

Tarımsal üretimde aşırı veya yanlış pestisit kullanımında bu kimyasallar toprakta birikmekte, bu da toprakta yaşayan mikroorganizmalara zarar vermektedir [73]. Pestisitlerin toprak mikroorganizmaları üzerindeki tam etkisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok çalışma, pestisitlerin toprak mikroorganizmaları ve biyokimyasal süreçler üzerinde zararlı etkileri olduğunu belirtirken, birkaç çalışmada, bazı pestisit kalıntılarının mikroorganizmalar tarafından parçalanıp asimile edilebileceğini tespit etmiştir [74]. Pestisitlerin toprak mikroorganizmaları üzerindeki etkisi, çeşitli çevresel faktörlerin yanı sıra uygulanan pestisit kalıcılığı, konsantrasyonu ve toksisitesinden etkilenmektedir [75]. Faktörlerin bu karmaşık etkileşimi, pestisitlerin toprak ekosistemi ile ilişkisi hakkında kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır. Genel olarak, uzun süreli pestisit uygulaması, besin döngüsünün biyokimyasal süreçlerini bozabilmektedir [74].

Pestisit olarak kullanılan kimyasalların çoğu kalıcı toprak kirleticileridir. Etkileri onlarca yıl sürebilir ve toprağın korunmasını olumsuz yönde etkileyebilirler [76].

Pestisit kullanımı topraktaki genel biyolojik çeşitliliği azaltmaktadır. Kimyasal maddelerin kullanılmaması, toprakta daha fazla organik maddenin daha fazla su tutulmasına izin vermesiyle daha yüksek toprak kalitesi sağlar [77, 68]. Topraktaki daha az organik madde içeriği, uygulanan pestisitlerin uygulama alanını daha hızlı terk etmesine neden olur, çünkü organik maddeler pestisitlere bağlanır ve pestisitlerin parçalanmasına yardımcı olurlar [68].

Parçalanma ve soğurma, pestisitlerin topraktaki kalıcılığını etkileyen faktörlerdir. Pestisit kimyasal yapısına bağlı olarak, bu faktörler pestisitlerin doğrudan topraktan suya ve daha sonra da havaya ve yiyeceğimize taşınarak maruziyeti etkilemektedir. Organik maddelerin parçalanması ve bozulması, topraktaki mikroorganizmalar arasındaki etkileşimler ile

gerçekleşmektedir. Soğurma, topraktaki organik maddeye bağlı olan pestisitlerin biyoakümülyasyonunu etkiler. Zayıf organik asitlerin, pH ve çoğunlukla asidik yapı nedeniyle toprak tarafından zayıf bir şekilde emildiği ve kimyasalların mikroorganizmalar için daha az erişilebilir olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma mekanizmaları tam olarak anlaşılamamaktadır, ancak toprakta kalma süreleri arttıkça ve pestisit kalıntıları biyolojik aktivitesini yitirdikçe, bozunmaya ve ayrışmaya daha dirençli hale gelmektedirler [78].

Pestisitlerin bitkilere etkileri

Büyük hacimli bitkilerin büyümesi için gerekli olan azot fiksasyonu, topraktaki pestisitler tarafından engellenmektedir. DDT, metil paration ve özellikle pentaklorofenolün baklagil-rizobium kimyasal sinyallemesine müdahale ettiği bildirilmiştir. Bu simbiyotik kimyasal sinyallemenin azaltılması, azot fiksasyonunun azalmasına ve dolayısıyla mahsul veriminin azalmasına neden olmaktadır [79].

Pestisitler; arı ölümüne, polinatör düşüşüne ve bitkileri dölleyen türlerin kaybına neden olduğu bilinmektedir [80-83]. Pestisitlerin çiçek açan mahsullere uygulanması, polinatör görevi gören bal arılarını öldürmektedir [81]. Amerika Tarım Ajası (USDA), ABD'li çiftçilerin, tarlalara uygulanan pestisitlerin ABD'deki bal arısı kolonilerinin yaklaşık beşte birini ortadan kaldırması ve fazladan % 15 zarara neden olmasından dolayı, yılda en az 200 milyon dolar kaybettiğini tahmin etmektedir [84]. Öte yandan, pestisitlerin bitki üzerinde zayıf kök kıl gelişimi, sürgün sararması ve bitki büyümesinin azalması gibi doğrudan zararlı etkileri de olduğu bildirilmiştir [82].

Pestisitlerin hayvanlara etkileri

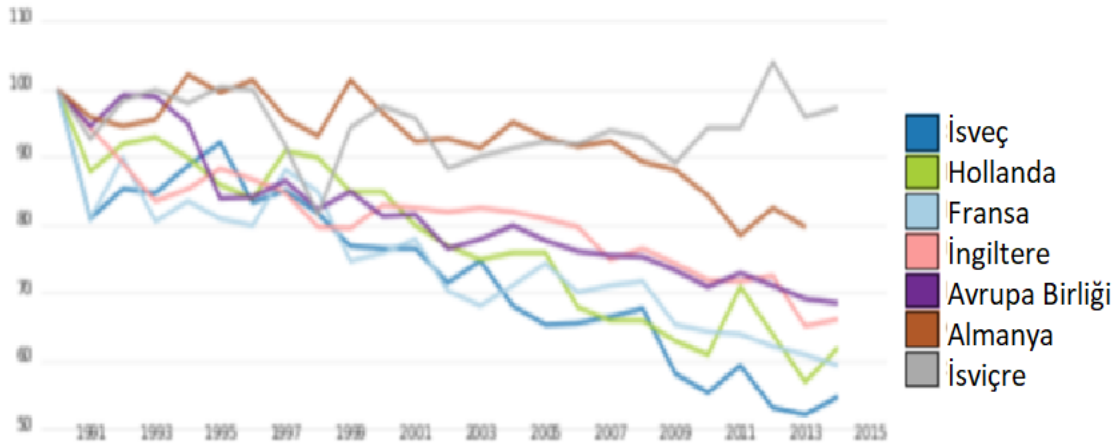
Pek çok hayvan türü pestisitlerden zarar görmekte ve bu da birçok ülkenin biyoçeşitlilik eylem planları yoluyla pestisit kullanımını düzenlemesine yol açmaktadır. Vahşi hayvanlar, pestisitler püskürtüldükten kısa bir süre sonra püskürtülen tarlalara veya yakın alanlara girdiğinde, yiyecek üzerinde kalan pestisit kalıntıları tarafından zehirlenmektedir [65].

Pestisitler, bazı hayvanların temel besin kaynaklarını ortadan kaldırarak hayvanların yer değiştirmesine, besinlerini değiştirmesine veya aç kalmasına neden olabilmektedir.

Kalıntılar besin zincirinde yukarı hareket edebilir; örneğin, kuşlar pestisit tüketen böcekleri ve solucanları yiyerek zarar görebilmektedir [81]. Solucanlar, organik maddeleri sindirir ve toprağın üst katmanındaki besin içeriğini artırır, çürüyen çöpleri sindirerek ve toprak aktivitesine hizmet ederek insan sağlığını korurlar. Ancak pestisitlerin solucanlar üzerinde de büyüme ve üremeleri yönünden zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir [85]. Bazı pestisitler biyolojik olarak birikebilir ve zamanla onları tüketen organizmaların vücutlarında toksik seviyelere ulaşabilir, bu da özellikle besin zincirinin üst kısımlarında bulunan türleri olumsuz bir şekilde etkilemektedir [62].

Kuşlar: ABD Balık ve Yaban Hayatı Servisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 72 milyon kuşun pestisitler nedeniyle öldürüldüğünü tahmin etmektedir [86]. Kel kartallar, pestisit kullanımından etkilenen hedef olmayan organizmaların yaygın örnekleridir. Rachel Carson'ın "Silent Spring" adlı kitabı, pestisit biyoakümüasyonu nedeniyle kuş türlerine verilen zararları ele almaktadır. Birleşik Krallığın tarım arazilerinde, kuşların beslendiği bitki ve omurgasız türlerinin kaybına bağlı olarak, 1979 ile 1999 yılları arasında üreyen on farklı kuş türünün popülasyonları azalmıştır. 1999 yılı itibarıyla Avrupa genelinde 116 kuş türü tehdit altında olduğu bildirilmiştir. Kuş popülasyonlarındaki azalmanın, pestisitlerin kullanıldığı zaman ve alanlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir [87]. DDE kaynaklı yumurta kabuğu incilmesi özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika kuş popülasyonlarını etkilemiştir [88]. 1990'dan 2014'e kadar, yaygın tarım arazisi kuşlarının sayısı bir bütün olarak Avrupa Birliği'nde ve Fransa, Belçika ve İsveç'te azalmış, ancak daha çok organik tarıma ve pestisitlere daha az bel bağlayan Almanya'da ise düşüş daha yavaş olmuştur [89]. Başka bir örnekte, yer fıstığı yetiştiriciliğinde kullanılan bazı mantar öldürücüler, kuşlar ve memeliler için yalnızca hafif derecede zehirli olmakta, ancak solucanları öldürmekte ve dolayısıyla bu da, onlarla beslenen kuşların ve memelilerin popülasyonlarını azaltmaktadır [65].

Bazı pestisitler granül formunda üretilmektedir. Yaban hayvanları granülleri yiyecek taneleri sanmakta ve onları yemektirler. Küçük bir kuşu öldürmek için birkaç tane granül pestisit yeterli olmaktadır. Herbisitler, kuşların habitatlarını azaltarak kuş popülasyonlarını tehlikeye atmaktadır [65].



Şekil 2.6. Avrupa Birliği'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın tarım arazisi kuşlarının sayı endeksleri (1990'da 100'e eşit taban) [89]

Sudaki canlılar: Balık ve diğer sucul biyotalar, pestisitlerle kontamine olmuş sudan zarar görmektedirler [90]. Pestisitlerin nehirlerle karışması sudaki yaşam için son derece ölümcül olabilmekte, bazen belirli bir nehirdeki tüm balıkları öldürmektedir [91].

Herbisitlerin su kütlelerine uygulanması sonucu ölü bitkiler çürüdüğünde sudaki oksijeni tüketmekte, bu da balıkların boğulmasına neden olmaktadır. Bitkileri öldürmek için suya uygulanan bakır sülfat gibi herbisitler, uygulanan konsantrasyonlarda balıklar ve diğer su hayvanları için toksik olabilmektedir. Bazı pestisitlerin ölümcül olmayan dozlarına tekrar tekrar maruz kalmak, balık popülasyonlarını azaltan, yuva ve kuluçka bırakma, hastalığa karşı bağışıklığın azalması ve avcılardan kaçınma gibi fizyolojik ve davranışsal değişikliklere neden olmaktadır [90].

Pestisitler, su kütlelerinde genç balıklar için ana besin kaynağı olan zooplanktonu öldürecek seviyelerde birikebilmektedir [92]. Pestisitler, bazı balıkların beslendiği böcekleri de öldürmekte, bu da balıkların yiyecek aramak için daha uzağa gitmesine neden olmakta ve onları daha fazla yırtıcı ile karşı karşıya getirmektedir [90].

Belirli bir pestisit çevrede ne kadar hızlı bozulursa, sudaki yaşam için o kadar az tehdit oluşturmaktadır. İnsektisitler, sucul yaşam için, herbisitler ve mantar öldürücülerden daha toksiktir [90].

Amfibiler: Son on yılda, amfibi popülasyonları çeşitli nedenlerden ötürü dünya çapında azalmaktadır ancak pestisitlerin bu azalmaya etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir [93].

Pestisit karışımlarının kurbağalar üzerinde kümülatif toksik etkisi olduğu görülmektedir. Birden fazla pestisit içeren havuzlardaki kurbağa yavruların metamorfoza dönüşümünün daha uzun sürdüğü ayrıca bu kurbağaların avlarını yakalama ve yırtıcılardan kaçma gibi yeteneklerinin azaldığı görülmüştür [94]. Pestisit püskürtülmüş tarlalarda bulunması muhtemel seviyelerdeki organoklorürlü pestisit olan endosülfan maruziyeti, kurbağa yavrularını öldürmekte veya bu kurbağa yavrularında davranışsal ve büyüme anormalliklerine neden olmaktadır [95].

Herbisitlerden atrazine ise erkek kurbağaları hermafrodit haline getirerek üreme yeteneklerini azaltabilmektedir [94]. Sucul sürüngenlerde ve amfibilerde hem üreme hem de üreme ile ilgili olmayan etkiler bildirilmiştir. Timsahlar, birçok kaplumbağa türü ve bazı kertenkeleler, sıcaklığa bağlı olarak organojenez sırasında döllenme sonrasına kadar cinsiyete göre farklı kromozomlardan yoksundurlar. Kaplumbağalarda çeşitli PCB'lere embriyonik maruziyet, cinsiyetin tersine dönmesine neden olmaktadır. ABD ve Kanada'da, kuluçka başarısında azalma, feminizasyon, deri lezyonları ve diğer gelişimsel anormallikler gibi bozukluklar bildirilmiştir [88].

Çizelge 2.6. Pestisitlerin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri

Pestisit / sınıf	Etkileri
Organoklor, DDT / DDE	Endokrin bozucu [96] Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda tiroid bozucu özellikler [97] Asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonuna atfedilen akut mortalite [98]
DDT	Yırtıcı kuşlarda yumurta kabuğu incilmesi [97] Kanserojen [96] Endokrin bozucu [96]
DDT / Diclofol, Dieldrin ve Toxaphene	Juvenil popülasyonunda azalma ve vahşi yaşam sürüngenlerinde yetişkin ölüm oranı [99]

Çizelge 2.6. (devam) Pestisitlerin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri

Pestisit / sınıf	Etkileri
DDT, Toxaphene, Parathion	Mantar enfeksiyonuna duyarlılık [100]
Triazin	Solucanların monosistit gregarinlerle enfekte olması [57]
Chlordane	Omurgalı bağışıklık sistemleri ile etkileşim [100]
Karbamatlar, fenoksi herbisit 2,4-D ve atrazin	Omurgalı bağışıklık sistemleri ile etkileşim [100]
Antikolinesteraz	Kuş zehirlenmesi [98] Hayvan enfeksiyonları, hastalık salgınları ve daha yüksek ölüm oranı [101]
Organofosfatlar	Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda tiroid bozma özellikleri [97] Asetilkolin esteraz aktivitesinin inhibisyonuna atfedilen akut mortalite [98] İmmünotoksisite, esas olarak serin hidrolaz veya esterazların inhibisyonundan kaynaklanmakta [102] Oksidatif hasar [102] Sinyal iletim yollarının modülasyonu [102] Omurgalılarda termoregülasyon, su ve / veya besin alımı ve davranışı gibi bozulmuş metabolik fonksiyonlar, bozulmuş gelişim, azalmış üreme ve kuluçka başarısı [103]
Karbamatlar	Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda tiroid bozma özellikleri [97] Omurgalılarda termoregülasyon, su ve / veya besin alımı ve davranışı gibi bozulmuş metabolik fonksiyonlar, bozulmuş gelişim, azalmış üreme ve kuluçka başarısı [103] Omurgalı bağışıklık sistemleri ile etkileşim [100] Asetilkolin esteraz aktivitesinin inhibisyonuna atfedilen akut mortalite [98]
Fenoksi herbisit 2,4-D	Omurgalı bağışıklık sistemleri ile etkileşim [100]
Atrazin	Omurgalı bağışıklık sistemleri ile etkileşim [100] Atrazin fitoplanktonu öldürdüğü için azalmış kuzey leopar kurbağası (<i>Rana pipiens</i>) popülasyonları, planktondan salınan besinleri asimile etmek için ışığın su kolonuna ve perifitona nüfuz etmesine izin verme. Periphyton büyümesi otlayanlara daha fazla besin sağlayarak, trematod için ara konakçı sağlayan salyangoz popülasyonunda artış [104]

Çizelge 2.6. (devam) Pestisitlerin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri

Pestisit / sınıf	Etkileri
Piretroid	Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda tiroid bozma özelliği [97]
Tiyokarbamat	Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda tiroid bozucu özelliği [97]
Triazin	Omurgalılarda termoregülasyon, su ve/veya gıda alımı ve davranışı gibi bozulmuş metabolik fonksiyonlar, bozulmuş gelişim, azalmış üreme ve kuluçka başarısı. Kemirgenler, kuşlar, amfibiler ve balıklarda Tiroid bozma özellikleri [97]
Neonikotinoik / Nikotinoid	Biyojenik amin sinyalinin bozar ve ardından koku alma işlev bozukluğuna neden olur ve ayrıca yiyecek arama davranışını, öğrenmeyi ve hafızayı etkiler. Sıçanlarda ve insanlarda solunum, kardiyovasküler, nörolojik ve immünolojik toksisite gösterir [105]
Imidacloprid, Imidacloprid / pyrethroid λ-cyhalothrin	Büyüme hızı ve yeni ana arı üretimi açısından yem arama, kuluçka gelişimi ve koloni başarısında bozulma [106]
Thiamethoxam	Homing başarısızlığına bağlı yüksek işçi bal arısı ölüm oranı [107]
Flupyradifurone	Arılarda öldürücü ve ölümcül olmayan olumsuz sinerjistik etkiler görülme [108] Toksitesisi mevsime ve beslenme stresine bağlıdır ve arının hayatta kalmasını, gıda tüketimini, termoregülasyonu, uçuş başarısını azaltabilmekte ve uçuş hızını artırabilmektedir [109] Neonikotinoidlerle aynı etki tarzına sahiptir [110]
Spinosinler	Yararlı eklem bacaklıların, özellikle de hymenopteranların çeşitli fizyolojik ve davranışsal özelliklerini etkilemekte [111]
Bt corn / Cry	Bazı böcek taksonlarının, ağırlıklı olarak duyarlı Lepidopteran otoburların yanı sıra avcıları ve parazitoidlerinin sayısında azalma [57]
Herbisit	Topraktaki omurgasızlar ve kelebekler üzerindeki ikincil etki olarak daha az gıda bulunabilirliği [112] Küçük memelilerde tür bolluğu ve çeşitliliğinde azalma [112]
Benomyl	Yama seviyesinde çiçek gösterimini değiştirmekte ve daha sonra toplam arı ziyaret sayısında üçte iki azalma ve ziyaretçilerin büyük gövdeli arılardan küçük gövdeli arılara ve sineklere geçişine neden olmakta. [113]
Herbisit ve dikim döngüleri	Tohum yiyen veya etçil kuşlarda hayatta kalma ve üreme oranlarında azalma [114]

Kalıcı organik kirleticiler

KOK, bozulmaya direnen ve dolayısıyla yıllarca çevrede kalan bileşiklerdir. Aldrin, klordan, DDT, dieldrin, endrin, heptaklor, heksaklorobenzen, mireks ve toksafen gibi bazı pestisitler KOK olarak kabul edilmektedir. Bazı KOK'lar, atmosferde uçucu hale gelerek, uzun mesafeler kat etmekte ve uzak bölgelerde birikim yapmaktadırlar. Bu tür kimyasallar birikim yaparak orijinal konsantrasyonlarının 70.000 katına kadar çıkabilmektedir [115]. KOK'lar çevredeki hedef olmayan organizmaları etkilemekte ve endokrin, üreme ve solunum sistemleri üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır [115, 116].

Haşere direnci

Haşereler, pestisitlere dirençli hale gelmek için evrimleşebilmektedir. Birçok haşere başlangıçta pestisitlere karşı çok duyarlıdır, ancak genetik yapılarındaki mutasyonları takiben pestisitlere dirençli hale gelirler. Direnç, yaygın olarak, mevcut haşere direncinin başlangıcını geciktirmek veya hafifletmek için farklı eylem modlarına sahip pestisit sınıfları arasında geçiş yapmayı içeren pestisit rotasyonu yoluyla yönetilmektedir [117].

Haşere geri tepmesi ve ikincil haşere salgınları

Hedef olmayan organizmalar da pestisitlerden etkilenmektedir. Bazı durumlarda, yararlı bir avcı veya parazit tarafından kontrol edilen bir haşere böceği, bir böcek ilacı uygulamasının hem zararlıları hem de faydalı popülasyonları öldürmesi durumunda çoğalabilmektedir. Başlıca bir lahana ailesi böcek zararlısı olan elmas sırtlı güveler için yapılan bir çalışma, piretroidli pestisit kullanımı ile haşere popülasyonunun böcek yırtıcılarının kaybından dolayı toparlandığını, ancak doğal süreçte aynı etkiyi göstermediğini ve popülasyonun azaldığını göstermiştir [118]. Benzer şekilde, sivrisinekleri kontrol altına almak için püskürtülen pestisitler sivrisinek popülasyonlarını geçici olarak bastırmakta, ancak uzun vadede doğal kontrollere zarar vererek daha büyük bir popülasyon oluşmasına neden olmaktadır [62]. Bir haşere türünün popülasyonunun, pestisit kullanımından öncekine eşit veya daha fazla sayıya ulaştığı bu durum, haşere dirilişi olarak adlandırılır ve avcılarının ve diğer doğal düşmanlarının ortadan kaldırılmasıyla ilişkilendirmektedir [119].

Yırtıcı hayvan türlerinin kaybı, ikincil haşere salgınları adı verilen ilgili bir duruma da yol açabilmektedir; bu, yırtıcı hayvanlarının veya parazitlerinin kaybı nedeniyle başlangıçta sorun olmayan türlerin sorun çıkaracak düzeyde artışına neden olabilmektedir [119]. ABD'de en çok zarar veren 300 böceğin tahminen üçte biri başlangıçta ikincil zararlı olarak tanımlanmaktaydı ancak pestisit kullanımından sonra büyük bir sorun haline gelmiştir [84]. Hem haşere dirilişinde hem de ikincil salgınlarda, doğal düşmanların pestisitlere zararlıların kendilerinden göre daha duyar olması, haşere popülasyonunun pestisit kullanımından öncekine göre daha yüksek olmasına neden olmuştur [119].

Pestisitlerin ortadan kaldırılması

Pestisitlerin çevre üzerindeki etkilerini azaltmak için birçok alternatif mevcuttur. Alternatifler arasında elle temizleme, ısı uygulama, yabancı otları plastikle örtme, tuzaklar ve yemler yerleştirme, haşere üreme alanlarını kaldırma, sağlıklı bitkiler yetiştiren sağlıklı toprakları koruma, daha dayanıklı bitkiler, doğal olarak doğal zararlılara karşı daha dirençli yerel türleri kırma ve bu tür biyolojik kontrol ajanlarını destekleme şeklinde sayılabilmektedir [120]. Dirençli bitki çeşitleri ve feromonların kullanımı gibi biyolojik kontroller başarılı olmaktadır ve bazen bir haşere sorununu kalıcı olarak çözmektedir [121]. Entegre Zararlı Yönetimi (IPM), yalnızca diğer alternatifler etkisiz olduğunda kimyasal madde kullanımı öngörmektedir. Bu yöntem, insanlara ve çevreye daha az zarar vermektedir [122]. Biyoteknoloji kullanılarak, zararlıları kontrol etmenin yenilikçi bir yolu bulunabilmektedir. Zararlılara karşı dirençlerini artırmak için suşlar genetik olarak değiştirilebilmektedir [121]. Aynı teknikler pestisit direncini artırmak için kullanılabilmektedir [123].

Pestisitlerin insan sağlığına etkileri

Her bir pestisit ve pestisit grubu için insanda oluşturduğu her türlü toksisite oldukça uzun ve detaylı değerlendirilebilecek konu başlıkları olup, bu bölümde kısaca pestisitlere bağlı ortaya çıkan ortak özellikteki akut ve kronik etkiler hakkında bilgilendirme yapılmaktadır. Bu konuya yönelik daha detaylı bilgi Organik fosforlu pestisitler grubu ve piretroid grubu pestisitler için sırasıyla, bölüm 2.4.2 ve 2.4.3'te sunulmaktadır.

Pestisitlerin akut etkileri

Her kimyasalın genel özellikleri içerisinde olan doza bağlı toksik etkilerin görülmesi pestisitler için de geçerlidir. Her ne kadar bu pestisitler ve etkileri insan dışı canlılar üzerinde görülmesi üzerine planlanmış ve üretilmiş bileşikler olsa da maruziyet düzeyine ve insan duyarlılıklarına bağlı olarak insanlarda kaçınılmaz etkilerin görülmesi söz konusu olup, pestisitler insanlarda da toksisite gösteren bileşiklerdir [124]. Pestisitlerin insanlarda oluşturdıkları toksik etkiler akut ve kronik etkiler olarak ortaya çıkmaktadır. Pestisitlerin akut etkileri irritasyondan, dermatite, sistemik emilime bağlı olarak ölüme kadar değişmektedir [10]. Akut pestisit zehirlenmesi vakaları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteden sorumludur. Akut pestisit zehirlenmesi, pestisitlere kasıtlı, mesleki veya kazara maruziyetten kaynaklanabilir. Kasıtsız pestisit zehirlenmelerinin çoğu mesleki olmakla birlikte, genel popülasyonda amatör kullanımları veya eviçi haşere kontrolüne yönelik pestisitlerin uygunsuz kullanımı veya depolanması nedeniyle vakalar meydana gelmektedir. Mesleki zehirlenmeler Güneydoğu Asya'daki vakaların % 5-32'sini ve Orta Amerika ülkelerinde kabaca % 36'sını oluşturmaktadır.

Yılda kaç kişinin pestisitle ilgili sağlık etkilerinden mustarip olduğuna dair güvenilir tahminler yoktur. Bu durum standartlaştırılmış vaka tanımının olmaması gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. DSÖ 2004 yılı verilerine göre her yıl üç milyon kişinin pestisit kaynaklı zehirlendiği ve yaklaşık 250 000 kişinin yaşamını kaybettiği belirtilmektedir. Zehirlenmenin şiddeti ülkeden ülkeye değişmektedir ve zehirlenmeye bağlı ölüm oranları % 1'den % 24'e kadar veya daha fazla gözlenmiştir. Bu değişkenlik kısmen intihar girişimlerinin farklı yüzdesine bağlıdır. Dünya çapında pestisit zehirlenme sayıları tam olarak bilinmemektedir. Zehir kontrol merkezlerinden gelen raporlara göre, her türlü kaza sonucu zehirlenmeden kaynaklanan ölümlerin % 4'ünden daha azının pestisit kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Orta Amerika ülkelerinde 1992-2000 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, pestisit zehirlenmesi vakalarında 100 000 nüfus başına 6,3'ten 19,5'e ve ölüm oranında ise 100 000'de 0,3'ten 2,1'e belirgin bir artış gözlenmiştir. Son yıllardaki vaka sayısındaki artış, artan kullanımın yanı sıra daha iyi istatistiklerin varlığından da kaynaklanabilmektedir [125, 126]. Gelişmiş ülkelerdeki çalışmaların saptamalarına göre; tarım işçilerinde yıllık akut pestisit zehirlenme sıklığının 100 000 tam zamanlı çalışan başına 18,2 ve okul çocukları arasında milyonda 7,4 olduğunu göstermiştir

[127]. Yine de, akut zehirlenme vakaları dünyanın farklı bölgelerinde farklı nedenlerin sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Yetersiz düzenleme, gözetim sistemleri eksikliği, daha çok uygulama, eğitim eksikliği, bilgi sistemlerine yetersiz erişim, bakımsız veya hiç olmayan kişisel koruyucu ekipmanların olduğu ve tarıma dayalı nüfusun daha büyük olduğu gelişmekte olan ülkelerde, insidansların daha yüksek olması beklenmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde yasaklanan pestisitlerin, özellikle DSÖ tarafından sınıflandırılan yüksek derecede zehirli pestisitlerin kullanılması, eski stoklar ve uygun olmayan depolama teknikleri, gelişmekte olan Dünya ülkelerinde akut zehirlenmeler için önemli riskler sağlayabilmektedir. Orta Amerika'daki gelişmekte olan bölgelerde (El Salvador ve Nikaragua) yapılan çalışmalar, genel popülasyonda akut pestisit zehirlenmesi için 100000'de 35 ve Tayland'da 100000 de 17.8'lik bir genel insidans oranı olduğunu göstermiştir. Geçmişteki araştırmalar, pestisitlere bağlı bildirilen mesleki ve kasıtsız nedenlerin gelişmekte olan ülkelerde % 10 ila % 50 arasında değiştiğini göstermiştir [128]. Ayrıca, pestisitlerin intihar amaçlı vücuda alınması, en şiddetli zehirlenme vakalarından sorumlu olup, hastane temelli çalışmalar, akut pestisit zehirlenmelerinde genel (mesleki / kasıtsız) insidansı olduğundan az gösterebilmektedir. Zaman içinde yapılan çalışmaların, en toksik bileşiklerin kullanımının kısıtlanması ve halkın pestisitlere erişilebilirliğinin azaltılması gibi düzenlemelerin getirilmesinin bir sonucu olarak intiharlar da dahil olmak üzere akut pestisit zehirlenmelerinde önemli bir azalma göstermektedir .

Ülkemizde 2019 yılı Ulusal Zehirlenme Danışma Merkezi (UZEM) verilerine göre Tarım İlaçları tüm başvurular arasında 3. sırada yer almaktadır. Tüm başvuruların % 4,26'sını oluşturan bu grupta 9276 vaka zehirlenmesi olmuştur. Tarım ilaçları içinde Sentetik piretroitler (% 25) ilk sırada yer alırken, Rodentisitler (% 24) ikinci sırada, Fungusitler (%6) üçüncü sırada, Organik fosforlular ise (% 5) dördüncü sırada yer almıştır.

Akut zehirlenme belirtileri lokal ya da sistemik olabilir. Lokal etkilenme temas noktasında meydana gelir. Sistemik etkiler için vücudun her bir bölgesi ve her noktasına dağılım ve emilim gereklidir [13]. Pestisitlerle ilişkili deri hastalıklarının klinik en yaygın formu kontak dermatit ya da alerjidir. Daha az yaygın olan hastalıklar kontakt ürtiker, eritemmultiform, dermatoz, mesleki akne, saç ve tırnak bozuklukları ve ilerleyen yıllarda cilt kanseri bir sonuç olarak ortaya çıkabilir [130].

Solunum ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar pestisit etkilenimine daha duyarlıdır. Astıma veya şiddetli alerjisi olanlar da daha yüksek tepki düzeyine sahiptir [10]. Ndlovu ve diğerleri (2014), Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada yakın çiftliklerde çalışan ve yaşayan bu grup kadın işçilerde, özellikle organofosfatlara ve karbamatlara pestisit maruziyetinin, astım dahil üst ve alt solunum yolu semptomları ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [131].

Cherry, Beach, Senthilselvan ve Burstyn (2018), Kanada'da tahıl çiftliklerinde yaptıkları çalışmada, Fenoksi herbisitlere ömür boyu maruz kalmanın astım riskinin artmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [132].

Pestisitlerin kronik etkileri

Pestisitlerin kronik düşük seviyede maruziyetin sağlık etkileri akut maruziyetin sağlık etkilerine göre daha az bilinmektedir. Uzun vadeli maruziyetler; çiftçilerde, profesyonel pestisit kullanıcılarında ve çok daha az düzeyde gıda ve sudaki kalıntılar yoluyla genel popülasyonda meydana gelmektedir. Kronik olarak pestisitlere mesleki veya meslek dışı olarak maruz kalmış olabilecek kişilerin belirlenmesi kolaydır. Ancak özellikle tarımda maruziyet kaynağının belirlenmesi, maruz kalmanın toksikolojik kanıtları ve nicel bilgilerine ulaşmak nispeten daha zor olmaktadır. Ayrıca, belirli bir pestisit risklerin belirlemek ve geçmişteki maruziyetlerini değerlendirmek oldukça zordur. Çünkü etken maddeler ve uygulamalar zamanla farklılık göstermekte ve değişmektedir. Bu durum, özellikle maruziyet ve biyolojik izleme ile ilgili verilerin yetersiz olduğu genel popülasyon için daha fazla geçerlidir. Pestisit etkileniminde kişilerde görülen kronik etkilenim sonuçları; kanser, doğum defetleri (teratojenik), kronik nörotoksik etkiler ve üreme-fertilite üzerindeki istenilmeyen etkiler olarak sıralanabilir [10].

Karsinojenite: Pestisitler için karsinojenite potansiyeli, bileşiğin tescilinden ve pazarlanmasından önce deney hayvanlarında değerlendirilmektedir. Ancak bu, son 30-35 yıl içinde tanıtılan veya değerlendirilen etken maddeler için geçerlidir. Bu çalışmaların sonuçları, üreticilerin tescilli verileri olduğundan yalnızca düzenleyici kurumların kullanımına açık olmakta, genellikle açık literatürde yayımlanmamaktadır. Pestisitler için kanser riski değerlendirmesi, genel olarak sıçan ve farede yürütülen kanser çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanmaktadır, ancak yakın zamanda yapılan bir revizyon, farelerdeki

karsinojenlik çalışmalarının, insanlara yönelik karsinojenite riski hakkında sonuç çıkarmak için yeterli bilgi sağlamadığını göstermiştir [133]. Ayrıca in vitro ve in vivo genotoksisite çalışmalarından elde edilen kanıtlar da dikkate alınmaktadır. Kanserojen etkinin maruziyetten on yıllar sonra ortaya çıkabileceğinden, karsinojenik potansiyele ilişkin değerlendirmelerde epidemiyolojik veriler de değerlendirilmeye katılmaktadır. Bu bağlamda, özellikle IARC tarafından bir dizi pestisit değerlendirilmeye alınmıştır. IARC tarafından değerlendirilecek bileşikler seçmek için kullanılan kriterler arasında; insan maruziyetine ilişkin kanıtlar, bazı deneysel kalıtsal kanıtlar ve insanlar için bir risk olduğuna dair kanıtlar veya şüpheler yer almaktadır. IARC tarafından şimdiye kadar çıkarılan liste, çoğu artık ortak kullanımda olmayan yaklaşık 60 aktif pestisit bileşenini içermektedir. Halen piyasada olanlar arasında kullanımı oldukça sınırlı olan Etilen dibromid 2A (insanlar için muhtemel kanserojen) olarak sınıflandırılmış; Amitrol ve Diklorvos ise 2B (insanlar için olası kanserojen) olarak sınıflandırılmıştır. Diklorvos maddesinin sınıflandırılması eleştirilmiş ve son zamanlarda Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinin Bitki Sağlığı, Bitki Koruma Ürünleri ve Kalıntıları üzerine yapılan bilimsel panelde, mekanik değerlendirmelere dayanarak, insanlara benzemeyen hayvanlarda diklorvosun karsinojen potansiyeli değerlendirmeye alınmıştır [11].

Tarım işçilerinde kanser epidemiyolojisi çok karmaşık bir konudur. Pestisitler, kanser ve epidemiyoloji terimleriyle yapılan bir literatür araştırması çok sayıda yayın ortaya çıksa da, epidemiyolojik çalışmaların gerçek sonuçlarında tutarsızlıklar bulunmakta ve tarımsal maruziyetle ilgili kanser epidemiyolojisinin net bir resmi henüz çizilememektedir. Tarımdaki potansiyel karsinojen tehditler, farklı madde türlerine ve risk faktörlerine bağlanabilir. Çünkü çiftçiler; pestisitler, çözücüler, yağlar, yakıtlar, tozlar, boyalar, kaynak dumanları, zoonotik virüsler, mikroplar ve mantarlar dahil olmak üzere çeşitli maddelerle temas halindedirler [134, 135]. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, çiftçilerin kolon, rektum, karaciğer, burun ve mesane kanserleri, aşırı maligniteye sahip Hodgkin hastalığı, lösemi, Hodgkin olmayan lenfoma, multiplemiyelom ve dudak, mide, prostat, deri (melanotik olmayan), beyin ve bağ dokusu kanserleri için tutarlı eksikliklere sahip olduğunu göstermektedir. Tarım ortamında bu tutarsız aşırılıklara katkıda bulunabilecek etiyolojik faktörler de tespit edilmemiştir.

Kuzey Carolina'da yapılan ve pestisit uygulayan çiftçileri içeren, ileriye dönük bir kohort çalışması, genel sigara içme prevalansının ve diğer yaşam tarzı faktörlerinin sonucu olduğu düşünülen, düşük kanser insidans oranı göstermektedir. Bu veriler, literatürle uyumlu olarak, tarım işçilerinin genel nüfustan daha sağlıklı olduğunu, genel ölüm oranı ve beklenenden daha az toplam kanser ölüm oranına sahip olduğunu göstermektedir. Ancak lösemi, miyelom, Hodgkin olmayan lenfoma ve dudak, mide, deri, beyin ve prostat kanserleri gibi bazı spesifik neoplazmalarda daha yüksek bir insidansa sahip oldukları görülmektedir [134, 135]. Bu verilere dayanarak, pestisitlere kronik maruziyetin, insanlarda kansere neden olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılabilir, ancak bazı endişe verici konularda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kronik nörotoksisite: Pestisit maruziyeti, merkezi sinir sistemi hastalıkları (parkinson), nörodavranış değişiklikleri, periferik sinir sistemi hastalıkları ve intihar dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozuklukların nedeni olarak gösterilmektedir. Parkinson ve pestisit maruziyetlerinin dikkate alındığı çalışmalar arasında 31 vaka-kontrol çalışması bulunmaktadır [12]. Bunlar, spesifik olmayan belirtiler, Parkinson'un kardinal belirtileri, L-DOPA'ya karşı kardinal belirtiler ve pozitif reaksiyon gibi parkinsonizmin tanımı için farklı kriterlere sahip çalışmaları ve hastalığın ilerleyişini de içermektedir. Ancak, bu çalışmalarda pestisitlere maruz kalma değerlendirmeleri büyük farklılıklar göstermiştir. Aslında, çalışmaların% 20'si pestisitleri yalnızca tek bir değişken olarak kabul etmiş, % 22'si pestisit sınıfını belirlemiş, % 25'i pestisit maruziyet süresini ve sıklığını, % 33'ü hem pestisit sınıfını hem de maruz kalma süresini/sıklığını hesaba katmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığı arasında, şayet varsa, çok zayıf bir ilişki olduğu görülmektedir.

Kronik OF pestisit maruziyetlerine ilişkin 38 çalışma yapılmış, bu çalışmalarda davranışsal ve nörolojik son noktalar ölçülmüş ve değerlendirilmiştir [136]. Bu çalışmalarda, geçmiş zehirlenmelerin incelenmesi (% 22), pestisit uygulayıcısı olarak çalışma (% 55), kümülatif maruziyet (% 15) ve AKolinesteraz ölçümleri (% 8) araştırılmış ancak maruziyet değerlendirmeleri ayrıntılarına inilmeden yapılmıştır. 18 çalışmada toksikolojik son noktalar arasında davranışsal belirtiler, duygulanım, bilişsel ve psikomotor işlevler; 6 çalışmada nörolojik son noktalar arasında titreşim duyarlılığı, denge, titreme ve sinir işlevi, 14 çalışmada ise her iki son nokta grubu kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda, maruziyetten önemli ölçüde etkilenen bir veya daha fazla son nokta belirlenmiştir. Ancak

yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlık bulunmakta, bildirilen değişiklikler genellikle hafif düzeyde seyretmekte ve açık bir sendrom tanımlanamamaktadır. Olgular maruziyetin kesilmesinden uzun bir süre sonra gözlemlendiği için bazen değişikliklerin geri döndürülebilir, bazen geri döndürülemez olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklerin anlamı, eğer gerekse, belirsizliğini korumaktadır. Ek olarak, elektrofizyolojik sonuçlar genellikle grup bazında birlikte incelenmiş ve klinik verilerle korelasyonunda eksiklikler bulunmaktadır [137, 138].

Üreme ve fertilite üzerindeki istenilmeyen etkiler: Pestisit maruziyet sonucunda üreme sistemi üzerine etkileri hem paternal hem de maternal meydana gelebilir. Maruziyet erkekte ve kadında fertilite ve seksüel fonksiyonu etkileyebilir [13]. Nematisit olarak tarımda kullanılan 1,2-dibromo-3-kloropropan (DBCP) ve Etilen dibromrn (EDB) azospermi ve oligospermi yaptığı saha çalışmalarında saptanmıştır [14].

Doğum defektleri: Pestisitler embriyotoksik veya fetotoksik olabilmektedir. Bu durumda gebeliğin ilk üç ayında pestisitlere maruziyet doğum defekti riskini daha da arttırmaktadır [15]. Örneğin, tarım işçileri kadınlarında doğum defekti olan, ekstremit eksiqliği olan ocuk doğurma sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir [14].

Çocuklar zerindeki etkileri: Çocukların, özellikle doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde, metabolik süreçleri olgunlaşmadığı ve kimyasalları detoksifiye etme kabiliyetleri gelişmediğinden, pestisit maruziyetinden kaynaklanan toksik etki riski daha yüksektir. Bununla birlikte, pestisit kendisi değil de metaboliti toksik ise toksik metabolitlerini aktive eden metabolik yollar henüz gelişmemiş olduğundan, bu metabolik olgunlaşmamışlık yararlı olabilmektedir. Mevcut veriler, genç hayvanların yüksek dozlara daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

2.4.2. Organofosfat grubu pestisitler

Organofosfatlı pestisitlerin toksisitesi

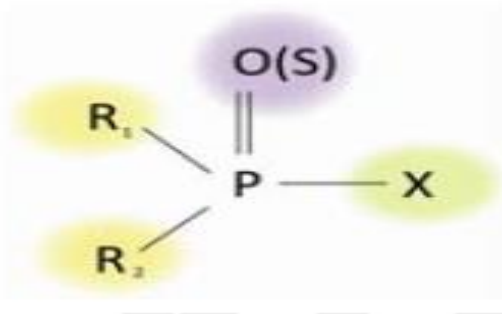
Organofosfatlı pestisit (OF) toksisitesinin birincil mekanizması; asetilkolinesteraz (AKolinesteraz, AChE) enziminin inhibitörleri olarak işlev görmeleridir. İnsanların OF'lere maruz kalması en sık AKolinesteraz aktivitesindeki düşüşün ölçülmesiyle değerlendirilir. Bu yöntem, maruz kalan OF konsantrasyonlarının nispeten yüksek olduğu mesleki maruziyetler için geçerlidir. Bununla birlikte, sürekli olarak mevcut olan düşük OF konsantrasyonları, önemli ölçüde azalmış AKolinesteraz aktivitesine neden olmaz. Daha geniş popülasyonların maruziyeti, idrardaki alkilfosfat gibi OF metabolitlerinin değerlendirilmesine dayanmalıdır.

OF ilk olarak 1800'lerde sentezlenmiş ve 1930'larda kolinerjik etkileri tanımlanarak böcek öldürücü özellikleri keşfedilmiştir. Kısa bir süre sonra da kimyasal savaş ajanı olarak kullanılabilecekleri ortaya çıkmıştır. G-serisi silahlar olarak bilinen Sarin (2-(fluoromethyl-phosphoryl)oxypropane), Soman (3-(fluoromethyl-phosphoryl)oxy-2,2-dimethylbutane) ve Tabun (Etil N,N-dimetilfosforamidosisyanidat) II. Dünya Savaşı yıllarında geliştirilmiş, ancak savaşta kullanılmamıştır. Savaştan sonra, 40'lı ve 50'li yıllarda, OF'lerin çalışması yine daha az toksik bileşiklerin geliştirilmesine yönelik olmuştur. Ancak, DDT gibi organoklorlu pestisitlerin çevrede uzun ömürlü olmaları nedeniyle yasaklandığı 70'li yıllarda OF pestisit kullanımı hızla artmıştır [139, 43].

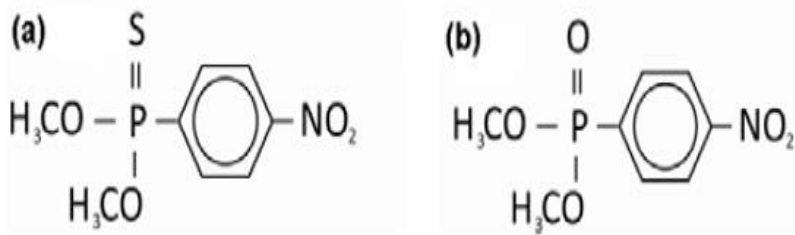
Yapı-aktivite ilişkisi

OF'ler, fosforik asit ve türevlerinin esterleridir. Bir organofosfatın genel kimyasal yapısı (Bkz. Şekil 2.7), bir merkezi fosfor atomu (P) ve karakteristik fosforik (P = O) veya tiyofosforik (P = S) bağı içerir. Fosfor atomuna çifte bağ ile oksijen bağlanmışsa fosfatlar, sülfür bağlanmışsa tiyofosfatlar denir. X sembolü, AKolinesteraz aktif bölgesindeki serinin oksijeni ile değiştirilerek (nükleofilik yer değişimi ile) ayrılan grubu temsil eder. AKolinesteraz inhibisyonunun oranı, ayrılan gruba bağlıdır; daha yüksek ayrılma eğilimi, inhibitörün enzime daha yüksek afinitesi ile sonuçlanır. Çok toksik harp ajanlarında, ayrılan grup, yüksek hidrolize eğilimli ve dolayısıyla aşırı derecede yüksek AKolinesteraz inhibisyonuna sahip olan flor (F) içerir. Daha az toksik OF'lerde ayrılan grup genellikle

alkil veya aril grupları içerir. Yan gruplar R1 ve R2 genellikle alkoksi gruplarıdır. AKolinesteraz aktif bölgesine bağlanan OF'nin aktif konfigürasyonu, oksijen atomuna bağlı merkezi fosfordan oluşan bir oksono yapısıdır (Bkz. Şekil 2.8b). Yeni OF pestisitlerinin çoğunluğu tiyon, P = S, bağlantısına sahiptir (Bkz. Şekil 2.8a). Bu durumda, CYP enzimleriyle (sitokrom P450) metabolik aktivasyon, ilk önce tiyonoyu bir okson grubuna metabolize etmelidir. Ancak o zaman OF bir AKolinesteraz inhibitörü olarak işlev görebilir [43].



Şekil 2.7. Organofosfatların genel yapısı; X: Ayrılan grup, R1 ve R2: Yan grup (genellikle alkoksi) [43]

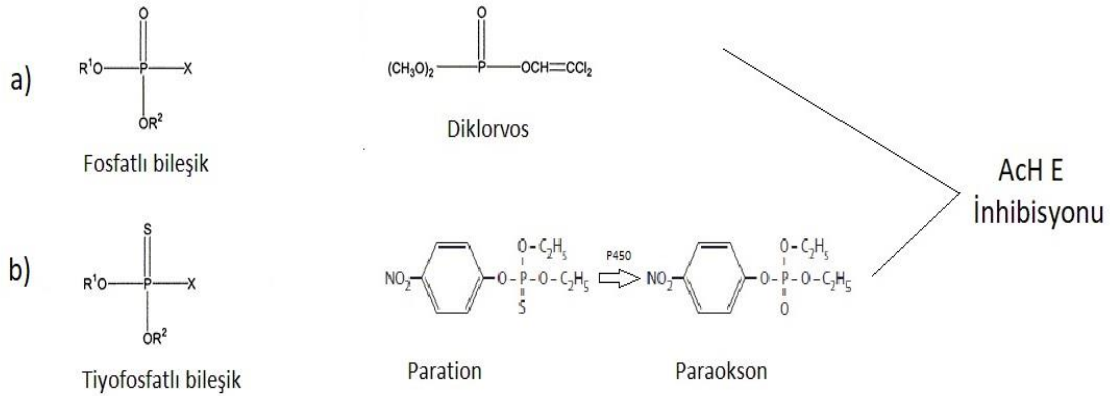


Şekil 2.8. (a) S atomu bağlı bir metil-parathion; (b) O atomu bağlı bir metil paraokson [43]

Organofosfatlı pestisitler etkilerini biyotransformasyon mekanizmalarına bağlı olarak iki şekilde gösterirler;

Direkt etkili olanlar: Sinir gazları (sarin, tabun) ve tetraetilpirofosfat, diklorvos isimli insektisitler bu gruba girmektedir. Bunlar, P=O yapısında oldukları için biyolojik aktivasyona gereksinimleri olmadan direkt kolinesterazı inhibe ederler.

İndirekt etkili olanlar: P=S ihtiva eden kimyasallardır. Bunların etki mekanizması biyotransformasyon neticesinde P=O dönüşümü ile aktivasyona uğrayarak asetilkolinesterazı inhibe etmeleri şeklindedir. Diazinon, 'diaoxon'a dönüştükten sonra kolinesteraz inhibisyonu oluşturan indirekt etkili kimyasaldır



Şekil 2.9. Direkt etkili organik fosforlu insektisite örnek olarak diklorvosun (a) ve indirekt etkili organik fosforlu insektisite örnek olarak parationun (b) AKolinesteraz inhibisyon mekanizması

Organofosfatlar son derece zehirli olmalarına rağmen genellikle çevrede kalıcı değildir; güneş ışığı, hava ve toprakla temas ettiklerinde hidroliz olarak parçalanırlar. Çevredeki yarılanma ömürleri nötral pH'da Diklorvos için birkaç saat, Paration için ise birkaç hafta olmaktadır. Bu özellikleri sayesinde organofosfatlar DDT, Aldrin ve Dieldrin gibi çok zehirli ve kalıcı organoklorlu pestisitler yerine alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır [140].

Günümüzde yüzden fazla farklı sentezlenmiş OF bileşikleri insektisit olarak kullanılmaktadır [141]. Bu grup pestisitlerin yaygın kullanımı ve kolay erişilebilir olması, doğal olarak bu grup pestisitlerle olan akut zehirlenme durumlarını kullandıkları tüm toplumlarda önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. OF zehirlenmesi, dünyada hemen hemen her ülkede benzer sıklıkta görülmektedir. Zehirlenmeler genellikle kazara evlerde, tarım, endüstri ve insekt alanlarında çalışan kişilerde görülmektedir. Küçük çocuklarda ise maruziyet genellikle kaza sonucudur ve ciddi zehirlenme insidansı daha yüksektir [142-147]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde pestisit zehirlenmeleri ilaç zehirlenmelerinden sonra ikinci sırada

yer almakta, pestisit gruplarının dağılımında organik fosfatlara bağlı zehirlenmeler ilk sırada bulunmaktadır [145, 146]. İzmir Adli Tıp Grup Başkanlığında 1996-2000 yılları arasında yapılan 4251 otopsi sonuçları üzerinde yapılan araştırmada, 331 zehirlenmeye bağlı ölüm vakasının %43 kadarının pestisit kaynaklı olduğu, bunun da %78 kadarının OF pestisitlere bağlı geliştiği bildirilmiştir [146]. Çukurova Üniversitesi Hastanesi Acil Polikliniğinde 10 yıllık süre boyunca 4569 hasta ile yapılan çalışmada, erişkinlerde akut zehirlenmeler analiz edilmiş, toplam zehirlenmenin % 23.9'unun organofosfatlı pestisitler nedeniyle gerçekleştiği tespit edilmiştir [148].

Aşağıda bu çalışmada değerlendirilen organofosfatlı insektisilere ait detaylı bilgi aktarımı yapılmaya çalışılmıştır.

Etki mekanizması

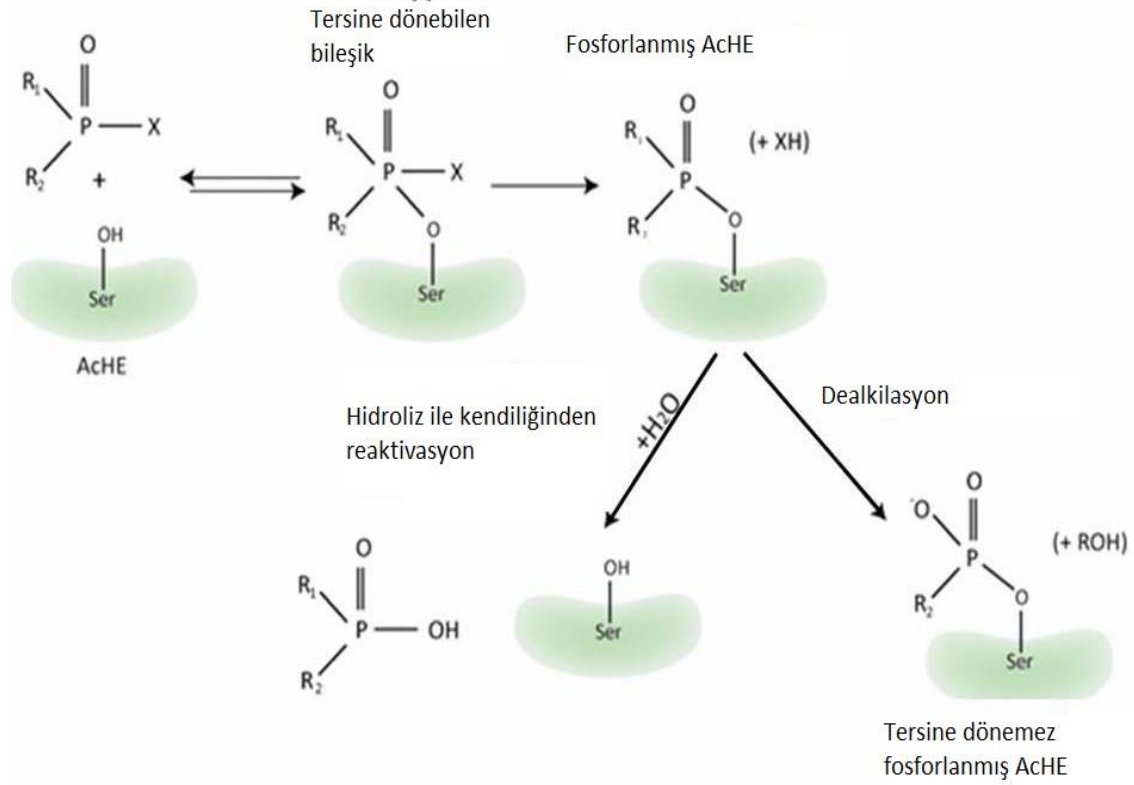
Organofosfatların etki mekanizması fazla asetilkolin ve çok sayıda nörolojik semptomlar üreterek merkezi ve periferik sinir sistemi içinde asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek nörotoksositeye yol açmasına dayanır [149]. Bir nörotransmitter olan asetilkolini kolin ve asetik asite parçalayan asetilkolinesteraz, asıl olarak sinir dokusundaki kırmızı kan hücrelerinde ve serum, karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur [150]. Sinir sinyallerinin, sinir liflerinden düz kaslara, iskelet kaslarına, salgı bezlerine ve otonom sinir düğümlerine iletilmesinde ve aynı zamanda merkezi sinir sistemi içerisinde iletilmesinin düzgün bir şekilde gerçekleşmesi için asetilkolinesteraz enzimi önemli bir nörotransmitterdir [151].

Organofosfat zehirlenmesinde, AKolinesterazın aktif ucundaki serin aminoasidine fosfat radikallerinin kovalent bağ ile bağlanması sonucu bu enzimin inhibisyonu gerçekleşir. OF enzimin aktif merkezi ile sadece ester bölgesinde etkileşirler ve enzimin bu bölgesine, doğal olan asetilkolin yerine dialkylfosfat grubunu transfer ederler. Fosfor ile hidroksil arasında oluşan kovalent bağın hidrolizi yavaştır. Bu nedenle göreceli olarak AKolinesteraz'ın geri dönüşsüz inhibitörü olarak tanımlanmaktadır. Aynı bağ hidroksilaminlerle (pralidoksim (PAM) gibi) çok daha çabuk parçalanır ve enzim aktifleşir. Müdahale edilmeyen durumlarda sinaps ve kavşaklarda OF ile baskılanmış enzimin etkinliğinin tekrar başlaması enzimin yeniden sentezi ile mümkün olup, bu da haftalar hatta aylarca süren zaman gerektirir. Transfer edilen dialkylfosfat grubundan bir alkil grubu

ayrılarak geride monoalkilfosfat grubu bırakır ve kovalent bağ güçlenir, hidroksilamin bileşikleri ile dahi kopması zor hale gelir ve bu durum “yaşlanma (aging)” olarak adlandırılır [141].

Yaşlanma zamanı farklı ilaçlarda değişkendir, dakikalardan günlere kadar veya daha uzun süreli olabilir. Organofosfatlar ile zehirlenme sonrasındaki en kısa süre içinde pralidoksimin verilmesi yaşlanmayı geri çevirebilir. Yaşlanma oluştuğunda kolinesteraz enzim aktivitesi kalıcı olarak bozulur. Klinik bulguların gerilemesi ve doğal enzimatik işlevlerin geri dönmesi için yeni enzim yapılmalıdır [152].

Asetilkolinesteraz enzimi baskılandığında, sinir sisteminde asetilkolin birikmeye başlar ve parasempatik sistemde aktivasyona yol açar. Bunun sonucunda da muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı uyarılır. Bu duruma “akut kolinerjik sendrom” denir [153]. Kolinerjik sinir kavşaklarında asetilkolin miktarının artması, düz kasların kasılmasına ve salgı bezlerinin salgı yapmasına sebep olur. İskelet kası kavşaklarında aşırı miktarda birikmiş asetilkolin hücreyi uyarıcı olabileceği gibi, hücreyi paralize de edebilmektedir. Merkezi sinir sisteminde yüksek miktarda bulunan asetilkolin; anksiyete, uykusuzluk, titreme, baş ağrısı, duyuşsal ve davranışsal bozukluklara, koordinasyon bozukluğuna, motor fonksiyonların baskılanmasına ve solunum yetmezliğine sebep olmaktadır. Solunum bozukluğuna eşlik eden artmış akciğer salgıları, organofosfat zehirlenmelerinde görülen ölümlerin en sık karşılaşılan semptomlar olduğu bilinmektedir [151].



Şekil 2.10. Organofosfatlı bileşiklerin AKolinesterazın aktif bölgesine bağlanması [43]

Organofosfatlı insektisitler için bir diğer önemli etki mekanizması, karaciğerdeki aktivasyonlarıdır. Fosfatlardan ($P=O$) daha lipofilik yapıda oldukları için yağda büyük oranda depolanırlar. Yağda büyük oranda depolanmaları nedeniyle ayrışmaları da yavaş olur ve hatta günlerce sürebilir [140, 141].

Klinik belirtiler

Klinik belirtiler üç kategoride toplanabilir.

Muskarinik Belirtiler: Muskarinik aktivite artışı sonrası salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, diare, emezis, miyozis, bradikardi, bronkospazm [154, 155].

Nikotinik Belirtiler: Kas fasikülasyonları, kramp, kas güçsüzlüğü, paralizi, reflekslerin kaybolması [154-156].

Santral Belirtiler: Emosyonel labilite, baş ağrısı, tremor, uykuya meyil, konuşma bozukluğu, ataksi, konfüzyon, deliryum, psikozis, koma, kardiyopulmoner arrest [157-159].

Çizelge 2.7. Organofosfatlı bileşiklerin değişik organlarda oluşturdıkları başlıca belirtiler

Etki yeri:	Belirtileri:
Bronşlar	Bronkokonstriksiyon, dispne, öksürük, bronşiyal sekresyonlarda artış
GİS	İştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ishal, tenesmus, istem dışı defekasyon
Salgı bezleri	Terleme, aşırı tükürük salgınımı
Pupilla	Miyozis
Siliyer organlar	Görme bozukluğu
Mesane	Sık idrar yapma
İskelet kası	Yorgunluk, bitkinlik, fasikülasyon, kramp, istem dışı hareket, paralizi, dispne ve apne
Sempatik gangliyon	Kan basıncında artma
MSS	Baş dönmesi, tinnitus, anksiyete, emosyonel labilite, halüsinasyon, uykusuzluk, sersemlik, ataksi, dizatri, Cheyne-Stokes solunumu, dispne, siyanoz, hipotansiyon, koma
Kardiyovasküler sistem	Bradikardi, kalp debisinde düşme, vazomotor paralizi, ani kalp durması

OF zehirlenmelerinde klinik belirtiler genel olarak üç döneme ayrılabilir; akut kolinerjik sendrom, ara sendrom ve gecikmiş polinöropati [160, 161].

Akut Kolinerjik Sendrom (Acute Cholinergic Syndrome):OF zehirlenmelerinde sinir reseptör alanında asetilkolinin birikimi sonucu oluşur. Klinik semptom ve bulgular muskarinik, nikotinik ve MSS bulgularıdır [150].

Asetilkolinin muskarinik alanda birikimi ile salgı artışı (bronkore, tükürük salgısında artış, terleme, gözyaşında artış), hava yollarında daralma (göğüste sıkışma, hırıltılı solunum), bradikardi, kusma, barsak hareketlerinde artış (batında gerginlik ve ağrı), miyozis ve bulanık görme oluşur. Ciddi alımlardaki terminal dönem hariç kan basıncını belirgin olarak düşürmezler. İndirekt muskarinik etki ve parasempatik ganglionları uyarma sonucu bradikardi oluştururlar [162].

Akut OF zehirlenmesi akut akciğer ödemi ve erişkin solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilir. Daha sonra akciğer enfeksiyonları, pnömotoraks ve astım gelişimi bildirilmiştir

[163]. Düşük dozlardaki sistemik alımlarda, göz üzerinde bariz etkileri görülmeyebilirken, yüksek doz ve göze lokal uygulamalarda göz etkileri ortaya çıkar. İrisin sirküler kasını kasarak miyozise neden olurlar (akomodasyon spazmı).

Nikotinik uyarı ile dil ve farenks kas güçsüzlüğü üst hava yolu tıkanıklığına neden olur. Diyafram kasında felçlik oluşur. MSS uyarısı santral solunum baskılanması ile sonuçlanır. AKolinesterazın beyinde baskılanması sonucu; baş ağrısı, uykusuzluk, uykuya meyil, baş dönmesi, konfüzyon oluşabilir. Şiddetli olgularda konuşma bozukluğu, bilinç bozukluğu ve solunumda baskılanma görülür. Akut akciğer ödemi ve erişkin solunum sıkıntısı sendromu gelişebilir. Hatta akciğer enfeksiyonu, pnömotoraks ve astım gelişimi bildirilmiştir [163]. Ölüm, başlangıçta kolinerjik dönemde kalp, solunum ve beyindeki etkilenmeye bağlı olarak oluşmaktadır. Bu dönem 24-48 saat kadar sürer ve yoğun bakımda tedavi gerektirir [164].

Akut OF zehirlenmesinde glikoz metabolizmasında ve plazma adrenokortikotropik hormonunun diurnal ritminde değişiklik oluşabilir. Hem hipoglisemi hem hiperglisemi görülebilir. Hiperglisemi daha sık görülüp hastaların % 10' unda rastlanır ve toksik maruziyet bilinmiyorsa diyabetik hiperosmolar koma ile karışarak atlanabilir [165]. Oddi sfinkteri spazmına bağlı olarak pankreatit de gelişebilir. Akut pankreatitte amilaz genellikle 3 kattan daha fazla yükselmiştir [166, 167].

Ara Sendrom (Intermediate Syndrome):OF ile zehirlenmenin ardından (12–96 saat) ortaya çıkabilir. Erken kolinerjik sendromla geç periferik nöropati arasındaki evrede görülen bu tabloya, vakaların %20-68'inde rastlanmaktadır. Diazinon, monokromotofos, metilparation, metamidafos, dimetoat, fention ve etilparation gibi bileşiklerle zehirlenme ile ilişkilendirilen bu durum, yağda çözünen bileşiklerin yeniden dağılımına bağlı nikotinik reseptörlerde AKolinesterazın uzamış etkisi ile açıklandığı gibi yetersiz oksime tedavisine de bağlanmaktadır. Duyusal fonksiyonlarda bozulma olmadan, bilincin nadiren etkilendiği, reflekslerde azalma, proksimal ekstremiteler, oküler, bulber, boyun ve solunum kaslarının güçsüzlüğü ile kendini gösteren bu tablo, eğer anoksik beyin hasarıyla komplike olmazsa 4-18 gün içinde düzelebilir. Ara sendromun yönetimini öncelikle destek tedavi (havayolu açıklığı ve ventilatör) oluşturmaktadır [162, 141].

Gecikmiş Polinöropati (OPIDN-Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy):

Triortocresilfosfat gibi zayıf etkili bileşiklerle olan zehirlenmeleri takiben, myelin kılıfta bulunan neuropathy target esterase (NTE) olarak isimlendirilen bir enzimin fosforilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Semptomlar (parestezi, baldır ağrısı, kas güçsüzlüğü, düşük ayak) maruziyetten 7-21 gün sonra ortaya çıkarak ciddi morbiditeye sebep olabilirler. Atropin ve PAM uygulanmasının bu sendromun ortaya çıkmasını engellemediği düşünülmektedir. Hafif vakaların prognozu iyiye, ağır vakalarda pençe el, düşük ayak, kalıcı atrofi, spastisite ve ataksi sekel olarak kalabilir [168, 169].

Kronik nöropsikiatrik bozukluk (Chronic Organophosphate Induced Neuropsychiatric Disorder), kronik yorgunluk sendromu ile karıştırılabilen bir zehirlenme komplikasyonudur. Anksiyete, uyuşukluk, depresyon, bitkinlik, irritabilite, duygusal labilite, hafıza problemleri, konfüzyon, letarji ve psikoz görülebilir. Semptomların çoğu bir yıl içinde geriler [150, 169]. Ekstrapiramidal etkiler, koreoatetoz, opistotonus, tortikollis, dişli çark rijiditesi, maske yüz, bradikinezi gibi semptomları içeren tipik bir parkinsonizm tablosunu içermektedir. Fention gibi bazal gangliyonlara etkili seçici bileşiklerle ortaya çıkabilen bu etkilerin, bazal gangliyonlar ve substantia nigra'da ACholinesteraz ile dopamin arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [170]. Ayrıca, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Akut dönemde ACTH, kortizol ve prolaktin seviyelerinin arttığı, FSH seviyesinin ise azaldığı rapor edilmiştir. Adrenal medullanın uyarılmasına bağlı olarak glikojenoliz, hiperglisemi ve ketozis oluşabilir. Ayrıca hiperamilazemi, pankreatit ve karaciğer enzim yükseklikleri de bildirilmiştir [171].

Tedavi

Organofosfatlı pestisit zehirlenmelerinde, acil servise başvuran her hastaya yapılması gerektiği gibi öncelikle, Hastanın stabilizasyonu (destekleyici ve semptomatik yaklaşım) sağlanmalıdır. Klinik değerlendirme, toksik madde absorpsiyonunun engellenmesi, eliminasyonun artırılması ve spesifik antidot tedavi hemen sonrasında uygulanmalıdır. Hastanın stabilize edilmesinde, havayolu açılması, solunumun sağlanması ve dolaşımın idamesi öncelik taşınmalıdır [172]. Bu genel yaklaşımlardan sonra etken madde ile hasta birbirinden uzaklaştırılmalıdır. Maruziyet şekline göre bu işlem gerçekleştirilmelidir. Kontamine kıyafetlerin çıkarılarak, vücudun (bol sabunlu su ve daha sonra dilüe etanol ile) yıkanması, gerekiyorsa saç, sakal gibi vücut kıllarının, tırnakların kesilmesi, uzaklaştırma

yöntemlerine örnek uygulamalardır. Organofosfat bileşikleri vücuda girdikten sonra, tekrar cilt yolu ile dışarı salınarak tekrar tekrar emilebilirler. Bu nedenle ciddi zehirlenmelerde yıkama işlemi, cilt yolu ile temas olmasa dahi yapılmalıdır. Gastrik lavaj yapılarak aktif kömür (1 g/kg) verilmesi de uzaklaştırma işlemi gibi OF bileşiklerinin absorpsiyonunu önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarıdır [150]. Eliminasyonun artırılması, diürezin artırılması, diyaliz yöntemleri (hemodiyaliz, periton diyalizi) hemoperfüzyon ve plazmaferez ile sağlanabilirken, hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun önerildiği az sayıda rapor bulunmaktadır [173].

Acil tedavi uygulanırken, paralizi oluşturmak gerekiyorsa, nondepolarizan ajanlar (panküronyum, veküronyum gibi) tercih edilmeli, kas-sinir kavşağında etkili depolarizan ajanlardan (süksinilkolin) kaçınılmalıdır. Yine antibiyoterapi uygulanmasında aminoglikozidler kullanılmamalıdır [150]. MSS belirti ve bulgularını derinleştirerek solunumu baskılayacakları için, gelişen bir akciğer ödemi tedavisinde opioidlerden kaçınılması gerekir. Ayrıca fenotiazinler, antihistaminikler ve fizostigmin gibi parasempatometik ajanlar da antikolinesteraz aktiviteyi artırabilirken, kokain, tetrakain ve esmalol gibi bazı ilaçlar da Organofosfat bileşikler ile oluşan zehirlenmelerde daha uzun süre etki gösterirler [174]. Tüm bu işlemler yapılırken unutulmaması gereken, hastayı tedavi eden sağlık personelinin de Organofosfat bileşikler ile zehirlenebileceğidir. Literatürde çok sayıda, özellikle acil serviste, sağlık personelinin sekonder kontaminasyona maruz kaldığı, bu kişilerde ciddi Organofosfat bileşikler ile zehirlenme belirtilerinin olduğu ve uzun süre yatarak tedavi gördükleri bildirilmektedir [175].

Organofosfat bileşikler ile zehirlenmelerde spesifik tedavide, AKolinesterazın muskarinik reseptörlerdeki kompetitif antagonisti olan “atropin” akla gelen ilk ilaç olmalıdır ve muskarinik sinapslarda artmış AKolinesteraza bağlı olarak ortaya çıkan kolinerjik semptomların geri çevrilmesinde oldukça etkilidir [176]. Nikotinik reseptörler ve MSS kaynaklı semptomlar (kas zayıflığı, fasikülasyon, solunumun baskılanması, nöbet, v.s.) üzerinde ise etkisizdir [177]. Atropinin Organofosfat bileşikler ile zehirlenmede bir dozu olmamakla beraber, yetişkinlerde 2-3 dakikada bir 1-5 mg i.v. tekrarlanabilirken, çocuklarda 0.05 mg/kg şeklinde i.v. atropin verilmesi önerilir [178]. Bu hastalara atropin verilirken yüksek miktarda vermekten korkulmamalıdır. “Kemik kadar kuru, yarasa kadar kör, pancar kadar kırmızı ve zır zır deli” şeklindeki benzetmede olduğu gibi, AKolinesterazın muskarinik etkileri geri dönünceye kadar atropin verilmelidir. Hatta hasta

atropin zehirlenmesine dahi sokulabilir. Organofosfat bileşikler ile zehirlenmede taşikardi, atropin verilmesi için bir engel olmamalıdır. Semptomların geri çevrilmesi bazen binlerce miligram atropin gerektirebilir ve serum AKolinesteraz seviyesi ile gerekli atropin miktarı veya mekanik ventilasyon ihtiyacı uyum göstermeyebilir. Lokal atropin tedavisi, izole inhaler zehirlenmelerde nebülize atropin veya ipratropiyum, oküler temas durumunda da topikal oftalmik olarak, intravenöz atropin tedavisine eklenebilir [179].

Bu hastalarda atropinizasyonun infüzyon şeklinde sağlanması tavsiye edilir. Yetişkinlerde 0.5-1 mg/saat dozunda başlanan infüzyon dozu artırılabilir. Çocuklarda ise infüzyon dozu 0.025 mg/kg/saat olarak başlanabilir. Atropin tedavisi kesilirken, dozu azaltılarak kesilmelidir. Mesane ve mide kateterizasyonu, atropin tedavisi alan hastada mutlaka yapılmalıdır. Antimuskarinik MSS toksisitesi görülen durumlarda MSS'ne geçişi daha iyi olan, glycopyrolate (yetişkinde 1-2 mg tekrarlayan dozlarda, çocuklarda 0.025 mg/kg'dan yetişkin dozuna dek) ve skopolamin önerilmektedir [180].

Oksimler, tedavide kullanılan diğer önemli bir ilaç grubudur. AKolinesteraz enzimini inaktif hale getiren fosfat grubunu, enzimin yapısından uzaklaştırarak etki gösterirler. Enzim reaktivasyonu denen bu olay, OF yaşlanma (aging) sürecine girmeden ilk 24-48 saat içerisinde yapılmalıdır. Erken dönem uygulama çok etkin olmasına rağmen, yağda çözünürlüğü yüksek olan Organofosfat bileşikler ile zehirlenmeler (fention ve klorfention) için, geç uygulamalarda da etkili olduğu bilinmektedir [168]. Oksimler atropinden farklı (üstün) olarak nikotinik, muskarinik ve MSS üzerinde de etkili ilaçlardır. En sık kullanılan formu 2-PAM'dır (yetişkin ve çocuktaki başlangıç dozu 30-50 mg/kg, 10-15 dakikada serum fizyolojik içinde bolus olarak). Hedeflenen etkiyi oluşturacak minimal plazma konsantrasyonu 4 µg/ml'dir. Doz 4-8 saatte bir tekrarlanabileceği gibi, 250-500 mg/saat ya da 8 mg/kg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir [150]. Hızlı PAM infüzyonu, hafif kolinerjik etkilerden, nöromusküler blokaj ve santral nedenli solunum baskılanmasına dek değişen etkilere sebep olabilir. PAM; paration, diazinon, metil paration, dimetoat ve diklorvos zehirlenmelerinde oldukça etkili iken, malation ve metil demeton gibi dimetoksi bileşiklerine bağlı zehirlenmelerde etki daha azdır [180]. Oksimlerin kalsiyum bağlayıcı etkisi göz önüne alınarak kas spazmlarına hazırlıklı olunmalı ve kalsiyum solüsyonları gerektiğinde kullanılmalıdır. Hipertansiyon, kardiyak disritmiler, hepatotoksite, baş ağrısı, görme bozukluğu ve baş dönmesi diğer yan etkilerdir [181]. Günlük rutin uygulamada yer

almasa da, MgSO₄, klonidin, sodyum bikarbonat, sodyum florid ve taze donmuş plazma, OF ile zehirlenmelerde, rapor edilmiş diğer tedavi uygulamalarıdır [182, 183].

Magnezyum kardiyak hücrelerin elektriksel aktivitesinin transmembranöz ve interselüler temel modülatörü olup, Na-K ATPaz pompasını direkt olarak etkileyerek iskelet ve düz kas kontraktilesini, vazomotor tonusu ve nöronal transmisyonu artırır. İndirek olarak da kalsiyum kanalını bloke eder. Membran potansiyelini artırır, atrioventriküler iletimi ve mutlak refraktör periyodu uzatır. Ayrıca hipomagnezeminin, hayati tehlike yaratan disritmiler oluşturduğu bilinmekte olup, magnezyumun intravenöz verilmesi ile disritmilerin engellendiği ve akut myokard infarktüsü sonrası hayatta kalma üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir [184]. İntravenöz uygulamadan sonra, 30 dakika içerisinde etkisini gösterir. Dirençli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsa depointes durumlarında magnezyum düzeylerine bakılmaksızın kullanım endikasyonları vardır. OF ile oluşan zehirlenmelerde prematür ventriküler kontraksiyonları kontrol ettiği rapor edilen magnezyumun, intravenöz yükleme dozu 1-4 g (50 ml %5 dekstroz ile) 20-60 dakikadır. Ayrıca magnezyumun, Na-K ATPaz üzerinden Organofosfat bileşiklerinin direkt toksik inhibitör etkisini önlediği de ileri sürülmüştür. Asetilkolin salınımını baskılayan magnezyumun [182], Organofosfat bileşiklerinin nöroelektrofizyolojik etkilerini geri çevirdiği iddia edilmiştir. Magnezyumun başlıca etkisinin nöromusküler kavşakta (uç-plak potansiyelinin amplitüdünü azalttığı) olduğu ve bu etkinin, Mg ile motor sinir terminalinden asetilkolin salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [185].

Sodyum bikarbonat ile tedavi, alkalizasyon sonucu Organofosfat bileşiklerinin esteratik kısmının hidrolizinin artması mantığına dayanır. Bikarbonatın yararlı olabileceği ileri sürülmüştür ve randomize olmayan kontrolsüz çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda ise bikarbonatın pH artırıcı etkisi ile mortalitenin azaldığı iddia edilmiştir [181]. Ayrıca bikarbonatın, standart olarak uygulanan tedavilerin (atropin, oksim) etkisini arttırdığı rapor edilmiştir. Diklorvosa bağlı gelişen respiratuvar asidozisi düzeltilmede sadece atropin verilmesi yetersiz bulunmuşken, atropin ile birlikte verilen bikarbonatın asidozu düzelttiği bildirilmiştir [186].

Çizelge 2.8. Organofosfat zehirlenmesinde tedavi

Dekontaminasyon	Sağlık çalışanlarının zehirlenmesini engellemek için koruyucu kıyafetler giyilmeli Bütün kıyafetler tehlikeli atık olarak yok edilmeli Hasta sabun ve su ile yıkanmalı Tehlikeli olan su atığı yok edilmeli
Monitörizasyon	Kardiyak monitörizasyon Nabız Pulse oksimetre % 100 oksijen
Mide yıkama	Yararı ispatlanmamış
Aktif kömür	Yararı ispatlanmamış
Üriner Alkalizasyon	Yararı ispatlanmamış
Atropin(mg)	Yetişkinde iv 1mg veya daha fazla Çocuklarda iv 0.01-0.04 mg/kg (fakat asla <0.1mg). Her 5 dakikada bir trakeobronşiyal sekresyonlar azalana kadar tekrar edilmeli
Pralidoksim(gr)	Yetişkinlerde 1-2 gr Çocuklarda 20-40 mg/kg (1 gr'a kadar) normal salin içerisinde 5-10 dakikada iv infüzyon
Nöbetler	Benzodiazepinler

Sodyum floridin antidotal etkisini, sempatik gangliyonlar ve nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörlere karşı duyarlılığı artırarak oluşturduğu ileri sürülmüştür [187]. Sarin ve soman ile oluşturulmuş deneysel zehirlenme modellerinde sadece atropinin, atropin ve sodyum florid kombinasyonundan daha az etkili olduğu rapor edilmiştir [182]. Ayrıca, florin bileşiklerinin paketlemesini yapan işçilerde, artmış AKolinesteraz aktivitesi de bildirilmiştir [188]. Klonidin, kolinerjik nöronlardan AKolinesteraz'ın salınımını inhibe eder ve koruyucu etkileri muhtemelen bu inhibisyona bağlıdır [182]. Klinik çalışma bulunmamakla birlikte, deneysel çalışmalarda klonidinin tedavi öncesinde kullanımı ile hayatta kalmanın arttığı bildirilmiştir [181]. Taze donmuş plazmanın ChE aktivitesini artırdığı ve özellikle oksim tedavisinin uygulanamadığı durumlarda verilebileceği iddia edilmiştir [183].

Organofosfatlı pestisitlerin metabolizması

Biyolojik membran sistemlerinin lipofilik yapısı nedeniyle, polar olmayan bileşikler kolaylıkla plazma zarından geçmekte ve emilmektedirler. Vücuda girdikten sonra, bu lipofilik bileşiklerin daha polar metabolitlere dönüştürülmeden atımı zordur. Bu nedenle,

bileşikleri daha hidrofilik metabolitlere dönüştüren enzim aracılı süreçler olan metabolizma, pestisitlerin vücutta kalıcılığının ve organizmaya toksisitesinin en önemli belirleyicilerinden biridir. Genel olarak, ksenobiyotik metabolizma süreci, ilgili enzimlerin tanınması, üretilen metabolitlerin belirlenmesi ve ksenobiyotiklerin metabolik enzimler üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına odaklanmaktadır [147].

Çoğunlukla geniş bir substrat özgülüğü dizisine sahip birkaç metabolik enzim ailesi, organofosfor (OF) ve karbamat (CM) pestisit metabolizmasında rol oynamaktadır. Bu metabolik enzimler genellikle faz I ve faz II enzimleri olarak adlandırılan iki farklı gruba ayrılır. Faz I enzimleri moleküle bir polar reaktif grup katarak onu suda daha çözünür hale getirirken aynı zamanda faz II enzimleriyle daha fazla etkileşime girme olasılığını arttırmaktadır. Tipik olarak faz I metabolizmasında yer alan enzimler arasında sitokrom P450'ye bağımlı monooksijenazlar (CYP'ler), flavin içeren monooksijenazlar (FMO'lar) ve hidrolazlar bulunmaktadır. Faz II enzimleri, şekerler, sülfatlar veya amino asitler gibi daha hacimli hidrofilik ikame edicilerin moleküle katılması için faz I enzimleri (örneğin OH, N = O ve epoksit grupları) tarafından sokulan polar grupları sıklıkla birleştirmektedir. Bu, kimyasalın suda çözünürlüğünü önemli ölçüde artırarak daha kolay atılmasını sağlamaktadır. En önemli faz II enzimleri arasında glutatyon transferazlar, glukuronosil transferazlar, sülfotransferazlar ve asetil transferazlar bulunmaktadır[147].

Çoğu zaman, bu metabolik süreçler detoksikasyon reaksiyonlarıdır. Bununla birlikte, faz I veya faz II yoluyla metabolizmanın kimyasal ana bileşikten daha reaktif hale getirebildiği bazı durumlar vardır. Daha sonra gösterileceği gibi, bu özellikle bir P = S kısmının bir P = O grubuna dönüştürülmesinin toksisitenin büyük ölçüde artmasına neden olabileceği OP bileşikleri durumunda gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, genellikle, bir kimyasalın suda çözünürlüğünü artıran metabolik olaylar, kimyasalın daha kolay atılmasını sağlayarak biyolojik yarı ömründe önemli azalmalara neden olmaktadır [147].

Faz I metabolizması: *Oksidasyon:* Faz I reaksiyonları, bir ksenobiyotik üzerine reaktif veya fonksiyonel bir grubun eklenmesi veya ortaya çıkarılmasıyla ilgilidir ve genellikle metabolizmanın ilk adımlarıdır. OF insektisitlerde (örn., C, O, P, N, S ve Cl) mevcut çeşitli atom türleri ve mevcut çeşitli gruplar (örn., Asitler, alkoller, esterler ve eterler) nedeniyle birçok Faz I reaksiyonları için uygun koşullar mevcuttur. CYP'ler ve FMO'ların aracılık ettiği oksidasyonlar ve A-esterazların aracılık ettiği hidrolizler, en belirgin faz I

reaksiyonları arasındadır. Buna ek olarak, hedef ve hedef olmayan serin esterazları fosforile ettikleri için OF'lerin stokiometrik imhası, detoksifikasyonun önemli bir mekanizmalarıdır. Faz I oksidasyon aşamasında;Desülfürasyon, Dearilasyon, Dealkilasyon, Ayrılan Grup İkamelerinin Oksidasyonu ve Sülfoksidasyon süreçleri gerçekleşmektedir [147].

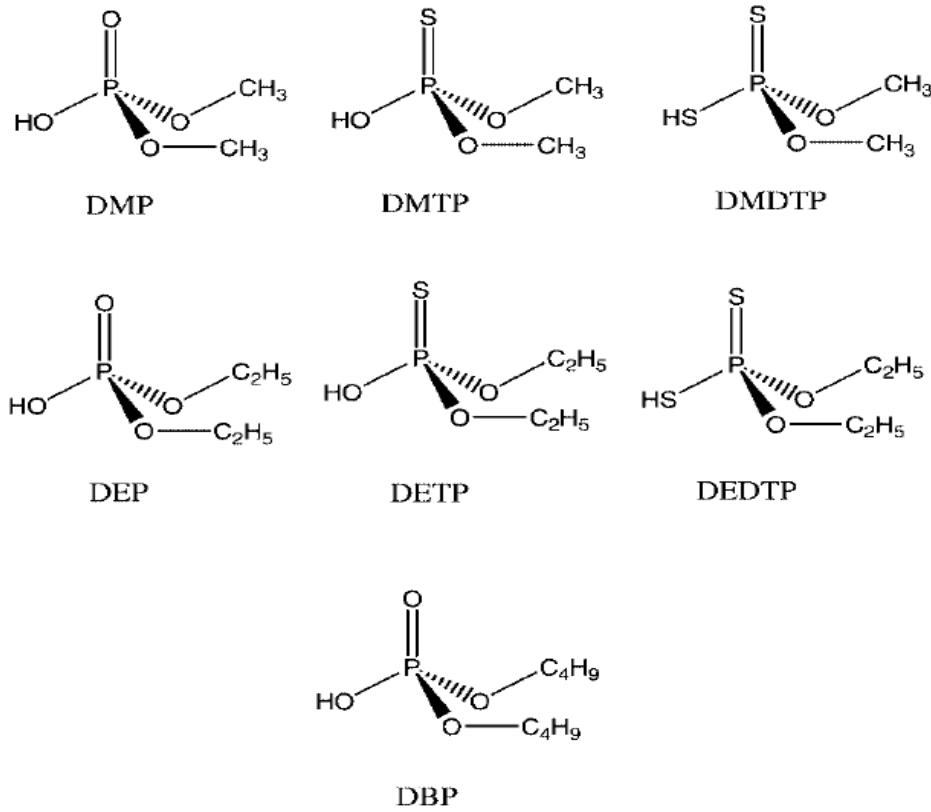
Faz I metabolizması,hidroliz: OF'ler, fosforik asit veya fosforotiyoik asit esterleri olduğundan, A-esterazlar tarafından hidrolize karşı hassastırlar. OF insektisitlerinin en önde gelenlerinden biri olan malation, iki karboksilik asit esteri içerir ve bu nedenle, CarbE'ler tarafından hidrolize duyarlıdır. Gerçek bir katalitik hidroliz olmamasına rağmen, serin esterazların organofosfatlar tarafından fosforilasyonu bileşiği böler, bu nedenle fosforilasyon reaksiyonu stoikiometrik bir hidrolizi başarır. Hem katalitik hem de stokiometrik hidrolitik reaksiyonlar, OF insektisitlerinin metabolizmasında çok önemli detoksikasyon reaksiyonlarıdır. Faz I hidroliz aşamasında; A-Esteraz ve Karboksilesteraz süreçleri gerçekleşmektedir [147].

Faz II metabolizması: Daha önce sözü edilen bozulmamış insektisitler ve metabolitler, faz II konjugasyon reaksiyonlarına karşı hassastır ve bu durumda sıklıkla sülfat ve glukuronid konjugatları oluşmaktadır. Bu konjugatlar suda çözünür ve kolaylıkla atılmaktadır. Daha önce bahsedilen birkaç faz I işlemiyle oluşturularak ayrılan grupların çoğu, konjugasyona çok yatkın olan hidroksil grupları gibi fonksiyonel gruplara sahip olduğundan, ayrılan gruplar kesinlikle faz II için temel substratlar olmaktadır. Faz II metabolitleri anti-ChE değildir ve bu nedenle detoksifiye edilmiş ürünler olmaktadır [147].

Atılım

Kayıtlı organofosforlu insektisitlerin yaklaşık % 75'i vücutta ölçülebilir dialkil fosfat metabolitlerine metabolize edilmektedir. Dialkil fosfat metabolitleri, asetilkolinesterazı inhibe etmez ve toksik olarak kabul edilmezler, ancak organofosforlu insektisitlere maruz kalmanın belirteçleri olarak kabul edilmektedirler. Dialkil fosfat metabolitleri, klinik semptomlara veya kolinesteraz aktivitesinin inhibisyonuna neden olmayan organofosforlu insektisitlere düşük düzeyde maruz kaldıktan sonra idrarda tespit edilebilmektedir [189,190]. Bu metabolitlerin ölçümü, ağırlıklı olarak önceki birkaç gündeki son maruziyeti yansıtmaktadır. Dialkil fosfatlar, organofosforlu insektisitlerin bozunmasının bir sonucu

olarak çevrede de meydana gelebilmektedir [191] ve bu nedenle, bir kişinin idrarındaki varlığı, metabolitin kendisine maruz kalmayı yansıtabilmektedir.



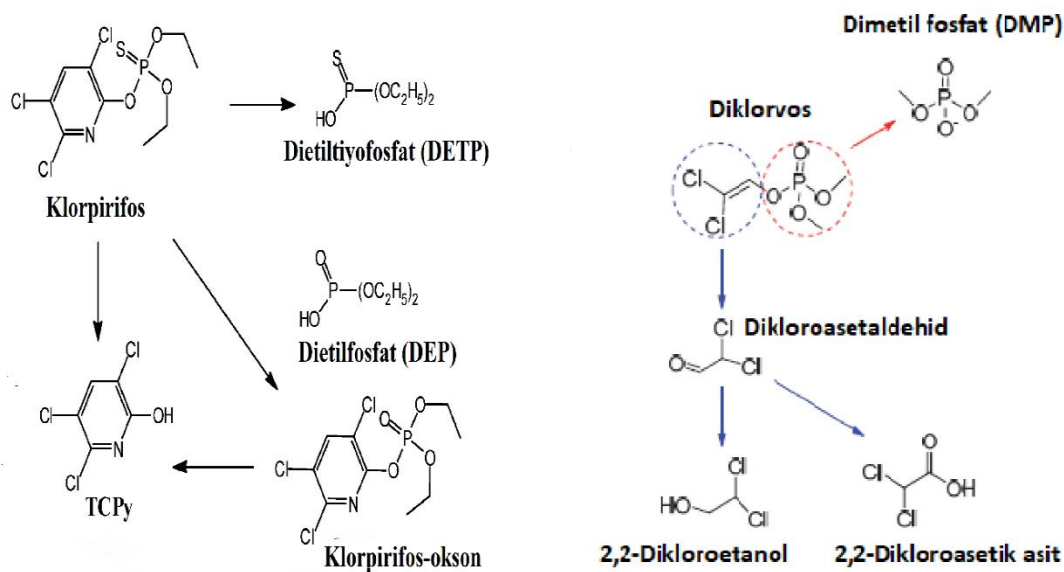
Şekil 2.11. OF pestisitlerinin dimetil ve dietil fosfat metabolitleri ve dahili standart dibutil fosfat[192].

Genel olarak, araştırma çalışmaları için organofosforlu insektisitlerin altı üriner dialkil fosfat metaboliti ölçülmektedir: dimetilfosfat (DMP); dimetiltiofosfat (DMTP); dimetilditiofosfat (DMDTP); dietilfosfat (DEP); dietiltiofosfat (DETP); ve dietilditiofosfat (DEDTP). Çizelge 2.9, altı idrar metabolitini ve bu metabolitlerden sorumlu olan ana organofosforlu insektisiti göstermektedir. Örneğin, klorpirifos hem dietilfosfata hem de dietiltiofosfata metabolize edilmektedir. Altı üriner dialkil fosfat metabolitinin her biri, birden fazla organofosforlu insektisitin metabolizmasından üretilebilir. Bu nedenle, ek bilgi olmadan bir veya daha fazla dialkil fosfat metabolitinin varlığı, belirli bir organofosforlu insektiside maruz kalma ile ilişkilendirilemez.

Çizelge 2.9. Dialkil fosfat metabolitlerinin organofosfat ana bileşikleri [192]

Dialkil fosfat metabolitleri (DAP'ler)	Organofosfat ana bileşikleri
Dimetil alkilfosfatlar (DMAP)	
DMP	Azinfos-metil, klorpirifos-metil, diklorvos, dimetoate, fention, malation, fosmet, pirimifos-metil
DMTP	Azinfos-metil, klorpirifos-metil, dimetoat, fention, malation, fosmet, pirimifos-metil
DMDTP	Azinfos-metil, dimetoat, malation, fosmet
Dietil alkilfosfatlar (DEAP)	
DEP	Klorpirifos, kumafos, diazinon, disulfoton, etion, paration, forate, terbufos
DETP	Klorpirifos, kumafos, diazinon, disulfoton, etion, paration, forate, terbufos
DEDTP	Disulfoton, etion, forate, terbufos

Pestisit maruziyetinin göstergesi olarak, Dietil fosfat (DEP), Dimetil fosfat (DMP), Dietil tiyofosfat (DETP), Dimetil tiyofosfat (DMTP) metabolitleri organofosforlu pestisitlerin genel metabolitleri olarak analizi yapılmaktadır. Ancak Şekil 2.12'den de anlaşılacağı üzere, bazı organofosforlu pestisitlerin kendine has metabolitleri mevcuttur. Bu durumdan yola çıkarak, ülkemizde kullanılan organofosforlu pestisitlerin ilk sırasında yer alan Klorpirifos etken maddesi için, alınan dozun %70'ine metabolize olan, birincil metaboliti 3,5,6-Trikloro-2-piridinol (TCPy) analizi ayrıca yapılmıştır. Klorpirifos etken maddesinin ülkemizde çok yüksek miktarlarda kullanımı olduğundan bu pestisit aşağıda ayrıntılı şekilde anlatılmaktadır.

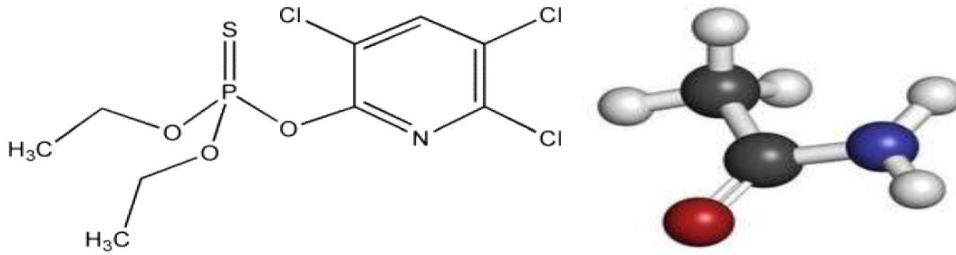


Şekil 2.12. Klorpirifos ve Diklorvosun metabolitleri [193]

Ancak bu çalışma planlandığında yurdumuzda kullanımda olan Klorpirifos, kullanım sürecindeyken bireylerden biyolojik numuneler alınmıştır. Klorpirifos 08/04/2016 tarihinde ithalatı, 30/04/2016 tarihinde imalatı, 21/05/2020 tarihinde ise kullanımı yasaklanmıştır.

Klorpirifos

Kimyasal formülü $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$, kimyasal ismi ise O,O-diethyl-O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl-phosphorothioate olan Klorpirifosphosphorothioate esteri şeklinde ilk kez Dow kimyasal şirketi tarafından patenti alınarak tanıtılmıştır. Klorpirifos, 3,5,6-trikloropiridin-2-ol yani TCP ile O,O-diethylfosforokloroditioat'ın birbiriyle etkileşimi sonucunda meydana gelmiştir[194].



Şekil 2.13. Klorpirifos etken maddesinin molekül yapısı

Klorpirifos, hamamböceği, pire, sinek, karınca ve bitlerle mücadelede etkili bir kimyasaldır. Tohum, pamuk, meyve, fındık, sebze tarlaları ve bahçelerinde kullanılır. Aynı zamanda koyun ve hindi gibi hayvanlarda direk uygulama yapılmaktadır[195].

Türkiye’de Tarım ve Köyişleri Bakanlığı’nca ruhsat verilmiş 2001-2013 yılları arasında piyasada bulunan BKÜ arasından klorpirifos etken maddesinin miktarları Çizelge 2.10’da gösterilmektedir. Tablodan da anlaşılacağı üzere 10 yıllık sürede ülkemizde kullanılan klorpirifos miktarı 3 kat artmıştır [41].

Çizelge 2.10. Türkiye’de 2001-2013 yılları arası klorpirifos kullanım miktarları

Yıl	BAYİLERE SATILAN B.K.Ü. DEKİ AKTİF MADDE MİKTARI (kg)
2001	485281
2002	313503
2003	607324
2004	407635
2005	664214
2006	687425
2007	719481
2008	722349
2009	584625
2010	971831
2011	1435871
2012	1176136
2013	1537904

Metabolizması

Absorpsiyon:Klorpirifos, tüm maruz kalma yollarından emilimi mümkündür. Maruz kalan insan gönüllülerin idrar tahlili, klorpirifosun yaklaşık % 70'inin oral yoldan emildiğini, % 3'ten daha azının ise cilt yoluyla emildiğini göstermektedir. Klorpirifos maruziyetinin semptomları en hızlı şekilde, inhalasyon yoluyla ortaya çıkar, bunu oral ve daha sonra dermal maruziyet yolları izlemektedir[196].

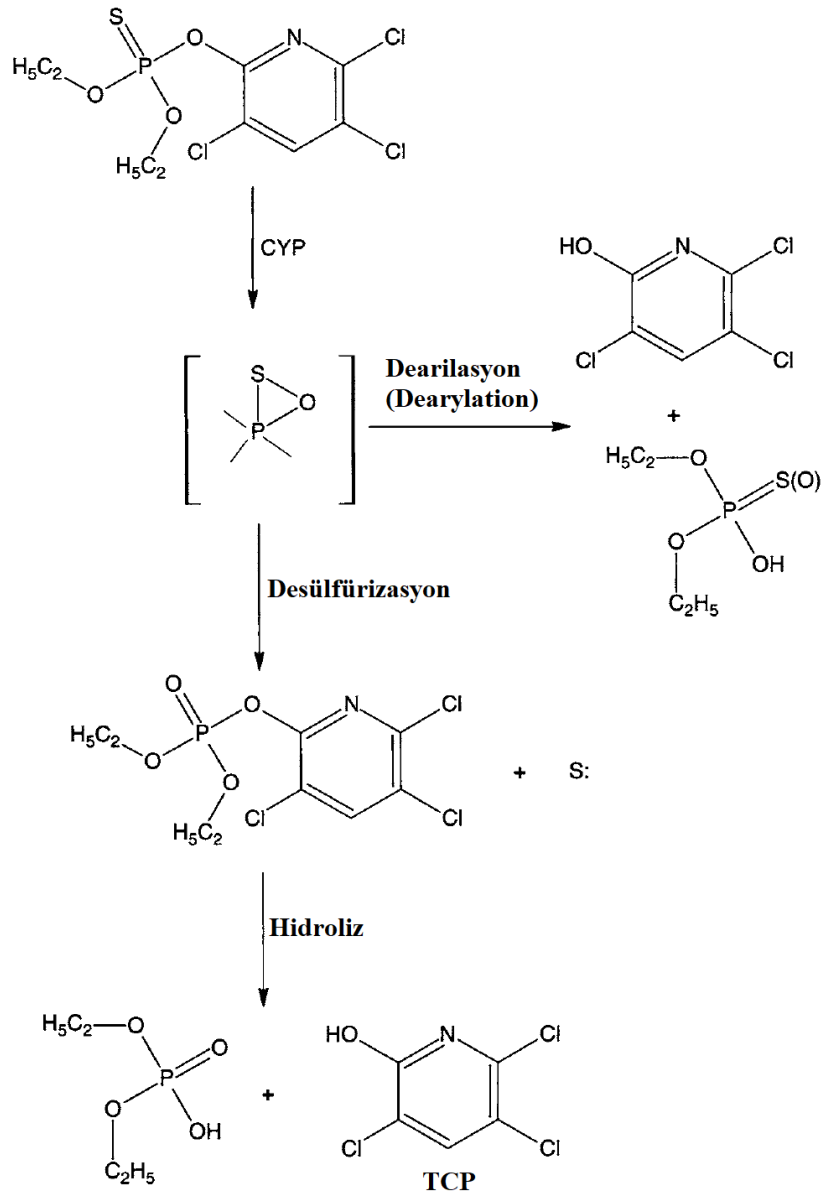
Altı gönüllü insan ile yapılan bir çalışmada, oral ve dermal klorpirifos maruziyeti için maksimum absorpsiyon seviyeleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, oral ve dermal emilim oranları, birincil klorpirifos metaboliti olan TCP'nin idrar konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Oral maruziyet için pik seviyeleri maruziyetten 6 saat sonra ölçülmüştür.

Maksimum idrar TCP seviyeleri dermal maruziyetten 24 saat sonra ortaya çıkmıştır[197]. Klorpirifos üzerindeki klor grubu, bileşiğin vücuttaki lipit çözünürlüğünü ve yarılanma ömrünü arttırmış, bu da diğer organofosfor pestisitlere kıyasla AKolinesteraz seviyelerinin daha kademeli, ancak kalıcı bir şekilde azalmasına neden olmuştur[198].

Dağılım: Klorpirifos, maruziyetin ardından vücutta dağıtılır. Klorpirifosun yağ dokusunda depolanabilmesine rağmen, insanlarda yarılanma ömrü üç günden az olması nedeniyle biyoakümülyasyonu kayda değer seviyede değildir[199].

Metabolizma: Klorpirifosun kolinesteraz inhibisyonu uygulaması için metabolik biyoaktivasyon gerekmektedir. Biyoaktivasyon esas olarak karaciğerde sitokrom P450 enzimleri (CYP) ile gerçekleşir. CYP2B6 enzimi, kükürt grubunu oksijen ile yer değiştirerek klorpirifosu, klorpirifos-oksona metabolize eder. Karaciğerdeki oksidaz enzimleri, inaktivasyon yoluyla klorpirifos-oksonu detoksifiye eder. Karboksilesteraz ve BuChE gibi B-esterazlar, inaktivasyon işleminden sonra yapısal olarak inhibe olurken, paraoksonaz 1 (PON1) gibi A-esterazlar, klorpirifos-oksonu TCP'ye hidrolize etmektedir[140,200].

PON1'in insanlarda aktivitesi genetik olarak kişiden kişiye değişmektedir. Organofosfatlara maruz kalan bazı hayvanlarda yapılan araştırmalarda kanıtlandığı gibi, daha yüksek PON1 düzeyi kolinerjik etkilere karşı koruyucu gibi görünmektedir. Bu nedenle, bazı kişiler klorpirifos-oksonu detoksifiye etme kapasitesine bağlı olarak klorpirifos toksisitesine karşı artan bir duyarlılığa sahip olabilmektedir. Tavşanlar, sıçanlardan daha fazla PON1 aktivitesine ve toksisiteye karşı dirence sahipken, kuşlar genel olarak memelilerden daha duyarlıdır. Kuşların PON1 seviyeleri neredeyse tespit edilemeyecek seviyededir [202]. Klorpirifos-okson, dietilfosfat ve dietiltiofosfata ek olarak öncelikle TCP'ye metabolize edilir [203]. İnsanların ve kemirgenlerin idrarında TCP'nin glukuronid ve sülfat konjugatları da gözlemlenmiştir [202, 204]. Klorpirifos-okson, AKolinesteraz inhibisyonunu indükleyen klorpirifosun tek metabolitidir; bu nedenle diğer tüm metabolitlerin daha az toksik olduğu düşünülmektedir [203, 205].



Şekil 2.14. Klorpirifosun metabolizma basamakları [201]

Yapılan bir çalışmada, 30 mg/kg/gün TCP'ye subkronik veya kronik maruziyetin, karaciğer enzim profillerinin değişmesine neden olduğu gözlenmiştir. 100 mg/kg/gün maruziyette ise, araştırmacılar karaciğer ve böbrek ağırlıklarında artış olduğunu belirtmiştir[205].

Atılım: Klorpirifosun atılımı, esas olarak böbrekler yoluyla gerçekleşir. Klorpirifos idrarda TCP, dietilfosfat ve dietiltiofosfat olarak atılır [199,203]. Nolan, Rick. Freshour, Saunders (1984);idrardaki TCP düzeyleri baz alınarak, hem dermal hem de oral maruzi takiben 27 saatlik eliminasyon yarılanma ömrünü gözlemlemiştir. Ayrıca oral dozun % 70'i, dermal dozun ise % 1.3'ü idrarda TCP olarak ortaya çıkmıştır [197]. Sıçanlarda oral maruziyetinde ise klorpirifosun % 90'ını idrar yoluyla, % 10'u ise dışkıdan atmıştır [199].

Klorpirifosun akut toksisitesi

Klorpirifos, fareler ve sıçanlar için orta derecede toksiktir. Fareler için oral LD₅₀ 60 mg / kg'dir; sıçanlar için 95 ila 270 mg/kg arasında değişmektedir. Tavşanlarda akut oral LD₅₀, 1000 ila 2000 mg/kg arasında değişmektedir. Klorpirifos, kobaylar (guineapigs) ve koyunlar için orta derecede toksiktir. Kobaylarda akut oral LD₅₀, 500 ila 504 mg/ kg ve koyunlarda ise 800 mg/kg arasında değişmektedir. Klorpirifos tavuklar için oldukça zehirlidir. Tavuklarda akut oral LD₅₀ 32 mg/kg ila 102 mg/kg arasında değişmektedir [199,205,206].

İki insan çalışmasından elde edilen veriler, plazma Akolinesteraz inhibisyonuna ve bulanık görmeye dayanarak, akut oral ve dermal maruziyet sonrasında, insanların sıçanlara veya köpeklere kıyasla klorpirifosa karşı daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Sıçanlar nispeten daha fazla asetilkolinesteraza sahipken, insanlar ve köpekler daha yüksek bütilkolinesteraz (BuChE) konsantrasyonuna sahiptir. Bütilkolinesterazın AKolinesteraz inhibitörlerine AKolinesterazdan daha duyarlı olduğu görülmektedir. Bu duyarlılık farklı etkilere yol açabilmektedir [202].

Araştırmalar, yeni doğanların ve gençlerin, AKolinesteraz inhibisyonuna sebep olan seviyelerin altındaki seviyelerde klorpirifos maruziyetinden kaynaklanan olumsuz etkilere yetişkinlerden daha duyarlı olduklarını göstermiştir[202].

Araştırmacılar, sıçanlarda olumsuz nörodavranışsal etkiler, nöronal hücre gelişimi, DNA sentezi, in vitro modellerde, gen transkripsiyonu ve hücre farklılaşması, sinaptogenez rapor etmişlerdir [200,207-213].

Sıçan yeni doğanlarında test edilen en yüksek dozlarda yetişkin sıçanlara kıyasla klorpirifosa karşı 9 kat daha fazla hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir [214].

Çeşitli çalışmalarda, AKolinesteraz inhibisyonu ölçümlerine dayanarak, dişi sıçanların, erkeklerle kıyasla oral klorpirifos maruziyetine karşı daha yüksek duyarlılığa sahip oldukları görülmektedir [215,216]. Sığırlarda ise boğalar, ineklere göre klorpirifos maruziyetine karşı daha duyarlıdır [202].

Klorpirifosun kronik toksisitesi

Klorpirifos için akut Referans Doz (RfD) 5×10^{-3} mg/kg/gün, kronik RfD 3×10^{-4} mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Hassas alt popülasyonlar için kronik popülasyon ayarlı dozu (cPAD) 3×10^{-5} mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır [205].

Hayvanlarda: Klorpirifosa kronik olarak maruz kalan sıçan, fare ve köpeklerde en hassas son nokta, plazma, kırmızı kan hücreleri ve beyindeki AKolinesterazın inhibisyonudur. Köpekler, 3 mg/kg/gün doz seviyesinde karaciğer ağırlığında artış göstermiştir. 7-10 mg/kg/gün maruz kalan sıçanlar, vücut ağırlığında dalgalanmaların yanı sıra gözler, adrenal bezler ve karaciğer kimyası üzerinde olumsuz etkiler göstermiştir. Farelerin, 45-48 mg/kg/gün dozlarında, vücut ağırlığındaki azalmalar ve doku anormalliklerinde artış ile kronik oral klorpirifos maruziyetlerine daha az duyarlı olduğu görülmektedir [202]. Sıçanlarda, kronik klorpirifos maruziyetine karşı yaşa bağlı hassasiyet farklılıkları, akut klorpirifos dozlarına maruz kalan sıçanlarda görülen duyarlılık farklılıkları kadar önemli ölçüde olmadığı görülmektedir [214].

Kronik dermal NOAEL ve uzun süreli inhalasyon NOAEL değeri, köpeklerde ve sıçanlarda bildirilen beş kronik toksisite çalışmasına dayanarak 0.03 mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda, 0.22 ila 0.30 mg/kg/gün dozlarında plazma ve kırmızı kan hücresi AKolinesteraz inhibisyonunu içeren olumsuz etkiler gözlenmiştir [202]. Fischer 344 sıçanlarının her iki cinsiyette de 2 yıl boyunca oral olarak 1 mg/kg/gün teknik kalitede klorpirifosa maruz bıraktığında, plazma ve alyuvar kolinesteraz düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir [217].

Organofosfatlara kronik ve düşük seviyeli maruziyet, hayvanlarda AKolinesteraz inhibisyonunun etkilerine karşı bir tolerans geliştirilmesine yol açabilmektedir. Tolerans gelişiminin kesin mekanizması tanımlanmamış olsa da, postsinaptik reseptörlerdeki değişikliklerin bazı antikolinesteraz etkilerini hafifletmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Hayvanlar, antikolinesteraz bileşiklerine tolerans geliştğinde, AKolinesteraz inhibisyonunun etkilerine daha dirençli olabilmekte, toksisite belirtileri azalabilmekte veya tamamen ortadan kalkabilmektedir. Ayrıca bazı deney hayvanları, maruz bırakılmamış hayvanlara göre daha yüksek dozlarda organofosfatlara karşı kabiliyet gösterebilmiştir [140,218].

İnsanda: Klorpirifosun kronik ve düşük seviyeli maruziyetinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etki potansiyelini değerlendirmek amacıyla bir mesleki çalışma yapılmıştır. Araştırmacılar, bir grup klorpirifos imalat işçisi ve bir kontrol grubunu içeren prospektif bir kohort çalışması tasarlamışlardır. Klorpirifosa maruz kalan işçilerin, klorpirifosun üriner metaboliti olan 3,5,6-trikloro-2-piridinol (TCP) metabolitine anlamlı derecede yüksek seviyede ve ortalama *bütirilkolinesterazın* (BChE) seviyesine sahip oldukları gözlenmiştir. İki grup arasında nörolojik semptomlar veya bulgular arasında anlamlı bir fark görülmemiş ve başlangıçta veya 1 yıllık takip değerlendirmesinde merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere ilişkin herhangi bir klinik kanıt elde edilmemiştir [219].

Yapılan bir çalışmada, erkek gönüllüler, yedi haftaya kadar 0.1 mg/kg/gün doz klorpirifos tüketmiştir. Dokuz günlük tedaviden sonra en yüksek dozda, % 36-82 arasında değişen belirgin bir plazma kolinesteraz inhibisyonu gözlemlenmiştir. Çalışmanın son gününde, en yüksek doz grubundaki dört kişiden birinde burun akıntısı, bulanık görme ve baygınlık hissi gözlemlenmiştir. En yüksek doz grubundaki maruziyet, çalışma kılavuzunda bulunan % 20-30'dan fazla plazma kolinesteraz inhibisyonu nedeniyle yarıda kesilmiştir. Plazma kolinesteraz seviyeleri, 25 günlük iyileşme sonrasında başlangıç seviyelerine gerilemiştir [220].

Vaka raporlarında, klorpirifosun akut ve yüksek doz maruziyetlerinde gecikmiş nöropati kanıtı görülmüştür [221-223]. Olguların ikisinde supraethal maruziyeti meydana gelmiştir ve akut toksik etkileri tersine çevirmek için müdahaleler gerekli olmuştur. Gecikmiş etkiler kaydedilmiş, ancak klinik raporların doğası nedeniyle, bu vakalar için belirtiler semptomlar ve/veya laboratuvar sonuçları hakkında sınırlı bilgi elde edilebilmiştir [221].

Endokrin bozucu etki: Klorpirifos, 2007 EPA Endokrin Bozucu Tarama Programı (EDSP) kapsamında tarama için ilk kimyasalların taslak listesine dahil edilmiştir. Kimyasalların listesi, pestisitlerin endokrin etkileri, bilinen veya olası bir potansiyel nedeni olup olmadığına bağlı olarak maruz kalma potansiyeline göre oluşturulmuştur. Organofosfatların tiroid hormonlarının reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endokrin fonksiyonlara girişim yapabileceği belirtilmiş olup, Klorpirifosun da adrenal steroidojenezi engelleyebileceği, böylece hormonal durumu etkileyebileceği bildirilmiştir [224-227].

Karsinojenite:

Hayvanlarda: Klorpirifosun, iki kronik sıçan ve fare çalışmasında tümörleri veya kanserojenliği indüklememiştir [202]. 0.05, 0.10, 1.0 ve 10.0 mg/kg/gün dozlarında, iki yıl boyunca klorpirifos maruz kalan sıçanlarda kanserojen etki görülmemiştir [217]. Bilim insanları, bir dizi in vitro ve in vivo çalışmada, genotoksik etki gözlemlememişlerdir [206].

Zehirli Maddeler ve Hastalık Sicili Dairesi'ne (ATSDR) göre, klorpirifosun hayvan çalışmalarında kanserojenik etki göstermediğini bildirmiştir [228].

İnsanda: Klorpirifos 1993 yılında EPA tarafından, insanlar için kanserojen olmama anlamına gelen Grup E'de sınıflandırılmıştır. Klorpirifosun kanserojen etkileri ile ilgili herhangi bir insan verisi elde edilmemiştir [229].

Klorpirifos IARC Monograflar programı tarafından daha önce değerlendirilmediğinden, klorpirifos için herhangi bir sınıflandırma yapılmamıştır. Ancak IARC Önerilecek grup için öncelikler sırasında IARC monografileri 2020–2024 danışma raporunda önceliği açısından değerlendirme yapmıştır. Profosyonel uygulayıcılarda yapılan bir kohort çalışmasında, lösemi riskinde ve birkaç vaka-kontrol çalışmasında Hodgkin dışı lenfoma riskinde artış rapor edildiği bildirilmiştir. Kanser bioassey verileri de bulunmaktadır. Mekanistik çalışmalar da, klorpirifosun; immünotoksik, genotoksik ve pro-oksidan özelliğinin olduğunu göstermiştir. Söz konusu rapora göre IARC, klorpirifosun değerlendirme önceliğini, orta öncelik olarak değerlendirmiştir [230].

Gelişim üzerine etkileri: Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda değişen gelişim aşamalarında, üreme ve gelişimsel etkiler gözlemlenmiştir [202]. Klorpirifosa maruz kalan sıçanlar, tavşanlar ve fareler ile yapılan birçok gelişimsel çalışmada, AKolinesteraz inhibisyonundan bağımsız nörotoksik etkilerdeki yaşa bağlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Gözlenen nörotoksik etkiler şunları içerir: Programlanmış hücre ölümü, değişmiş nöron gelişimi, değişmiş gen transkripsiyonu ve hücre farklılaşması, DNA, RNA ve proteinlerin sentezinde bozulma, hücre çoğalması üzerinde olumsuz etkiler ve beyin gelişimindeki değişiklikler [207,209,213,214].

Bazı çalışmalarda, AKolinesteraz inhibisyonuna neden olanların altındaki maruziyet seviyelerinde nörogelişimsel etkiler gözlemlenmiştir, ancak bu etkilerin mekanizması belirsizdir. Araştırmacılar, okson veya diğer metabolitler yerine klorpirifosun kendisinin gelişimsel nörotoksistide rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, düşük seviyeli klorpirifos maruziyetleri ile gözlenen bazı nörogelişimsel etkiler arasındaki ilişkinin yanı sıra düşük seviyeli maruziyetlerin çevresel önemi arasındaki ilişki nedeniyle, bu potansiyel etkinin mekanizmalarını karakterize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır [193].

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mevcuttur. Prospektif bir kohort çalışması, doğum sırasında göbek kordon plazması ile annenin plazmasında klorpirifos düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve doğum öncesi maruz kalan çocukların nörolojik ve davranışsal gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirmiştir. Çalışmaya 254 çocuk dahil edilmiş ve çocukların 12. 24. ve 36. aylardaki bilişsel ve motor gelişimi değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, 6.17 pg/g plazma seviyesi veya üzerinde klorpirifos seviyeleri tespit edilen çocuklar ve anneler ile 6.17 pg/g plazma seviyesinden düşük klorpirifos seviyeleri tespit edilen çocuklar ve anneler karşılaştırıldığında, üç yaşındaki çocuklarda, gelişimsel gecikmeler ve bozukluklar, dikkat sorunları ve dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu dahil olmak üzere olumsuz etkilere maruz kalma olasılıklarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [231].

Klorpirifos, vücuttaki çeşitli sistemlerdeki AKolinesteraz düzeylerini farklı şekilde etkiler. Bilim insanları, deney hayvanlarında beyindeki AKolinesteraz inhibisyonuna neden olması gereken dozlardan daha düşük dozlarda plazma ve alyuvar AKolinesteraz inhibisyonunu gözlemlemişlerdir [202]. Nöropati hedef esteraz (NTE) enziminin fizyolojik fonksiyonları, NTE enziminin yoksun genetik olarak değiştirilmiş farelerde incelenmiştir. Sonuçlar, NTE'nin merkezi sinir sisteminde plasenta gelişimi, kan damarı gelişimi ve protein sentezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir [232]. Klorpirifos, enzimin aktif bölgesine bağlanarak NTE'yi inhibe edebilir. NTE enziminin inhibisyonu, miyelin kaybına, periferik ve merkezi sinirlerin akson liflerinin dejenerasyonuna neden olur [196,198]. Klorpirifoslar yaşlanma olarak bilinen bir süreç olan AKolinesteraz veya NTE enzimlerinin kalıcı olarak inhibisyonuna neden olabilir. Bir alkil grubunun klorpirifos kalıntısından ayrılması, enzimin aktif bölgesinde negatif bir yük oluşturur. Bu, klorpirifos üzerindeki fosfor atomu ile AKolinesteraz veya NTE enziminin aktif bölgesi arasında kırılmaz bir bağ oluşmasına neden olur [198,232]. Klorpirifos ayrıca karboksilesterazlar ve

A-esterazlar gibi diğer enzimlerle etkileşime girer. Bu enzimlerin fonksiyonel rolü, birçok memeli sisteminde meydana gelmelerine rağmen iyi anlaşılamamıştır [200].

Üreme veya teratojenik etki: Araştırmacılar, sıçanlarla yapılan çalışmalarda, koordinasyon, refleksler ve lokomotor aktivitedeki gelişimsel gecikmeler de dahil olmak üzere klorpirifosun davranışsal etkilerini bildirmişlerdir [207,208]. Ayrıca maruz kalan hayvanlarda sosyal davranış ve bozulmuş mekansal öğrenme ifadelerinin değiştiğini de belirtmişlerdir [213,233]. Davranışsal etkilerdeki cinsiyet farklılıkları, klorpirifos maruziyeti sırasında sıçanın yaşına bağlı olduğu görülmüştür [213]. Birkaç çalışma, yetişkinlere kıyasla klorpirifoslara doğum öncesi veya sonrası maruz kalan sıçanlarda olumsuz biyokimyasal ve davranışsal etkilere karşı artan hassasiyet olduğu gözlemlenmiştir [214,215].

Araştırmacılar, klorpirifosa maruz kalan dişi yavru sıçanların en düşük doz olan 1 mg/kg/gün dozunda, beyin gelişiminde yapısal değişiklikler gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar aynı dozda plazma ve kırmızı kan hücrelerinde AKolinesteraz inhibisyonu gözlemlemişlerdir. Erkek ve dişi yavrular 5 mg/kg/gün dozunda klorpirifosa maruz bırakılmış, vücut ağırlığında, vücut ağırlığı kazanımında, gıda tüketiminde ve canlı yavru sayısında azalma, gelişimsel gecikmeler, azalmış beyin ağırlığı ve beyinde morfolojik değişiklikler sergilenmiştir.

Yeşilbaş ördekler (*Anas platyrhynchos*) ile yapılan subakut üreme çalışmalarında, dişi ördeklere diyetlerinde 60, 100 ve 125 ppm konsantrasyonlarında klorpirifos verildiğinde; yumurta üretiminde azalma, yumurta kabuklarının incelmeye, genç sayısında azalma ve ölüm gözlemlenmiştir. Test edilen en yüksek dozda, araştırmacılar yumurta sayısında % 84 ve genç sayısında % 89 azalma gözlemlemişlerdir [205].

Klorpirifos maruziyetinden sonra malformasyon oranlarına ilişkin insan çalışmalarının sonuçları az sayıdadır ve mevcut veriler kesin sonuçlara ulaşılmasına izin vermeyecek kadar sınırlıdır [193].

Toprakta: Klorpirifos, 7-120 gün arasında değişen sürede topraklarda stabil kalabilir. Çalışmalar, uygulamayı takip eden bir yıldan uzun bir süre sonra bile topraklarda klorpirifos bulunduğunu göstermiştir. Toprak kalıcılığı; formülasyona, uygulama oranına, toprak tipine, iklime ve diğer koşullara bağlı olabilir. Toprağa bağlı klorpirifos, UV ışığı, kimyasal hidroliz, klorosuzlaştırma ve toprak mikropları ile parçalanabilir. Klorpirifos toprağa güçlü bir şekilde bağlanır, nispeten hareketsizdir ve suda çözünürlüğü düşüktür. Bunun aksine, bozunma ürünü olan TCP, toprak parçacıklarına zayıf bir şekilde adsorbe olur ve toprakta orta derecede hareketli ve kalıcıdır. Toprakta bulunan klorpirifosun önemli bozunma ürünleri, bitkiler ve hayvanlar tarafından oluşturulan metabolitlere benzemektedir. Bozunma sonucunda, oksidatif dealkilasyon veya hidroliz yoluyla dietil fosfat ve TCP'yi oluşturulur [199,205,234].

Bitkilerde: Bitki dokuları tarafından alınan klorpirifos, öncelikle TCP'ye metabolize edilir ve daha sonra glikozit konjugatları olarak saklanır [206,234].

Suda yaşayan organizmalar üzerinde olumsuz etkiler: Klorpirifos suda yaşayan organizmalar için yüksek akut ve kronik toksisite göstermektedir. Küresel Uyumlaştırılmış Sınıflandırma ve Etiketleme Sistemine göre, AB 2005 yılında klorpirifosu “H400-sucul yaşam için çok toksik-Aquatic Acute Tox1” ve “H410-uzun süreli etkilerle sucul yaşam için çok toksik-Aquatic Chronic Tox1” tehlike ibaresiyle sınıflandırmıştı [235]. Akut etkiler için OECD 203 kılavuzuna göre aktif içerikli klorpirifos ile gerçekleştirilen standart laboratuvar çalışmaları, *Oncorhynchus mykiss* test edilen en hassas tür olarak tanımlamaktadır. İspanya’da [236], "Dursban" (DOW ticari adı,% 99,9 saflık) ile gerçekleştirilen bir testte, 96 saat LC50 değerini litre başına 8 µg aktif madde olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada bulunan verilere göre; balıklar için, aktif bileşenin formüle edildiğinde daha yüksek toksisiteye sahip olduğuna dair bir kanıt yoktur, ancak tarımda en yaygın formülasyonlar olan emülsifiye konsantre formülasyonları ile hiçbir test mevcut değildir. Literatürdeki OECD 203'ü tam olarak takip etmeyen ancak benzer koşullar altında gerçekleştirilen çalışmalar dikkate alındığında, daha düşük 96 saatlik LC50 değerleri rapor edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmaya göre 96 saatlik LC50 değerleri; 0,53 ila 520 µg/L arasında değişmektedir [237]. Çalışmada, nehir ağzı balıkları *Menidia menidia*, *M. peninsulæ*, *M. beryllina* ve *Leuresthes tenuis*'i 0,53 ila 4,2 µg/L arasında değişen 96 saatlik

LC50 değerleri ile en hassas türler olarak tanımlamışlardır. Bununla birlikte, tuzlu su ve/veya tatlı su balığı türleri arasındaki duyarlılık farklılıklarına dair kesin bir kanıt yoktur. 25 balık türü için toplanan 0,53 ila 860 $\mu\text{g/L}$ aralığındaki verilere dayanarak, Giesy, Solomon, Mackay ve Anderson(2014), türlerin % 5'i (HC5-LC50) için 0,812 $\mu\text{g/L}$ 'lik tehlikeli bir konsantrasyonu hesaplamak için tür duyarlılığı dağılımını (SSD) kullanılmıştır[238]. Bu, 0,812 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonunda SSD'ye dahil edilen balık türlerinin % 5'inin LC50'ye ulaştığı anlamına gelmekte, bu da Klorpirifosun balıklar üzerindeki akut toksisitesini açıkça göstermektedir. Kronik toksisiteyi inceleyen çalışmalar genellikle hayvanları ölümcül olmayan konsantrasyonlara maruz bırakmaktadır. Nehir ağzı balıkları için *Leuresthes tenuis*, Goodman, Hansen, Cripe, Middaugh ve Moore (1985),embriyo ağırlığı ve letalite 26 için sırasıyla 0,14 ve 0,3 $\mu\text{g/L}$ NOEC değerleri bildirmiştir[239]. Jarvinen ve Tanner (1982), 35 gün boyunca Dursban teknik sınıfına maruz bırakılan *Pimephales promelas* kızartmalarının ağırlığı ve letalitesi için 1,6 ve 3,2 $\mu\text{g/L}$ NOEC değerlerini belirlemiştir [240]. Kronik  l m için tahmin edilen en düşük NOEC dozu 0,3 $\mu\text{g/L}$ 'dir. Bu son nokta, 35 günlük bir maruziyet tasarımımda *Leuresthes tenuis*'te embriyo letalitesi için değerlendirilmiştir [239]. Suda yaşayan amfibilerin klorpiriflere maruz kalmasına ilişkin önemli miktarda veri mevcuttur. Fryday ve Thompson (2012), *Xenopus laevis* ve *Bufo bufo Gargarizans* için 96-saatlik LC50 değerini 1 mg/L'den düşük olarak rapor etmektedir [241].

Omurgasızlar, özellikle kabuklular ve böcekler, suda yaşayan organizmalar arasında en hassas taksonlardır. E.C. [242] ve İspanya [236], *Daphnia magna*'yı 0,1 $\mu\text{g/L}$ EC50 ile en hassas tür olarak tanımlamıştir. Bu son nokta, makro omurgasız *Hyaella azteca* için belirlenen 0,138 $\mu\text{g/L}$ EC50 ile aynı aralıktadır [243]. Giddings, Williams, Solomon ve Giesy (2014)ise, *Daphnia ambigua*'yı 0,035 $\mu\text{g/L}$ EC50 değeriyle en hassas tür olarak tanımlamıştir[244]. Yazarlar, bir SSD yaklaşımı kullanarak, sırasıyla 23 ve 17 tür için toplanan EC50 değerlerine dayanarak, kabuklular için 0,034 $\mu\text{g/L}$ ve böcekler için 0,087 $\mu\text{g/L}$ HC5 değerlerini hesaplamışlardır. Bu tehlikeli konsantrasyonlar, balıklar için hesaplanan HC5-LC50'nin 10 kat altındadır. *Daphnia magna* ile OECD 202 test tasarımı izleyen üreme çalışmalarında, 0,056 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonda üreme veya ölüm üzerinde hiçbir etki bulamamışlardır. Bununla birlikte, test edilen sonraki 0,1 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyon için 21 gün içinde % 100 ölüm meydana gelmiştir [245]. Deniz karidesi *Mysidopsis bahia*  zerinde yapılan benzer çalışmalarda, 4,6 ng/L'lik bir NOEC değeri bildirmiştir. 10 ng/L ve üzeri konsantrasyonlarda, ölüm ve büyüme bozukluğu meydana gelmektedir [246].

2.4.3. Piretroid grubu pestisitler

Piretrum, en eski ve en yaygın kullanılan bitkisel böcek öldürücülerden biridir. Böcek öldürücü özellikleri 150 yıldan uzun süredir bilinmektedir; Krizantem kelimesi, çiçeğin ipek yolları boyunca Avrupa'ya geçtiğine inanılan Çin tarihinin erken dönemlerinden gelse de [247], "Piretrum" terimi, Krizantem cinsine ait, beyaz çiçekli papatya benzeri bir bitkinin kurutulmuş ve toz haline getirilmiş çiçek başlarını ifade etmektedir. Piretrumun böcek öldürücü özellikleri, 19. yüzyılın ortalarında Junticoff adlı bir Amerikalının, birçok Kafkas kabilesinin piretrumu vücut bitlerinin kontrolü için kullandığını keşfetmesi ile tanınmıştır. Piretrum bitkisi aynı zamanda "Pers piretrumu" veya "Pers tozları" olarak da adlandırılmaktadır. Piretrum bitkisinin en eski ekimi, Kafkasya bölgesinde Kuzey İran'a kadar uzanmaktadır [248]. 1820'lerde Avrupa'da işlenen ve ticarileştirilen ilk İran tozlarının *C. roseum* ve *C. corneum* karışımı olduğu düşünülmektedir. 1876 sırasında ve sonrasında, bu ürünler ABD, Japonya, Afrika ve Güney Amerika'ya tanıtılmıştır [249,250]. *C. cinerariaefolium*ün üstün böcek öldürücü özellikleri ilk olarak 1845 civarında keşfedilmiş ve daha önce yetiştirilen türlerin yerini almıştır. Kasımpatı *cinerprieaefolium* şu anda ABD, Japonya, Kenya, Brezilya, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Uganda ve Hindistan'da yetiştirilmektedir [248,249].

1917'de ABD ordusu, yerdeki çiçek başlarını gazyağı ile süzerek ilk piretrum özlerini yapmış ve bunlar daha sonra karasineklere ve sivrisineklere karşı kullanılmıştır [247]. Piretrinler bitkilerden elde edildiğinden, tedarik her zaman oldukça değişkenlik göstermiştir. II. Dünya Savaşı sırasındaki bir kıtlık, DDT gibi sentetik böcek öldürücü arayışını hızlandırmıştır. Daha sonra müttefik ülkeler tarafından sürekli olarak üretilen ve insan patojenlerinin böcek vektörlerini yönetmek için organoklorinler, organofosfatlar ve karbamatlar gibi sentetik insektisitler piyasaya sürülmüştür. Bu durum söz konusu kimyasalların yüksek insektisidal toksisiteleri ve tutarlı tedarikleri nedeniyle böcek kontrolünde bir devrimi temsil etmiştir. Ancak, bu maddelerin bazıları biyomagnifikasyon, yüksek hedefsizlik nedeniyle zamanla kullanım dışı bırakılmıştır. Piretrin olarak bilinen ve altı lipofilik esterin bir karışımı olan piretrum özütleri yüksek fotodegradasyon oranları ve kısa sürede "yok etme" (hızlı felç) etkileri nedeniyle uzun zamandır kabul görmektedir. Piretrin bileşenlerinin keşfedilmesinden sonra, araştırmacılar, fotodegradasyona karşı daha yüksek direnç gösteren piretrin türevlerini araştırmışlar, bu da doğrudan piretroidlerin sentezine yol açmıştır. Piretrinlerin ve piretroidlerin avantajları, yüksek oranda lipofilik

olmaları, çevrede kısa bir yarı ömre sahip olmaları, karasal omurgalılar için düşük toksisiteye sahip olmaları ve organoklorinler gibi çevrede birikim yapmamalarıdır (Bkz. Çizelge 2.11). Rachel Carson, “Silent Spring” adlı kitabında, piretrin gibi böcek öldürücülerin 1940'lardan 1970'lere kadar kullanılan birçok böcek ilacına alternatif olabileceğinden bahsetmiştir.

Çizelge 2.11. Gökkuşluğu alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*), Tip I ve II piretroidler ve DDT için biyokonsantrasyon faktörleri (BCF) [251]

Bileşik	BCF
Sipermetrin	832
Permetrin	1940
Deltametrin	502
Fenvalerat	403
DDT	72500

Piretrinlerin sentetik türevleri olan piretroidler, son birkaç on yılda yapısal olarak değişmiştir. Bununla birlikte, bir ester bağı yoluyla aromatik alkole bağlanan ve bir krizantemik asit olan piretrinlerin temel bileşenleri korunmuştur. Piretroidlerin yaygın kullanımı, permetrin ve fenvalerat gibi fotostabil piretroidlerin geliştirilmesinden sonra 1970'lerde başlamıştır. Piretroid kullanımı, organofosfat, karbamat ve organoklorin insektisitlerin aşamalı olarak kullanımdan kaldırılmasıyla son birkaç on yılda dünya çapında önemli ölçüde artmıştır [252,253]. Piretrin ve piretroidlerin, 3500'den fazla tescilli formülasyon ile dünya insektisit pazarının% 23'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir ve yaygın olarak tarım, yerleşim alanları, halk sağlığı ve gıdada kullanılmaktadır [254,255]. Permetrin ve sipermetrin (910 ton permetrin, 455 ton sipermetrin) ABD'de en yaygın kullanılan piretroidlerdir [256,257]. Piretroidler ayrıca kentsel alanlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır ve Kaliforniya'daki toplam kullanımın yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır [258].

Piretrinlerin yapı ve kimyası

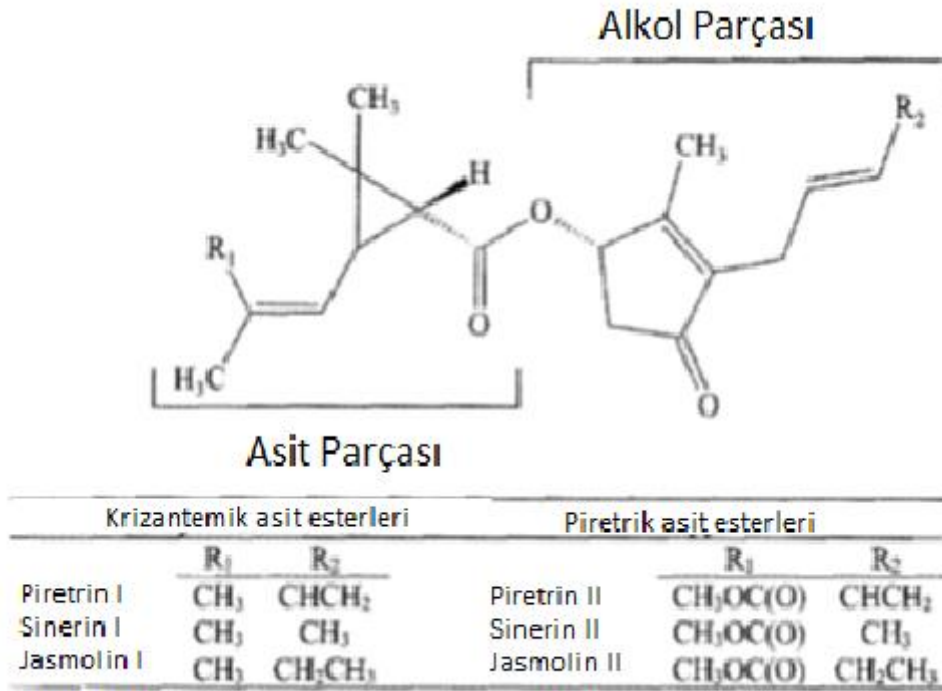
Piretrinlerin yapısı

Piretrinler, kurutulmuş *Chrysanthemum cinerariaefolium* ve/veya *C. cinereum* çiçek kafalarından hazırlanmakta ve böcek öldürücü olarak altı aktif esterden oluşmaktadır. Piretrin özleri, yüksek kaynama noktalarına, oksidasyona duyarlılığa sahip oldukça viskoz sıvılardır ve uzun süre depolanmaları zordur [259].

Dünyadaki yıllık kurutulmuş çiçek üretimi nadiren 20 000 tonu aşmakta ve ortalama % 1,5 piretrin içeriğine sahip olmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli işleme aşamalarındaki kayıplarla birlikte, yıllık dünyada 500 tonluk bir üretim sağlanabilmektedir. Bulunabilirlik oldukça değişken olduğundan, talep genellikle arzın çok ötesine geçmektedir [267].

Staudinger ve Ruzicka (1924), aktif bileşenler olan piretrin I ve II'yi açıklamışlar, piretrin I'in 2,2-dimetil-3- (2-metil-1-propenil)-1-siklo-propanekarboksilik asit (krizantemik)'in esteri olduğu ve piretrin II'nin ise 3- (2- 2-metoksikarbonil-1-propil)-2,2-dimetil-1-siklopropankarboksilik asit (piretrik asit)'i esteri olduğunu bildirmişlerdir[260].

Piretrinlerin altı bileşeni, piretrin I ve II, sinerin I ve II ve jasmolin I ve II'dir. Bunlar topluca iki karboksilik asit, krizantemik ve piretrik asit esterleri olan piretrinler olarak bilinmektedirler (Bkz. Şekil 2.15). Altı piretrin esterinin isimlendirilmesi, sırasıyla krizantemik ve piretrik asit esterlerini temsil eden Romen rakamı I ve II ile gösterilen, isim ve sayı ile ayırt edilen alkol bileşeninden türetilmiştir. % 73 piretrin I ve II,% 19 cinerin I ve II ve% 8 jasmolin I ve II içeren ortalama ekstrakt ile piretrinlerin farklı bileşenlerinin oranlarında önemli farklılıklar göstermektedir [261]. Piretrin I ve II, böcek öldürücü özellikleri açısından farklılık yaratmakta, piretrin I daha fazla öldürücü iken ve piretrin II daha fazla yıkım göstermektedir [262].



Şekil 2.15. Toplu olarak piretrin olarak bilinen piretrum ekstraktlarının altı bileşenin kimyasal yapısı.

Piretroidlerin yapısı

Piretrinlerin oldukça değişken mevcudiyeti, sentetik alternatiflerin geliştirilmesini ve kullanılmasını teşvik etmiş, bu da piretroidlerin gelişmesine yol açmıştır. Piretrinlerin stereokimyasının aydınlatılması, piretroidlerin türetildiği modeli oluşturmuş; piretroidlerin çoğu, piretrin I'in krizantemik asit kısmının modifiye edilmesiyle ve alkollerin esterleştirilmesiyle elde edilmiştir. Sentetik piretroidler, piretrinlerin özgülüğünü ve aktivitesini iyileştirirken, yüksek yere serme ve düşük karasal omurgalı toksisitesini muhafaza etmek için geliştirilmiş ve yaklaşık 1000 farklı piretroid yapısı sentezlenmiştir. Bazıları piretrin I ve II'nin orijinal yapılarından çok farklılaşmakta ve dimetilsiklopropan halkası ve ester bağlantılarından yoksun yapıları içermektedir (Bkz. Şekil 2.15 ve Şekil 2.16). Aktivite seviyesi penetrasyon, metabolizma ve hedef bölge hassasiyeti ile belirlenmekte ve bu da molekülün yapısı tarafından oluşturulmaktadır.

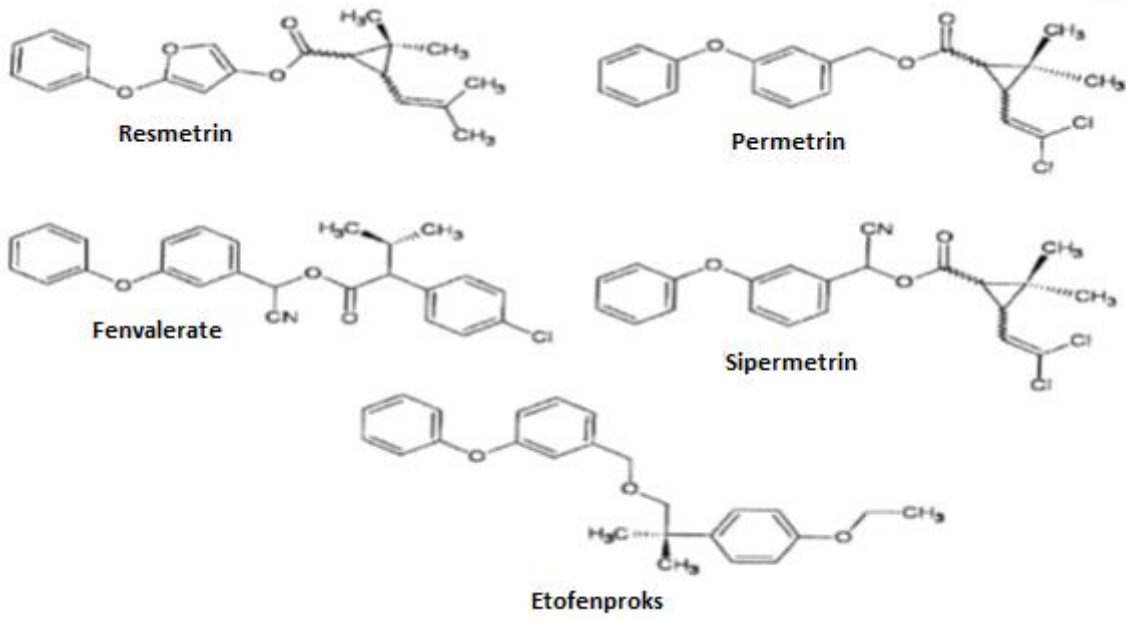
1840'lardan beri, piretrinlerin, doğrudan güneş ışığında beş saatten daha az bir yarı ömre sahip olduğu ve ticari kullanımlarını büyük ölçüde sınırlayan yüksek derecedeki ısı

kararsızlığı bilinmekteydi [263]. İlk piretroidler, piretrin I'de bulunan özel yapısal elemanların metabolik ve fotokimyasal stabiliteyi geliştirmek için izosterik kısımlar ile değiştirilmesiyle sentezlenmiştir. Piretrin analoglarının sentezi, aktif bileşenler tespit edilir edilmez başlasa da, ticari olarak başarılı ilk piretroid olan alletrin 1949 yılına kadar piyasaya sürülememiştir [264].

Bir sonraki önemli gelişme, esterleştirilmiş olan piretrin I alkol bileşeninin modifikasyonu olmuştur ve bu, 1967'de resmetrin sentezine yol açmıştır [265]. Resmetrin, daha büyük bir insektisidal aktiviteye sahip olan ilk bileşiği temsil etmiştir. Resmetrin ve diğer krizantemat esterlerinin sentezi, biyolojik aktivite ve metabolizmanın bir belirleyicisi olarak asit kısmının stereokimyası konusunu gündeme getirmiştir. Piretroidlerin üç asimetrik karbon atomu vardır ve sekiz adede kadar olası stereoizomere sahip olabilirler. Krizantemik asitlerin siklopropan halkasında iki kiral merkezin varlığı, siklopropan halkasının düzlemine göre C-1 ve C-3 ikamelerinin oryantasyonuna göre cis ve trans olarak adlandırılan iki çift diastereomer üretmektedir [266]. Ancak bunlar sadece siklopropan C-1'deki R konfigürasyonu ile böcek öldürücü olarak etkili olmaktadır [267].

Olumlu özelliklerine rağmen resmetrin, fotokimyasal olarak stabil olmayıp, tarımsal ticarileştirme için gereken süreklilik derecesinden yoksun olmuştur. 1973'te permetrin sentezlenmiş ve tarımsal kullanım için yeterli fotostabilite sergileyen ilk bileşik olmuştur. Permetrin, piretroidlerde bir sınıf olarak devrim yaratmış ve daha sonra haşerede yaygın olarak kullanılmıştır[268].

Permetrin, metil gruplarının asit yan zincirindeki klor atomları ile değiştirilmesiyle sentezlenmiş, bu da bitişik çift bağ üzerindeki fotokimyasal bozunmayı bloke etmiştir [268]. Permetrin, resmetrinden 10 ila 100 kat daha kararlıdır ve düşük memeli ve kuş toksisitesini korurken böceklere karşı resmetrin kadar aktiftir. Çoğu piretroid gibi, permetrinin 1-R-trans izomeri organizmalarda hızla metabolize olmakta ve 1R-cis izomeri daha kararlı olmakta ve toksik etki göstermektedir [269]. Permetrinin keşfinden sonra araştırmacılar, piretroidlerden daha yüksek insektisidal aktiviteye sahip bileşikler aramışlar ve bu, 3-fenoksibenzil grubunun benzilik karbonunda siyano ikamesinin keşfedilmesine yol açmıştır.



Şekil 2.16. Tip I (resmethrin ve permethrin), tip II (fenvalerate ve spermethrin) ve psödopiretroidlerin kimyasal yapısı

Piretroidler yapılarına ve toksik etkilerine göre kategorize edilmektedir: Fenoksibenzil kısımda alfa-siyano grubuna sahip olmayanlar (tip I) ve fenoksibenzil kısım üzerinde bir alfa-siyano grubuna sahip olanlar (tip II). Piretroid gelişiminin bir sonraki aşaması, sentez maliyetini düşürebilecek ve yeni kullanımlar için biyolojik aktiviteyi genişletebilecek daha büyük bir yapısal çeşitliliğin araştırılmasını içermektedir [266]. Daha ucuz alfa ikameli fenilasetik asitlerin, esterlendiğinde siklopropankarboksilik asitlerin yerine kullanılabileceğinin keşfi, uygun piretroid alkoller ile fenvalerat gibi piretroidlerin gelişmesine yol açmıştır.

Piretrinler ve piretroidler, birçok suda yaşayan organizmalar için son derece toksiktir ve bu da, fotostabil piretroidlerin olumlu özelliklerini korurken sudaki toksisiteyi azaltan piretroidler bulmayı amaçlayan araştırmalara yol açmıştır.

Siklopropankarboksilik asitlerin alfa ikameli fenilasetik asit formu olan fenvaleratın keşfi, psödopiretroidler olarak da bilinen ester olmayan piretroidlerin gelişmesine yol açmıştır. Permethrin ve fenvaleratın ortak özellikleri, psödopiretroid etofenproksu geliştirmek için kullanılmıştır. Psödopiretroidler esas olarak 1980'lerde türetilmişlerdir ve piretrin I ile tip I ve II piretroidlerden önemli ölçüde farklı oldukları bulunmuştur, bu nedenle klasik piretroid insektisit sınıflandırmasına dahil edilmemişlerdir [270,271]. Etofenproks gibi

psödopiretroidler, geleneksel piretroidlerin, balıklar için toksisitenin yaklaşık % 2'sine sahiptir, ancak düşük memeli toksisitesi ile böceklerle karşı yüksek toksisite potansiyeline sahiptirler.

Psödopiretroidler, ABD'de yaygın olarak kullanılmamaktadır, ancak etofenprox, yetişkin sivrisineklerin kontrolü için yakın zamanda tescil edilmiştir [272]. Piretroidlerin suda yaşayan organizmalar üzerindeki toksisitesini azaltmanın yanı sıra, şu anda "yeşil" süreçler geliştirilmektedir. Kemoenzimatik sentez gibi piretroidlerin hazırlanması ve polimere bağlı olefinlere 1,2-halo alkan ilavesinin indirgenmesi, dihaloetenilsiklopropan karboksilat parçalarını eklemek için katı faz sentezi gerçekleştirilmiştir [273].

Piretroidlerin ve DDT analoglarının benzer etki tarzlarından dolayı, araştırmacılar hem piretroidlerin hem de DDT'nin özelliklerini içeren "hibrit" piretroidler geliştirmişlerdir. Ticari uygulamalar için geliştirilen tek bileşik sikloprotrindir [274]. Bir tip II piretroid olan Sikloprotrin, hedef organizmalar için deltametrin gibi diğer tip II piretroidler kadar toksik değildir, ancak balıklar için daha az toksiktir.

Piretroidlerin fiziksel özellikleri

Piretrinler ve piretroidler, yüksek derecede polar olmayan kimyasallardır ve düşük suda çözünürlüğe ve düşük uçuculuğa, yüksek oktanol-su bölme katsayılarına, yüksek toprağa ve tortu parçacıklarına bağlanma eğilimine sahiptirler. Piretrinler ve piretroidler, ikame edicilerin siklopropan halkası üzerindeki izomerizasyonu, asit ve alkol kısımlarının oksidasyonu, dihalovinil türevlerinin dehalojenasyonu ve tip II piretroidlerde meydana gelen dekarboksilasyondan kaynaklanan fotokimyasal reaksiyonlar yoluyla hızla bozulmaktadırlar [275,276]. Ester olmayan piretroidler hidrolize tabi değildir, ancak oksidasyon reaksiyonları yoluyla parçalanmaktadırlar. Hidrojen peroksitin fotokimyasal olarak bir hidroksil radikali ile reaksiyon yoluyla devam eden eter bölünmesi ile bir hidrasyon reaksiyonu oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur [276]. Piretroid fotodegradasyonu, birinci dereceden kinetiği takip etmekte, reaksiyonlar ester bölünmesi, fotooksidasyon, fotoizomerizasyon ve desiyantasyon şeklinde gerçekleşmektedir [277,278].

Çizelge 2.12. Piretroidlerin fiziksel özellikleri

Bileşik	MA	Log P	Suda çözünürlük ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)	Buhar basıncı (mm Hg)	K_{ow} ($\times 10^6$)	K_{oc} ($\times 10^6$)	K_h ($\text{atm}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)
Permetrin	391,3 ^b	6,1 ^a	0,084 ^a	$2,2 \times 10^{-8b}$	1,3 ^a	2,8 ^a	$1,4 \times 10^{-2b}$
Bifentrin	422,9 ^a	6,4 ^a	0,00014 ^a	$1,8 \times 10^{-7a}$	3 ^a	2,4 ^a	$7,2 \times 10^{-3a}$
Sipermetrin	416,3 ^c	6,5 ^a	0,004 ^a	$3,1 \times 10^{-9}$	3,5 ^a	1,4 ^c	$3,4 \times 10^{-7a}$
Sihalostrin	449,9 ^a	7 ^a	0,005 ^a	$1,6 \times 10^{-9a}$	10 ^a	3,3 ^a	$1,9 \times 10^{-7a}$
Deltametrin	505,2 ^a	4,5 ^a	0,0002 ^a	$9,3 \times 10^{-11a}$	3,4 ^a	7 ^a	$3,1 \times 10^{-7a}$
Etofenproks	376,4 ^d	6,9 ^e	0,023 ^e	$2,5 \times 10^{-8d}$	7,9 ^d	9,9 ^e	$3,5 \times 10^{-2e}$

MA= Moleküler ağırlık, Log P = Partisyon katsayısı. K_{ow} = Oktanol: Su dağılım katsayısı

K_{oc} = Organik karbon adsorpsiyon katsayısı. K_h = Henry yasası sabiti

^aLaskowski[280], ^bEPA[256], ^cEPA[257], ^dEPA[25], ^eVasquez[387]

Hem standart atmosferik hem de sulu toprakta, sudaki fotoliz yarı ömrü 34,7 ila 165 gün arasında değişmektedir (Bkz. Tablo 2.13). Toprakta fotoliz yarı ömrü genellikle 55 günden azdır ve kuru toprakta daha hızlı bozunma meydana gelmektedir. Aerobik bozunma, ester bölünmesi, oksidasyonu ve hidroksilasyondan kaynaklanan ana bozunma yolları ile hızla meydana gelir [279,280]. Piretroidlerin % 95'i bir dakika içinde çökeltiler tarafından adsorbe edilmekte [281], tortu üzerine adsorpsiyon yoluyla sudaki permetrin kaybı ise, yedi gün sonra sulu fazda % 2'den az olmaktadır [279]. Doğal suda ester bölünmesi, hem tip I hem de tip II piretroidler için başlıca bozunma sürecidir [279]. Piretroidler, asidik ve nötr pH'da yavaşça bozulur, ancak alkali suda bozunma daha hızlı olmaktadır[280]. Abiyotik reaksiyonlara ek olarak, bakteriler piretroidleri degrade edebilmekte, bu da hem bileşiğe hem de stereokimyaya özgü olabilmektedir [282,283].

Çizelge 2.13. Su, ışık ve toprakta piretroidlerin yarı ömürleri [280]

Bileşik	Hidroliz yarı ömrü (gün)			Fotoliz yarı ömrü (gün)		Toprak Bozunma yarı ömrü (gün)	
	pH	pH	pH	Su	Toprak	Aerobik	Anaerobik
Permetrin	Stabil	Stabil	242	110	104	39,5	197
Bifentrin	Stabil	Stabil	Stabil	408	96,6	96,3	425
Sipermetrin	619	274	1,9	30,1	165	27,6	55
Sihalostrin	Stabil	Stabil	8,66	24,5	53,7	42,6	33,6
Deltametrin	Stabil	Stabil	2,15	55,5	34,7	24,2	28,9

Piretroidlerin etki modu

Piretrinler, piretroidler, DDT ve DDT analogları; benzer etki modunu paylaşan, diğer böcek öldürücü sınıflarından farklı olan nörotoksik kimyasallardır. Piretrinlerin ve piretroidlerin etkilerini göstermeleri için, organizmanın vücuduna girebilmelerinin birkaç yolu vardır. İlk mod stereospesifik değildir. Epidermise hızlı bir şekilde nüfuz etmekte, ardından kan veya hemolenf taşıyıcı proteinler tarafından alınmakta ve ardından vücutta dağılmaktadır. Epidermis hücreleri boyunca piretroid difüzyonu, penetrasyondan sonra merkezi sinir sistemine (MSS) ana dağıtım yoludur [284]. Piretroidler ayrıca, periferik sinir sisteminin duyu organlarıyla temas yoluyla doğrudan MSS'ye girebilmektedirler. Hem omurgasızların hem de omurgalıların duyu yapıları piretroidlere duyarlıdır [285]. Piretroidler ayrıca buhar fazında hava yoluyla vücuda girebilirler, ancak bu tür penetrasyon, piretroidlerin düşük buhar basıncı nedeniyle yalnızca küçük bir miktarda kalmaktadır. Piretroidlerin yutulması veya beslenme yoluyla alımı, toksisite açısından ciddi sonuçlara neden olabilir.

Piretroidler, hem sıçanda (*Rattus norvegicus*), hem de farede (*Mus musculus*) neredeyse öldürücü doz seviyesinde, tüm vücut titremeleri (T sendromu) veya salivasyon (CS sendromu) ile birlikte kıvrımlı kıvrınmaya (koreoatetoz) ilerleyen kaba bir tüm vücut titremesinin indüksiyonu şeklinde iki alt sınıfa ayrılmıştır ve bu iki tip piretroidin kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir [286,287]. Tip I piretroidler, agresiflik, dış uyaranlara duyarlılık ve ilerleyen ince titremelerden oluşan T-sendromu ile karakterizedir. Tip I piretroidler ayrıca titreme ile ilişkili aşırı kas aktivitesine atfedilen çekirdek vücut sıcaklığını da yükseltmektedir. Tip II piretroidler, başlangıçta pençeleme ve oyuklaşma davranışını takiben bol tükürük salgılama, koreoatetoz, artan irkilme tepkisi ve terminal kronik nöbetlerden oluşan CS sendromu ile karakterize edilmektedir. Tip II piretroidler, aşırı tükürük salgılaması ve ventral vücut yüzeyinin ıslanması nedeniyle çekirdek vücut sıcaklığını düşürmektedir. Tükürük tipik olarak koreoatetoz ile birlikte meydana gelse de, birkaç piretroid türünde de bir TS sendromu (tükürük salgılaması ile titreme) gözlenmiştir. Birden fazla kanıt, piretroidlerin, bir sınıf olarak, voltaj kapılı sodyum kanallarında benzer şekilde hareket etmediğini ve toksikoloji sınıflandırmalarının ne omurgasızlar ne de omurgalıları için mutlak olmadığını göstermektedir [288,289]. Örneğin, tip I pyrethroid, bioalletrin, hem tip I hem de II zehirlenmesinin toksikolojik semptomlarını göstermektedir.

Beklendiği gibi, piretrinlerin ve piretroidlerin doz seviyelerinin arttırılması, nörotoksik maddelere göre klasik doz-tepki etkisi olan motor aktivitede orantılı bir artışa neden olmaktadır. Piretrinler ve piretroidler, "yok etme etkisi" olarak bilinen ve sıklıkla duyu organlarında ve miyelinli sinir liflerinde yoğun tekrarlayan aktivasyona neden olan kasılmalar ve titremelerle birlikte görülen kayıp koordinasyon ve felç semptomlarını üretmek için çok hızlı hareket etmektedirler. Spazmlar şiddetli olabilmekte ve böceklerde bacak ve kanat gibi ekstremitelerin kaybına neden olabilmektedir. Piretrinler, piretroidler ve DDT'nin benzer etkiye sahip olmasının en ikna edici kanıtı, çapraz direnci gösteren düşürme direncini (kdr) inceleyen direnç çalışmalarıdır. Piretrinler, piretroidler ve DDT'nin fizyolojik ve biyokimyasal çalışmaları, hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda birincil etki modunun voltaj kapılı sodyum kanalının bağlanması olduğunu göstermektedir[285,289-291]. Memeliler, böceklerden farklı olarak, doku türünün yanı sıra biyofiziksel ve farmakolojik özelliklere göre de değişen sodyum kanalının birden çok izoformuna sahiptirler [292].

Birincil etki modunu anlamak için, voltaj kapılı sodyum kanallarının çalışma mekanizmasına bakmak gerekmektedir. Voltaj kapılı sodyum kanalının uyarılması, sinir hücresinin geçirgenliğini Na^+ ve K^+ olarak değiştiren zarın depolarizasyonuna neden olmaktadır. Elektriksel ve konsantrasyon gradyanları membrana hücum ettiğinde, membranın depolarizasyonuna neden olmakta, bu da uyarılmış membranı Na^+ 'ya geçirgen hale getirmektedir. Sodyum iyonları, "aksiyon potansiyeli" olarak adlandırılan içe doğru bir akım taşımaktadır. Sodyum iyonlarının içe doğru hareketi, membran potansiyelinin aşılmasına neden olmakta ve iç kısım membran yüzeyinin dışına göre pozitif hale gelmesine neden olmaktadır. Bir dürtü sırasında, zar çok dayanıklı olduğundan, daha büyük güçteki bir uyarı, kapıların daha geniş açılmasına veya daha fazla Na^+ 'nın içe doğru akmasına neden olamaz. Ek olarak, bir nöron birkaç milisaniye için kısmen dayanıklı olabilmekte ve yalnızca güçlü bir uyaran yeni bir yanıtı neden olmaktadır [293]. Saniyede dürtülerin üst sınırı yaklaşık 100'dür ve her depolarizasyon olayı yalnızca yaklaşık iki ila üç milisaniye sürmektedir [293]. Piretrinler ve tip I piretroidler, sodyum kanallarını, açık sürenin hafif bir uzaması olacak şekilde değiştirirler (örneğin yaklaşık 20 milisaniyelik sodyum kuyruk akımları), bu da birden çok uzun aksiyon potansiyeli ile sonuçlanmaktadır. Tip II piretroidler, kanal açık kalma süresini önemli ölçüde uzatmakta (yani 200 milisaniyeden dakikalara kadar sodyum kuyruk akımları), bu da artan bir dinlenme

membran potansiyeli ile sonuçlanmakta ve genellikle depo-ayırmaya bağlı eylem potansiyelleri blokajına neden olmaktadır.

Tip I piretroidler çoklu ani deşarjlara neden olurken, tip II piretroidler, aksiyon potansiyelinin genişliğini azaltan membran potansiyelinin uyarana bağlı depolarizasyonuna ve hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda elektriksel uyarılabilirlik kaybına neden olmaktadır [285,294]. Toksik etki, aktivasyon ve membran depolarizasyonundan sonra kanalın deaktivasyonunu veya kapanmasını önleyerek ortaya çıkmaktadır. Bu, Na^+ iyonlarının sinir zarından sızması nedeniyle sinirin potansiyelinin dengesizleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu, eylem potansiyelinden sonra kalıcı bir içe doğru akımın oluşmasına izin veren kapalı sodyum kanallarını geciktirerek hiperaktiviteye ve kendiliğinden veya tek bir uyarandan sonra meydana gelebilen, tekrarlayan deşarjlara neden olmaktadır. Piretroidlerin hareketini düzenlemek için kritik olan sodyum kanalı kalıntısı, hem piretroidlerin hareketi hem de kanal aktivasyonunun voltaj bağımlılığı için kritik olan, alan 2'nin transmembran segmentinin birincisinin hücre sonunda yer alan 802 konumundaki negatif yüklü aspartik asit kalıntısıdır [295].

Tip I ve II piretroidler arasındaki farklar motor sinir terminallerinde belli olmaktadır. Burada tip I presinaptik tekrarlayan deşarjlara neden olurken, tip II, membran depolarizasyonunu gösteren vurgulu bir transmitter salınımına neden olmaktadır [285,296]. Tip II piretroidler, sinirleri depolarize etmede tip I'den daha toksiktir [296]. Tip II piretroidler, omurgalılarda tip I piretroidlere göre Na^+ sodyum kanallarında daha hızlı aktivasyon-deaktivasyon kinetiğiyle ilişkilendirilmektedir [289]. Tip II piretroidlerin daha yüksek toksisitesi, daha güçlü membran depolarize edici etkilerine neden olan aksonlar üzerindeki hiper uyarıcı etki nedenine bağlanmaktadır. Tip I piretroidler kapalı sodyum kanallarını değiştirirken, tip II piretroidler açık ancak inaktive edilmemiş sodyum kanallarını değiştirmektedirler [297]. Ancak, bu ilişki her zaman geçerli değildir; cis-permetrin ve fenvalerat, hem kapalı hem de açık sodyum kanalları ile etkileşime girer, ancak açık duruma daha büyük bir afinite ile bağlanmaktadır [298-300]. Tip I tekrarlayan deşarjların sipmetrin tarafından bastırıldığı gösterilmiş, bu da iki piretroid tipinin antagonistik olarak etkileşebileceğini göstermektedir [300].

Piretroidler voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını, y-aminobutirik asit (GABA) reseptörlerini ve GABA ile aktive olan kanalları ve voltaja duyarlı klorür kanalını etkilemektedir

[290,301]. Son bulgular piretroidlerin voltaj kapılı kalsiyumun (Ca^{2+}) aktivitesini değiştirebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu çalışmalar piretroidlerin voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerindeki inhibe edici etkileri hakkında çelişkili sonuçlar da bildirmektedir. Neal, Yuan ve Atchison(2010), alletrinin, L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyon ve inaktivasyonunun voltaj bağımlılığını önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir; bu da voltaj kapılı kalsiyum kanalları alt tiplerinin farklı modülasyonunun, diğer çalışmaların çelişkili gözlemlerinden bazılarını aydınatabileceğini düşündürmektedir [302]. Tip II piretroidler, depolarize edici koşullar altında Ca^{2+} akışını ve glutamat salınımını tip I piretroidlere göre daha fazla arttırmaktadır[288,298].

GABA reseptör-klorür iyonofor kompleksi de tip II piretroidlerin hedefidir. GABA, hem omurgalıların hem de omurgasızların MSS sinapsında inhibe edici bir vericidir. Diazepam (GABA reseptörleri üzerinde etkili olduğu bilinen bir benzodiazepin) ile ön tedavinin, hamamböceklerinde ve farelerde, tip I'i değil ama tip II pretroidlerinin toksik semptomlarının başlangıcını seçici olarak geciktirdiği gösterilmiştir [285]. Radioligand bağlanma çalışmaları, deltametrinin toksik olmayan rt-R-siyano epimerinin değil ama kendisinin, sıçan beyni GABA reseptör kompleksinde klorür iyonoforuna (^3H) dihidropikrotoksin bağlanmasını inhibe ettiğini göstermektedir [285]. Piretrinler ve piretroidler ayrıca GABA reseptör-iyonofor kompleksinde Cl^- kanal fonksiyonunu da inhibe etmektedirler [303].

Tip II piretroidler için öngörülen ek bir hedef, membran klorür iyon kanalıdır [304]. Genel olarak tip II piretroidler, klorür kanallarının açık kanal olasılığını azaltmakta olduğu, ancak tip I piretroidlerin klor kanalları üzerinde bir etkisi olmadığı düşünülmektedir [289,301,305]. Daha fazla araştırmanın ardından, Burr ve Ray çalışmalarında (2004), tip I piretroidlerden; bioalletrinin ve tip II piretroidlerden; beta-siflutrin, sipmetrin, deltametrin ve fenpropatrinin, ligand kapılı klorür kanalının açık bir kanal olma olasılığını önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir[305]. Bununla birlikte, tip I piretroidlerden; bifentrin, bioresmetrin, cis-permetrin ve cis-resmetrin ve tip II piretroidlerden; siflutrin, lambda-sihalotrin, esfenvalerate ve teflutrinin bu etkiye sahip olmadıklarını bulmuşlardır. İlginç bir şekilde, tip I piretroidlerden, bioallethrin, genellikle tip II piretroidlerden daha zayıf bir tepkiye sahip olmasına rağmen, ligand kapılı klorür kanalını açma olasılığını önemli ölçüde değiştirmektedir [289]. Voltaja duyarlı klorür kanallarının blokajı, tip II

piretroid zehirlenmesinin ayırt edici özelliği olan tükürük salgılaması ile ilişkili olabilmekte ve MSS'nin artan uyarılabilirliğine katkıda bulunabilmektedir [290].

Piretroidler, Ca-ATPaz, Ca-Mg ATPaz nörotransmitterleri ve periferik benzodiazepin reseptörlerini inhibe etmektedir [306]. Ancak bu bölgeler üzerindeki etkileri, voltaj kapılı sodyum kanallarına kıyasla çok az olmaktadır. Bununla birlikte, bu bölgeler üzerindeki etkiler, kontrolsüz konvülsiyonları ve titremeleri artırabilmektedir [290].

Enantiyoselektif toksisite

Piretroidlerin formülasyonları, 1R-cis- ve 1R-trans-izomerlerinin karışımlarıdır. Yalnızca siklopropan C-1'de R mutlak konfigürasyonuna sahip olan siklopropankarboksilik asit esterleri ve C-alfa'de S mutlak konfigürasyonuna sahip olan alfa-siyano-3-fenoksibenzil esterleri toksik etki göstermektedir [254]. Permetrin ve resmetrinin dört stereoizomerinden en yüksek akut toksik dozun % 94 ila 97'sine katkıda bulunan 1-R-cis ve 1-R-trans-izomerlerinde toksisite gözlenirken, 1-S-trans ve 1-S-cis-izomerlerinin toksisiteye katkısı önemsiz seviyede kalmaktadır [266,307,308]. Yapılan çalışmalar, piretroidlerin toksik olmayan izomerlerinin, buna karşılık gelen toksik izomere göre % 1'den daha az toksik olduğunu göstermektedir [309]. Daphnia magna'da yapılan 14 günlük kronik toksisite testleri; 1-R-cis-bifentrinin, hayatta kalma ve doğurganlık açısından 1-S-cis-bifentrin'den 80 kat daha fazla toksik olduğunu göstermiştir [310]. Toksisitedeki bu fark; 1-R-cis izomerin, 1-S-cis-izomerinden yaklaşık 40 kat daha fazla emilim dozuna bağlanmaktadır. Piretroidler, oksidatif strese önemli enantiyo seçicilik sergilemektedirler. Örneğin, sıçan adrenal tümör hücrelerinde 20 mg-I⁻¹ konsantrasyonlarında, trans-permetrin, cis-permetrinden 1,6 kat daha fazla sitotoksik etki göstermektedir [311].

Cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığının piretroid toksisitesi üzerindeki etkileri

Pestisitlerin toksisitesi üzerine yapılan araştırmalarda, cinsiyetin pestisit duyarlılığında önemli bir parametre olduğu belirlenmiş, omurgasız erkeklerin genellikle dişilerden daha hassas olduğu, ancak memeliler için bunun tersi olduğunu gösterilmiştir. Bunun nedeni vücut kütlesi farklılıkları, lipid içeriği ve enzim aktivitesi olabilmekte, ancak cinsiyetler arasındaki farklılıklar her zaman gözlenmeyebilmektedir [256,257,312-314]. Yaş ve vücut kütlesi, organizmaların insektisitlere duyarlılığını etkileyen en önemli faktörlerdir, çünkü

bu faktörler vücut yağ oranı ve enzimatik aktivitenin artışı ile ilişkili olmaktadır [313,315]. Alman hamamböceklerinin (*Blattella germanica*) yetişkin erkekleri ve gebe dişileri, genel olarak gebe olmayan dişilere göre piretroidlere daha duyarlı olduğu bulunmuştur [316]. Bununla birlikte, gebe ve gebe olmayan dişilerin vücut kütleleri farklılık göstermezken, erkeklerin kütleleri daha küçüktür. Omurgasızların aksine dişi sıçanlar piretroidlere erkeklerden daha duyarlıdır; duyarlılıktaki bu farkın büyük olasılıkla hormon farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha büyük bir vücut kütlesi, böcekleri öldürmek için daha yüksek bir dozun gerekli olduğu anlamına gelmemektedir. Bu durum Antwi ve Peterson tarafından (2009), ev cırcır böceklerinin (*Acheta domesticus*) piretroidlere yetişkin uçuş böceklerinden (*Hippodamia yakınsayanlar*) ve larva sonbahar tırtıllarından (*Spodoptera Irugiperda*) daha duyarlı olduğunu göstererek kanıtlanmıştır[317].

Omurgasız ve omurgalılarda, daha küçük yaştakiler genellikle daha büyük yaştaki immatür organizmalardan daha hassas olmakta ve duyarlılığı her bir ardışık aşamada azalmaktadır [318,319]. Erken dönem gelişim aşamalarının duyarlılığı büyük olasılıkla farmakokinetik ve farmakodinamikteki yaşa bağlı farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar, daha genç organizmaların özellikle esterazları ve sitokrom P450 monooksijenazlarının (CYP) düşük enzimatik aktivitesinin ve kütikülün sertleşmediği böceklerde daha fazla insektisit emilmesine izin vermesinin bir sonucu olabilir. Bununla birlikte, omurgalılarda, voltaj kapılı sodyum kanalı izoformlarının duyarlılığındaki farklılıkların, fetal ve doğum sonrası sıçanlar arasında farklılık gösterdikleri için sodyum kanalının izoformundan kaynaklanıp kaynaklanmadığına dair kanıtlar net değildir. Bu nedenle, düzenleyici kurumlar, farmakokinetik dinamiklere dayalı olarak, gençlerin piretroidlerin toksisitesine daha hassas olduğunu varsaymamaktadır [320].

Sıcaklığın piretroid toksisitesi üzerindeki etkileri

DDT ve piretroidler, etki tarzlarında bir dizi benzer özelliği paylaşmaktadır. Vinson ve Keams (1952), bazı fizyolojik sistemlerin içsel duyarlılığı nedeniyle DDT'nin daha düşük sıcaklıklarda daha yüksek toksisiteye sahip olduğunu bulduğundan beri piretroidlerin sıcaklık ve etki şekilleri birbirleri ile etkileşim halindedir [321, 322]. Tip II piretroidler bazı durumlarda sıcaklıkla pozitif korelasyon gösterdiği için her zaman katı bir negatif sıcaklık korelasyonu gözlenmemektedir [323,324]. Sıcakkanlı hayvanlarda aynı sıcaklığa

bağlı toksisiteler gözlemlenmiştir [284]. Daha yüksek sıcaklıklarda azalan toksisite, çoğunlukla piretroidin hedef bölgeden desorpsiyonunun bir sonucudur. Böceklerin aksine, akarlar hem tip I hem de II piretroidler üzerinde pozitif bir sıcaklık etkisi göstermektedir [325].

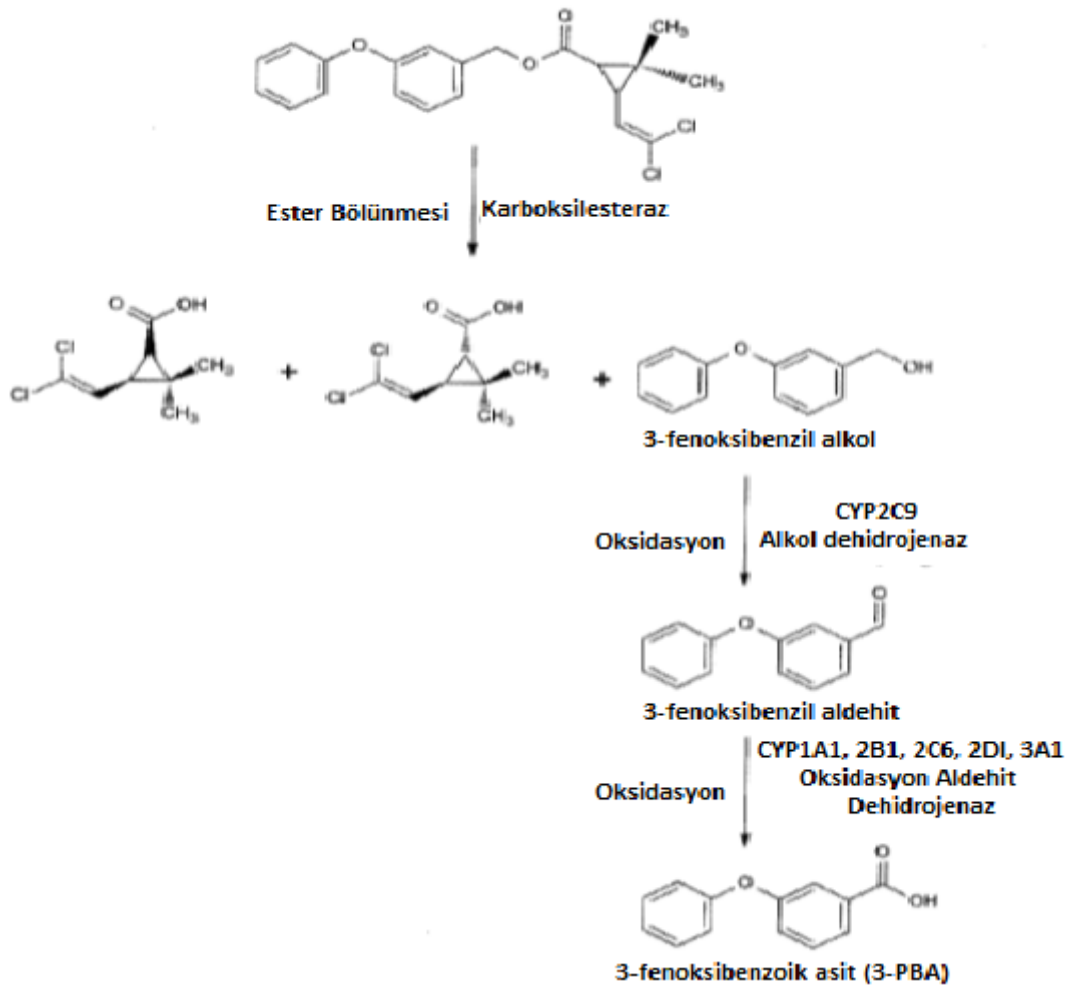
Piretroidlerin metabolizması

Piretroidler; memelilerde ve kuşlarda, indüklenen parestezi, konvülsiyonlar ve titremelerin altında yatan beyin, omurga ve periferik nöronlardaki elektriksel aktiviteyi arttırmaktadır [285]. Piretroidlerin düşük toksisitesi, kan ve karaciğerdeki hızlı metabolizmalarına atfedilmektedir. Piretroidlerin% 90'ından fazlası, maruziyetten sonraki 24 saat içinde metabolitler olarak idrarla atılmaktadır [326-328]. Aslında, yaygın olarak kullanılmasına rağmen, insan, evcil hayvan veya vahşi hayvanlarda piretroid zehirlenmelerine ilişkin az sayıda rapor mevcuttur [329,330].

Sitokrom P450'ler, ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin metabolizmasında son derece önemlidir. Sitokrom P450'ler çok sayıda farklı izoformda bulunduklarından, çok sayıda substratı metabolize edebilmektedirler ve ksenobiyotiklerin büyümesi, gelişimi ve metabolizması dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel rolleri mevcuttur. Piretroidlerin detoksifikasyonunda yer alan birincil metabolik enzimler; mikrozomal monooksijenazlar ve esterazlardır. Piretrinlerin ve piretroid insektisitlerin detoksifikasyonu, esas olarak, hem asidik hem de bazik kısımlarda ikame edilmiş hidroksil grupları ile metabolitler veren CYP tarafından oksidatif metabolizma yoluyla gerçekleşir [331]. Cis ikameli bir asit kısmının ve bir ikincil alkol kısmının varlığı, hidrolitik metabolizmanın sınırlı olacağını göstermektedir ve memelilerde yapılan sonraki çalışmalarda hidrolizin minimum olduğunu belirlenmiştir [332]. Piretroidlerin ilk biyotransformasyonu, ya merkezi ester bağındaki esterazlar tarafından ya da asit veya alkol gruplarının bir veya daha fazlasında CYP'e bağımlı monooksijenazlar tarafından saldırı yoluyla gerçekleşmekte ve bu genellikle bileşiğin detoksifikasyonunu sağlamaktadır.

Bununla birlikte, CYP'ler, piretroidlerin trans-izomerlerinin, atılan piretroidlerin ana formları olan fenoksi benzil alkol ve fenoksibenzoik aside hidrolizinde veya oksidasyonunda yer almazlar. İnsan alkolü ve aldehit dehidrojenazlar fenoksibenzil alkolün fenoksibenzoik aside oksidasyonunda rol oynayan enzimlerdir [333].

Tip I piretroidler için, ester klevajını takiben, birincil alkol parçaları aldehit yoluyla karboksilik asitlere oksidasyonu daha fazla olmaktadır. Bununla birlikte, tip II'de alkol, aldehidi oluşturmak için enzimatik olmayan bir şekilde siyanürü kaybetmektedirler [291]. Sıçanlarda piretrin I için ana oksidasyon bölgeleri, bir karboksilik aside sıralı oksidasyona maruz kalan asit kısmının izobutenil ikame edicisinin terminal çift bağı ve trans metil grubudur[334]. Memelilerde, böceklerde olduğu gibi, cis-izomerler genellikle karşılık gelen trans-izomerlerden daha toksiktir. Bu olay, karaciğer fraksiyonlarının cis-izomerleri metabolize etmede zayıf olması ve trans-izomerlerin esterazlar tarafından kolayca metabolize edilmesinden dolayı olabilir [333]. Cis-izomerler ayrıca mide tarafından daha az emilmekte ve dolayısıyla toksisitelerini sınırlamaktadır [284]. Referans için, teknik dereceli permetrin karışımları% 30 cis-izomer içerirken formülasyonlar yaklaşık % 35 içermektedir.



Şekil 2.17. Memelilerde permetrinin metabolizması

Piretroidler ağırlıklı olarak esterazlar tarafından metabolize edilir. İlk aşama, ana metabolitler olarak 3-fenoksibenzaldehit, 3-fenoksibenzoik asit ve (2,2-diklorovinil)-3,3-dimetilsiklopropankarboksilik asit üreten ester bağının bölünmesini içermektedir [335]. Memelilerin idrarında tespit edilen ana metabolitler şunlardır [326,328, 336]:

- 3-fenoksibenzoik asit (3-PBA):Piretroidlerin çoğunun hidrolitik ürününün oksidasyon ürünü
- 4-floro-3-fenoksibenzoik asit (4-F-3-PBA):Flor ikameli piretroid insektisitlerin bir metaboliti
- cis- ve trans- (2,2-diklorovinil) -3,3-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit (cis- ve trans-DCCA):Permetrin, sipermetrin ve sifluthrin gibi klorlu piretroidlerin metabolitleri

Bazı piretroidler için özel metabolitler de vardır. Örneğin cis (2,2-dibromovinyl) -3,3-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit (OBKA), deltametrinin ana metabolitidir [336]. Trans: cis DCCA oranı, deri ve oral yoluyla maruziyet yolunu belirlemek için kullanılabilir [337]. Diğer, daha küçük metabolitler, asidik gem dimetil grubunda ve alkolün fenoksi grubunda hidroksilasyondan ve karboksilik asitler ve fenollerle sonuçlanan oksidasyondan kaynaklanmaktadır [338]. Bu oksidasyonlar meydana geldiğinde, elde edilen karboksilik asitler ve fenoller, çeşitli enzimlerle konjuge edilmekte ve daha sonra ya serbest metabolitler olarak ya hızla atılan şekerlerle ya da amino asitlerle konjuge olarak atılmaktadır.

Sinerji etki

Yamamoto (1973), sinerjizmi; iki veya daha fazla toksinin etkileşimiyle, toplam etkilerinin basitçe bireysel etkilerinin toplamından daha büyük olması şeklinde tanımlamıştır [339]. Pestisit formülasyonları için sinerjistler; tipik olarak uygulanan dozajda toksik olmayan ancak aktif pestisit bileşeninin toksisitesini arttıran bileşiklerdir. İnsektisitlerin detoksifikasyonunun ana yolu, CYP aracılı detoksifikasyondur. CYP enzimleri moleküler oksijeni bağlar ve NADPH'den elektron alarak toksik madde içerisine bir oksijen molekülü katar, böylece toksik maddelerin oksidasyonunu katalize etmiş olur. N-Oktilbisikloheptendikarboksimid (MGK-264) ve piperonil butoksit (PBO) en yaygın kullanılan sinerjistlerdir ve CYP'yi inhibe etmek için insektisit formülasyonlarına dahil

edilmektedir [340,341]. Piretroidler için toksisitenin artması, piretrinler için olduğu kadar önemli değildir [342]. Sinerjistler, böcek ilacının 2 ila 50 katı kadar konsantrasyonda karıştırılır ve toksisiteyi 1 ila 100 kat artırır. PBO ve MGK-264'ün piretroidlerin suda yaşayan organizmalar üzerindeki toksisitesini artırdığı gösterilmiştir, ancak PBO'nun memelilerde sinerjist olarak davrandığına dair hiçbir gösterge yoktur [299,339,343-345]. Karma işlevli oksidazları inhibe etmenin yanı sıra, PBO'nun piretroidlerin böceklerin kütikülüne nüfuz etme oranlarını artırdığı da gösterilmiştir [346].

Direnç

Piretrinlerin, piretroidlerin ve DDT'nin ortak bir etki modunu ve dolayısıyla sodyum kanalı üzerinde ortak bir bağlanma alanını paylaşması gerçeği, haşere yönetiminde piretrinlerin ve piretroidlerin sürekli kullanımı için önemli çıkarımlara sahiptir. Böcek ilaçlarına karşı direnç, yalnızca ABD'de yılda 1,4 milyar dolardan fazla zarara mal olmaktadır [347]. Piretroidler, şu anda sivrisineklerin iç ve dış kontrolünde en yaygın kullanılan böcek öldürücülerdir ve sivrisinek için önerilen tek kimyasallardır (Afrika'da sıtmayı önlemek için ana araç)[348]. Bununla birlikte, dünyanın bazı bölgelerinde sivrisinek kaynaklı hastalıklar olmakta ve yeniden ortaya çıkmaktadır. Bunun esas olarak piretroidlere karşı yaygın sivrisinek direnci ve vektör kaynaklı patojenlerin ilaca dirençli suşlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Böcek direnci, böcek öldürücülerin uygulama hacmine, sıklığına ve böcek türlerinin kendine has özelliklerine bağlıdır. Piretroidlere direnç iki şekilde gelir: (1) metabolik olmayan direnç yoluyla voltaj kapılı sodyum kanallarının sayısındaki azalmış duyarlılık veya azalma ve (2) detoksifiye edici enzimler, oksidazlar ve azaltılmış kütikül penetrasyonu yoluyla metabolik direnç. Direncin ifade edildiği dört mekanizma vardır: (1) Yapının değişmesi nedeniyle sodyum kanallarının duyarlılığının azalması, (2) Kanalin kinetiğindeki bir değişiklik yoluyla piretroidlere duyarlılığın azalması, (3) Piretroidlerin bağlanması için daha az sayıda kanal olması ve (4) Sinir çevresindeki lipid membranların değişmesi [349].

Metabolik olmayan direncin ana formu kdr ve süper-kdr mutasyonlarıdır [350]. Farnham (1977), ilk olarak kdr direncinin resesif bir genden kaynaklandığını göstermiş ve onu yok etme etkisini direnç olarak nitelendirmiştir (yani sodyum kanalının hassasiyetini

düşürmesi) [351]. Devrilme direnci gösteren Alman hamamböceklerinin toksik semptom göstermeleri, duyarlı olanlara göre yaklaşık iki kat daha uzun sürmüştür [352]. Dirençli suşlar, öldürmeden iki ila dört saat sonra iyileşmekte ve 24 saat içinde normal hale gelmektedir. Kdr geni, super_kdr olarak adlandırılan gelişmiş bir direnç seviyesi sağlayan otozom 3 ile eşleştirilmiştir [351,353]. Kdr direnci genetik olarak para-homolog sodyum kanalı genine bağlıdır, ancak para mutasyonunun varlığı ile yok etme direnci arasındaki korelasyondaha az gözlemlenmiştir ve bu durum çalışılan böceğin türüne de bağlıdır [354,355]. Kdr direncinin önemli bir özelliği, sinerjistlerin toksisiteyi önemli ölçüde değiştirmemesidir [356]. Piretroidlerin kütikül penetrasyonunun azalması bir dizi böcek türünde gösterilmiştir ve genellikle artan enzim aktivitesi gibi diğer direnç mekanizmalarına ek olarak bulunmuştur [357,358].

İnsektisitlerin CYP ile detoksifikasyonu, önemli direnç mekanizmalarından biridir. Metabolik direnç, bir sinerjist kullanılarak azaltılabilir, ancak metabolik olmayan direnç için bu yapılamaz [359]. CYP moleküler oksijeni bağlar ve substrata bir oksijen molekülü katmak için NADPH'den elektron alır. CYP yoluyla direnç, *Drosophila melanogaster*'da tek bir CYP geninin, (Cyp6g1) aşırı transkripsiyonu ile ilişkilidir [360]. Sitokrom P450 direnci, dirençli olmayan dişi sivrisineklere kıyasla, dişinin ortaya çıkma süresini yavaşlatır, daha küçük vücut boyutuna neden olur ve enerji rezervlerini (glikojen ve lipitler) düşürür, bunlar da bir araya geldiğinde direncin uygunluğu etkilenir [361]. Direnç, aynı zamanda, azalan kütikül penetrasyonu ile ilişkilendirilebilir [362]. Direnç, karboksilester hidrolazlar ve glutatyon transferazlarındaki artışlarla da ilişkilendirilmiştir, ancak bu yollar piretrinlerin ve piretroidlerin detoksifikasyonunda az rol oynadıkları için, büyük bir direnç sağlamadığı düşünülmektedir [363].

Piretroidlerin insan sağlığı açısından risk değerlendirmesi

Piretrinler ve piretroidler için insan sağlığı risk değerlendirmeleri, EPA, dünyadaki diğer hükümet düzenleme kurumları ve üniversite araştırmacıları tarafından gerçekleştirilmektedir. EPA, piretrinlere ve piretroidlere diyetle maruziyetin, referans dozların altında olduğunu bildirmiş ve bu sonuçlar idrar metabolitlerine dayanan kanıtlarla desteklenmektedir [256,2577,314,364]. Hayvan modellerinde permetrinin bir kanserojen olduğu gözlemlenmiştir ve EPA, yaşam boyu ortalama günlük maruziyeti, I. kademe kötü senaryo modeline göre $0.117 \mu\text{g kg-gün}^{-1}$ olarak tahmin etmektedir. Ancak bu maruziyet,

genel ABD nüfusundaki kanser vakalarının artışına neden olmamaktadır [256]. Piretrinlerin ve piretroidlerin yaygın olarak kullanılan ancak gözden kaçan uygulamaları; kamyonlardan, helikopterlerden veya uçaklardan uygulanan ve yetişkin sivrisinekler ve tatarcıklar gibi halk sağlığı zararlılarının kontrolü için kullanılan ultra düşük hacim (ULV) uygulama teknikleridir. Ultra düşük hacimli uygulamalar yaygın olarak yerleşim alanları ve çevresinde kullanılmakta, bu nedenle püskürtme alanındaki üçüncü kişilere maruziyet meydana gelebilmektedir. Bu tür bir uygulama, uçan haşerelere çarpmak için havada kalmak üzere tasarlanmış ve bunun için uzun mesafeler kat edebilen aerosol bulutları üreten 5 ila 25 μm 'lik küçük damlacıkları kullanmaktadır. . Carr, Iyer ve Gammon(2006), tarım alanlarının üzerindeki resmetrinin havadan ULV uygulamaları için bir diyet risk değerlendirmesi gerçekleştirmiş ve maruziyetin ihmal edilebilir düzeyde olduğu sonucuna varmıştır[365].

Peterson, Macedo ve. Davis(2006), kamyonu monteli ULV uygulamalarından sonra sivrisinek yönetiminde kullanılan piretroidlere akut ve subkronik maruziyetler için birinci kademe tanımlayıcı bir insan sağlığı risk değerlendirmesi gerçekleştirmiştir[366]. İnsanlara yönelik akut ve subkronik risklerin ihmal edilebilir düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır. Askeri üslerde ve çevresinde ULV uygulamaları sırasında kullanılan piretroidlere akut ve subkronik maruziyetlerin risk değerlendirmeleri, referans dozları aşmadığını göstermektedir [367-369]. Ancak, Macedo, Peterson ve Davis (2007), ULV uygulamalarından ve emdirilmiş savaş kıyafeti üniformalarından permetrine toplam maruziyetin, standart eşik değeri olan milyonda bir kanser riskini aştığını tespit etmişlerdir [369]. Schleier, Davis, Barber, Macedo ve Peterson(2009), ilgili referans dozlarını aşan sipermetrin ve lambda-sihalotrin kullanılarak iç mekan maruziyeti için olasılıklı bir risk değerlendirmesi çalışması yapmışlardır[368]. Bu çalışmalarda, limitleri aşan riskler bulmasına rağmen, daha gerçekçi riskler, risk tahminlerini azaltacaktır [367,370].

Piretroidlerin Ekolojik açıdan risk değerlendirmesi

Piretroidler, suda yaşayan birçok organizma için son derece toksiktir ve bu nedenle önemli bir ekolojik risk oluşturmaktadır. Bu bölümde, permetrin için EPA'nın Ecotox veri tabanından [371] elde edilen 96 saatlik LC50'ye dayalı, 41 su türü kullanan bir tür duyarlılık dağılımını kullanılmıştır. Türlerin belirli bir oranının etkileneceği konsantrasyonları hesaplamak için tür duyarlılığı dağılımları kullanılmış; bu, türlerin %

p'si (HCp) için tehlikeli konsantrasyon (HC) olarak adlandırılmıştır. Ortaya çıkan HC5, $0.047 \mu\text{g-l}^{-1}$ olmakta ve bu, çevrede görülen maksimum konsantrasyonların yaklaşık % 33'üne karşılık gelmektedir. Çevrede gözlemlenen minimum konsantrasyon $0,0054 \mu\text{g-l}^{-1}$ olmakta, bu da türlerin % 0,35'inin kendi LC50 değerine ulaşmasıyla sonuçlanmaktadır. Nadiren ortamda gözlemlenen maksimum konsantrasyonlarda $3 \mu\text{g-l}^{-1}$, türlerin% 65'i etkilenmektedir. Bu sonuçlar, piretroidler için gerçekleştirilen suçul risk değerlendirmeleriyle desteklenmektedir. Etofenproks gibi psödopiretroidlerin toksisitesi, şu anda kullanılan diğer piretroidlere göre suda yaşayan organizmalar için daha düşüktür; bu nedenle su ortamı için daha düşük risk oluşturmaktadırlar [372].

Maund, Travis, Hendley, Giddings and Solomon tarafından(2001),pamuk yetiştiriciler için yürütülen olasılıksal bir su riski değerlendirmesi, en kötü durum senaryosu olarak statik su kütlelerinde piretroid maruziyetini incelemiştir[370]. Maruziyetlerin, laboratuvar ve saha çalışmalarının neden olacağı etkilerden birkaç kat daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Davis, Peterson ve Macedo(2007), piretroidlerin kamyonu monte edilmiş ULV uygulamaları için belirleyici bir ekolojik risk değerlendirmesi yapmışlar ve memeliler, kuşlar, suda yaşayan omurgalılar ve suda yaşayan ve karasal omurgasızlar için risklerin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir[373],. Bu sonuçlar, havaya ve kamyonu monte ULV uygulamalarından sonra gerçek çevresel konsantrasyonlar kullanılarak desteklenmiştir [374-377]. Schleier ve Peterson tarafından (2010), orta ila büyük boyutlu karasal omurgasızlar adına kafesli ev cırcır böcekleri ile yapılan çalışmalar, permetrin ULV uygulamalarının mortalitede artışla sonuçlanmadığını göstermiştir[377]. Bu sonuçlar büyük olasılıkla daha küçük böcekler için de geçerlidir. Çünkü ev cırcır böceklerinin piretroidlere karşı yetişkin uçuş böceklerine ve larva sonbaharı tırtıllarına göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Biyo-izleme ve epidemiyoloji

Mevcut insan için yapılan biyo-izleme ve epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda piretroid maruziyetinin düşük olduğunu ve yan etkilerin oldukça az olduğunu göstermektedir. Genel popülasyonun, piretrinlere ve piretroidlere maruziyetinin ana yolu, diyet yoluyla olmaktadır [253]. Hem ABD hem de Almanya'dan alınan idrar metabolit verileri, genel popülasyonda piretroidlere maruziyetin benzer olduğunu ve en yüksek maruziyetin en yaygın kullanılan piretroiler olan permetrin ve sipmetrinden

kaynaklandığını göstermektedir [253,336,378-380]. Siflutrin ve deltamethrin gibi piretroidlere ise az maruz kalındığı bildirilmiştir [336]. ABD'de diyet nedeniyle günlük ortalama permetrin alımı yaklaşık olarak $3,2\mu\text{g-gün}^{-1}$ olarak tahmin edilmekte ve bu değer kabul edilebilir günlük alım miktarının% 0,1'ine karşılık gelmektedir [381]. Çocukların daha fazla maruziyete sahip oldukları bulunmuş, bu da daha fazla ev tozu alım oranlarına bağlanmaktadır [378]. Yerleşim alanlarında, kamyonu monte ULV uygulamalarıyla piretroid uygulanan alan ile uygulama yapılmamış alanlardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, idrar metabolitleri açısından hiçbir istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir [382]. Piretroid maruziyetini izlemek için biyobelirteçlerin kullanılması sıkıntılı olabilmektedir, çünkü hacim ağırlıklı veya kreatinine göre ayarlanmış konsantrasyonlardan günlük absorbe edilen piretroid dozlarının tahmini sırasında, doğrudan idrarla atılan miktarlardan yeniden oluşturulan dozlarla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde düşük veya fazla tahmine yol açabilmektedir [383].

Piretroidlerin mesleki maruziyetleri, en fazla ev haşere kontrol operatörlerinde çıkmıştır ve piretroidlerin mesleki maruziyetinin olumsuz etkilere yol açmadığı görülmüştür [384]. Permetrin uygulayan tarım işçilerinde mesleki maruziyet ve kanser insidansı ile ilgili epidemiyolojik bulguları gözden geçirilmiş ve artan bir odds oranı tespit edilmiştir [320]. Ancak küçük örneklem boyutları ve net maruziyet-yanıt ilişkileri olmadığı için ilişkiler belirsiz kalmıştır. Bunun nedeni büyük olasılıkla piretroidlerin ciltte yavaşça emilmesi ve bu da yüksek düzeyde piretroid maruziyetini önlenmesidir. Karpati ve arkadaşları (2004), New York'da yerleşim bölgelerinde kamyonu monte ULV uygulamalarından sonra astım vakalarında artış tespit etmemişlerdir [385]. Epidemiyolojik olarak; EPA, kanıtların çoğunluğunun piretrin veya piretroid maruziyeti ile astım ve alerji arasındaki bir ilişkiyi gösteren net veya tutarlı bir etki modeli göstermediğini bildirmiştir [386].

Piretroidlerin çevresel akıbeti

Piyasada bulunan piretroidler sahada $0,2 \text{ kg-ha}^{-1}$ veya daha düşük oranlarda etkilidir. Ancaksipermetrin gibi aktif bileşikler, $0,015 \text{ kg-ha}^{-1}$ seviyesinde etki göstermektedir. Piretroidlerin su sistemlerine ana giriş yolları, bağlı toprak yüzeyi hareketi (akış) veya sürüklenmedir. Akış potansiyeli düşünüldüğünde, piretrinlerin, piretroidlerin ve psödopiretroidlerin hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında çoğu toprak tipinde hızla bozundukları ve toprağa güçlü bir şekilde emildikleri bilinmelidir [180,387].

Piretroidler su kütlelerine sürüklenirlerse, su kolonundaki tortular ve organik içerik tarafından hızla emilirler, bu nedenle su fazında sadece kısa bir süre için mevcut olmaktadır. Sulamada, fırtına suyu akıntılarında ve çöktelerde en sık saptanan piretroidler; bifentrin, lambda-sihalotrin, sipermetrin ve permetrindir. Bifentrin, yaygın olarak konutlarda zararlı kontrolü için kullanıldığından, en yüksek konsantrasyonda ölçülen piretroid olmuştur [388-391]. Ortamdaki piretroid konsantrasyonları; çözünmüş fazda 0,0054 ila 0,015 $\mu\text{g-L}^{-1}$; kentsel veya tarımsal alanlarda asılı tortuda ise 0,0018 ila 0,870 $\mu\text{g-L}^{-1}$ arasında değişmektedir [392].

İşlenmiş tarlalardan gelen pestisit kayıpları kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve suyollarına giren ürünün % 1'den azı ile % 10'u arasında değişen oranda kayıpları olduğu görülmüştür [393]. Piretroidlerin tekli ve çoklu uygulamalarından sonra, uygulanan kimyasalın % 1'inden azının yıl boyunca var olduğu tespit edilmiştir [394,395]. Kümülatif mevsimsel maruziyetin son uygulamasını takiben su ve tortu örneklerinin kalıntı analizi için, 12 drift uygulaması ve lambda-sihalotrin ve sipermetrin'in altı akış olayı ile simüle edilmiş, piretroid kalıntılarının su kolonundan hızla kaybolduğu ve 0,002 $\mu\text{g-L}^{-1}$ 'den daha az lambda-sihalotrin ve sipermetrin kalıntılarının olduğu gösterilmiştir [396]. Tortudaki kalıntılar maksimum yaklaşık 25 $\mu\text{g-kg}^{-1}$ seviyesine ulaşmış ve ardından dört ay içinde <9 $\mu\text{g-kg}^{-1}$ seviyesine düşmüştür [396].

En fazla pestisit akışı, uygulamadan hemen sonra şiddetli yağmur olayları olduğunda meydana gelmektedir. Drenaj havzasının boyutunun, tarımsal pestisit uygulamasından sonra mevcut olan insektisit konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [393]. Akış olaylarından sonra piretroidlerin konsantrasyonları sulu fazda 0,01 ila 6,2 $\mu\text{g-L}^{-1}$ arasında değişmiş ve noktasal olmayan tortu yükleri 1 ila 300 mg-kg^{-1} seviyesinde olmuştur [393]. 10 $\mu\text{g-L}^{-1}$ 'den daha düşük insektisit konsantrasyonları yalnızca 100 km^2 'den daha küçük havza boyutlarında gözlenmiş ve tespitlerin çoğu 10 km^2 'den daha az havzalarda meydana gelmiştir [393].

Pestisit sprey sürüklenmesi, bir pestisit uygulaması sırasında hava yoluyla veya daha sonra uygulama için amaçlanan alan dışındaki herhangi bir alana fiziksel hareketi olarak tanımlanmaktadır [397,398]. Modeller ve saha çalışmaları, sprey kaynaklarına olan uzaklık arttıkça biriken konsantrasyonun azaldığını ve bunun da suda bir konsantrasyon gradyanı ile sonuçlandığını göstermektedir [374,399-403]. Genel olarak, havadan uygulamalar,

zemin uygulamalarına kıyasla daha yüksek seviyelerde püskürtme sapması ile sonuçlanmakta; bu da, kısmen zemin püskürtücülerinde kullanılan ve sürüklenmeyi azaltan ekipmana atfedilmektedir.

Havadan uygulamalardan sprey sapmasını takiben çiftlik havuzlarındaki piretroid konsantrasyonlarının ölçümleri, sprey kaynağına olan mesafeye bağlı olarak suda biriken ürünün % 0,2 ila 7'sini bulmuştur [404]. Sis püskürtücüler aracılığıyla sipermetrin ile muamele edilen üzüm bağları, 0,04 ila 0,45 mg-m⁻² arasında değişen sprey sürüklenmesinden yüzey tortuları ve püskürtmeden hemen sonra 0,4 ila 1,7 µg-L⁻¹ arasında değişen yüzey altı su konsantrasyonları ile sonuçlanmış ve birkaç saat içinde <0,1 µg-L⁻¹ seviyesine düşmüştür [405]. Crossland, Shires ve Bennett (1986), yer altı su örneklerinde 0,03 µg-L⁻¹ düzeyinde sipermetrinin kış buğdayına havadan uygulamasından sonra zirve konsantrasyonu gözlemlemişlerdir [406]. Konsantrasyonlar, püskürtmeden sonra hızla azalmış, omurgasızlar ve kafesli balıklar üzerinde çok az veya hiç olumsuz etkiye neden olmamışlardır. Ancak omurgasız birikiminde hafif bir artış olmuştur [405,406].

Jensen, Lawler ve Dritz (1999), kamyonu monte ULV'den önce ve sonra sulak alanlardan alınan su örneklerinde saptanabilir düzeyde piretrin ve permetrin tespit etmemişlerdir [407]. Weston, Amweg, Mekebri, Ogle ve Lydy (2006), Sacramento, California, ABD üzerinden uçak ULV uygulamalarından sonra banliyö akarsularında uygulamadan 10 ve 34 saat sonra saptanabilir düzeyde piretrin konsantrasyonları bulamamışlardır [408]. Schleier, Peterson, Macedo ve Brown (2008), sulama hendeklerinde ve statik havuzlarda uçak ULV uygulamalarından bir saat sonra saptanabilir düzeyde piretrin tespit etmemişlerdir [375]. Resmetrin üzerine yapılan bir çalışmada, Suffolk County, New York, ABD'de alınan su örneklerinin % 11'inde, resmetrin 0 ile 0,293 µg-L⁻¹ arasında değişen konsantrasyonlarda saptanmış ve iki gün sonra herhangi bir konsantrasyon saptanmamıştır [409]. Zulkosky, Ruggieri, Terracciano, Brownawell ve McElroy (2005), kamyonu monte ULV uygulamasından bir saat sonra; saptanabilir düzeyde sumitrin tespit edememişler, ancak 0 ile 0,98 µg-L⁻¹ konsantrasyonları arasında değişen resmetrin ölçmüşlerdir [410]. Schleier ve Peterson (2010), kamyonu monte ULV uygulamalarından sonra, püskürtme kaynağından uzaklığa bağlı olarak 0,0009 ila 0,005 µg-cm⁻² arasında değişen permetrin konsantrasyonları ölçmüşlerdir [374]. ULV uygulamalarından sonra daha düşük seviyede piretrin ve piretroid konsantrasyonları ölçülmesi, büyük olasılıkla tarım uygulamalarının <% 5'i olan daha düşük kullanım oranından kaynaklanmaktadır.

Piretroidlerin ekotoksikolojisi

Piretrinler ve piretroidler geniş spektrumlu böcek öldürücülerdir ve bu nedenle parazitoitler, yırtıcı hayvanlar ve arılar gibi yararlı böcekleri de etkileyebilirler [284]. Ayrıca, genellikle piretroidler, karasal organizmalardan daha duyarlı olan suda yaşayan organizmalar için oldukça toksiktirler [411,412]. Kuşlar, piretroidleri ester hidrolizi ve oksidasyon yoluyla hızla ortadan kaldırmakta, ayrıca kuşlar insektisitleri memelilerden iki ila üç kat daha hızlı elimine etmektedirler [412]. Daha düşük toksisite ve daha yüksek eliminasyon hızı, büyük olasılıkla kanatlıların daha yüksek metabolik hızlarının bir fonksiyonudur.

Piretroidler, yumuşakçalar hariç balıklar ve suda yaşayan omurgasızlar için oldukça toksiktir, amfibiler için ise biraz daha az toksiktir. Balıklarda zehirlenme belirtileri arasında hiperaktivite, denge kaybı yer almaktadır. Genel olarak piretroidlerin balıklar üzerindeki toksisitesi, oktanol-su bölme katsayısının artmasıyla artmaktadır [413]. Balıkların hassasiyeti temel olarak piretroidleri metabolize etme yeteneklerinin zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin gökkuşağı alabalığındaki (*Oncorhynchus mykiss*) çeşitli piretroidlerden geri kazanılan tek ana metabolit, oksidasyon yoluyla üretilen 4'-hidroksi metabolitidir [414-416]. Alabalıkta fenvalerat ve permetrin maruziyeti, memeliler ve kuşlar için ana detoksifikasyon yolu olan esteraz aktivitesi veya ester hidrolizini ya çok az göstermekte ya da hiç göstermemektedir [417-419]. Sipermetrine maruz kalan alabalıkta, düşük seviyelerde ester hidrolizi gözlemlenmiş, ancak yine de diğer omurgalılara göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur [415].

Piretroidlerin balıklar üzerindeki yüksek akut toksisitesi, diğer omurgalılara kıyasla daha yüksek beyin hassasiyeti ve yavaş metabolizma ile açıklanabilmektedir [420]. Piretrinler ve piretroidler en fazla alabalık türleri için zehirlidir ve balık türleri arasında da çok büyük farklılıklar yoktur [421]. Alabalıklar piretroidlere; mavi yaban balığına (*Lepomis macrochirus*) ve sazan balığına (*Pimephales promelas*) göre iki ila üç kat; güney leopar kurbağalarına (*Rana sphenoccephala*) ve boreal kurbağalarına (*Bufo boreas boreas*) göre üç ila altı kat daha duyarlıdır [422]. Amfibilere karşı piretroid toksisitesi kapsamlı bir şekilde araştırılmamış ve diğer suda yaşayan organizmalardan daha az duyarlı oldukları mekanizma hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu, amfibilerin genellikle çevre

kirleticilerine karşı en hassas organizmalar olduğu ve sayılardaki düşüşlerin çoğu çevresel toksinlere karşı yüksek hassasiyetlerine dayandığı için önem arz etmektedir[423].

Solungaçlar, geniş yüzey alanları, ters akıntılar ve ince epitel tabakaları nedeniyle balıkların antropojenik ajanlara maruz kalmasının en olası yoludur [424]. Bununla birlikte, balıkların solungaçlar yoluyla piretroidlere maruz kalması, toplam absorbe edilen dozun yalnızca% 20 ila% 30'unu oluşturmaktadır [418]. Balıklar için ana alım yolunun ne olduğu belirsizdir. Trans-permetrin, hem intravenöz hem de intraperitoneal uygulama yoluyla farelere göre gökkuşağı alabalıkları için 110 kat daha toksiktir [425]. Piretroidlerin, memelilerde ve kuşlarda yarılanma ömrü 6 ila 12 saattir, ancak alabalıkta yarılanma ömrü 24 saatten fazla olmaktadır [417]. Permetrin, sipermetrin ve fenvaleratın gökkuşağı alabalığındaki ölümcül beyin kalıntıları, farelerde ve bildircinlarda öldürücü beyin kalıntılarının% 6 ila% 33'ünü oluşturmaktadır, bu da piretroidlerin etki ve metabolizmasının balıkların toksisitesinde önemli faktörler olduğunu göstermektedir [415,425-427]. Söz konusu fark; mikrozomal oksidasyondan kaynaklanmaktadır. Trans-permetrin metabolizması farelerde gökkuşağı alabalığındakine kıyasla 35 kat daha fazladır, bu da balıkların artan duyarlılığının nedeni olarak düşünülmektedir [425,426]. Piretroidler ayrıca solunum yüzeylerini ve böbrek iyon düzenlemesini etkileyerek de balıklarda toksisitenin artmasına neden olabilmektedir [428-430].

Piretroidler, hızlı metabolizmaları ve atılmaları nedeniyle omurgalılarda ve omurgasızlarda minimum biyomagnifikasyona uğramaktadır [431]. Örneğin permetrin için oktanol-su bölme katsayısı (K_{ow}) yaklaşık altı iken, ana metabolitler için yaklaşık üçtür. Bununla birlikte, piretroidler, organizmalarda biyolojik olarak biriktiği bilinen DDT'nin biyokonsantrasyon faktörüyle karşılaştırıldığında, DDT'nin yalnızca % 3'ünden daha azdır. Piretrinler hızla metabolize oldukları için, biyokonsantrasyon faktörü üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır [263].

Piretroidler sulu fazdayken suda yaşayan organizmalar için çok yüksek akut toksisiteler sergilemelerine rağmen, askıda kalan tortunun varlığı, piretroidlerin serbestçe çözünmüş konsantrasyonunu ve dolayısıyla bunların biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Piretrinler ve piretroidler toprakta çok az hareketliliğe sahiptir ve bu durum doğal sudaki tortularla ilişkilidir. Bu durum, kısa bir süre için su fazında olmalarına ve birçok organizmanın bu maddelere maruz kalmalarını sınırlamaktadır [432,433]. Ayrıca, su

sistemlerindeki tortuya bağılı olmayan birçok piretroidin yarı ömürleri bir ila beş gün arasındadır. Piretroidler hızla dağılmaktadır ve su sütunundaki dağılıma yarı ömrü genellikle bir günden azdır. Piretroidlerin hızlı dağılması, saha maruziyetlerini sabit konsantrasyonda tutmayı zorlaştırmaktadır. Kullanılan suyun pH'ı, piretrinlerin veya piretroidlerin toksisitesini etkilememektedir, ancak sert veya tuzlu su, suda yaşayan organizmalar üzerindeki toksisiteyi artırabilmektedir [417,421]. Ek olarak, laboratuvarında suda yaşayan organizmalar için elde edilen değerlerin yeniden üretilmesi zor olabilmektedir, çünkü piretroidler çözücülere veya cam gibi yüzeylere güçlü bir şekilde bağlanmakta ve bu da toksisite değerlerinin fazla tahmin edilmesine neden olabilmektedir [434].

Pestisit karışımlarının, özellikle yaygın kullanımları ile piretroidlerin, çevredeki aditif toksisitesinin normal toksitesinden daha fazla olabileceğine dair endişeler dile getirilmiştir. Brander, Werner, White ve Deanovic(2009), tip I ve II piretroidlerin, birbirlerine antagonistik olabileceğini bulmuşlardır [435]. Bu durum, büyük olasılıkla voltaj kapılı sodyum kanallarındaki rekabetçi bağlanmadan kaynaklanmaktadır, ancak var olan fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaları incelemek için çok az çalışma yapılmıştır [300]. Çevrede bulunan diğer piretroidlere ek olarak, fungusitler gibi diğer pestisitlerin piretroidlerle sinerjik olarak etkileşime girdiği gösterilmiştir [436,437]. Bununla birlikte, toksisiteyi arttırdığı gözlemlenen konsantrasyonlar, çevrede görülenlerden çok daha büyüktür ve piretroidlerin fizikokimyasal özellikleri göz önüne alındığında, bu maruziyetlerin toksisitede önemli bir artışa neden olması olası değildir.

Piretroidlerin sucul sistemlere dâhil olmasından kaynaklanan artan toksisite endişesine ek olarak, araştırmalar piretroid sinerjisti olan piperonil butoksit (PBO)'nun çevrede zaten mevcut olan piretroidlerin toksisitesini artırabileceğini göstermiştir [343-345,408]. Bununla birlikte, organizma popülasyonlarını önemli ölçüde etkilemek için gereken konsantrasyon bilinmemektedir ve bu durum halihazırda mevcut olan piretroidlerin miktarlarına ve türlerine büyük ölçüde bağılı olmaktadır. Hem sulama kanallarındaki hem de statik havuzlardaki PBO konsantrasyonları, sinerjik formülasyonların uygulanmasından sonra 36 saat içinde hızla $0.012 \mu\text{g-L}^{-1}$ 'e düşerek organizmaların hem piretroid hem de PBO maruziyetini büyük ölçüde azaltmıştır [375].

Piretroidlerin Formülasyon toksisitesi

Emülgatörlü piretroidler (yani formüle edilmiş ürünler) ve teknik sınıf piretroidler arasındaki toksisite farklılıkları hakkında çelişkili kanıtlar vardır. Emülgatörler, piretroidi çözelti içinde tutmak için tasarlanmıştır, ancak aktif bileşenin organizmalara alımını da engelleyebilmektedirler. Coats ve O'Donnell-Jeffery (1979), permetrin, fenvalerat ve sipermetrinin emülsiyon haline getirilebilir konsantre formülasyonlarının, teknik sınıf malzemelere göre gökkuşağı alabalığı için iki ila dokuz kat daha toksik olduğunu bulmuşlardır [438]. Bununla birlikte, gökkuşağı alabalığının bu maddeleri alımı açısından, emülsiyonlaştırılmış formülasyonlar ile teknik sınıf fenvalerat arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Sivrisinek larvaları, formüle edilmiş ürüne göre teknik düzeyde fenvalerata 67 kat daha duyarlıdır [417,439]. Beggel, Werner, Connon ve Geist(2010), sancakbaşı minnows türünde formüle edilmiş bifentrinden teknik dereceli bifentrine göre daha fazla ölümcül olmayan etkiler gözlemlemişlerdir [440]. Schleier ve Peterson (2010),cırcır böcekleri için teknik sınıf permetrinin toksisitesinin emülsifiye edilebilir konsantreden yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır [377].

Piretroidlerin toksisitesi

Akut toksisite

Omurgalılardaki piretroidlerin etki mekanizması, esas olarak sinir sistemini ilgilendiren böceklerdekine benzer. Memelilerde, özellikle sıçanlarda iki farklı akut zehirlenme sendromu tanımlanmaktadır. Esas olarak doğal piretrinler ve tip I piretroidler tarafından indüklenen "T-sendromu"; titreme, duyuşal uyaranlara aşırı duyarlılık, ataksi, konvülsiyonlar ve bazı durumlarda felç ile karakterizedir. Esas olarak tip II piretroidler tarafından indüklenen "CS-sendromu", dış uyaranlara aşırı duyarlılık, koreoatetoz (kırımlı kıvrınma), tükürük ve bazı durumlarda felç ile karakterizedir [441]. Laboratuvar verileri, çeşitli hayvan türlerinde akut etkilere karşı farklı duyarlılık göstermektedir; en duyarlı deney hayvanı faredir. Köpeklerde akut zehirlenmenin semptomları ve bulguları sıçanlarda görülenlere benzerdir, ancak tükürük ve üst solunum yolu aşırı salgılanması ve gastrointestinal semptomlar daha belirgin olmaktadır.

İnsanlarda da akut piretroid zehirlenmesinin semptomlarının iki sınıfa ayrılması beklenmektedir. Bununla birlikte, insan zehirlenmesi hakkındaki raporların çoğu, daha güçlü tip II piretroidlerle ilgili olduğundan, T-Sendromunun insanlar için de geçerli olup olmadığı henüz kesin değildir [442].

Piretroidlere dermal maruziyetten sonraki sistemik toksisite düşüktür [443], ancak piretroidlerin cilt üzerinde lokalize etkileri vardır. Altı piretroidin (sipermetrin, deltametrin, esfenvalerat, fenvalerat, flusitrinat ve permetrin) kobaylarına lokal uygulamadan sonra hayvanlar, dermal uygulama bölgesinde kaşınma, yalama veya ısırma artış göstermiştir. Semptomlar genellikle uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkmıştır [444].

Sıçanlarda siflutrine (bir tip II piretroid) solunarak maruz kalma, klinik belirtiler olmaksızın (duyusal tahriş adı verilen bir sendrom), hipoterminin eşlik ettiği solunum düzeninde konsantrasyona bağlı değişiklikler üretmiştir. Günlük maruziyetin 6 saat olduğu 13 haftalık bir çalışmada, advers-etki-gözlenmeyen-konsantrasyon (NOAEC) değeri, 1 saatlik maruziyet için 0.1 mg/m^3 olarak bulunmuştur [445,446]. Tip I veya II olan diğer piretroidler için, duyusal tahriş üretimine ilişkin karşılaştırmalı veri bulunmamaktadır.

Şu anda, WHO bifentrin, deltametrin, sifluthrin, alfa-sipermetrin, lambda-sihalotrin ve permetrini orta derecede tehlikeli (sınıf II), fenotrin ve etofenproksu normal kullanımda akut tehlike arz etme olasılığı düşük olarak sınıflandırmaktadır [447].

Çizelge 2.14. Piretroidlerin akut oral ve dermal toksisitesi [447]

Bileşik	Oral toksisite (LD ₅₀ sıçan) (mg / kg / bw)	Dermal toksisite (LD ₅₀ sıçan) (mg / kg / bw)
Alfa-Sipermetrin	79	>100
Bifentrin	55	>2000
Sifluthrin	254	>5000
Deltametrin	135	>2900
D-Fenotrin	>10 000	>10 000
Etofenproks	>10 000	>2140
Lamba-Sihalotrin	56	632
Permetrin	500	>2000

Kısa vadeli(Short-term) toksisite

Piretroidlerin kısa süreli toksisitesi için ana hedef organ sinir sistemidir.

Farelerde 28 gün boyunca 2000 mg/kg kadar olan seviyelerde günlük oral sihalotrin uygulaması, 100 mg/kg ve üzeri dozlarda toksik etkiler göstermiştir. Gözlenen etkiler doza bağlı olmakta ve (ataksi ve dış uyaranlara aşırı duyarlılığın yanı sıra) karaciğer değişiklikleri ve dalağın kırmızı pulpasının atrofisini içermektedir. En yüksek doz seviyesinde bazı ölümler meydana gelmiştir. 25 mg/kg seviyesinde görülen tek etki piloereksiyondur [448].

100 mg/kg diyet dozunda, ağızdan deltametrin ile tedavi edilen sıçanlarda, ne sinir sisteminde ne de diğer doku ve organlarda histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Ancak 2000 mg/kg diyetin en yüksek dozunda siflutrin ile yapılan çalışmalarda timik atrofi, vakuolizasyonla adrenal genişleme ve eksik spermatogenez meydana gelmiştir [448-453].

Solunum yolundaki piretroid ile ilişkili duyusal tahriş, farelerde ve sıçanlarda yalnızca buruna maruziyet çalışmaları ile incelenmiştir. Duyusal etkileri uyandırmak için alfa-siyano piretroidlerin daha büyük potansiyeli nedeniyle aerosol haline getirilmiş siflutrin (0, 0,44, 6 veya 47 mg/m³) seçilmiştir. Sıçanların, farelerden daha duyarlı olduğu görülmüştür. Maruziyet sırasında tekrar tekrar yapılan ölçümlerde (4 ardışık hafta boyunca 6 saat/gün, 5 gün/hafta) 47 mg/m³'te, daha düşük maruziyetlerde değil, klinik belirtilerin gözlemlendiği ve ≥ 6 mg/m³ konsantrasyonlarda emilim oranında konsantrasyona bağlı bir düşüşün olduğu bildirilmiştir. 0,44 mg/m³'de hiçbir etki gözlenmemiş ve maruziyet süresi boyunca yanıt verebilirlikte hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Solunum şekillerindeki değişikliklerin büyüklüğü, 1 saatlik akut maruziyetin ardından gözlemlenene benzemektedir. Bu bulgular, gözlemlenen etkilerin kümülatif olmadığını ve doğası gereği geri döndürülebilir olduğunu göstermektedir [445].

13 hafta boyunca 0, 0,1, 1, 2,5 ve 10 mg/kg/gün dozlarında deltametrin uygulanan sıçanlar üzerinde yapılan bir oral uygulama çalışması, erkeklerde 2,5 ve 10 mg/kg/gün dozlarında vücut ağırlığı artışının azaldığını göstermektedir. Bu etki için gözlenmeyen etki seviyesi (NOEL) 1 mg/kg/gün olmuştur [447,450].

Sınırlı ayrıntıların mevcut olduğu kısa süreli bir inhalasyon çalışmasında, sıçanlar 3, 9,6 ve 56,3 mg/m³ (solunabilir partiküllerin % 87'si, d<5,5 µm) konsantrasyonlarında, 3 hafta boyunca 5 gün/hafta ve ardından dördüncü haftada 4 gün boyunca, günde 6 saat deltametrin tozuna maruz bırakılmıştır. Bu süre sonunda herhangi bir ölüm ya da herhangi bir patolojik bulgu görülmemiş, ancak tahriş ve kilo kaybı gözlenmiştir. Bu etkiler 3 mg/m³ dozunda "hafif" seyretmiştir [450].

Kronik toksisite

Kanserojenite: Uzun süre piretroid uygulanan kemirgenlerde belirli tümörlerin insidansında zaman zaman artışlar gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, insan riski değerlendirmesiyle ilgili olarak kanserojen olduğuna dair net bir gösterge yoktur.

Farelerde oral uygulama yoluyla deltametrinin üç uzun süreli çalışmasında, kanserojen etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda yapılan iki çalışmada da benzer şekilde tümörjenik aktivite gözlenmemiş, ancak bir çalışmada dişilerde tiroid adenomlarında artış olmuştur [447]. Deri boyama ile farelerde yapılan bir başlatma-teşvik çalışmasında, deltametrin kanserojen aktivitesini başlatan, ancak desteklemeyen veya tamamlamayan olarak tanımlanmıştır [454].

D-fenotrin, 105 hafta (erkek) veya 118 hafta (dişi) boyunca diyetle 0, 300, 1000 veya 3000 ppm seviyelerinde sıçanlara uygulanmış ancak ölüm oranında artış kaydedilmemiştir. Bu çalışmadaki tek kayda değer bulgu, erkeklerde 3000 ppm'de hepatositik hipertrofi insidansındaki hafif bir artış olmuştur [455,456]. Çalışmada, sırasıyla 0, 300, 1000 ve 3000 ppm'de 1, 1, 1 ve 4 adenom ve 0, 0, 1 ve 3 karsinom vakalarıyla prepusyal bez adenomları ve karsinomlarının insidansında da bir artış göstermiştir. 1988 Pestisit Kalıntıları Üzerine Ortak Toplantı (JMPR) raporunda, bu bulgunun toksikolojik öneminin olmadığını belirtmiştir [457].

Permetrin, oral olarak farelerde ve sıçanlarda kanserojenlik açısından test edilmiştir. 2500 mg/kg diyet konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışla, hem test edilen hem de kontrol farelerinde yüksek bir akciğer adenomu insidansı olmuştur. Test edilen sıçanlarda artan tümör insidansı gözlenmemiştir [458].

Alfa sipermetrin için kanserojenlik üzerine çalışma bulunmamaktadır. Sipermetrin, sıçanlarda ve farelerde kanserojenlik açısından test edilmiş, sıçanlarda karsinojenite kanıtı gözlenmemiştir. Farelerde, dişilerde en yüksek dozda iyi huylu alveolojik tümörlerde bir artış gözlenmiş, ancak bu tarihsel kontrol aralığı içinde gerçekleşmiştir [459]. Ortak FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA), Alfa-sipermetrinin sipermetrinde bulunan seçilmiş izomerlerin bir karışımı olduğunu ve sipermetrinin % 25 alfa-sipermetrin içerdiğini belirterek, alfa-sipermetrin'i bir kanserojen olarak dikkate almak için bir neden olmadığı ve alfa-sipermetrin ile kanserojenite çalışmaları yapmaya gerek olmadığı sonucuna varmıştır [459].

Sihalotrin, sıçanlarda ve farelerde kanserojenlik açısından test edilmiş ve sıçanlarda, herhangi bir bölgedeki tümörlerde artış gözlenmemiştir. Dişi farelerde, meme adenokarsinomlarında bir artış gözlenmiş, ancak insidans, laboratuvarın geçmiş kontrollerinden farklı çıkmamış; JECFA, bunun sihalotrin uygulaması ile ilgili olmadığını düşünmüştür [448].

Siflutrin, sıçanlarda ve farelerde kanserojenlik açısından test edilmiş ve karsinojenik potansiyel göstermemiştir [460].

Bifentrin, sıçanlarda ve farelerde karsinojenite için test edilmiştir. Sıçanlarda karsinojenik potansiyel göstermemiştir, ancak erkeklerde en yüksek dozda submukozal mesane hemanjiyomlarının insidansında artış gözlenmiştir. NOAEL kanserojenlik potansiyeli nörotoksisiteden 10 kat daha yüksek çıkmıştır. JMPR, bifentrinin karsinojenik aktivitesinin dışlanamayacağını düşünmüş, ancak negatif genotoksisite verileri göz önüne alındığında, bifentrinin insanlar için kanserojen bir tehlikeye neden olma olasılığının düşük olduğunu değerlendirmiştir [462].

Etofenproks, farelerde ve sıçanlarda kanserojenlik açısından incelenmiştir. Farelerde karsinojenite kanıtı gözlenmemiştir, ancak dişi sıçanlarda en yüksek dozda tiroide foliküler hücre adenomlarının artmış insidansı gözlenmiştir. Etofenproks aynı zamanda tiroid aktivasyonuna neden olduğu ve herhangi bir genotoksisite verisinden yoksun olduğu için, JMPR kabul edilebilir günlük alımı (ADI) değerini diğer toksisiteden türetmiş ve LOAEL karsinojenisite için bu değerin 1/7'si olduğu belirlenmiştir [463].

Deltametrin, fenvalerat ve permetrin, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı [464] tarafından değerlendirilmiş ve hepsi Grup 3'te sınıflandırılmıştır (insanlar için kanserojenlik açısından sınıflandırılmaz).

İnsan açısından piretroidlerin kanserojenliğini epidemiyolojik olarak yeterli seviyede çalışmak mümkün olmamıştır. Bununla birlikte, hayvanlarda yapılan laboratuvar çalışmaları insanlarla ilgili kanserojen bir tehlike ortaya koymadığından, bu tür çalışmalara öncelik verilmemiştir.

Genotoksisite: Bakterilerde, mayalarda, memeli hücrelerinde in-vitro ve kemirgenlerde genotoksisite üzerine yapılan çalışmalarda siflutrin, sipermetrin, deltametrin, etofenproks, permetrin ve D-fenotrin sürekli olarak negatif çıkmıştır [447,453,459,460,461,463]. Bifentrin için çok çeşitli genotoksisite testleri negatif iken, iki çalışmadan birinde fare lenfoma testi için ve sıçanlarda planlanmamış DNA sentezi (UDS) için pozitif sonuçlar bildirilmiştir (yüksek doz seviyesinde hafif pozitif) [462].

Son çalışmalarda, λ -sihalotrinin balıklarda mikronukleus indüklediği ve ayrıca sıçanlarda polikromatik eritrositlerde kemik iliğinde kromozomal sapmalar bildirilmiştir [465-467]. λ -sihalotrin üzerindeki çok çeşitli negatif genotoksisite çalışmaları (bakterilerde ters mutasyon, in vitro hücre dönüşümü, kemik iliğinde sitogenetik etkiler, farelerde baskın ölümcül mutasyonlar) ve daha da kapsamlı negatif testler (bakterilerde ters mutasyonlar, gen JECFA, λ -sihalotrin üzerinde in vitro memeli hücrelerindeki mutasyonlar, in vitro UDS, farelerde in vivo mikronukleus oluşumu) yapılmıştır. JECFA verileri bir bütün olarak incelediğinde, λ -sihalotrinin insanlar için genotoksik bir tehlike arz etmediği sonucuna varmıştır [468].

Üreme toksisitesi: Piretroidler, deneysel modelde çiftleşme kapasitesini ve doğurganlığı bozmamaktadır. İmplantasyon öncesi önemli kayıplar gözlenmemiştir ve yalnızca yüksek dozlarda implantasyon sonrasında kayıplar gözlenmiştir. Dişi sıçanların doğurganlığı sadece 250 mg/kg/gün veya daha yüksek oral dozlarda etkilenmektedir. Farelerde, sıçanlarda veya tavşanlarda, maternal toksisitenin klinik belirtilerini üretebilen dozlarda bile teratojenik aktivite gözlenmemiştir [447-453,459,460,469-471]. Gebeliğin 1. gününden emzirmenin 21. gününe kadar yetişkin erkek yavrularda doğurganlık, cinsel davranış ve organ ağırlıkları, sperm kalitesi, plazma testosteron konsantrasyonları ve testis

histolojisi gibi çok sayıda üreme son noktası, deltametrinin 1, 2 veya 4 mg/kg/gün doz seviyelerinde incelenmiştir [472]. Test edilen doz seviyelerinde maternal toksisite belirtisi tespit edilmemiştir. En yüksek doz (4 mg/kg) ile test edilen grupta sadece testis ve epididimal mutlak ağırlıklarda ve seminifer tübüllerin çapı üzerinde önemli etkiler görülmüştür.

Nörotoksisite ve nörodavranışsal etkiler: Sinir sistemi piretroid toksisitesinin hedefi olduğundan, bifentrin, permetrin, siflüttrin, lambda-sihalotrin, sipermetrin ve deltametrin gibi piretroidler üzerinde çeşitli akut ve subkronik nörotoksisite çalışmaları yapılmıştır. Akut oral nörotoksisite çalışmalarında piretroidlerin etkileri geçici olmakta ve testin 1-14 gün içerisinde 10 mg/kg ila 300 mg/kg dozlarında gözlenmiştir. 13 hafta süreyle diyetle maruz kalmayı içeren subkronik nörotoksisite çalışmalarında, 29 mg/kg ila 170 mg/kg arasında değişen dozlarda piretroid intoksikasyonu belirtileri gözlenmiş, devam eden 4 haftalık maruziyette ise maruz kalmaya dayanmışlar ancak daha da kötüleşmemişlerdir [473].

Piretroidin hayvanlar üzerindeki fizyolojik ve nörokimyasal çalışmaları, akut piretroid intoksikasyonunun, esas olarak beyindeki, omurilikteki ve periferik sinir sistemindeki nöro-uyarıcı etkileri içeren, değişmiş sinir fonksiyonu ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Sinir sisteminin piretroid zehirlenmesinin yeri olan ve toksik etki mekanizmasını tanımlayan tek bir bölgesi yoktur [473].

Piretroidlerin nörodavranışsal etkilerini incelemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların çoğu, nispeten yüksek maruziyet seviyelerinde gerçekleştirilmiştir [474-476]. Bu çalışmalar olumsuz etkiler gösterirken, risk değerlendirmesine önemli ölçüde katkıda bulunmamışlardır. Bununla birlikte, iki çalışmada da nispeten düşük maruziyet seviyeleri kullanılmıştır [477,478].

Crofton ve Reiter (1984), tip I ve tip II piretroidlerin (cismetrin, siflutrin, sipermetrin, deltametrin, fenvalerat, flusitrat, fluvalinat, permetrin, RI 11679, RU 26607) sıçanlarda motor aktivite üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır[479]. Tüm bileşikler, mısır yağında ağızdan uygulanmış ve 1.5-2 saat sonra motor aktivitede doza bağlı bir azalmaya neden olmuştur. Bu yanıtta, tip I ve tip II piretroidler arasında hiçbir fark kaydedilmemiş, ancak

en küçük dozlar olan flusitrinat için 2,5 mg/kg ve permetrin için 200 mg/kg arasında değişen dozlarda önemli bir etki yaratmıştır.

Crofton ve Reiter (1988) ayrıca piretroidlerin sıçanların akustik irkilme tepkisi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir[480]. Test edilen iki tip II piretroide maruz kaldıktan sonra irkilme tepkisinin genliğinde artış görülürken, tip I piretroidlere maruz kaldıktan sonra karışık bir yanıt (artış, azalma, etki yok) görülmüştür.

60 mg/kg sipermetrin veya 75 mg/kg permetrin tek bir gavaj dozundan sonra sıçanlarda anormal motor fonksiyonlar, azalan kavrama gücü ve refleks değişiklikleri gözlenmiştir [474]. Tümü olmamakla birlikte bazı nöro-davranışsal parametreler, sıçanlarda tek bir oral (belirtilmemiş) 10 mg/kgfenvalerat dozundan etkilenmiştir. Bu, konvülsiyonların meydana gelmesi için gereken dozun yaklaşık 1 / 10'u kadardır [475]. 7 mg/kg/gün doz seviyesinde (vücut ağırlığı gelişimini önemli ölçüde azaltmaya yetecek kadar), sıçanlarda davranış değişiklikleri ile birlikte monoamin oksidaz, asetilkolinesteraz ve Na-K-ATPase aktivitelerinde değişiklikler gözlenmiştir [476].

Deltametrin (2 mg/kg), permetrin (60 mg/kg), cis-permetrin (30 mg/kg) 'ın sıçanlara intraperitoneal uygulaması, önceden öğrenilen bir davranışın sıklığında doza bağlı bir azalmaya neden olmuştur. Sıçanlara ya sipermetrin ya da permetrinin ağızdan uygulanması, gıda takviyeli öğrenilmiş davranışta benzer azalmaya neden olmuştur [481, 482].

Pek çok davranışsal son noktayı içeren kapsamlı bir çalışmada, De Souza Spinoza, Silva, Nicolau, Bernardi ve Lucisano (1999), 1 mg/kg/gün dozu hariç, 10 mg/kg/gün fenvalerat tek bir sonda dozundan sonra sıçanlarda davranışsal değişiklikler gözlemlemiştir [477]. Righi ve Palermo-Neto (2003), gavaj yoluyla 7 gün süreyle verilen 3 mg/kg/gün siyalotrin doz seviyesinde sıçanlarda büyük davranış değişiklikleri kaydedilmiştir [478]. Bu çalışmadaki NOAEL, 1 mg/kg olarak bildirilmiştir. Sıçanlarda deltametrinin çok kapsamlı bir klinik ve nörodavranış çalışmasında, nörotoksisite için tek doz NOAEL değeri 5 mg/kg'dır. Dozlama 90 gün sürdürüldüğünde, bildirilen NOAEL değeri 14 mg/kg olmuştur [447].

Permetrinin, 0, 20 veya 100 mg/kg konsantrasyonlarında iki uzun süreli beslenme çalışmasında sıçanların sinir sistemi üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir morfolojik değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Kapsamlı morfometrik veriler, distal sural ve tibial sinirlerin miyelinli lifleri ve beşinci kranial sinirin maksiller bölümünün dahil olduğu merkezi ve periferik sinir sistemlerinin incelenmesi, teste atfedilebilecek herhangi bir değişikliği ortaya çıkarmamıştır [483].

Nörogelişimsel etkiler: 14–20. gebelik günleri arasında utero deltametrine (mısır yağı içinde gavaj yoluyla 1 mg/kg/gün) düşük düzeyde maruz kalmanın etkileri, postnatal 6. ve 12. haftalarda sıçanlarda seçilmiş nöro-davranışsal, nörokimyasal ve immünohistokimyasal parametreler üzerinde çalışılmıştır. Önemli bir anormallik gözlemlenmemiş ve yüzey düzeltme refleksinin gelişimindeki gecikme dışında, gelişimsel işaretler üzerinde hiçbir etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, çalışma, 6. ve 12. haftalarda hipokampal asetilkolinesteraz aktivitesinde bir artış ve hipokampal bölgede (3) Hquinuclidinyl benzilate bağlanmasında bir azalma (kolinerjik-muskarinik reseptörlerde bozulma olduğunu düşündürür) ve öğrenme davranışında bir azalma (bir Y'de şok kaynaklı görsel ayrımcılık) göstermiştir [484].

Sıçan yavrularına 0,08 mg/kg deltametrinin prenatal uygulamasının fiziksel, refleks ve davranışsal-gelişimsel parametreler, zorunlu yüzme, açık alan davranışları ve striatal monoamin düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Pestisite maruziyetten anne ve yavru vücut ağırlığı, fiziksel ve refleks gelişimi etkilenmemiştir. Yüzme ve açık alan davranışında hiçbir değişiklik gözlenmemiş, erkek ve dişi yavrularda striatal monoaminlerde veya metabolitlerinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir [485].

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, GD18 ve PND1-5'teki annelere oral yoldan 10 mg/kg fenvalerat uygulaması (incelenen tek doz seviyesi) stereotipik davranışta veya beyin hipotalamik monoamin seviyelerinde hiçbir değişikliğe neden olmamasına karşın, erkek yavruların açık alan davranışlarında artan bir hareketsizlik olmuştur [486]. Hamilelik boyunca farelere dermal uygulamadan sonra (günde bir kez 1 ml % 0,02 sulu çözelti), 90 günlük yavruların inhibitör kaçınma testinin hareketinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir, ancak keşif davranışında azalma gözlemlenmiştir [487].

Deltametrinin hızlı beyin büyümesi sırasında (postnatal 10-16 günler) neonatal farelere oral yoldan verilmesi (arka arkaya 7 gün sonike edilmiş yumurta lesitini, fıstık yağı ve su karışımı içinde gavaj yoluyla 0,7 mg/kg/gün), maruziyetten kısa bir süre sonra beyindeki muskarinik kolinerjik reseptörlerin yoğunluğunda değişikliklere neden olmuştur. Bu çalışmalarda en önemli bulgu, neonatal maruziyetten 4 ay sonra artmış motor aktivitedir [488, 489]. Bu bulguların insan sağlığına niceliksel yorumu, uygulama prosedürü nedeniyle hala belirsizdir; sadece biraz daha yüksek bir dozda (1,2 mg/kg), hayvanlar koreoatetotik semptomlar göstermiştir; ayrıca, yeni doğan fareler ve insanlar arasındaki sıcaklık regülasyonundaki farklılıklar nedeniyle etkiler insanlarla ilgili olmayabileceği düşünülmektedir [490].

Biyoalletrinin benzer perinatal uygulamasından sonra yetişkinlerde muskarinik reseptör dağılımında değişiklikler ve davranış değişiklikleri gözlenmiştir [488-492].

Wistar sıçana % 0,02 düzeyinde (yaklaşık günlük 25 mg/kg dozu vererek) sihalotrin içme suyunda uygulandığında (yaklaşık günlük doz 25 mg/kg) yavrular üzerinde hiçbir etki veya nörotoksisitenin açık belirtileri veya yavrularda motor aktivite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, 97. ve 104. günlerde yavrularda kaçınma gecikmesinde geçici bir azalma gözlenmiştir ancak bu durum 111. günde istatistiksel olarak artık anlamlı sonuçlar vermemiştir [493].

İmmünotoksisite: Bazı çalışmalarda çeşitli piretroidlere maruz kaldıktan sonra bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler araştırılmıştır. Özellikle, sipermetrinin günlük oral uygulamasının etkisi, Salmonella typhimurium ile aşılama sonrası humoral immün tepkisi ve ayrıca hücre aracılı bağışıklık üzerindeki etkisi nedeniyle tavşanlarda incelenmiştir. 1/10 LD50'deki dozlar, serum antikor titerlerinde doza bağlı önemli bir düşüşe neden olmuştur. Tüberkülin cilt testinde ölçülen cilt kızarıklığı da doza bağlı eğilim göstermiştir. Sıçanlarla yapılan sub-akut deneylerde, hem pasif hemaglutinasyon testinde ölçülen kan serumlarının anti-ovalbümin titresinde hem de T lenfositlerin otolog rozet oluşumunda doza bağlı önemli bir düşüş gözlenmiştir [494] .

Akut oral LD50'nin 1/2 veya 1/5'i seviyesinde 28 günlük alfa-sipermetrin için oral uygulamadan sonra farelerde çeşitli immünolojik parametrelerde değişiklik gözlenmiştir

[495]. Farelerde, 1/10 veya 1/2 dermal LD₅₀'nin 28 günlük dermal uygulamasından sonra da immünolojik değişiklikler gözlenmiştir [496].

Deltametrin ve alfa-sipermetrin, sıçanlara 28 gün süreyle gavaj yoluyla uygulanmıştır. 5 veya 10 mg/kg dozlarında bulunan etkiler şunlardır: mezenteral lenf düğümlerinin ağırlığında artış, aşılansmış hayvanlarda timus ağırlığında azalma ve antikör üretiminde ve dalak doğal öldürücü hücre aktivitesinde artış. Bağlı adrenal ağırlık üzerinde bir etki 10 mg/kg grubunda görülmüştür. Yukarıda bahsedilen veriler hep birlikte, büyük bir immünotoksik etkiye işaret etmemektedir [497].

4 haftalık erkek Wistar sıçanlarında 28 günlük oral maruziyetin 11,1, 22,2 ve 55,4 mg/kg sipermetrinin immünotoksik etkisi araştırılmıştır. En yüksek doz, nispi karaciğer ağırlığında önemli bir artışla sonuçlanmış ve üç dozun tümü, hematokritte ve kırmızı kan hücrelerinin ortalama hücre hacminde (tutarsız olsa da) değişikliklere neden olmuştur. Maksimum gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu her üç dozda da azalmıştır [498].

Farelerde topikal permetrin uygulaması (25 µl, 1100 mg/kg), dalak T hücresi çoğalmasının % 32 inhibisyonuna neden olmuştur. Apoptoz, CD4 (-) 8 (-) ve CD4 (-) 8 (+) timositlerde önemli ölçüde artmış ve CD4 (+) CD8 (+) timosit alt popülasyonu en ciddi şekilde azalmıştır. Bu durum timik atrofi için kimyasal kaynaklı olası bir apoptotik mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Permethrin ayrıca dalak hiposelüleritesine 15 µl'de (660 mg/kg) % 31 ve 25 µl'de (1100 mg/kg) % 50 oranında hiposelüler hymustan inhibe edilmiş proliferasyon veya azaltılmış tohumlama ile ilgili olabilen bir etkiye neden olmuştur [499].

Gebe sıçanlara mısır yağında gavaj yoluyla gebelik sırasında (50 mg/kg, LD₅₀'nin 1/20'si, 7-16. günlerde) sipermetrin verildiğinde, yavrular kandaki NK hücrelerinde ve antikora bağlı sitotoksik aktivitede artış göstermiştir [500]. Dalaktan periferik kana artmış CD5 +, CD4 + ve CD8 + T-hücre çıkışı ve bunun sonucunda lenfositoz ile birlikte, adrenal ve noradrenalin plazma konsantrasyonlarında belirgin ve uzun süreli bir artış gözlenmiştir [501,502].

Bir intraperitoneal deltametrin dozundan sonra, doza bağımlı bir şekilde farelerde timus atrofi gözlenmiş ve en düşük etkili doz 6 mg/kg olarak tespit edilmiştir[503].

Endokrin etkiler: Piretroidlerin endokrin etkileri hakkında sadece birkaç veri mevcuttur.

100 ve 200 mg/kg/gün dozlarında erkek sıçanlarda 45 gün süreyle intraperitoneal fenvalerat uygulaması (aynı zamanda hiper uyarılabilirlik, titreme ve felci de tetikleyen bir doz seviyesi) tiroid hormonlarının (T3 ve T4) serum konsantrasyonunda önemli artışa neden olmuştur [504]. Bununla birlikte,%20 konsantrasyonda lambda-sihalotrin içeren ticari bir formülasyonun günlük 0,2 mg/sıçan (Sıçanların ağırlığı verilmemiştir) dozunda 21 gün boyunca test edilen sıçanlarda yapılan bir çalışma, T3 ve T4 serum konsantrasyonlarında bir azalma olduğunu ve buna eşlik eden TSH serum seviyelerinde bir artış göstermiştir [505].

Sertoli hücrelerinin apoptozunu ve vakuolizasyonunu gösteren DNA fragmentasyonu, deltametrin (21 gün boyunca 1 mg/kg/gün) ile periton içinden test edilen sıçanların testislerinde gözlenmiştir. Eş zamanlı olarak, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan yüksek plazma malondialdehit seviyeleri gözlenmiştir [506]. İntraperitoneal uygulama yolu nedeniyle, bu bulgunun kantitatif olarak yorumlanması zordur.

Fenvalerat, sumitrin, d-trans alletrin ve permetrin üzerinden yürütülen ve insan endometriyal ve göğüs kanseri hücre hatları kullanılan in vitro çalışmalar; herhangi bir progestinik veya antiöstrojenik aktivite göstermemiştir. Ancak fenvalerat ve sumitrin 10 µmol/L'de östrojenik aktivite göstermiştir ve fenvalerat ve d-trans alletrin, göğüs kanseri hücrelerinde progesteronun etkisini önemli ölçüde antagonize etmiştir [507].

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, GD18 ve PND1-5'teki annelere oral yoldan 10 mg/kg fenvalerat uygulaması (incelenen doz seviyesi), erkek yavruların cinsel davranışında bir azalmaya neden olmuştur [46]. Hamilelik boyunca sıçanlara dermal uygulamadan sonra (günde bir kez 1 ml% 0.02 sulu çözelti), testis inişi (kürk gelişimi, kulak açılması, göz açılması gibi diğer gelişimsel işaretlerle birlikte) gecikmiştir. Ancak 90 günlük cinsel davranış üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir [497, 508].

Tedavisi: Piretroid toksisitesi için spesifik bir antidot yoktur, bundan dolayı semptomatik olarak tedavi en uygun yöntemdir. Deriye maruz kalmanın ana tedavisi, hafif bir deterjan ve suyla yıkamaktır. Pestisitlere maruz kalmayı artırabileceğinden ilave pestisit içeren herhangi bir şampuan kullanılmamalıdır. Cilde bağlanan piretroidler sabun ve su ile

yıkılarak giderilemez ancak uygulanan yere mısır yağı sürülerek dermal parestezi azaltılabilmektedir. Oral maruziyet için, mideyi 1–2 saat içindeyse, mideyi boşaltmak için kusturucu veya gastrik lavaj kullanılabilir. Aktif kömür ve salin veya sorbitol katartik oral emilimi azaltacak ve eliminasyonu artıracaktır. Hiper uyarılabilirliği veya nöbetleri kontrol etmek için diazepam veya barbitüratları içeren destekleyici tedavi kullanılabilir. Fenotiyazin sakinleştiriciler, nöbet eşiğini düşürebildikleri için kullanılmamalıdır. Atropin, aşırı tükürük salgısını veya gastrointestinal hipermotiliteyi kontrol etmek için kullanılabilir. Düşük toksisite nedeniyle piretroid toksisitesinin prognozu genellikle iyi şekilde olmaktadır [509].

2.5. Çocuk-Pestisit İlişkisi

2.5.1. Ülkemizde pestisit kalıntısı ile ilgili yapılmış çalışmalar

Dünyanın tüm yörelerinde artan yasal önlemlere karşın insanoğlu başta günlük tükettiği gıdalar ve su olmak üzere, eviçi, havadan ve mesleksen olarak gerek pestisitlerin kendilerine gerekse metabolitlerine sürekli olarak maruz kalmaktadır. Maruz kalan pestisitlerin çeşitliliği ve boyutları zehirlenmeler dışında düşük olarak saptanmış olsa dahi, başta birikim faktörü gözönüne alındığında zaman içinde bu düşük düzeylere sürekli maruziyetin yaratacağı riskler sağlık açısından tehditkar olabilmektedir. Günümüzde özellikle giderek artan boyutta nörogelişimsel hastalıkların sıklığının artmasının arkasında yatan nedenler arasında pestisitlere maruziyetin de önemli olabileceği düşüncesiyle, günlük maruz kalma düzeyleri oldukça önem taşımaktadır. Hatta bu küçük düzey maruziyetler bilinçsiz pestisit kullanımına bağlı olarak günlük izin verilen limitlerin üzerlerinde gerçekleşebilmektedir. Yurdumuzda da başta tarımsal ürünlerde olmak üzere pestisit kalıntılarının analizleri uzun sürelerdir pek çok çalışma ile gerçekleştirilerek, olası maruziyetler ve boyutları hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmalardan 2000li yılların başlarından günümüze kadar olan süreçte gerçekleşmiş olan bazı örnekleri maruziyetlerin boyutları hakkında bilgi sahibi olunması amacıyla kısaca aşağıda sunulmaktadır. Aşağıda belirtilen örneklerden de anlaşılacağı gibi yurdumuzda gerçekleşen çalışmaların büyük kısmı çeşitli yiyeceklerdeki pestisit kalıntıları miktarının belirlenmesi yönünde gerçekleşmiş olup, Yurdumuzda eviçi maruziyetin belirlenmesine yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Soydan, Turgut, Yalçın, Turgut ve Karakuş (2021); 2012-2016 yılları arasında Ege bölgesinde yürüttüğü bir çalışmada, pestisit kalıntılarını belirlemek için 16 farklı meyve ve sebzedden toplam 3044 numune taranmış ve bu tür kalıntıların tüketiciler için oluşturduğu sağlık riski değerlendirilmiştir. Sonuçlar, toplam numunelerden 354 numunenin daha yüksek maksimum kalıntı sınırı (MRL) değerlerine sahip olduğunu, 473 numunede ise MRL değerlerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Çalışmada, Türk makamları tarafından onaylanan MRL düzeyine kıyasla % 11,6 numunenin MRL'yi aştığı 3044 numunede 64 farklı pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. Toplam örneklerden yüksek MRL düzeyine sahip örnek sayısı: klorpirifos-metil için 74 (% 2,43), azoksistrobin için 145 (% 3,8), triadimenol için 112 (% 3,8), karbendazim için 103 (% 3,4), klorpirifos için 98 (% 3,2), pirimetanil için 94 (% 3,10), siprodinil için 90 (% 2,9), fludioksonil için 76 (% 2,50), indoksakarb için 75 (% 2,40), imidakloprid için 66 (% 2,10) ve boskalit için 60 (% 1,90). Toplam test örneklerinin % 16,1; 5,8; 2,8, 1 ve 1,7'sinde sırasıyla bir, iki, üç, dört ve hatta beşten fazla pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. En düşük tahmini günlük alım (EDI) değerleri $3,57 \times 10^{-3}$ ile 8,98 arasında değişmiştir. Tehlike katsayısı (HQ) değerleri, kuru kayısı, üzüm ve çilekte 0,01 değerinde elde edilirken, test edilen 62 pestisit 32'sinde HQ değeri 0'a yakın bulunmuştur [510].

Hepsağ ve Kizildeniz, yaptıkları bir araştırmada (2021); Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi'nde serada yetiştirilen domates üretiminde pestisit kalıntıları ile ilişkili sağlık risklerini değerlendirmişlerdir. Serada yetiştirilen domateslerin % 61,5'inin, bir veya daha fazla pestisit kalıntısı içerdiği belirlenmiştir. Numunelerin % 12,2'sinin, izin verilen maksimum kalıntı seviyesinin AB değerlerinin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Serada yetiştirilen domateslerde tespit edilen başlıca pestisit kalıntıları; klorpirifos metil, siflütrin, deltametrin ve asetamiprid olarak belirlenmiştir. Klorpirifos metil (% 9,5), siflütrin (% 6,6), deltametrin (% 5,5) ve asetamiprid (% 3,2) tehlike indeksine (HI) en fazla kalıntılar olarak kabul edilmiştir. HI, yetişkinler için % 9,5 ve çocuklar için (3 ila <10 yaş) % 11,02 düzeyinde olduğu belirtilmiştir. HI'nin en büyük katkısı her iki grupta da klorpirifos olduğu belirlenmiştir [511].

Toptancı, Kiralan ve Ramadan (2021), Türkiye pazarlarından elde edilen 493 meyve ve sebze örneğindeki pestisit kalıntılarını araştırmak için, 500 numune analiz etmişlerdir. Sonuçlar, pestisit içeren 493 numuneden 254 numunesinin % 22'sinin MRL'nin altında pestisit kalıntısı içerdiğini ve % 30'unun ise MRL'lerin üzerinde pestisit kalıntıları

içerdiğini göstermektedir. Klorpirifos, tespit edilen pestisitlerden en yaygın olanı olmuş (105 örnek); 0.011-2.001 mg/kg konsantrasyonları arasında bulunmuş ve 49 numune MRL'lerin üzerinde bulunmuştur. Örnekler arasında şeftali (% 88), dereotu (% 84), mantar (% 83), roka (% 73) ve ıspanak (% 72) en yüksek pestisit kalıntısı oranına sahip ürünler olduğu bildirilmiştir [512].

Golge ve Kabak (2018), Türkiye'deki sofralık üzümlerdeki 172 pestisit kalıntısının seviyelerini incelemek için, Ağustos-Ekim 2016 tarihleri arasında Türkiye'nin dört ilinde bulunan süpermarket, çarşı ve manavlardan toplam 280 sofralık üzüm örneğini toplamış ve analiz etmişlerdir. Sofralık üzümlerin % 59,6'sında bir veya daha fazla pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. Numunelerin % 20,4'ü AB maksimum kalıntı seviyelerinin üzerinde bulunmuştur. En yaygın pestisit kalıntıları azoksistrobin, klorpirifos, boskalit ve siprodinildir. En kötü senaryoda, tehlike indeksi (HI) yetişkinler için % 3.37 ve çocuklar için % 9.42 olarak hesaplanmıştır. HI'ye en büyük katkısı (% 65) klorpirifos oluşturmuştur [513].

Bakırcı, Acaya, Bakırcı ve Otles (2014), Ege Bölgesi'nde, 2010 ile 2012 yılları arasında yetiştirilen 1423 taze meyve ve sebzede pestisit kalıntılarını incelemişlerdir. Sonuçları Türk Yönetmeliği tarafından her bir pestisit için MRL'ye göre değerlendirmişlerdir. Bu sonuçlara göre; nar, karnabahar ve lahana örneklerinin hiçbiri pestisit içermediği tespit edilmiştir. 754 örnekte, MRL'de veya altında tespit edilebilir kalıntılar içerdiği belirtilmiş, meyve örneklerinin 48'i (% 8,4) ve sebze örneklerinin 83'ü (% 9,8) MRL'lerin üzerinde pestisit kalıntısı içerdiği bildirilmiştir. MRL değerleri en çok roka, salatalık, limon ve üzüm ürünlerinde aşılmıştır. Kayısı, havuç, kivi ve pırasada tespit edilen tüm pestisitler MRL'nin altında kalmıştır. Meyvelerden; elma, üzüm, kiraz, armut, portakal, mandalina, sebzelerden ise domates, biber, mantar, marul ve salatalık diğerlerinden daha fazla kalıntı içerdiği tespit edilmiştir. Asetamiprid, klorpirifos ve karbendazim en çok tespit edilen pestisit kalıntıları olmuştur [514].

Sungur ve Tunur yaptıkları çalışmada (2012), Hatay'ın farklı bölgelerinde yetiştirilen çeşitli sebze ve meyve örneklerinde 175 pestisit kalıntısı incelemişlerdir. Domates, erik ve kayısı örneklerinde pestisit kalıntıları tespit limitlerinin altında bulunmuştur. Diğer örneklerde ise en az bir pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. 0,003 ile 0,759 mg·kg⁻¹ arasında değişen konsantrasyonlarda 12 pestisit (asetamiprid, karbendazim, klorpirifos, fenarimol,

fludioksonil, heksithiazoks, imidakloprid, metalaksil, piridaben, piriproksifen, thiabendozol, triadimenol) bulunmuştur. Sadece hıyar örneklerinde, Türk Gıda Kodeksi ve Avrupa Birliği maksimum kalıntı limitlerinde kabul edilebilir maksimum sınırın üzerindeki seviyelerde asetamiprid kalıntıları bulunmuştur. Diğer örneklerde tespit edilen kalıntı miktarları, Türk Gıda Kodeksi ve AB MRL'lerde belirtilen MRL değerlerinden daha düşük olduğu bildirilmiştir [515].

Tatlı (2006), İzmir il toptancı halindeki satıcılardan temin edilen 13 adet taze incir örneklerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda 8 örnekte (0,039-0,149 mg/kg) sipermetrin; 2 örnekte ise (0,033-0,065 mg/kg) diazinon kalıntılarına rastlanmıştır. 11 adet kuru üzüm örneklerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda; klorpirifos (0,009-0,051 mg/kg), lambda-sihalotrin (0,010-0,061 mg/kg), pyrimethanil (0,010-0,101 mg/kg), deltametrin (0,032 mg/kg), dichlofluanid (0,113 mg/kg), kseroxim-methyl (0,022 mg/kg), procymidone (0,013-0,174 mg/kg); sipermetrin (0,018-0,096 mg/kg), monocrotophos (0,094 mg/kg) pestisit kalıntılarına rastlanmıştır. 15 adet taze üzüm örneklerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda, procymidone (0,010-0,448 mg/kg); azoxystrobin (0,048 mg/kg), sipermethrin (0,017-0,110 mg/kg), deltametrin (0,010-0,033 mg/kg), lambda-sihalotrin (0,019-0,065 mg/kg), klorpirifos (0,017-0,035 mg/kg), iprodione (0,358-0,500 mg/kg), quinalphos (0,011-0,023 mg/kg); bifenthrin (0,023mg/kg), propargite (0,730 mg/kg) pestisit kalıntılarına rastlanmıştır. 12 adet zeytin örneklerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda ise paration-methyl (0,038-0,202 mg/kg), dimethoate (0,032-0,157 mg/kg); lambda-sihalotrin (0,022 mg/kg) pestisit kalıntılarına rastlanmıştır. Lambda-sihalotrin ve Paration-methyl bulunan kalıntı miktarı Türk Gıda Kodeksi (TGK) ve AB MRLs'nin tolerans değerlerinin üzerinde olarak bulunmuştur [516].

Ay ve diğerlerinin (2007), Isparta'da yaptıkları diğer bir çalışmada; elma örnekleri hasattan hemen sonra bölgede bulunan depolardan alınan 82 adet elma örneğinden 21 tanesinde (19'unda tolerans değerinin üzerinde) diazinon, 24 tanesinde (tümünde tolerans değerinin üzerinde) paration-metil, 14 tanesinde (sadece bir tanesinde tolerans değerinin üzerinde) methidathion, 29 tanesinde (24'ünde tolerans değerinin üzerinde) klorprifos, 53 tanesinde (14'ünde tolerans değerinin üzerinde) 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP) ve 55 tanesinde (40'ünde tolerans değerinin üzerinde) Karbendazim bulunmuştur [517].

Durmuşoğlu (2003); 1999–2001 yılları arasında gerçekleştirdiği bir araştırmada İzmir ve çevresindeki pazarlardan alınan 32 elma örneğinin 13'ünde organofosforlu insektisit kalıntıları belirlemiştir. Bunlar içerisinde bir örnekte malation, iki örnekte azinphos-metil ve methidathion, üç örnekte de klorprifos kalıntısı tolerans değerinin üzerinde saptanmıştır [518].

Hatay'ın Dört Yol ilcesinde yetistirildiği tespit edilen greyfurt numuneleri üzerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda, 0,04800 mg/kg klorprifos, 0,00667 mg/kg acetamiprid, 0,00603 mg/kg pyriproxyfen, 0,75900 mg/kg thiabendazole, 0,02750 mg/kg pyriproxyfen ve 0,62150 mg/kg thiabendazole kalıntısına rastlanmıştır. Hatay'ın Erzin ilçesinde yetiştirildiği tespit edilen toplam limon numuneleri üzerinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda, 0,00400 mg/kg klorprifos kalıntısına rastlanmıştır [519].

Özata yaptığı çalışmada (2012), Tokat ve yöresinde üreticilerden temin edilen 16 taze yaprak örneğinden 14 örnekte (% 87,5) pestisit kalıntısına rastlanmıştır. 16 örnekten 4 tanesinde (% 25) MRL değerlerinin üzerinde pestisit kalıntısına rastlanmıştır. Trichlorfon ve Sipermetrin en fazla rastlanan insektisit etken maddeleri olmuştur. İki örnekte saptanan insektisit kalıntı miktarı MRL değerinin üzerinde (Diklorvos, Lambda-Sihalotrin) olduğu belirlenmiştir. Taze asma yapraklarında Trichlorfon, Sipermetrin, Fenthion, Klorpirifos, Phosalone ve Deltametrin etken maddelerinde saptanan kalıntı miktarları, MRL değerlerinin altında çıkmıştır [520].

Çakır (2008); Çukurova yöresinden toplanan sütlerde sentetik piretroid insektisit varlığının araştırılması çalışmasının sonunda analiz edilen çiğ süt örneklerinde mevsimlere göre değişecek şekilde λ -sihalotrin, sipermetrin, deltametrin, permetrin ve fenvalerat varlığı tespit edildi. İnsektisit çeşidine göre λ -sihalotrin 17, sipermetrin 11, Deltametrin 14, permetrin 11 ve Fenvalerat 3 örnekte pozitif olarak bulundu. Bununla birlikte söz konusu maddelerin tolerans limitleri göz önüne alındığında λ - sihalotrin için 9, sipermetrin için 5, deltametrin için 13, permetrin için 6, Fenvalerat için 1 örnek tolerans limitlerinin üzerinde bulundu. Aynı şekilde insektisitlerin ortalama değerleri de λ -sihalotrin için 132,11 ppb; sipermetrin için 100,27 ppb; deltametrin için 92,21 ppb; permetrin için 262,72 ppb; Fenvalerat için 39,66 ppb olarak tespit edildi [521].

2.5.2. Yurdumuzda ve Dünya’da çocuklarda pestisit maruziyetlerinin belirlendiği çalışmalar

Ülkemizde değişik biyolojik materyallerde pestisit maruziyetini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğu organik kalıcı kirleticilerden organoklorlu pestisitler üzerine yapılmıştır [522-528]. Organoklorlu pestisitler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yasaklanmıştır. Ülkemizde organofosfatlı ve sentetik piretroid grubu pestisitler açısından yapılan çalışmalar daha kısıtlı kalmıştır.

Yildizdas, Ozlu, Efeoglu, Daglioglu ve Satar (2019), Türkiye'nin önemli bir tarım alanı olan Adana'da yaptıkları çalışmada, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 32 annenin 64 süt örneğinde, 144 kalıcı olmayan pestisit araştırması yapmışlardır. Annelerin 11 tanesinde (% 34,3), süt örneklerinin ise 21 tanesinde (% 32,8) pestisit tespit edilmiştir. Beş annede fungusitler (5/10 örnekte propikanozol-PP, 4/10 örnekte bromukanozol-BM), beş annede organofosfatlar (10/10 örnekte primifosfometil-PPM), bir annede hem organofosfatlar hem de fungusit (1/2 numunede PPM ve 1/2 numunede buprimat) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, EDI sırasıyla PPM, PP ve BM için ADI'dan daha düşük olduğu tespit edilmiştir [529].

Doğanlar ve diğerleri (2015), yaptıkları çalışmada; Trakya bölgesindeki tarım alanlarında yaşayan kişilerin kan örneklerinde pestisitlerin varlığını, genotoksik ve sitotoksik potansiyellerini incelemişlerdir. Tarımsal bölgede yaşayanlar, her üç örnekleme zamanında da kontrol bölgedekilere göre önemli ölçüde yüksek pestisit konsantrasyonuna sahip olduğu anlaşılmış ve toplam pestisit miktarları, pestisit kullanım döneminde 4 kat daha yüksek çıkmıştır. Sonuçlar, kullanım süresi boyunca kandaki pestisit seviyesinin oksidatif strese, DNA hasarına ve katlanmamış/yanlış katlanmış protein yanıtına yol açtığını göstermiştir. Özellikle pestisit kullanım mevsiminde bu parametreler arasındaki fark kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En çok bulunan pestisit sınıfı, Ağustos 2015'te insektisitler (% 34), ardından fungusitler (% 29), akarisitler (% 26) ve herbisitler (% 11). Fungisitler (% 51) Ağustos 2016'da en fazla biriken pestisit grubu olmuş ve onu insektisitler (% 30), herbisitler (% 17) ve akarisitler (% 2) izlemiştir [530].

Çelik (2018), Adana ili Ceyhan ilçesi tarım çalışanlarının saçında ve kanında pestisit kalıntısı ve asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin araştırılması sonucunda; saçta toplam 31

pestisit aktif maddesi tespit edilmiştir. 132 kişinin saç örneğinde pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. Tarım çalışanları grubunun hepsinde en az bir tane pestisit aktif maddesi tespit edilirken, kontrol grubunda 11 kişinin saçında (%16,6) pestisit aktif maddesi tespit edilememiştir. Strobilurin grubu pestisitler saçta en sık tespit edilen pestisittir, örneklerin % 68,9'unda (91 kişi) en az bir kalıntı vardır. Phenylamide %56,8 (75 kişi), Neonikotinoidler %54,5 (72 kişi), triazoller %41,7 (55 kişi), Klorasetamid %30,3 (40 kişi), Karboksamid %22 (29 kişi), Piretroid %18,9 (25 kişi), Dinitroanilin %10,6 (14 kişi), Morpholine (13 kişi), Thiazolidinone (12 kişi), Organofosfatlar (10 kişi), Cyanoacetamide (7 kişi), Benzamide (5 kişi), Oxathiin(5 kişi), Pyridazinone(2 kişi) %10'un altında tespit edilmiştir. Saç örneklerinde tespit edilen aktif maddelerden azoxystrobin %57,6 (53 kişi) ile en sık saptanan pestisittir. Metalaxyl M %56,8 (75 kişi), Acetamiprid %44,7 (59 kişi), Pyraclostrobin %30,3 (40 kişi) sıklıkta tespit edilmiş. Sipermetrin tarım çalışanlarında 10 kişide 30,1 ng/ml (min. 3,0-maks. 68,8), kontrol grubunda ise 2 kişide 7,3ng/ml (min. 1,9-maks. 12,8) toplamda ise 12 kişide 28,4 ng/ml (min. 1,1-maks. 236,1) olarak tespit edilmiştir. Deltametrin tarım çalışanlarında 5 kişide 7,5 ng/ml (min. 0,7-maks. 15,2), kontrol grubunda ise 2 kişide 9,0 ng/ml (min. 6,7-maks. 11,3) toplamda ise 7 kişide 7,5ng/ml (min. 0,7-maks. 15,2) olarak tespit edilmiştir. Klorpirifos tarım çalışanlarında 4 kişide 37,1 ng/ml (min. 3,0-maks. 68,8), kontrol grubunda ise 6 kişide 4,0ng/ml (min. 1,2-maks. 15,2) toplamda ise 10 kişide 7,9ng/ml (min. 1,1-maks. 236,1) olarak tespit edilmiştir.

Kanda ise pestisit kalıntı bulgularına bakıldığında çalışmaya katılanların kan örneklerinde toplam 15 farklı pestisit aktif maddesi tespit limitinin üzerinde belirlenmiştir. Piretroid grubu pestisit olan Halfenprox kanda en sık tespit edilen pestisittir, örneklerin % 59,1'inde (78 kişi) en az bir kalıntı vardır. Halfenprox %59,1 (78 kişi) ile en sık saptanan pestisittir. Klorpirifos tarım çalışanlarında 2 kişide 4,6 ng/ml (min-4,1-maks-5,1) tespit edilmiş, kontrol grubunda ise klorpirifos tespit edilmemiştir. Klorpirifos aktif maddesi hem saçta hem de kanda ortak tespit edilmiştir [531].

Yurdumuzda pek çok görsel ve yazılı ortamda toplumumuzun pestisit maruziyeti yüksek sesle bildiriliyor olsa da bu konuda bilimsel çalışmaların azlığı ve kıtlığı dikkat çekicidir. Özellikle yasaklanan organik klorlu pestisitlere başta yeni doğanlar olmak üzere Türkiye'nin çok farklı bölgelerinde maruziyetin belirlendiği çalışma sayısı oldukça fazla olmasına karşın, özellikle çocukların piretroid ve organik fosfatlı pestisitlere olan

maruziyetlerinin değerlendirildiği çalışma neredeyse bildirilmemiştir. Daha önce de sözü edildiği gibi bu grup pestisitlere olan maruziyet bilgileri, özellikle acil servislere başvurlardan bir diğer değişle akut zehirlenme durumlarından elde edilen bilgilerden gelmektedir. Toplumumuzun ve özellikle çocukların günlük maruz kaldığı veya kalabileceği pestisit düzeylerinin ne boyutlarda olabileceğine dair detaylı bir çalışmaya Yurdumuz boyutunda ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyacın bir miktar karşılanabilmesi amacıyla da bu çalışmanın yürütülmesi planlanmıştır.

Diğer taraftan dünyada çeşitli toplumlarda piretroid ve organik fosforlu pestisitlere maruziyetin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar ilgili toplumda gerek yetişkinler gerekse çeşitli yaş aralığındaki çocuklarda gerçekleştirilmiş olan çalışmalardır. Nitekim bu çalışmalardan en göze çarpan ve geniş katılımın olduğu çalışmalara aşağıda değerlendirilmeye çalışılmıştır. Piretroid grubu pestisit (3-PBA) maruziyetine yönelik dünyada yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan 2007–2012 NHANES verilerine göre, yetişkin (n=5233) ve çocuklarda (n=2295) çalışma yapılmış; tespit oranı yetişkinler için %78,1; çocuklar için ise %79,3 olarak bulunmuştur. Ortalama değerleri ise yetişkinler için 0,51 µg/g kreatinin (min.0,201-maks.1,11 µg/g kreatinin), çocuklar için 0,53 µg/g kreatinin (min.0,22-maks.1,23 µg/g kreatinin) olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada önceki yılların verileri ile karşılaştığında maruziyet düzeyinin her geçen yıl arttığı gözlenmiştir. 2007-2008’da 0,40 µg/L, 2009-2010’da 0,46 µg/L ve 2011-2012’de ise 0,70 µg/L olarak ölçülmüştür. Çalışmada çocuklarda yaş, cinsiyet, ırk / etnik köken ve aile gelir-yoksulluk oranı 3-PBA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Fakat NHANES verilerinde de 3-PBA maruziyet miktarı tespit edilmeye çalışılırken yaş grupları (6–11, 12–19, 20–39, 40–59, 60+ yaş) arasına okul öncesi çocuklar dâhil edilmemiştir [532].

Japonya’da yapılan bir diğer çalışmada (2016); 3 yaşında 223 çocukta pestisit maruziyeti değerlendirilmeye çalışılmış ve kız çocuklarında (n=115) 1,51 µg/L, erkek çocuklarında (n=108) ise 1,29 µg/L düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Bu çalışmada cinsiyet açısından bir farklılık tespit edilmemiştir [23]. Naeher ve diğerleri (2009) ABD’de bit salgını olan okullarda piretroid analizi yapmış ve 3-PBA değerini 4,3 µg/g kreatinin olarak bulmuşlar ve bu değerler için kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [533].

Pirarda, Remy, Giusti, Champon ve Charliera (2020), Wallonia'da (Belçika) yaşayan çocuklar arasında pestisit maruziyetini karakterize etmek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Pestisitler, hem 9 ila 12 yaşları arasındaki 258 çocuğun sabah ilk spot idrarlarında, hem de okul yakınında toplanan ortam havasında ölçülmüştür. Havada ölçülen 46 pestisitten 19'u % 11 ile % 100 arasında değişen frekanslarda ve $<0,04$ ile $2,37 \text{ ng/m}^3$ arasında değişen ortalama seviyelerde tespit edilmiştir. İdrar örneklerinin % 1-10'unda yalnızca 3 ana pestisit bulunmuş; analiz edilen metabolitler en az bir kez pozitif olarak tespit edilmiştir. Kaptan (fungisit) metaboliti (THPI) numunelerin % 23.5'inde ölçülürken, tüm idrarlarda $0,36\text{-}38,96 \text{ } \mu\text{g/L}$ arasında değişen düzeylerde TCP (klorpirifos metaboliti) tespit edilmiştir. 3-PBA, trans-DCCA ve dietilfosfat, ölçülen en bol piretroid metabolitleri ve dialkilfosfat olmuştur. Hava solumasının, maruziyette küçük bir paya sahip olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel regresyonlar, gri ekmek tüketimi, evde halı bulunması veya pestisitlerin kapalı alanda kullanımı gibi bazı pestisitlere maruziyet öngörücülerine vurgu yapmıştır, ancak bunların çoğu için net bir kaynak belirlenmemiştir [534].

Avustralya'da (2012) gerçekleştirilen bir diğer çalışma ile (2,5-6) yaş aralığında, Avustralya'nın değişik bölgelerinde yaşayan 340 çocuğun pestisitlere olan maruziyetlerinin düzeyleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Nitekim bu çalışma sonucunda TCP ve 3-PBA en çok tespit edilen metabolitler olarak dikkat çekmiştir. Çocuk idrarlarında 3-PBA için şehirde $1,2 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, şehir çevresinde $1,4 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, kırsalda ise $1,6 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak tespit edilirken, TCP için şehirde $21,5 \mu\text{g/g}$ kreatinin, şehir çevresinde $27,1 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, kırsalda ise $16,3 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak belirlenmiştir. Şehir, şehir çevresi ve kırsal gruplarında 3-PBA için anlamlı bir farklılık gözlemlenirken ($p<0.05$) TCP için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Araştırmacılar bu farklılığın nedenini klorpirifosun hem şehirlerde hem de kırsaldaki yaygın kullanımına bağlanmaktadır [535].

Günümüze kadar çeşitli toplumlarda çocukların organofosfatlı ve sentetik piretroid grubu pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar ve elde edilen sonuçlar Çizelge 2.15'te sunulmuştur.

Çizelge 2.15. Çocukların pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	3-PBA konsant-rasyonu	TCP konsant-rasyonu	Sonuçlar	Referans Çalışma
İtalya	7 yaş	199	0,36 µg/l	0,29 µg/l	Pestisit maruziyet çalışması	[536]
Belçika	9-12 yaş	258	5,33 µg/l	12,12 µg/l	İdrarda pestisit ile ortam havasındaki pestisit düzeyi ölçülmüştür. Hava solumasının, maruziyette küçük bir paya sahip olduğu gösterilmiştir.	[534]
Tayland	12-13 yaş	207	0,95 µg/g kreatinin	3,74 µg/g kreatinin	Pestisit maruziyet çalışması	[537]
Kosta-Rika	6-9 yaş	140	0.8 µg/l	1,4 µg/l	Pestisit maruziyetinin çocukların nörolojik gelişimi etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.	[538]
Avustralya	2,5-6 yaş	340	Şehirde: 1,2µg/g kreatinin Şehir çevresinde: 1,4 µg/g kreatinin Kırsalda: 1,6 µg/g kreatinin	Şehirde: 21,5 µg/g kreatinin Şehir çevresinde: 27,1 µg/g kreatinin Kırsalda: 16,3 µg/g kreatinin	Avustralya'nın değişik bölgelerinde yaşayan çocukların pestisit maruziyetlerine bakılmış, TCP ve 3-PBA en çok tespit edilen madde olmuştur. Şehir, şehir çevresi ve kırsal gruplarında 3-PBA için anlamlı bir farklılık gözlemlenirken TCP için farklılık gözlemlenmemiştir. Bunun nedenininde klorprifosun şehirlerde de kırsaldaki gibi yaygın kullanımına bağlanmıştır.	[535]
Kanada	6-11 yaş	1081	0,20 µg/l	-	Organofosfatlı pestisitlere maruziyet ile çocuklarda davranışsal puanlar arasında bir ilişki gözlemlenemedik. Bununla birlikte, bazı piretroid idrar metabolitleri, ebeveynler tarafından bildirilen yüksek düzeyde davranış problemleriyle ilişkilendirilmiştir. Piretroidlerin potansiyel riskleri üzerine boylamsal çalışmalar yapılmalıdır.	[539]
Almanya	2-17 yaş	396	0,31 µg/L	-	Pestisit maruziyet çalışması	[378]
Slovenya	4 yaş	164	0,84 ng/g kreatinin	0,09 ng/g kreatinin	Pestisit maruziyet çalışması	[540]
İspanya	6-11 yaş	125	-	3,360 µg/g kreatinin	Pestisit maruziyet çalışması	[541]

Çizelge 2.15. (devam) Çocukların pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	3-PBA konsantrasyonu	TCP konsantrasyonu	Sonuçlar	Referans Çalışma
ABD	2-5 yaş	256	0.24 µg/l	5.3 µg/l	Çocuklarda yiyecek ile pestisit maruziyeti ilişkisine bakılmış ve yiyeceklerden taze elma, meyve suları ve tavuk / hindi eti tüketiminin pestisit maruziyetinin arttırdığı belirlenmiştir.	[542]
ABD	3-11 yaş	23	-	5,1 µg/l	Geleneksel beslenen 23 çocuk pestisit maruziyetine bakılmış ve TCP için 5,1 ng/mL değeri tespit edilmiştir. Çocuklara 5 gün boyunca sadece organik yiyecek verilmiş ve çocukların idrarındaki pestisit azaldığını ve tespit edilemeyecek düzeye geldiğini tespit edilmiştir. Bu sonuçların farklı mevsimlerde de değişmediği gözlemlenmiştir. Böylece pestisit maruziyetinin ana kaynağının beslenme olduğu sonucuna varılmıştır.	[543]
ABD	8-15 yaş	687	1.14 µg/L	-	Piretroid metaboliti 3-PBA seviyeleri ile davranışsal bozukluklar arasında ilişki araştırılmış, 3-PBA tespit edilmeyenlerle karşılaştırıldığında, piretroid maruziyetinin artması ile dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu arasında bir ilişki tespit edilmiştir .	[544]
ABD	7-12 yaş	68	1 µg/L (Yeşil alanlı ev) 0,95 µg/L (yeşil alan olmayan ev)	-	Yeşil alanlı evde yaşayan ile yaşamayan çocukların 3-PBA konsantrasyonları ölçülmüş, aralarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar tespit edilmemiştir.	[545]
ABD	3 yaş	50	4,3 µg/g kreatinin	-	Bit salgını olan okullarda piretroid analizi yapmış ve 3-pba açısından, kız ve erkek arasında fark görülmemiş	[533]

Çizelge 2.15. (devam) Çocukların pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	3-PBA konsantrasyonu	TCP konsantrasyonu	Sonuçlar	Referans Çalışma
ABD	3 aylık bebek	118	8,05 ng/kg/gün	19,76 ng/kg/gün	Prenatal dönemde pestisit maruziyeti ile nörolojik gelişimine etkisini irdelemişler, TCP maruziyetinin mental fonksiyonlara negatif etkisi olduğunu saptanmıştır. Ayrıca prenatal piretroid maruziyetinin de, mental sınıf bazında heterojen etkiler gösterdiği belirtilmiştir	[546]
ABD	1-6 yaş	60	0,15 µg/g kreatinin	3,38 µg/g kreatinin	Pestisit maruziyet çalışması	[547]
Çin	3-6 yaş	406	0,08 µg/g kreatinin	0,92 µg/g kreatinin	3-PBA ve TCP maruziyetinin çocuklardaki nörolojik etkileri araştırılmış ve 3-PBA ve TCP'ye maruz kalmanın, çocukların işleyen hafızası ve sözlü anlatımı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu görülmüştür.	[548]
Çin	0-14 yaş	Hasta: 161 Kontrol : 170	Hasta grup:1,24 µg/g kreatinin Kontrol grup: 0,66 µg/g kreatinin	-	Piretroid maruziyetinin çocuk beyin tümörü riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır.	[549]
Çin	0-14 yaş	Hasta: 176 Kontrol : 180	Hasta grup:0,81 µg/g kreatinin Kontrol grup: 0,60 µg/g kreatinin	-	piretroid maruziyeti ile çocuklukta Akut Lenfositik Lösemi hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 3-PBA ve cis,trans-DCCA metabolitlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit etmişler.	[550].
Japonya	3 yaş	223 Kız: 115 Erkek: 108	1.403 µg/L Kız: 1,51 µg/L Erkek: 1,29 µg/L	-	Çalışmada cinsiyet açısından bir farklılık tespit edilmemiştir.	[551]
Japonya	3 yaş	50	0.66 µg/l	-	Pestisit maruziyet çalışması	[552]
Fransa	6 yaş	245	0,20µg/L	-	Pestisit maruziyet çalışması	[553]

Werthmann ve diğerleri (2020); yeşil alanlı evde yaşayan ile yaşamayan 7-12 yaş aralığında 68 çocuğun pestisit maruziyet düzeylerini ölçtüğü çalışmada, 3-PBA, 4-F-3-PBA, transDCCA metabolitlerini analiz etmişlerdir. Sonuçlara göre tüm çocukların %95'inde saptanabilir konsantrasyonlarda 3-PBA, % 8'inde 4- F-3-PBA ve % 12'sinde trans-DCCA tespit edilmiştir. Yeşil alanlı evde 1µg/L, yeşil alan olmayan evde ise 0,95 µg/L düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda; çocukların 3-PBA konsantrasyonları açısından, yeşil alanlı evde yaşayan ile yaşamayan çocuklar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmemiştir [545].

Iglesias-González, Hardya ve Appenzeller (2020); ortalama 7 yaşında 142 Fransız çocuktan saç örnekleri toplamış ve organik kirletici (organoklorinler, organofosfatlar, piretroidler, azoller, dinitroanilinler, oksadiazinler, fenilpirazoller ve karboksamidler; 4 poliklorobifenil ve 5 polibromodifenileterler) maruziyetini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda birçok organik kirletici yanında %96 tespit oranında 0,69 ng/g kreatinin düzeyinde TCP, %100 tespit oranında 2,36 ng/g kreatinin düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Her numunede tespit edilen bileşiklerin sayısı 9 ila 37 arasında değişmiştir (ortalama 21), bu da çocukların kümülatif maruziyetini açıkça vurgulamıştır. Ayrıca şu anda kullanılan kimyasalların tespitine ek olarak, çocuklarda kalıcı organik kirleticilerin (KOK'lar) varlığı da Fransız nüfusunun günümüzde hala KOK'lara maruz kaldığını göstermektedir. PCP, DEP, PNP, 3Me4NP, trans-Cl2CA, 3PBA, fipronil ve fipronil sülfon, kızlara kıyasla erkeklerin saçlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek konsantrasyon göstermiştir [554].

İspanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada (2014), kreatinin ile düzenlenmiş TCP düzeyi, 6-11 yaş arası 125 çocukta 3,360 µg/g kreatinin olarak belirlenmiştir. Ayrıca yüksek sebze tüketiminde daha yüksek değerlerde TCP değeri ölçülmüştür. Yaş ve cinsiyet grupları arasında farklılık bulunmamıştır [541].

Morgan ve Jones (2013), okul öncesi çağıdaki 135 çocukta 65 gıda maddesinin haftalık alım sıklığı ile klorpirifos (TCP), permetrin (3-PBA) ve (2,4-D) maruziyetinin idrar biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. TCP ve 3-PBA, diğer pestisitlerin üriner metabolitleri oldukları için spesifik olmayan biyobelirteçlerdir. İdrar örneklerinin sırasıyla % 99, % 64 ve % 92'sinde TCP, 3-PBA ve 2,4-D tespit edilmiştir. Taze elma (9,40±15,5 ng/mL'ye karşı 5,76±3,57 ng/mL, p=0,040) ve meyve suları (8,41±11,5 ng/mL'ye karşı

4,11±2,77 ng/mL, p=0,020) bir haftada <3'e kıyasla bir haftada ≥3 kez tüketen çocuklarda ortalama idrar TCP konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır. 3-PBA için, ortalama idrar metabolit konsantrasyonları, bir haftada <3'e kıyasla bir haftada ≥3 kez tavuk / hindi eti tüketen çocuklarda (0,79 ± 0,81'e karşı 0,41 ± 0,39, p = 0,013) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek çıkmıştır. Herhangi bir gıda maddesinin tüketimi ile çocukların alım grubuna göre ortalama ürünler 2,4-D konsantrasyonları arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir. Sonuç olarak, sık sık taze elma ve meyve suları veya tavuk / hindi eti tüketimi, sırasıyla, idrar TCP veya 3-PBA düzeylerinin önemli diyet belirleyicileri olduğu belirlenmiştir [542].

Her ne kadar denek sayısı düşük olsada, ABD'de (2008) yapılan başka bir çalışmada ise, (3-11) yaş aralığında, geleneksel beslenen 23 çocuk pestisit maruziyetine bakılmış ve TCP için 5,1 ng/mL değeri tespit edilmiştir. Çocuklara 5 gün boyunca sadece organik yiyecek verilmiş ve çocukların idrarındaki pestisit azaldığını ve tespit edilemeyecek düzeye geldiğini tespit edilmiştir. Bu sonuçların farklı mevsimlerde de değişmediği gözlemlenmiştir. Böylece pestisit maruziyetinin ana kaynağının beslenme olduğu sonucuna varılmıştır [543].

Fernandez ve diğerleri (2020), İspanyol emziren annelerden (n = 116) idrar alınarak pestisit maruziyetini belirlemeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Organofosfat pestisit, herbisit ve piretroidlerin altı spesifik olmayan (dialkil fosfatlar) ve 20 spesifik metabolitleri analiz edilmiştir. En sık tespit edilen biyobelirteçlerin geometrik ortalamaları sırasıyla; 1,9 ng-mL⁻¹, 0,8 ng-mL⁻¹, 1,5 ng-mL⁻¹ ve 1,4 ng-mL⁻¹ olan dietil fosfat, p-nitrofenol, TCP ve 3-PBA. Herbisit metabolitleri, % 0 (2,4,5-Triklorofenoksiasetik asit) ve % 22 (2,4-Diklorofenoksiasetik asit) arasındaki tespit sıklıkları ile en az saptanan biyobelirteçlerdir. Çoklu regresyon analizleri, bir çiftçilik faaliyetine yakınlığın, ikamet yerinin ve evdeki bahçe / bitkilerin varlığının, pestisit metabolitlerinin idrar seviyelerine en önemli katkıları olduğunu göstermiştir. Bir risk değerlendirme bağlamında en sık tespit edilen pestisit metabolitlerinin idrar seviyelerini yorumlamak için tahmini günlük alım (EDI), tehlike katsayısı (HQ) ve tehlike indeksi (HI) belirlenmiştir. En yüksek EDI'ler klorpirifos (0,40–1,14 µg-k⁻¹-day⁻¹) ve deltametrin (0,34–4,73 µg-k⁻¹-day⁻¹) için elde edilmiştir. Klorpirifos, dimetoat, paration ve deltametrin için hesaplanan HQ, 0,01 ile 0,47 arasında değişmiştir ve OF'ler için HI 0,09 ile 0,33 arasında değişmiş, bu da bu pestisitlere maruz

kalma nedeniyle bu İspanyol emziren kadın grubunda görünüşe göre düşük sağlık riskleri olduğunu göstermektedir [555].

Ding ve diğerleri (2012); 0-14 yaş grubunda 176 hasta, 180 kontrol grubu çocukta piretroid maruziyeti ile çocuklukta Akut Lenfositik Lösemi hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 3-PBA ve cis,trans-DCCA metabolitlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit etmişler(3-PBA=0,81µg/g kreatinin, kontrol grubunda 0,60µg/g kreatinin) [550].

Doğu Çin’de yapılan bir çalışmada (2016); piretroid maruziyeti ile çocuk beyin tümörü arasındaki ilişki irdelenmiş, 2012-2015 yılları arası 161 çocuk beyin tümörü vakası ile 170 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Piretroid maruziyeti için idrarda 3-PBA ve cis&trans DCCA metabolitlerine bakılmıştır. Veriler değerlendirildiğinde piretroid maruziyetinin çocuk beyin tümörü riskini arttırabileceği sonucuna varılmıştır [549].

Çin’de (2016); 3-6 yaş 406 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada 3-PBA ve TCP maruziyetinin çocuklardaki nörolojik etkileri araştırılmış, 3-PBA ve TCP’ye maruz kalmanın, çocukların işleyen hafızası ve sözlü anlatımı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu görülmüştür [548].

ABD’de 2015 yılında 8-15 yaş arası 687 çocuk katılımcı ile piretroid metaboliti 3-PBA seviyeleri ölçülerek davranışsal bozukluklar arasında ilişki araştırılmıştır. İdrardaki 3-PBA seviyesi ortalama 1,14 µg/L olarak bulunmuştur. 3-PBA tespit edilmeyenlerle karşılaştırıldığında, piretroid maruziyetinin artması ile dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu arasında bir ilişki tespit edilmiştir [544].

Prenatal maruziyeti değerlendiren çalışmaların çoğu, okul öncesi ve okul çağı çocuklarda dikkat problemlerinde artış ve çocukların zihinsel gelişimi üzerinde olumsuz bir etki gözlemlemiştir. Bazı polimorfik durumlar, maruziyet ile zihinsel ve psikomotor gelişimi arasındaki ilişkiyi arttırabileceği belirtilmiştir. Prenatal ve postnatal maruziyet, okul öncesi ve okul çağı çocukların nörolojik gelişimi ve davranış bozukluklarına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [556].

Kosta-Rika'da (2016) yapılan bir çalışmada 6-9 yaş aralığında, muz üretimi yapılan arazinin çevresinde yaşayan 140 çocuğun pestisit maruziyetine ve nörolojik davranış performansına bakılmıştır. Çocuk idrarlarında 3-PBA için 0,8 ng/mL ve TCP için 1,4 ng/mL değerleri tespit edilmiştir. Pestisit maruziyetinin çocukların nörolojik gelişimi etkileyebileceği sonucuna varılmıştır [538]. Yine ABD'de (2016) yapılan başka bir çalışmada 3 aylık 118 bebeğin prenatal dönemde pestisit maruziyeti ile nörolojik gelişimine etkisini irdelemişler, TCP maruziyetinin mental fonksiyonlara negatif etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca prenatal piretroid maruziyetinin de, mental sınıf bazında heterojen etkiler gösterdiği belirtilmiştir [546].

Suárez ve diğerleri (2021); 16-17 yaş arası 117 erkeklerde OF pestisitlerinin idrar metabolitleri ile tiroid ve üreme hormonlarının serum konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi incelemişler, OF pestisitler ile paraoksonaz 1 (PON1) polimorfizmleri arasındaki etkileşimlerin hormon seviyeleri üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda saptanabilir TCPy seviyelerinin (ort:<20,85 ng/g kreatinin) DHEAS'ta bir artış ve E2, FSH ve AMH'de düşüşler ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TCPy, IMPy ve DETP'nin tiroid hormon düzeyleri üzerindeki etkisi PON1 192QR / RR veya 55MM genotip taşıyıcılarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; erkek ergenlerde, OF pestisitlere mesleki olmayan maruziyet, üreme ve tiroid hormon düzeylerindeki çeşitli değişikliklerle ilişkili olduğu ve bazı ilişkilerin büyüklüğü, PON1 55MM genotipini taşıyan OF pestisit maruziyetine genetik olarak daha duyarlı ergenlerde daha büyük olduğu belirlenmiştir [557].

Ye, Beacha, Martin ve Senthilselvana (2015); aralarında çocuklarında bulunduğu 5604 kişi ile yaptıkları çalışmada organofosfat ve piretroid maruziyeti ile obezite arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır [558].

2.6. Pestisitlere Yönelik Türkiye ve Diğer Ülkelerdeki Yasal Düzenlemeler

Bilindiği gibi pestisitlerin tarım ürünlerinde bıraktığı kalıntı, hem ülkelerin dış ticaretleri, hem de insan, hayvan ve çevre sağlığı açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Eğer uygulama alanında yapılacak araştırmalar ve alınacak tedbirlerle bu kalıntıların insan ve çevreye zarar vermeyecek seviyelerde olmaları kontrol edilebilir ve sağlanabilirse

emniyetli bir kullanım gerçekleştirilmiş olacaktır. Söz konusu kontrol mekanizmaları ülkelerin yasal düzenlemeleri ile sağlanmaya çalışılmaktadır.

İlk pestisit yasası ABD de 1947 yılında çıkartılmış ve EPA 1970’de kurulmuştur. Pestisit kalıntılarının önemi ilk kez 1948 ve 1951 yıllarında insan vücudunda organik klorlu pestisitlerin kalıntılarının bulunmasıyla anlaşılmıştır. Pestisit kalıntılarının en önemli kaynağının gıdalar olması sebebi ile 1960 yılında FAO ve WHO “Pestisit Kalıntıları Kodeks Komitesini kurmuşlar ve bu komitenin çalışmaları sonucu konu ile ilgili tanımlamalar yapılmış, bilimsel araştırma verilerine dayanılarak gıdalarda bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı değerleri (MRL) saptanmıştır (559).

Çizelge 2.16. Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri (*Analitik olarak tespit edilebilen en düşük limit (LOD)) [560]

Aktif Madde	MRL'nin Uygulanacağı Ürün ve Ürün Kodları	MRL (mg/kg)
Klorpirifos	0120060-Fındık	0,05*
	0120100-Antep fıstığı	0,05*
	0130030-Ayva	0,5
	0161030-Sofralık zeytin	0,05*
	0163050-Nar	0,05*
	0300020-Mercimek	0,05*
	0300030-Nohut	0,05*
	0401040-Susam tohumu	0,05*
	0401050-Ayçiçeği tohumu	0,05*
	0401090-Pamuk tohumu	0,05*
	0402010-Yağlık zeytin	0,05*
	0500010-Arpa	0,2
	0500030-Mısır	0,05*
	0500090-Buğday	0,05*
	0900010-Şeker pancarı	0,05*
Klorpirifos-metil	0120060-Fındık (kurutulmuş)	0,05*
	0140010-Kayısı (kurutulmuş)	0,05*
	0151000-Sofralık ve şaraplık üzüm	0,2
	0161020-İncir (kurutulmuş)	0,05*
	0231010-Domates	0,5
	0231020-Biber	0,5
	0231030-Patlıcan	0,5
	0242020-Baş lahana	0,05*
	0251020-Marul	0,05*
	0253000-Asma yaprağı (üzüm yaprağı)	0,05*

Çizelge 2.16. (devam) Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri (*Analitik olarak tespit edilebilen en düşük limit (LOD)) [560]

Aktif Madde	MRL'nin Uygulanacağı Ürün ve Ürün Kodları	MRL (mg/kg)
Dimetoat (dimetoat ve ometoat toplamı; dimetoat cinsinden)	0120100-Antep fıstığı	0,05*
	0130010-Elma	0,02*
	0130020-Armut	0,02*
	0130030-Ayva	0,02*
	0140010-Kayısı	0,02*
	0140020-Kiraz/Vişne	0,2
	0140030-Şeftali	0,02*
	0140040-Erik	0,02*
	0161030-Sofralık zeytin	2
	0401040-Susam tohumu	0,05*
	0401090-Pamuk tohumu	0,05*
	0402010-Yağlık zeytin	2
	0631030-Gül	0,1
Lambda-Sihalotrin	0120060-Fındık	0,05*
	0120100-Antep fıstığı	0,05*
	0120010-Badem	0,05*
	0130010-Elma	0,1
	0130020-Armut	0,1
	0130030-Ayva	0,1
	0151000-Sofralık ve şaraplık üzüm	0,2
	0161030-Sofralık zeytin	1
	0163050-Nar	0,02*
	0211000-Patates	0,02*
	0231010-Domates	0,1
	0231020-Biber	0,1
	0231030-Patlıcan	0,5
	0231040-Bamya	0,3
	0232010-Hıyar	0,1
	0232030-Kabak	0,1
	0233010-Kavun	0,05
	0233030-Karpuz	0,05
	0242020-Baş lahanası	0,2
	0253000-Asma yaprağı (üzüm yaprağı)	0,02*
	0401020-Yerfıstığı	0,2
	0401070-Soya fasulyesi	0,05*
	0401090-Pamuk tohumu	0,2
	0402010-Yağlık zeytin	1
	0500010-Arpa	0,5
	0500030-Mısır	0,02*
	0500050-Yulaf	0,05
	0500060-Pirinç	1

Çizelge 2.16. (devam) Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri (*Analitik olarak tespit edilebilen en düşük limit (LOD)) [560]

Aktif Madde	MRL'nin Uygulanacağı Ürün ve Ürün Kodları	MRL (mg/kg)
Deltametrin	0120060-Fındık	0,05*
	0120100-Antep fıstığı	0,05*
	0130010-Elma	0,2
	0130020-Armut	0,1
	0130030-Ayva	0,1
	0140010-Kayısı	0,1
	0140020-Kiraz/Vişne	0,2
	0140030-Şeftali	0,1
	0140040-Erik	0,1
	0151000-Sofralık ve şaraplık üzüm	0,2
	0161020-İncir (kurutulmuş)	0,05*
	0161030-Sofralık zeytin	1
	0163050-Nar	0,05*
	0211000-Patates	0,2
	0213020-Havuç	0,05*
	0231010-Domates	0,3
	0231020-Biber	0,2
	0232010-Hıyar	0,2
	0233010-Kavun	0,2
	0251020-Marul	0,5
	0253000-Asma yaprağı (üzüm yaprağı)	0,5
	0300020-Mercimek	1
	0300030-Nohut	1
	0401050-Ayçiçeği tohumu	0,05*
	0401090-Pamuk tohumu	0,05*
	0402010-Yağlık zeytin	1
	0500010-Arpa	2
	0500030-Mısır	2
	0500060-Pirinç	2
	0500090-Buğday	2
	0900010-Şeker pancarı	0,5

Çizelge 2.16. (devam) Ülkemizde kullanımına izin verilen pestisitlerin kabul edilebilir en yüksek kalıntı limitleri (*Analitik olarak tespit edilebilen en düşük limit (LOD)) [560]

Aktif Madde	MRL'nin Uygulanacağı Ürün ve Ürün Kodları	MRL (mg/kg)
Sipermetrin	0120060-Fındık	0,05*
	0120100-Antep fıstığı	0,05*
	0130010-Elma	1
	0130020-Armut	1
	0130030-Ayva	1
	0140010-Kayısı	2
	0140020-Kiraz/Vişne	2
	0140030-Şeftali	2
	0140040-Erik	2
	0151000-Sofralık ve şaraplık üzüm	0,5
	0161030-Sofralık zeytin	0,05*
	0211000-Patates	0,05*
	0220010-Sarımsak	0,1
	0220020-Soğan	0,1
	0231010-Domates	0,5
	0231020-Biber	0,5
	0231030-Patlıcan	0,5
	0232010-Hıyar	0,2
	0232030-Kabak	0,2
	0233010-Kavun	0,2
	0233030-Karpuz	0,2
	0242020-Baş lahana	1
	0251020-Marul	2
	0252010-Ispanak	0,7
	0253000-Asma yaprağı (üzüm yaprağı)	0,05*
	0260010-Fasulye (Kabuklu)	0,7
	0260030-Bezelye (Kabuklu)	0,7
	0300020-Mercimek	0,05*
	0300030-Nohut	0,05*
	0401050-Ayçiçeği tohumu	0,2
	0401070-Soya fasulyesi	0,05*
	0401090-Pamuk tohumu	0,2
	0402010-Yağlık zeytin	0,05*
	0500010-Arpa	2
	0500030-Mısır	0,3
	0500050-Yulaf	2
	0500090-Buğday	2
	0900010-Şeker pancarı	1

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkeler pestisitleri daha bilinçli ve kontrollü kullanmaktadır. Bunu sağlayabilmek için, AB ülkelerinde ve ABD’de birçok yasa çıkarılmış, resmi örgütler kadar, sivil toplum örgütleri de bu yönde söz sahibi duruma gelmişlerdir. Modern pestisit uygulamasında, çevreye zarar vermeyecek düzeyde ve gerçekten gerekli olduğunda kullanım prensibi benimsenmiştir. Bunun bir sonucu olarak, başta ABD olmak üzere, gelişmiş ülkelerde “düşük risk” ya da “doğa dostu” pestisitler tercih edilir olmuştur. Örneğin, EPA, böyle pestisitlerin hem ruhsatlandırmasını kolaylaştırmış hem de kullanılmalarını teşvik etmeye başlamıştır [561].

Türkiye’de ise pestisit sanayisinin kurulması 1951 yılında başlamıştır. 1957 yılında yayınlanan 6968 sayılı Zirai Mücadele ve Zirai Karantina Kanunu ile 1958 yılında uygulamaya konulan tüzüklerle ülkemizde kullanılacak yerli ve ithal ilaç kalitelerine Uluslararası standartta olma zorunluluğu getirilmiştir [559].

Klorpirifos, 2008’de satışı yasaklanana kadar Avrupa’daki evlerin ve ticari binaların böcek istilasını kontrol etmek için kullanılmıştır [561]. Birleşik Krallık’ta 2016 yılında, fidanlarda sınırlı kullanımı dışında, klorpirifos kullanımı yasaklanmıştır [562]. İsveç’te klorpirifosun tarımsal kullanımına hiç izin verilmemiştir sadece haşere kontrol maddesi olarak kullanılmıştır. Bu kullanım da Ağustos 2008’de sona ermiştir [563]. Seralarda yetiştirilen süs bitkileri dışında, klorpirifos Danimarka’da kullanım için hiçbir zaman onaylanmamıştır. Seralarda kullanımı da 2012’de yasaklanmıştır [564].

Tayland’ta ise klorpirifos kullanımı, 1 Haziran 2020’den itibaren yasaklanmıştır. Çiftçilere stoklarını imha etmeleri için süre verilmiş, aksi takdirde para ve hapis cezası verileceği bildirilmiştir [565]. Klorpirifos, 2009 yılı itibarıyla Singapur’da termit kontrolü ile sınırlandırılmıştır [566]. 2010 itibarıyla Güney Afrika’da konut kullanımı yasaklanmıştır [567].

ABD’ de 2016 yılında klorpirifosun yasaklanması için işleyiş başlatılmıştır. Bu sırada bir dizi çalışmanın çocukların düşük klorpirifos maruziyet seviyelerinde bile nörogelişim etkileri yaşadıklarına dair "yeterli kanıt" sağladığı sonucuna varmıştır [568]. 29 Mart 2017’de, EPA klorpirifosu yasaklaması için yapılan idari dilekçeyi reddetmiştir [569]. 9 Ağustos 2018’de ABD 9. Bölge Temyiz Mahkemesi, EPA’nın bu tarihten itibaren 60 gün

içinde klorpirifosu yasaklaması gerektiğine karar vermiş, bu karar şu an temyiz aşamasındadır [570].

Ülkemizde ise Klorprifos 08/04/2016 tarihinde ithalatı, 30/04/2016 tarihinde imalatı, 21/05/2020 tarihinde ise kullanımı yasaklanmıştır. Piretroidlere yönelik ise permetrin ve beta-sipermetrin 31/12/2008 tarihinde ithalatı ve imalatı, 31/12/2010 tarihinde ise kullanımı yasaklanmıştır [571].

Ülkemizde ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi, Ekler bölümde Ek-3 olarak listelenmiştir [571].

2.7. Kromatografi

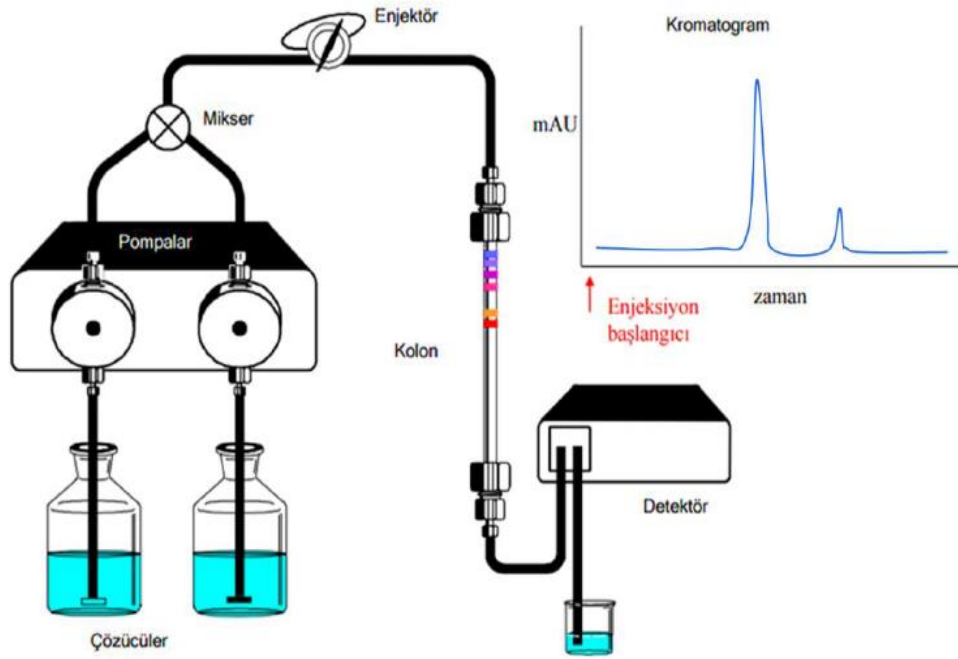
Kromatografi, karışım halindeki maddelerin hareketli faz yardımı ile sabit faz üzerinden hareket etmesi, bu hareket sürecinde kullanılan kromatografik yöntemle bağlı olarak sabit faz ile fizikokimyasal etkileşimlere girmesi ve göç hızları farkı ile birbirinden ayrıştırılması prensibine dayanır [572]. Rus botanikçi Mikhail Tswet, 1903 yılında yayınladığı makalesinde bitki pigmentlerini bileşenlerine ayırmayı başarmış ve yöntemle Yunanca ‘renk yazıcı’ anlamına gelen ‘kromatografi’ adını vermiştir. Kromatografik sistemler hareketli faz (mobil faz) ve sabit faz adı verilen iki fazdan oluşur. Analit hareketli faz yardımı ile kolonda sürüklenirken sabit fazla etkileşime geçer. Maddeler kullanılan kromatografik yöntemle bağlı olarak kendi kimyasal veya fiziksel özelliklerine göre sabit faz ile daha fazla veya daha az etkileşim oluştururlar. Aradaki bu fark sayesinde maddeler birbirleri ile ayrıştırılır ve analiz edilir. Kromatografik yöntemler, faz tiplerine (katı, sıvı, gaz), uygulama biçimlerine (kağıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, sütun (kolon) kromatografisi, gaz kromatografisi (GC), sıvı kromatografisi (LC)) ve ayrılma mekanizmalarına göre (adsorpsiyon kromatografisi, dağılma (partisyon) kromatografisi, iyon değiştirme kromatografisi, moleküler eleme kromatografisi (jel krom.), afinite kromatografisi (kimyasal krom.) olarak sınıflandırılabilir [573].

2.7.1. Sıvı kromatografisinin tarihsel gelişimi

Sıvı kromatografisi, hareketli fazın sıvı olduğu yöntemdir ve adını buradan alır. Sabit fazın katı olması durumunda sıvı-katı kromatografisi, sıvı olması durumunda ise sıvı-sıvı kromatografisi olarak adlandırılır. Mikhail Tswet'in ilk uygulaması da sıvı kromatografisi yöntemi ile olmuştur. Tswet bir cam silindiri absorbant ile doldurmuş ve analiti çözücüsü ile beraber silindire yüklemiştir. Analit yerçekiminin etkisiyle kolonda ilerlerken sabit faz ile etkileşerek bileşenlerine ayrılmıştır [573]. Tswet ilk uygulamasını sıvı kromatografisi yöntemi ile yapmasına rağmen, yöntemin uygulama zorluğu yüzünden çok yaygınlaşamamış, sıvı kromatografisinin tekrar yaygın olarak kullanılmaya başlanması 1940'ları bulmuştur. Bu yıllarda sıvı kromatografisinin daha basit bir uygulama şekli olan kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi geliştirilmiştir [574]. A.J.P. Martin 1941'de yayınladığı bir çalışmada, sıvı kromatografisinin gelişiminin yüksek basınçla dayanıklı kolon teknikleri ve bu basınç altında çalışabilecek akış sistemleri geliştirilmesine bağlı olduğunu söylemiştir [575]. 1960'larda bu amaçla yola çıkan iki çalışma grubundan Amerika'da Csaba Horvath ve Avrupa'da Josef Huber'in birbirinden bağımsız yürüttüğü çalışmalar sonucunda, ilk ticari 'Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)' cihazları piyasaya sürülmüştür [574]. 1966'da Horvath'ın Nature dergisinde yayınlanan makalesi, kaynaklardaki ilk HPLC makalesi olarak göze çarpmaktadır [576].

2.7.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemleri

Mikhail Tswet'in ilk kromatografik çalışmasından beri yüz yıldan fazla zaman geçmiş olmasına rağmen, modern HPLC cihazları halen 'hareketli fazla birlikte sürüklenen analitin sabit fazla etkileşimi' prensibine dayalı olarak çalışmaktadır. HPLC cihazları bugün kromatografik yöntemlerde en yaygın olarak kullanılan analitik cihazdır. Bir HPLC cihazı Şekil 2.18'de belirtilen kısımlardan oluşur.



Şekil 2.18. HPLC cihaz şeması

Hareketli Faz Rezarvuarları; Hareketli faz için kullanılan kimyasal ve çözeltilerin bulunduğu, degazer ve ön filtrasyon ekipmanları da eklenebilen cihaz kısmıdır.

Pompa; Kolondan gerekli akışı sağlamak için kullanılan parçadır. Modern HPLC pompaları farklı rezarvuarlardan farklı oranlarda çözeltiyi alıp, kolona akışı sağlayabilmek üzere tasarlanmaktadır. 600 bar değerindeki geri basınç altında çalışabilen pompa türleri vardır.

Enjektör Sistemi; Analitin numune kabından alınıp, HPLC sistemine aktarılmasını sağlayan bölümdür. Otomatik enjektörler farklı numune kaplarından farklı oranlarda alıp, sisteme enjeksiyon gerçekleştirebilirler.

Kolon; HPLC sisteminde kromatografik ayrımın gerçekleştiği kısımdır. Kullanılacak yönteme göre çok çeşitli partikül boyutlarına, kolon boyutlarına ve dolgu maddelerine sahip kolonlar kullanılabilmektedir.

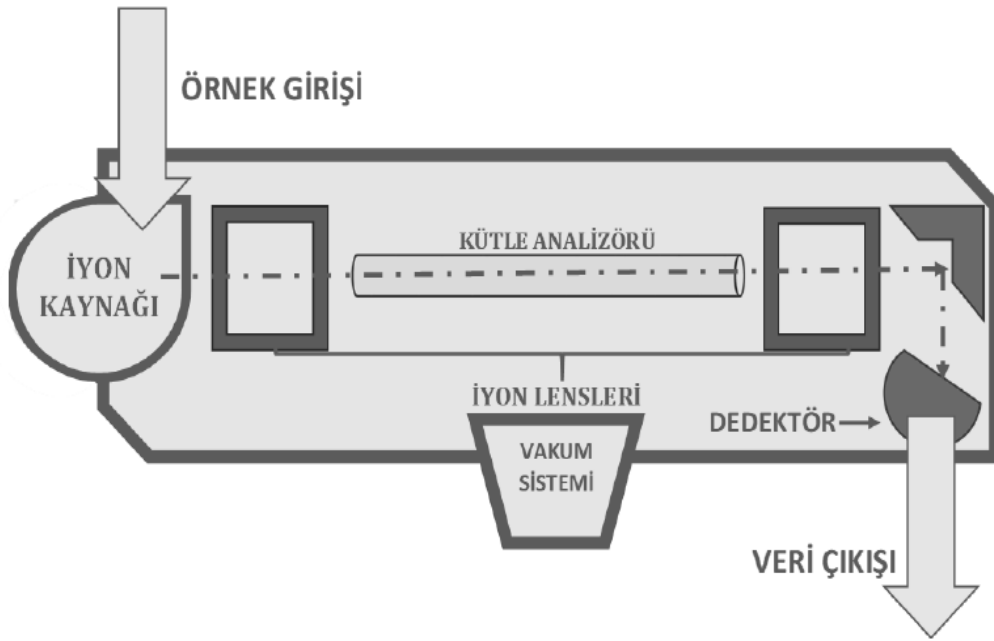
Dedeksiyon Sistemi; Kolondaki kromatografik ayırmadan gelen maddeler, sistemin dedeksiyon kısmına gelirler. Kullanılacak yönteme göre dedektör tipleri değişkenlik göstermektedir. Kolondan gelen akış, dedektörden kesintisiz bir geçiş yapar, analit dedeksiyon bloğuna ulaştığında, konsantrasyonuna bağlı olarak absorpsiyon yapar ve dedektör bu işlemin sinyalini okur. Dedektör çeşitleri; Algılama termal iletkenlik dedektörü (TCD), Alev iyonizasyon dedektörü (FID), Nitrojen fosfor dedektörü (NPD), Elektron yakalama dedektörü (ECD), Atomik emisyon dedektörü (AED), Fotoiyonizasyon dedektörü (PID) ve Kütle spektrometre dedektörü (MSD) olarak sıralanabilir.

2.7.3. Kütle spektroskopisi

Kütle spektrometre (MS) cihazları hem başlı başına bir analitik platform, hem de kromatografik bir cihazla kombine edilerek etkili bir dedektör olarak kullanılabilir [577]. 1990'lı yıllarda Nükleer Magnetik Rezonans temelli çalışmalar ağırlıktayken, gelişen MS teknolojisi ile genelde tüm biyomoleküllerin analizinde kütle spektroskopisinin ağırlığı artmıştır [578]. Kütle spektroskopisi temel olarak, iyonlaşan moleküllerin kütle/yük oranlarına (m/z) göre belirlenmesi prensibine dayanmaktadır. 2000'li yılların başından beri özellikle iyonlaşma basamağı ve kütle analizöründe yaşanan bilimsel ve teknolojik gelişmeler sonucu, MS cihazları geniş yelpazede moleküllerin analizini sağlayabilir hale gelmiştir.

Kütle spektrometre cihazlarının genel yapısı

Kütle spektrometreleri, kromatografik bir ayırmadan veya direk enjeksiyon sonucu gelen analitin, iyon kaynağında iyonlaştırılıp gaz fazına geçirilen, ardından genellikle yüklü bir kapiler aracılığıyla kütle analizörüne taşınan, kütle analizöründen de dedektöre ulaşan, yüksek vakum altında çalışan analitik cihazlardır. Şekil 2.19'da bir kütle spektrometre cihazının şematik gösterimi bulunmaktadır.



Şekil 2.19. Kütle spektrometrelerinin genel şeması

İyon Kaynağı: İyon kaynağı, moleküllerin iyonlaştırma işlemi ile yüklü hale getirilerek elektrik alanda hareket etmesini sağlar. Gaz kromatografisinde numune doğrudan iyonlaştırılırken, sıvı kromatografisinde hareketli faz ile beraber gelen analit hem iyonlaştırılır hem de gaz fazına geçirilir. Elektron iyonlaştırma, kimyasal iyonlaştırma, lazer iyonlaştırma, spre iyonlaştırma gibi çeşitli çalışma prensipleri bulunan farklı iyon kaynağı türleri bulunmaktadır. Elektrospre iyonlaştırma, biyomolekül analizlerinde en sık kullanılan iyonlaştırma türlerindendir [579].

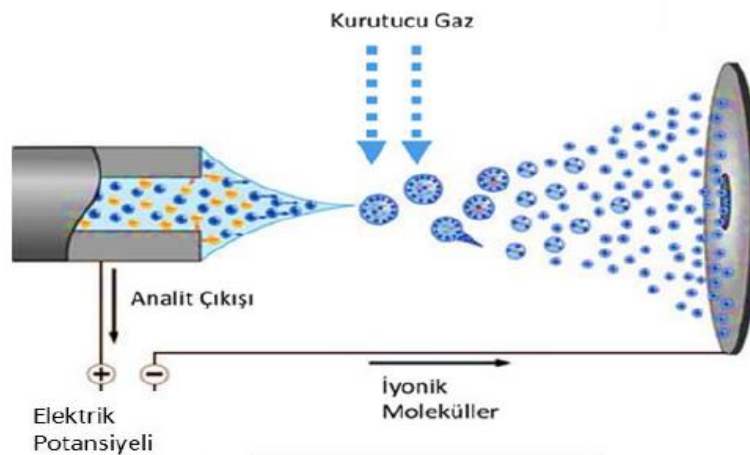
Kütle Analizörü: İyonlaşan moleküllerin kütlesinin yüke yani m/z oranlarına göre sinyallerinin ölçüldüğü kısımdır. Kütle analizörleri magnetik sektörlü, kuadropol, uçuş zamanlı, iyon tuzaklı gibi çok çeşitli çalışma prensipleri ve türleri olan bir modüldür. Kütle analizörleri yüksek vakum altında (10^{-6} ile 10^{-9} bar arasında) çalışır.

Dedektör: Kütle analizöründen gelen iyonlar dedektöre çarparlar, bu çarpışmadan doğan elektrik akımı veya iyonun uçuş zamanı ölçülür. Kütle analizörünün ölçtüğü m/z değeri değiştikçe, dedektörde buna bağımlı bir fonksiyonla ölçüm yapmış olur.

Diğer Cihaz Bileşenleri: MS cihazları kullanılan yöntemle göre numune enjeksiyon sistemleri barındırılır. Kromatografik bir cihazla kombine veya manuel ya da otomatik enjeksiyon sistemleri bulundurabilirler. İyonlaşma kaynağının çalışma prensibine bağlı olarak helyum veya azot jeneratörleri kurutucu gaz olarak kullanılabilir. MS cihazları yüksek vakum altında çalıştıkları için, cihaza bağlı vakum sistemleri kullanılır [580].

Elektrosprey iyonlaştırıcı (ESI)

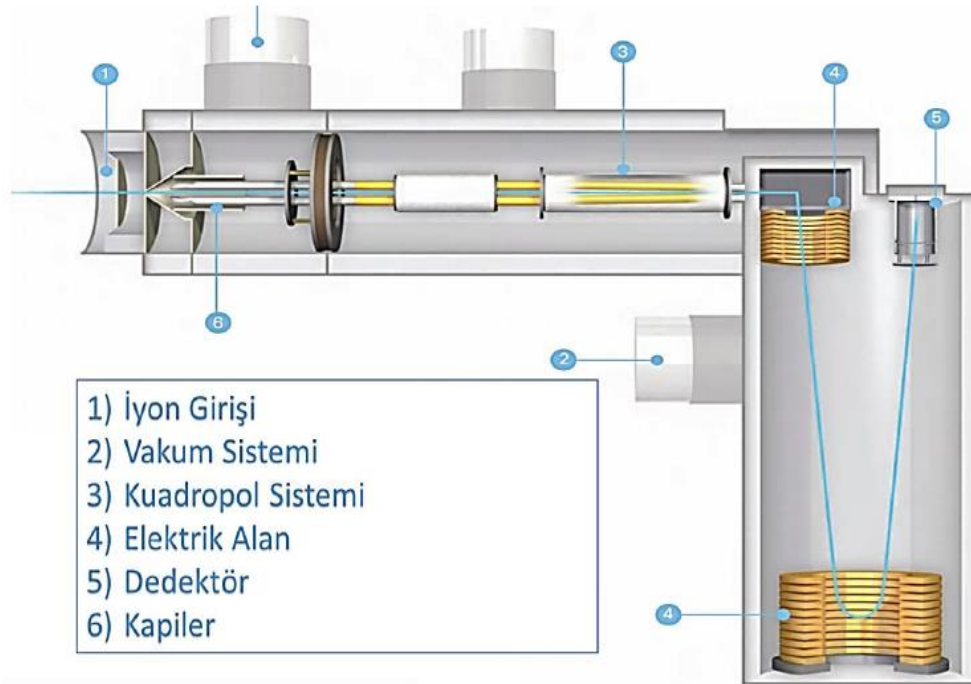
Elektrosprey iyonlaşma tekniğinin kaynaklardaki ilk uygulaması, Dole ve diğerleri tarafından 1960'ların sonlarına doğru polistren polimerlerini yüklü bileşikler olarak gaz fazına transferini gerçekleştirdikleri çalışmadır [581]. 1980'li yıllarda Fenn ve diğerleri ise ESI başlıkları kütle spektrometrelerine uygun hale getirerek, ESI-MS yöntemini geliştirmişlerdir [582]. Elektrosprey iyonlaştırıcılar, tercihen polar bir çözücünde çözünmüş analitin, 3-4 kV elektrik potansiyeli uygulanan kapiler bir spreiden püskürtülerek iyonlaştırılması esasına dayanır [580]. Püskürtme işleminde analit ile aynı anda geçirilen ve sıcaklığı 300 °C ile 450 °C arasında değişen azot gazı sayesinde çözücü buharlaştırılarak ortamdan uzaklaştırılır. ESI-MS yöntemi özellikle polar bileşikler için iyi sonuç vermekle birlikte, çok geniş sayıda molekül yapısının iyonlaşmasını gerçekleştirebilmektedir. Şekil 2.20'de ESI başlığının çalışma prensibi ile ilgili görsel sunulmuştur.



Şekil 2.20. Elektrosprey İyonlaştırıcı (ESI) başlığı

Uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (TOF)

Uçuş zamanlı kütle spektrometre cihazları, iyonların elektrik alan altında kinetik enerji ile yüklenerek, uçuş sürelerinden kütleleri arasındaki farka ulaşan sistemlerdir. Aynı elektrik alan altında aynı yüke sahip iyonlar, kütlelerindeki farktan dolayı farklı kinetik enerjilere ulaşırlar. Bu kinetik enerjilerindeki fark uçuş sürelerini belirler [583]. TOF cihazları 1950'lerden beri ticari olarak üretilmesine karşın kullanımı ilk yıllarda oldukça sınırlı durumda kalmıştır. Bunun sebebi ise o yıllarda uçuş zamanını yeteri kadar hassas ölçebilecek dedeksiyon sistemlerinin bulunmamasıdır. Gelişen teknoloji ile mikrosaniye düzeyinde ölçüm yapabilen TOF dedektörleri sayesinde hassasiyeti oldukça artan TOF-MS cihazları, bugün biyoanalitik yöntemlerde sıklıkla kullanılmaktadır [584]. Kuadrapol ile birleştirilerek hibrid MS denilen, iki kütle analizörünün kombine kullanıldığı Q-TOF/MS cihazları da mevcuttur. Bu cihazlarda kuadrapol sistemi belirlenen m/z aralığında çalışarak diğer maddelerin dedektöre ulaşmasını engeller, ayrıca MS/MS yöntemi için gerekli çarpışma enerjisini kullanarak maddeleri fragmentlerine ayırır. Q-TOF/MS cihazları bu sayede TOF/MS cihazlara göre daha iyi seçicilik ve hassasiyet sonuçları vermektedir. Şekil 2.21 Q-TOF/MS sistemlerinin bölümlerini göstermek amacıyla sunulmuştur.



Şekil 2.21. Q-TOF/MS cihazların genel şematik gösterimi

Pozitif ve Negatif Mod MS: Kütle Spektrometrelerinde moleküller iyonlaşma basamağında pozitif veya negatif yüklü olarak iyonlaşabilirler. Hangi maddenin pozitif, hangi maddenin negatif olarak iyonlaşabileceğinin tam olarak bilinmesi zordur. Maddeler iyon kaynağı türüne göre pozitif veya negatif iyonlaşabilirler. Hatta bazı maddeler hem pozitif hem negatif olarak dahi iyonlaşabilirler [585]. İyonlaşan moleküller MS sistemine yüklü bir kapiler aracılığıyla aktarılırken, kapilerin pozitif ya da negatif yüklü olmasına göre sistemin içine alınırlar. Kapilerin negatif yüklü olup, sisteme pozitif yüklü iyonların alınması ‘pozitif mod’, kapilerin pozitif yüklü olup sisteme negatif yüklü iyonların alınması ‘negatif mod’ olarak adlandırılır.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama

Sunulan çalışmada amaç olarak; Türkiye’de çocuklarda pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik olarak seçilen iki ilden Ankara ve Mersin illerinde yaşayan ve ilköğretim çağı öncesi yaşta olan çocuklarda organik fosforlu ve piretroid grubu pestisitlere maruziyet düzeylerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışma grubu, sağlıklı 3-6 yaş grubu kız ve erkek çocuklardan oluşturulmuştur. Çalışmamızda, tarımsal tüketimin yoğun olarak yapıldığı Ankara ilinden 132, tarımsal üretimin yoğun olarak yapıldığı Mersin ilinden 54 ve 107’si erkek, 79’u kız olmak üzere 186 okul öncesi çocuktan spot (anlık) idrar örnekleri alınmıştır (Bkz. Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. İdrar numunesi alınan deneklerin özellikleri

<i>Denek grubu</i>	<i>N</i>	<i>Yaş aralığı</i>	<i>Yaş (Ort±S.S)</i>
Kız	79	3-6	4.85±1.14
Erkek	107	3-6	4.76±1.07
Toplam	186	3-6	4.80±1.10

Gönüllüler grubumuz çocuklardan olduğundan, ebeveynler için bir Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) hazırlanmış ve çalışmamız yüz yüze yapılan görüşmelerle anlatılarak yazılı olarak rızaları alınmıştır. Çalışma için etik kurul izni Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan alınmıştır (2016-12/02)(EK-1). Demografik bilgilerin ve bazı alışkanlıkların sorgulandığı bir anket ile de çalışmamız detaylandırılmıştır (EK-2). BGOF’ de sebze ve meyve tüketim sıklığı, beslenme şekli ve pestisit maruziyet yolları ile ilgili sorulara cevap aranmış ve pestisit maruziyet düzeyi ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği konusu aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Hiç kullanılmamış steril idrar kapları ebeveynlere verilmiş ve idrar örneklerinin çocuklardan alınması sağlanmıştır. Bu aşamadan sonra kaplar soğuk zincir yardımıyla ve

en hızlı biçimde laboratuvara ulaştırılmış ve -20°C’de saklamaya alınmış olup laboratuvar çalışmasına kadar bu şartlarda korunmuştur.

3.1.2. Laboratuvarda kullanılan araç ve gereçler

Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi Cihazı (LC/MS-MS):

WATERS ACQUITY TQD (Amerika Birleşik Devletleri)

LC/MS-MS kolonu: ACQUITY UPLC HSS C18 (21X150MM) WATERS

Sıvı Kromatografisi-QTOF Cihazı (LC/QTOF):

The SCIEX X500R QTOF (Amerika Birleşik Devletleri)

LC/QTOF kolonu: KINETEX 2.6um, 4.6x50 mm

Derin Dondurucu (-20°C) Liebherr
 Santrifüj.....Nüve NF1200 14000 rpm
 pH metre.....MColorphast
 Vorteks.....VWR VV3
 Elektronik Hassas Terazî.....Mettler Toledo
 SPE Vakum Manifoldu.....UCT
 Vial (0,5-1,0-1,5 ml hazneli).....Agilent
 Vial kapağı.....Agilent
 Balonjoje (100cc).....Isolab
 Otomatik pipet.....Eppendorf
 Pipet ucu.....Eppendorf

3.1.3. Laboratuvarda kullanılan kimyasal maddeler

3- Fenoksibenzoik asit (3-PBA) Sigma-Aldrich
 4-Floro-3- Fenoksibenzoik asit 100 ng/µl (Asetonitrilde) (4-F-PBA).....LGC Standards
 3-(2,2-Diklorovinil)-2,2- dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit
 (cis&trans-DCCA) (cis/trans karışım).....TRC Canada

Dietil fosfat (DEP).....	Sigma-Aldrich
Dimetil fosfat (DMP)	Sigma-Aldrich
O,O- Dietil tiyofosfat potassium salt (DETP).....	Sigma-Aldrich
O,O- Dimetil tiyofosfat (DMTP).....	TRC Canada
3,5,6- Trikloro-2-piridinol (TCP).....	Sigma-Aldrich
3- Fenoksibenzoik asit (fenoksi-13C6,99%) (3-PBA-13C6)	LGC Standards
Dibutil fosfat (DBP).....	Sigma-Aldrich
Kreatinin.....	Sigma-Aldrich
Diazepam- d ₅	Sigma-Aldrich
Glukronidaz.....	Sigma-Aldrich
Asetonitril.....	Merck
Metanol.....	Merck
Ultra Saf Su.....	Merck
Amonyum Format.....	Merck
Sodyum Format.....	Merck
Formik Asit.....	Merck

3.2. Yöntem

Bireylerden alınan idrar numunelerinde pestisit maruziyetinin göstergesi olarak *Organik fosforlu pestisitlerin* metabolitleri olan Dietil fosfat (DEP), Dimetil fosfat (DMP), Dietil tiyofosfat (DETP), Dimetil tiyofosfat (DMTP), 3,5,6-Trikloro-2-piridinol (TCP) ve *Piretroid grubu pestisitlerin* metabolitleri olan 3-Fenoksibenzoik asit (3-PBA), 4-Floro-3-Fenoksibenzoik asit (4-F-PBA), cis&trans-(2,2-Diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit (cis&trans-DCCA) maddelerinin analizleri LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazları ile yapılmıştır. Analizi yapılan metabolitler ve bunlar için kullanılan İç Standartlar (İS) Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Analizi yapılan metabolitler ve bunlar için kullanılan iç standartlar

	Metabolitler (Maruziyetin biyobelirteçleri)	Kısaltma	Muhtemel öncü bileşikler	İç standart
Piretroid grubu pestisitler	3- Fenoksibenzoik asit (3-PBA)	3-PBA	Ticari piretroidler	13C6-3- Fenoksibenzo ik asit (3-PBA- 13C6)
	4-Floro-3- fenoksibenzoik asit (4-F-PBA)	4-F-PBA	Siflutrin	
	Cis&trans-(2,2- Diklorovinil)-2,2- dimetilsiklopropan-1- karboksilik asit (cis&trans-DCCA)	(cis&trans -DCCA)	Siflutrin	
Organik fosforlu pestisitler	Dimetil fosfat (DMP)	DMP	Klorpirifos-metil, dimetoate, malation, fosmet, pirimifos-metil	Dibutil fosfat (DBP)
	Dimetil tiyofosfat (DMTP)	DMTP	Klorpirifos-metil, dimetoat, malation, fosmet, pirimifos-metil	
	Dietil fosfat (DEP)	DEP	Klorpirifos, kumafos, disulfoton, paration, forate, terbufos	
	Dietil tiyofosfat (DETP)	DETP	Klorpirifos, kumafos, diazinon, disulfoton, etion, paration, forate, terbufos	
	3,5,6- Trikloro-2- piridinol (TCP)	TCP	Klorpirifos, Klorpirifos -metil	

İdrar numunelerinde pestisit maruziyetinin tayini için hızlı, yüksek duyarlıklı ve tek enjeksiyonla aynı anda, kalitatif ve kantitatif tayinini yapabileceğimiz UPLC/MS-MS ve UPLC/QTOF cihazları kullanılmıştır. UPLC/MS-MS cihazı ile miktar tayini, UPLC/QTOF cihazı ile ise doğrulama işlemi yapılmıştır. Çalışma için uygun çalışma koşulları ve kalibrasyon için İS'ler saptanmıştır. Çalışmamızda Olsson ve diğerlerinin (2004) ile Dulaurent ve diğerlerinin (2006) geliştirdiği yöntemlerden yararlanılmıştır [586, 587]. İdrar örnekleri spot olarak alındığı için kreatinin faktörü ile düzeltmeler yapılmıştır. LC-MS/MS ile idrar örneklerinde kreatinin tayini Park ve diğerlerinin (2006) metodu kullanılarak yapılmıştır [588].

3.2.1. Pestisit metabolitlerinin analizi için kalibrasyon eğrisi hazırlama

Piretroid grubuna ait pestisitlerin metabolitleri olan 3-PBA, 4F-3-PBA ve DCCA (cis/trans mix) maddelerin analizi için İS (iç standart) olarak $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA, Organik fosforlu grubuna ait pestisitlerin metabolitleri olan DEP, DETP, DMP, DMTP ve TCP maddelerin analizi için İS olarak DBP kullanılmıştır. Tüm standartlar birlikte hazırlanmış olup, kalibrasyon eğrisi oluşturmada standartlarımızın konsantrasyonları 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500 ve 5000 ng/ml olarak belirlenmiş ve bu konsantrasyonda standart dilüsyonlar hazırlanmıştır. Belirtilen bu standart konsantrasyon dilüsyonları önce, analizi yapılacak idrar örneklerine uygulanan ön işlem (katı-faz ekstraksiyonu (SPE)) geçirilmiş, daha sonra uygulama yapılarak elde edilen yanıt (respons) değerlerine göre kalibrasyon eğrileri çizilmiştir.

3.2.2. Pestisit metabolitlerinin analizi için biyolojik örnek hazırlama

Çalışmamızda sağlıklı 186 gönüllü çocuktan alınan idrar örnekleri analiz yapılncaya kadar -20°C 'de saklanmıştır. İS olarak kullanılan $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA maddesi 1 ppm ve DBP maddesi ise 2 ppm olarak asetonitrilde çözünerek hazırlanmıştır. Analiz yapılmadan önce oda sıcaklığına getirilen örneklerimizden deney tüplerine 2ml alınarak, üzerine hazırlanmış olduğumuz İS maddelerinden 25µl eklenmiştir. Glukuronid veya sülfat bağlı metabolitleri hidroliz edebilmek için β -glukuronidaz enziminden 10µl eklenmiştir. Her bir örneğe 1 mL 0,2M asetat buffer (3,1mL asetik asit, 9,7 g sodyum asetat ve 1 L saf su) eklenmiştir. Örnekler 17 saat 37°C inkübe edildikten sonra katı-faz ekstraksiyonu (SPE) ile ekstrakte edilmiştir. SPE kartuşu (Oasis HLB 3cm³ Waters,MA) önce 1mL metanol daha sonra 1mL %1'lik asetik asit ile şartlandırılmıştır. Kartuşa numune yüklenmiş ve yavaş şekilde kartuştan geçirilmiştir. Girişim yapan maddeleri azaltmak için, kartuş %1 asetik asitli %5 metanollü 1mL su ile yıkanmıştır. Kartuş vakum altında 30 saniye kurutulmuştur. 1,5mL metanol ile elüsyon alındıktan sonra üzerine 2mL asetonitril eklenmiş ve kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 50µL asetonitril ile çözülerek insörtlü viallere alınarak analiz edilmek üzere LC/MS-MS cihazına verilmiştir. Daha sonra aynı vialler kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 40 µL %20 metanol + %80 su karışımı ile çözülerek analiz edilmek üzere LC/QTOF cihazına verilmiştir.

3.2.3. Pestisit metabolitlerinin analizi için LC/MS-MS ve LC/QTOF çalışma koşulları

Kütle spektrometresi kısmı için her maddenin iyon geçişleri, alıkonma zamanları ve optimize dwell time (bekleme süresi) belirlendi. Dwell time çalışmasında 0.01, 0,025, 0.05, 0.1 ve 0.3 ms değerleri için çalışmalar yapıldı. Çalışmalar ACQUITY UPLC HSS C18 (21X150MM) WATERS ve CORTECS UPLC 1.6um, 2.1x150mm kolonları ile yapıldı.

Çizelge 3.3. Pestisit Metabolitlerinin Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları

KOLON	ACQUITY UPLC HSS C18 (21X150MM) WATERS
Mobil Faz A	5 mM amonyum format içeren su (pH:3)
Mobil Faz B	% 0,1 formik asit içeren asetonitril
Akış Hızı	50µL/dk
Source sıcaklığı	150 °C
Desolvation sıcaklığı	450 °C
Kapiller voltaj	3000 V, negatif
Kolon sıcaklığı	50 °C
Numune yeri sıcaklığı	10 °C
Dwell time	0.1
İç standart	¹³ C ₆ -3-PBA ve DBP

Çizelge 3.4. Pestisit Metabolitlerinin Analizi için LC/QTOF Çalışma Koşulları

KOLON	KINETEX2.6UM PHENYL-HEXYL(50X4.6MM)
Mobil Faz A	10 mM amonyum format içeren su
Mobil Faz B	% 0.05 Formik Asitli Metanol
Akış Hızı	0.7mL/dk
Declustering Potential	80 V
Collision Energy	35 V
Collision Energy Spread	15 V
Elektrot voltaj	2500 V
Kolon sıcaklığı	30 °C
İç standart	¹³ C ₆ -3-PBA ve DBP

3.2.4. Kreatinin analizi için kalibrasyon standardı hazırlama

Kreatinin analizi için LC/MS-MS cihazında İS olarak Diazepam-d₅ kullanılmıştır. Standartlar kreatinin analizi için 1-2.5-5-10-25-50-100-500-1000-2500-5000-7500-10000-15000-20000 ng/ml olarak hazırlanmıştır.

3.2.5. Kreatinin analizi için biyolojik örnek hazırlama

Oda sıcaklığına getirilmiş olan kaplardaki 20µl idrar örneği saf su ile 1:500 oranında seyreltilmiştir. Bu seyreltik örnekten 0,5 ml alınarak viallere konmuş, üzerine numunedeki

konsantrasyonu 0,5 ppm olacak şekilde Diazepam-D5 İS eklenerek ölçüm için analiz cihazına yerleştirilmiştir. Toplamda idrar örneği 1:1000 oranında seyretilmiştir. Her seyreltmede homojenizasyon sağlanması açısından solüsyonlar vortekslenmiştir.

3.2.6. Kreatinin analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları

Kreatinin analizi için cihaz yine ESI pozitif iyon çoğaltıcı tepkime görüntüleme modunda (multiple reaction monitoring: MRM) çalıştırılmıştır. Geçiş iyonları tespit edilip uygun mobil faz akışları belirlenmiştir.

Çizelge 3.5. Kreatinin Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları

KOLON	ACQUITY UPLC HSS C18 (21X150MM) WATERS
Mobil Faz A	5 mM amonyum format içeren su (pH:3)
Mobil Faz B	% 0,1 formik asit içeren asetonitril
Akış Hızı	50µL/dk
Source sıcaklığı	150 °C
Desolvation sıcaklığı	450 °C
Kapiller voltaj	3000 V, negatif
Kolon sıcaklığı	50 °C
Numune yeri sıcaklığı	10 °C
Dwell time	0.1
İç standart	Diazepam-d ₅

3.2.7. Yöntem validasyonu

Dedeksiyon limitleri: 5000, 1000, 500, 100, 50, 25, 10, 5, 2,5 ve 1 ng/ml seviyeleri için cihaz ile ölçülebilen en düşük miktar (LOD) ve miktarlandırılabilen en düşük değerlerin (LOQ) tespiti yapılmıştır. LOD için tespit edilen en düşük konsantrasyonun standart sapmasının 3 katı, LOQ için ise 10 katı olarak hesaplandı.

Ekstraksiyon verimliliği: Blank numuneye iki konsantrasyonda (10 ve 100 ng/ml) spike yapılarak ekstraksiyon yapıldı (n=5). Diğer taraftan spike yapılmamış blank numuneri de ekstraksiyon yapıldıktan sonra uçurma aşamasında iki konsantrasyon spike edildi ve analiz edilerek (n=5) bu iki ekstraktların alan değerlerinden ekstraksiyon verimliliği hesaplandı.

Kesinlik: Yüksek ve düşük seviye kalite kontrolden beşer örnek beş gün boyunca analiz edilerek gün içi kesinlik ölçüldü.

3.2.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel karşılaştırma amacıyla SPSS Statistics 25 programı kullanılmıştır. Numunelere ait ham dataların ortalamalarının karşılaştırılmasında verilerin Gaussian dağılıma uymadığı görülmüş olup, non-parametrik test yöntemi ile incelenmesine karar verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklarının analizi için karşılaştırma yöntemi olarak Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu grupların arasındaki farklılıklarının analizi için ise karşılaştırma yöntemi olarak Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değerinde anlamlılık belirlenmiştir.

3.2.9. Risk analizi

Bu araştırmada çocukların pestisit maruziyeti belirlenmiştir. Bu amaçla, pestisit metabolitlerinin idrar konsantrasyonlarına bağlı olarak ana pestisitlerin alımı aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$EDI \left(\frac{\mu g}{kg \text{ bw}} \right) = \frac{C_U \left(\frac{\mu g}{L} \right) \times V_U (L)}{F_{UE} \times BW (kg)} \quad (3.1)$$

Burada EDI tahmini günlük alım, C_U idrardaki pestisit metabolitinin konsantrasyonu, V_U 24 saatlik atılan idrar hacmi, F_{UE} pestisitın söz konusu metabolite metabolize olma oranı, BW ise vücut ağırlığını temsil etmektedir. V_U değeri, 4-8 yaş çocuklar için 0,8 L/gün değerinde olduğu bildirildiğinden ve bizim çalışmamıza en yakın yaş grubu olduğundan bu değer kabul edilmiştir [589].

Çalışmada 2 varsayımda bulunulmuştur:

- a) 3-PBA piretroid grubu pestisitlerin ortak metaboliti olduğundan, 3-PBA metabolitini Türkiye’de kullanılan pestisitlerden en yüksek miktarda piretroid grubu pestisit etken maddesi olan Sihalotrin (Lambda Cyhalothrin) maddesinin metaboliti olarak varsayılmış, hesaplamalar buna göre yapılmıştır.
- b) Toksikolojik verilerin tümü için en düşük değerler seçilmiştir.

F_{UE} için Sihalotrinin 3-PBA metabolize olma oranı 0,3 olarak bildirilmiştir [590]. EFSA Sihalotrinin ADI değerini 2,5 µg/kg/gün olarak bildirmiştir [591]. F_{UE} için klorprifosun TCP metabolize olma oranı 0,7 olarak bildirilmiştir [592]. EFSA klorprifosun kabuledilebilir günlük alım değerini (ADI) 10 µg/kg/gün olarak bildirmiştir [590].

EDI hesaplaması için geometrik ortalama belirlendikten sonra, risk değerlendirmesini gerçekleştirmek için iki farklı strateji uygulanmıştır. Bunlardan biri pestisitlerin MoA'sına göre; diğeri ise, yakın zamanda EFSA tarafından önerilen CAG (cumulative assessment groups) dayanmaktadır.

MoA'ya göre risk analizi

Klorprifos ve Sihalotrin maddelerinin her biri için EDI değerleri ADI değerleri ile karşılaştırılmış, bu aşamada HQ (Hazard Quotient) değeri hesaplanmıştır.

$$HQ_i = \frac{EDI_i}{ADI_i} \quad (3.2)$$

HQ değerlerinin 1'den küçük çıkması, söz konusu pestisit maruziyetine ilişkin herhangi bir risk olmadığını göstermektedir.

$$HI_{MoA} = \sum HQ_i \quad (3.3)$$

Aynı MoA (Mode of Action)'ya sahip pestisitlerin HQ değerleri toplanarak HI (Hazard Index) değeri elde edilir. Böylece belirli gruptaki pestisitlere maruziyetin toplam risk değeri elde edilmiş olur. Ancak Klorprifos ve Sihalotrin maddeleri ayrı pestisit grubunda yer aldığından farklı MoA'lara sahiptirler. Bundan dolayı HI değeri hesaplanmamıştır. Bu durum pestisit grupları arasındaki sinerjik etki hesaba katılmamış olmakta ve bu durum risk açısından eksik tahminlere yol açmaktadır.

CAG'ye göre risk analizi

İki CAG için tahmini maruziyet düzeyi hesaplanmıştır. Birincisi; sinir sisteminin motor fonksiyonlarında değişikliklere neden olan pestisitler (CAG-motor), ikincisi ise beyin ve/veya eritrosit AKolinesteraz inhibisyonuna (CAG-AChE) yol açan pestisitler. Aynı CAG'deki maddelerin etkilerini doz ilavesiyle birleştirdiği varsayılmıştır. İlk olarak, her bir pestisit için EDI değeri, her bir CAG'ye akut maruziyetin gözlenmeyen yan etki seviyesi (NOAEL) ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, her bir aktif madde için bireysel maruziyet marjı (MOE_i) ve CAG aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

$$MOE_{i,CAG} = \frac{NOAEL_{i,CAG}}{EDI_i} \quad (3.4)$$

Kümülatif risk, MOE'lerin karşılıklı eklenmesiyle elde edilen toplam maruz kalma marjı (MOET) kullanılarak ölçülmüştür. Genellikle, 100'ün üzerindeki bir MOET, insanlar için bir risk olarak kabul edilmemektedir.

$$\frac{1}{MOET_{CAG}} = \sum \frac{1}{MOE_{i,CAG}} \quad (3.5)$$

4. BULGULAR

4.1. Yöntem Kalibrasyonu

Sunulan çalışmada analizi yapılan 3-PBA, 4F-3-PBA, DCCA(cis&trans mix), TCP, DEP, DETP, DMP, DMTP, ¹³C₆-3-PBA, DBP ve Kreatenin maddelerin saf standartlarından hazırlanan çözeltiler, öncelikle LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazlarına tanıtıldıktan sonra, Bölüm 3'te belirtilen yöntemlerle cihazlara enjekte edilerek, maddelerin çalışma parametreleri belirlenmiştir. Analizi yapılan maddelerin çalışma parametrelerinin belirlenmesinden sonra yine Bölüm 3'te belirtildiği şekliyle farklı konsantrasyonlarda kalibrasyon çözeltileri hazırlanarak LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazlarına verilmiştir. Ölçümler sonucu elde edilen değerler çerçevesinde analizi yapılan maddelerin LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazlarında oluşturulan kromatogram örnekleri, kalibrasyon eğrileri, maddelerin iyon geçişleri (LC-MS/MS için) ve kütle spektrumları (LC-QTOF için) aşağıdaki 4.1.1 ve 4.1.2 bölümlerinde sunulmuştur.

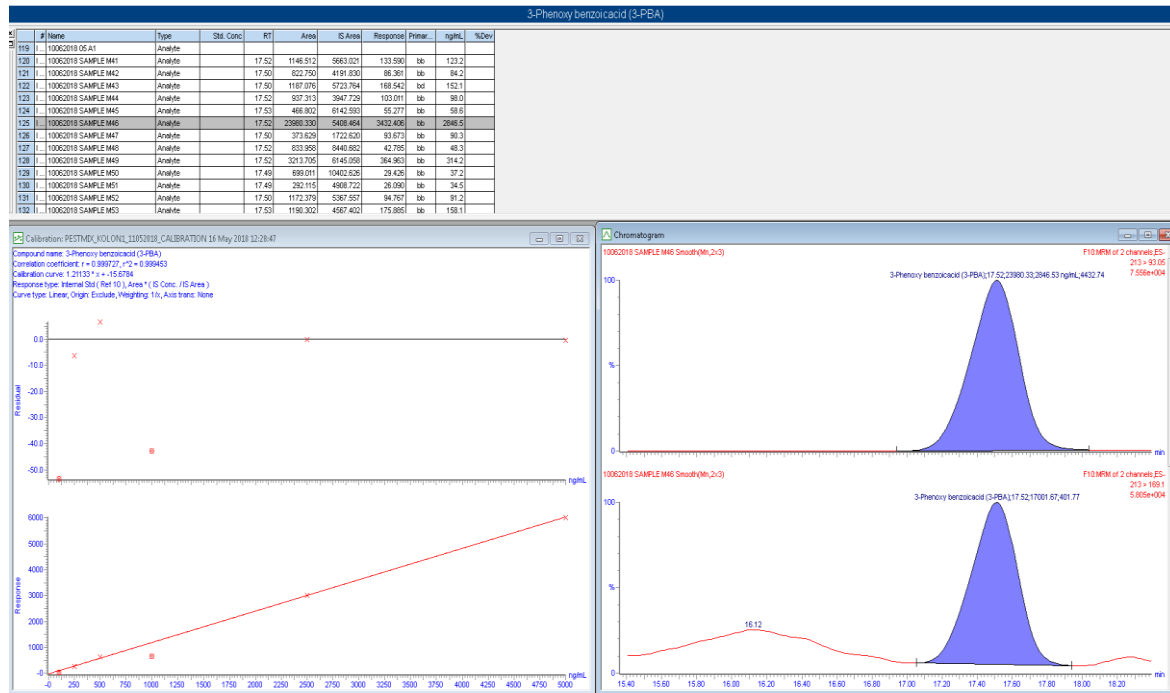
4.1.1. LC-MS/MS cihazında yöntem kalibrasyonu

LC-MS/MS cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma parametreleri belirlenmiş olup bu değerler Çizelge 4.1' de sunulmuştur. Ayrıca analizi yapılan maddelere ait kromatogram örnekleri şekiller halinde sunulmaktadır. Bu örneklerden 3-PBA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.1, 4F-3-PBA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.4, DCCA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.7, DEP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.9, DMP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.11, DETP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.13, DMTP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.16, TCP'ye ait kromatogram örneği ise Şekil 4.19'de sunulmuştur. Analizi yapılan maddelere yönelik oluşturulan kalibrasyon eğrileri; 3-PBA için Şekil 4.2, 4F-3-PBA için Şekil 4.5, DETP için Şekil 4.14, DMTP için Şekil 4.17 ve TCP için Şekil 4.20'de sunulmuştur. DCCA, DEP ve DMP maddelerine ait LC-MS/MS cihazında yapılan kalibrasyon eğrileri geçerlilik kriterlerine uymadığından, bu maddeler için LC-QTOF cihazında yapılan kalibrasyon eğrileri kullanılmıştır. Ayrıca analizi yapılan maddelere ait LC-MS/MS'den elde edilen iyon geçişleri şekiller halinde sunulmaktadır. Bu şekillerden; 3-PBA'ya ait iyon geçişleri Şekil 4.3, 4F-3-PBA'ya ait iyon geçişleri Şekil 4.6, DCCA'ya ait iyon geçişleri Şekil 4.8, DEP'ye ait iyon geçişleri Şekil 4.10, DMP'ye ait iyon geçişleri Şekil 4.12, DETP'ye ait iyon geçişleri Şekil 4.15, DMTP'ye ait iyon

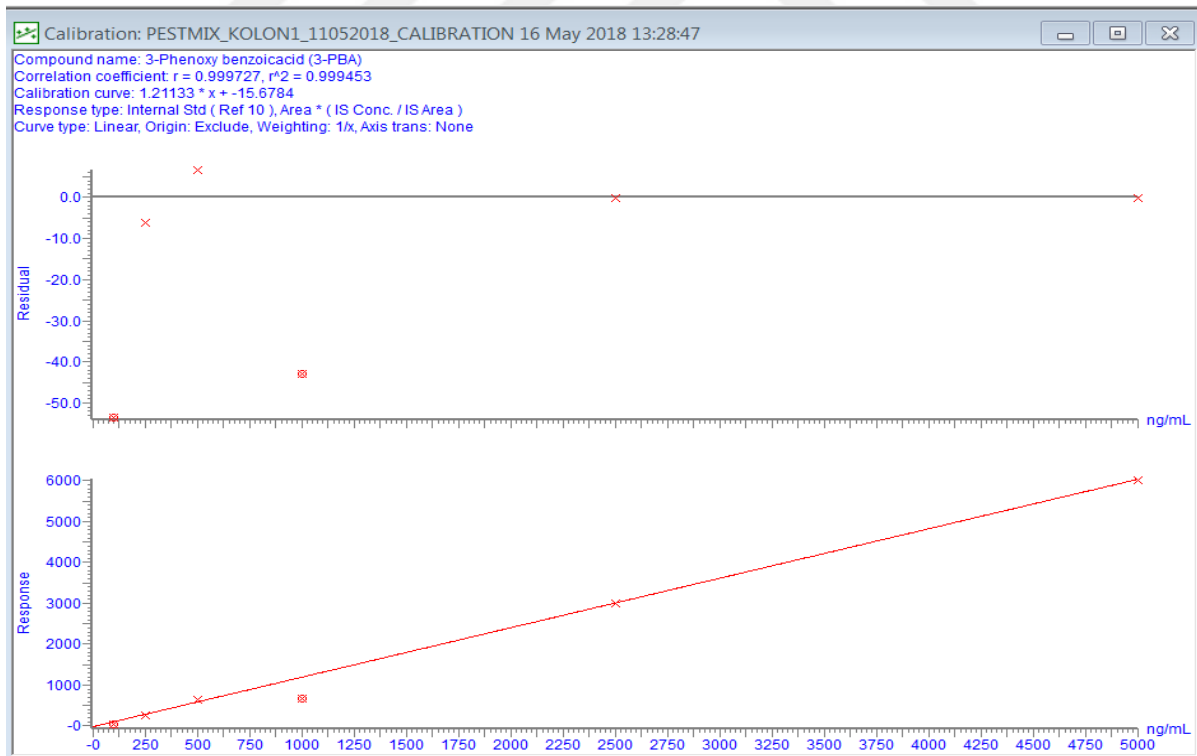
geçişleri Şekil 4.18 ve TCP'ye ait iyon geçişleri ise Şekil 4.21'de sunulmuştur. İç standart olarak kullanılan $^{13}\text{C}_6\text{-3-PBA}$ 'ya ait iyon geçişleri Şekil 4.22, DBP'ye ait iyon geçişleri ise Şekil 4.23'da sunulmuştur.

Çizelge 4.3. LC-MS/MS cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma parametreleri

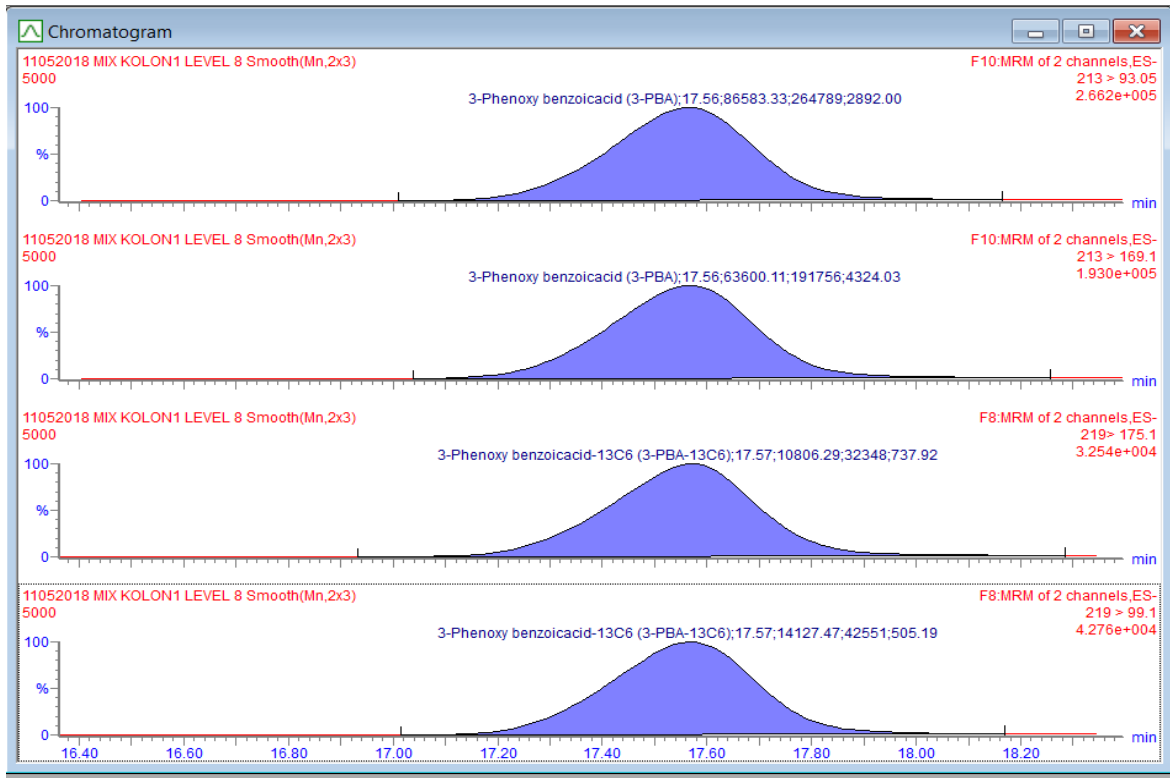
<i>Madde</i>	<i>Alıkonma zamanı (dk)</i>	<i>Öncü (Precursor) iyon</i>	<i>Kon (Cone) voltaj</i>	<i>Ürün (Product) iyon</i>	<i>Çarpışma (Collision) voltaj</i>	<i>İyon modu</i>	<i>Bekleme süresi (Dwell time)</i>
3-PBA	17.56	213	28	93,05 169,1	22 12	Negatif	0,1
4F-3-PBA	17.54	231	26	93,1 187,1 167,1	26 15 16	Negatif	0,1
DCCA (cis&trans)	11.40	209	22	209	3	Negatif	0,1
DEP	6.45	153	27	79,45 125,15	18 11	Negatif	0,1
DMP	6.40	124,9	37	78,9 110 62,9	12 15 15	Negatif	0,1
DETP	6.61	168,85	28	94,9 141 62,9	18 13 30	Negatif	0,1
DMPT	6.25	140,9	36	94,95 63 79	10 29 26	Negatif	0,1
TCP	17.32	197,8	28	197,8	6	Negatif	0,1
$^{13}\text{C}_6\text{-3-PBA}$ (İS)	17.57	219	24	99,1 175,1	20 12	Negatif	0,1
DBP (İS)	11.40	209	26	78,95 153	20 15	Negatif	0,1



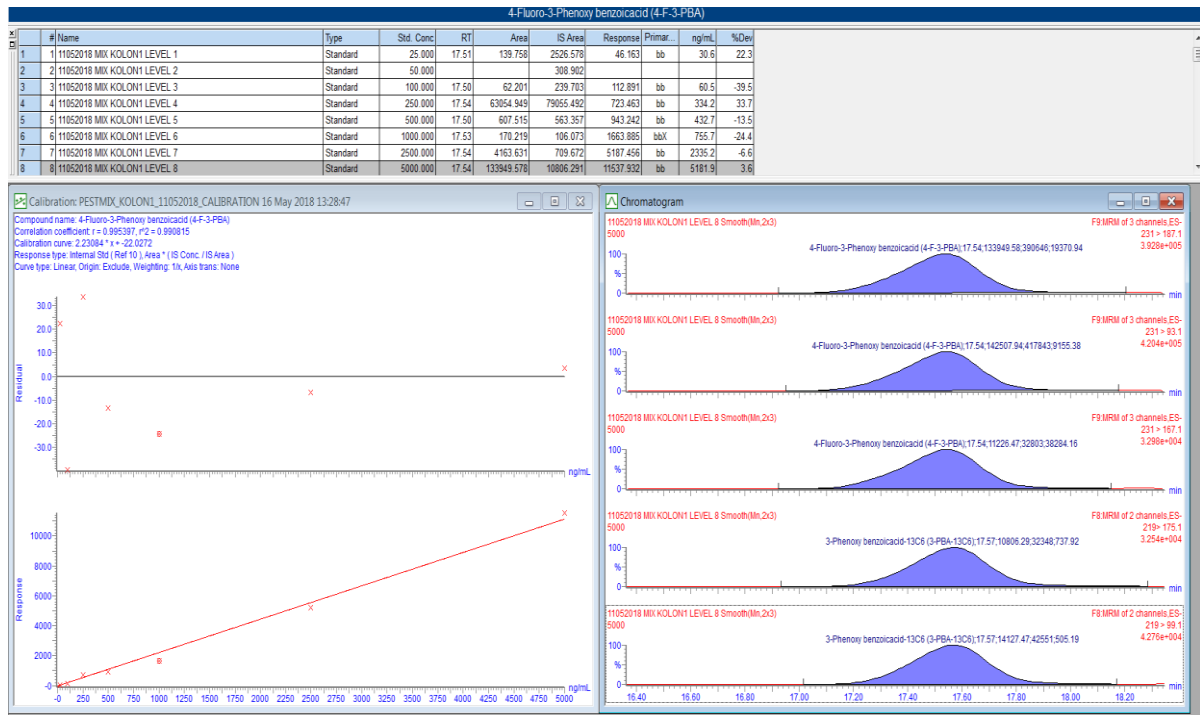
Şekil 4.4. LC-MS/MS cihazında tespit edilen 3-PBA için kromatogram örneği



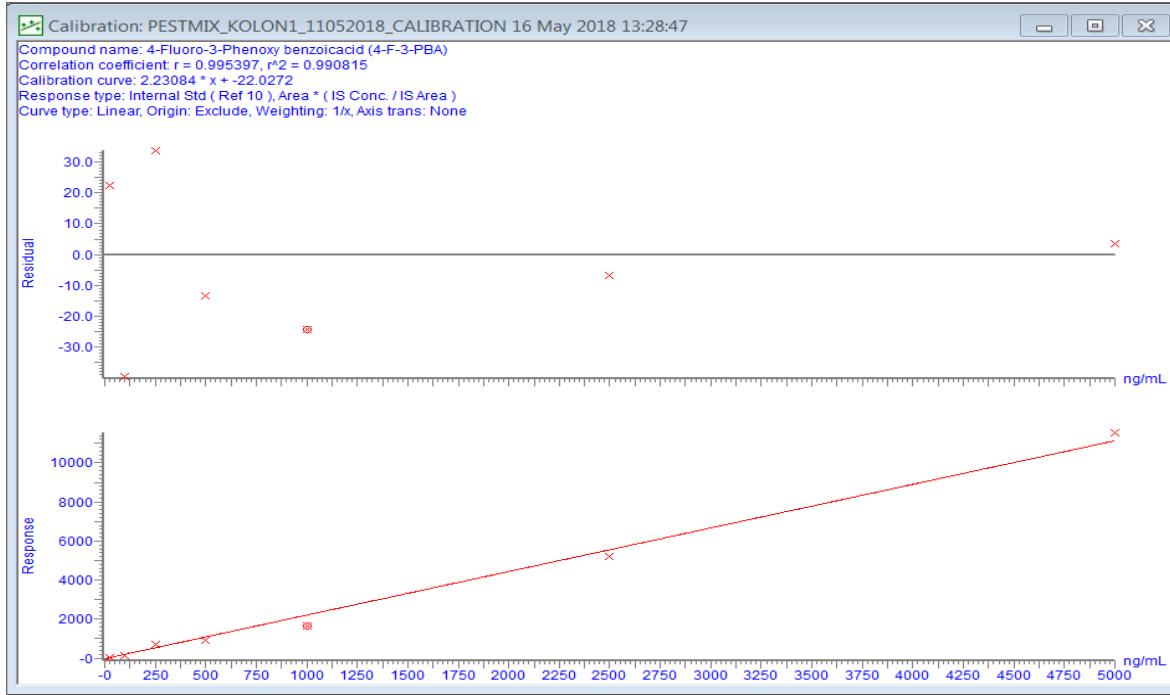
Şekil 4.2. LC-MS/MS cihazında 3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi



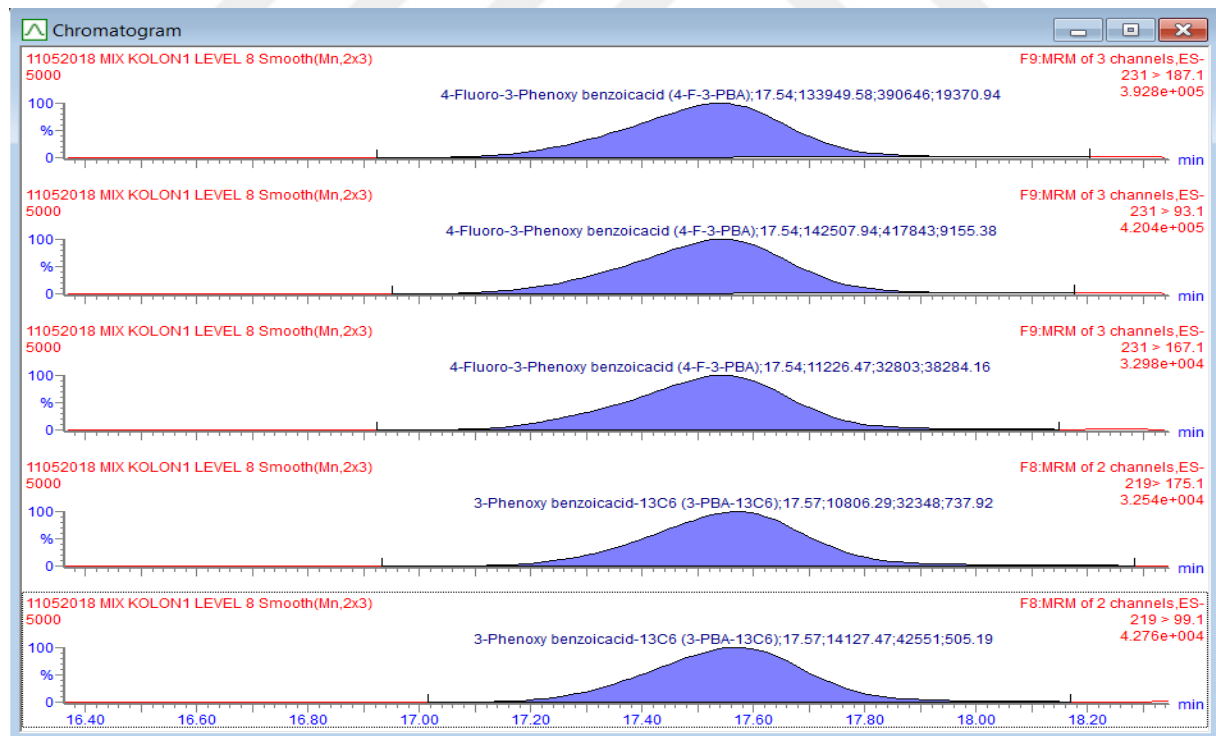
Şekil 4.3. LC-MS/MS cihazında 3-PBA'ya ait iyon geçişleri



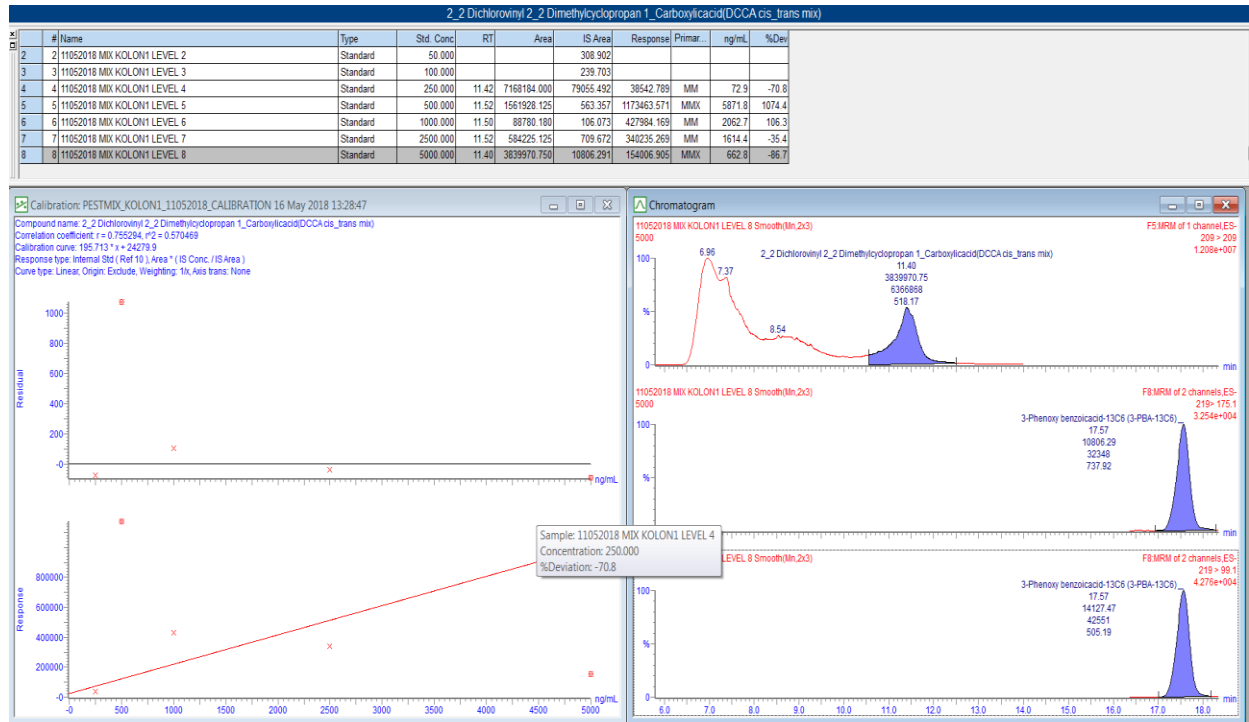
Şekil 4.4. LC-MS/MS cihazında tespit edilen 4F-3-PBA için kromatogram örneği



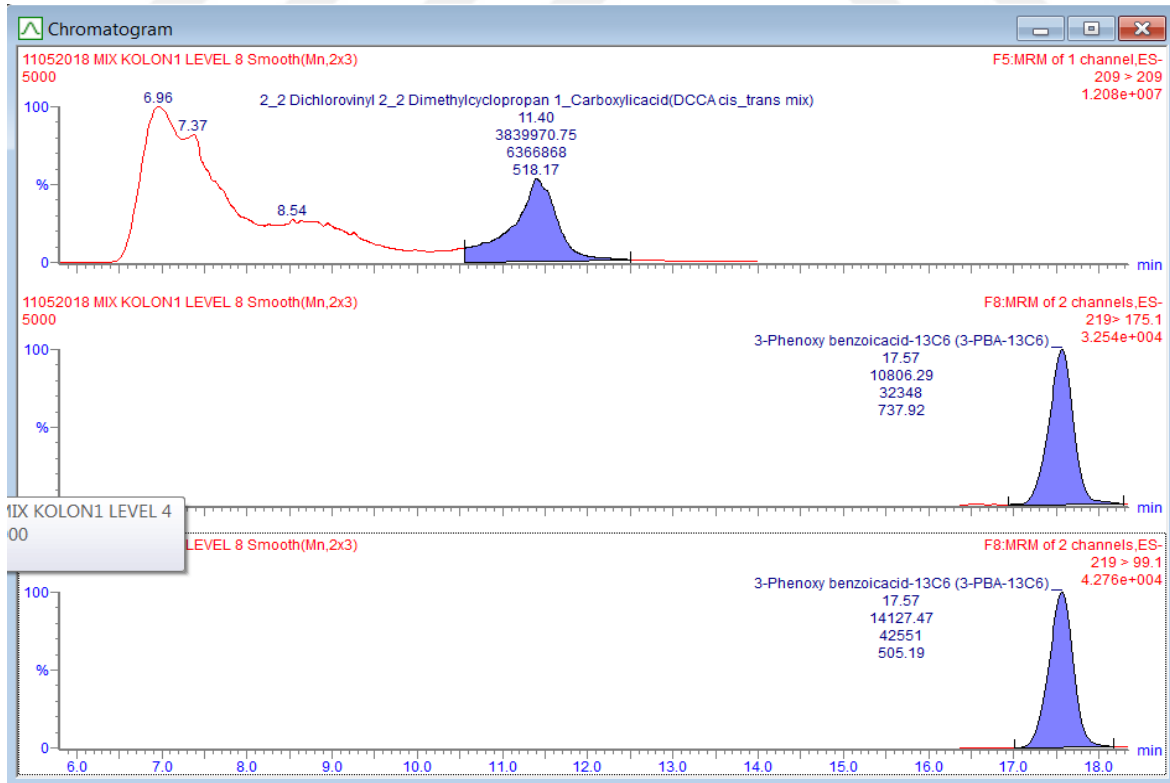
Şekil 4.5. LC-MS/MS cihazında 4F-3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi



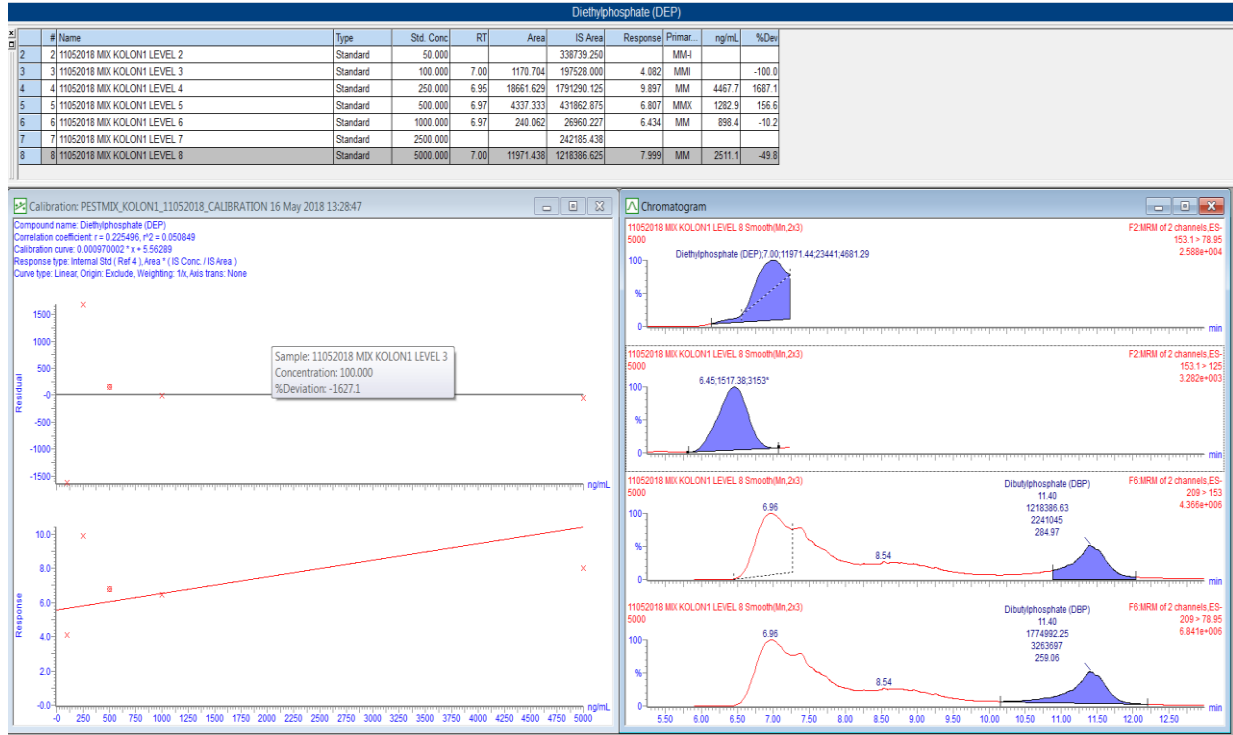
Şekil 4.6. LC-MS/MS cihazında 4F-3-PBA'ya ait iyon geçişleri



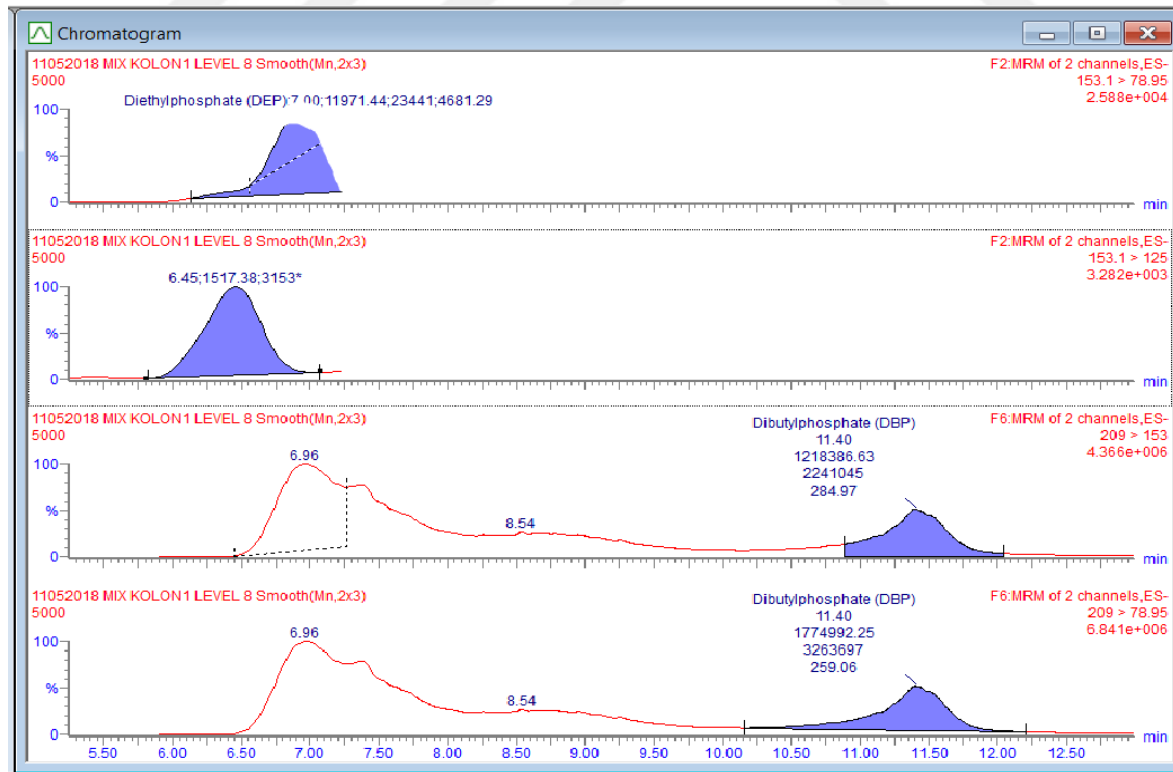
Şekil 4.7. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DCCA için kromatogram örneği



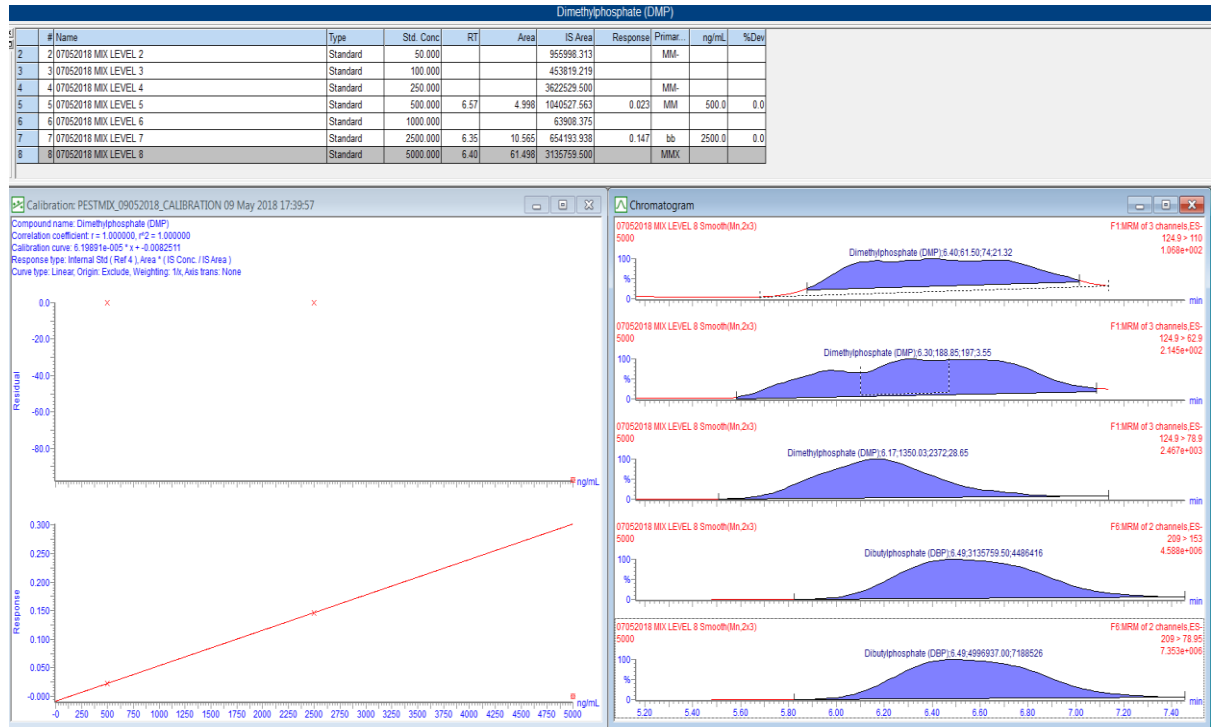
Şekil 4.8. LC-MS/MS cihazında DCCA'ya ait iyon geçişleri



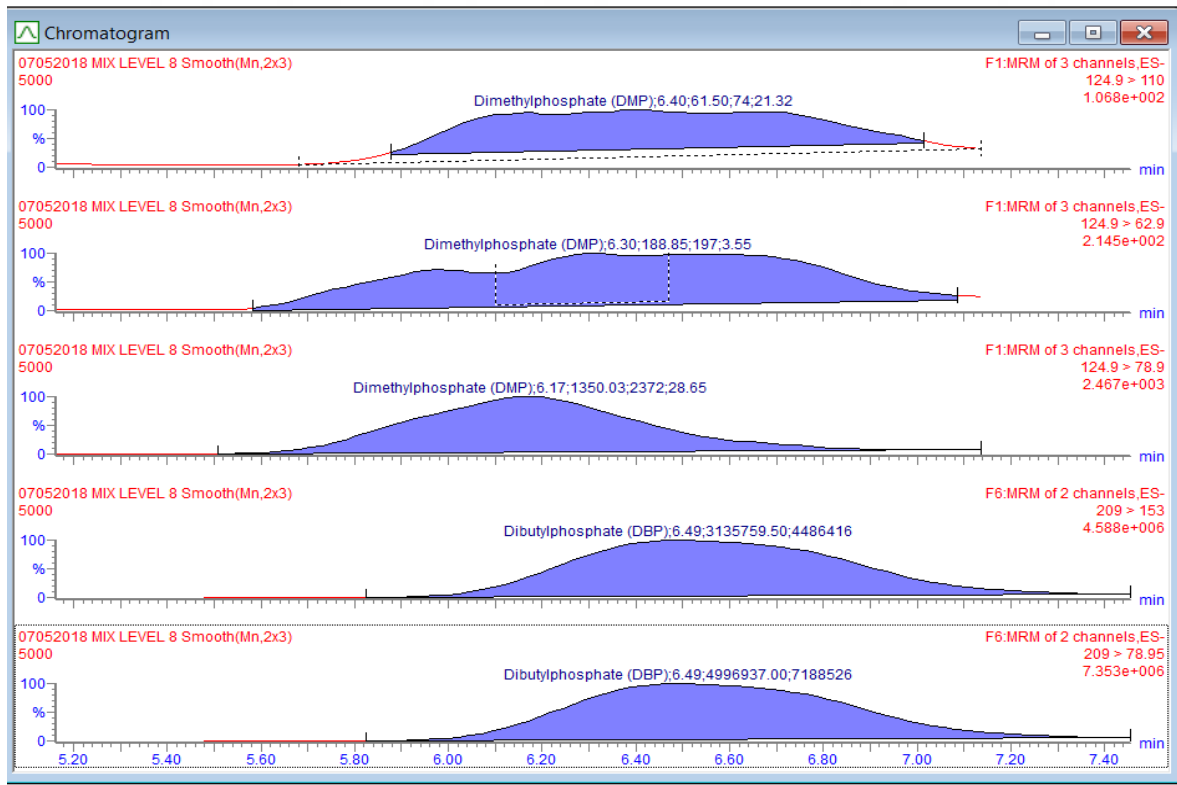
Şekil 4.9. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DEP için kromatogram örneği



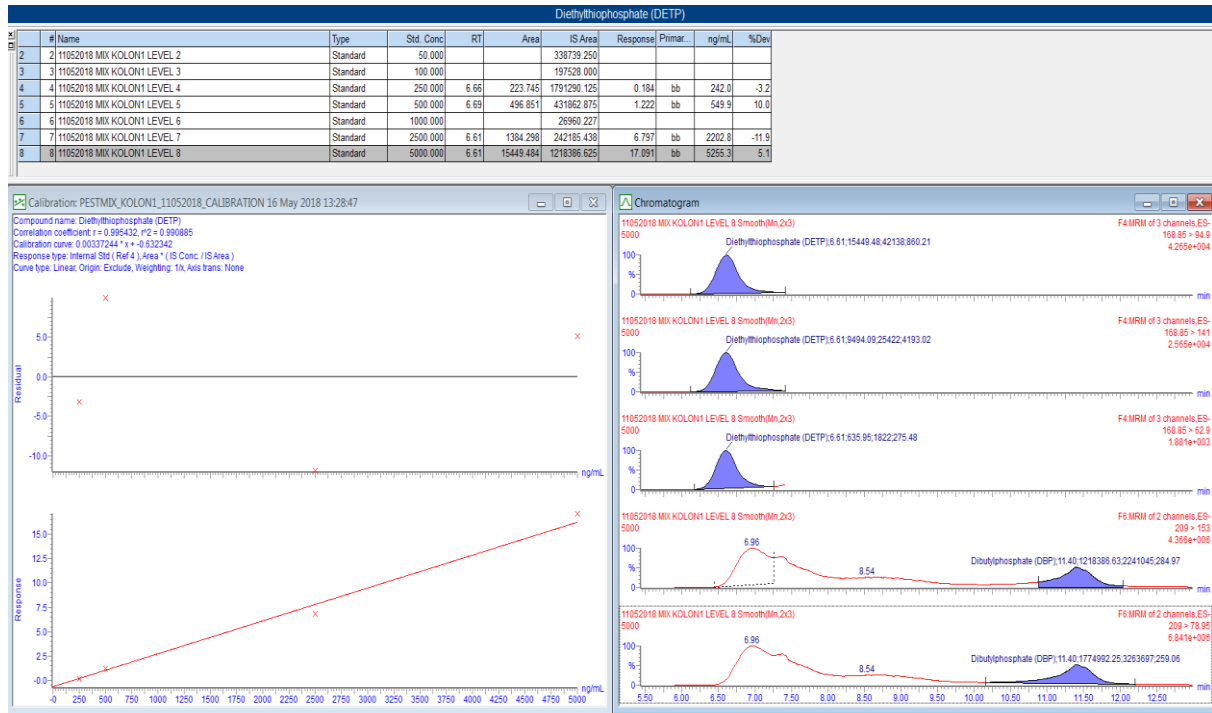
Şekil 4.10. LC-MS/MS cihazında DEP'ye ait iyon geçişleri



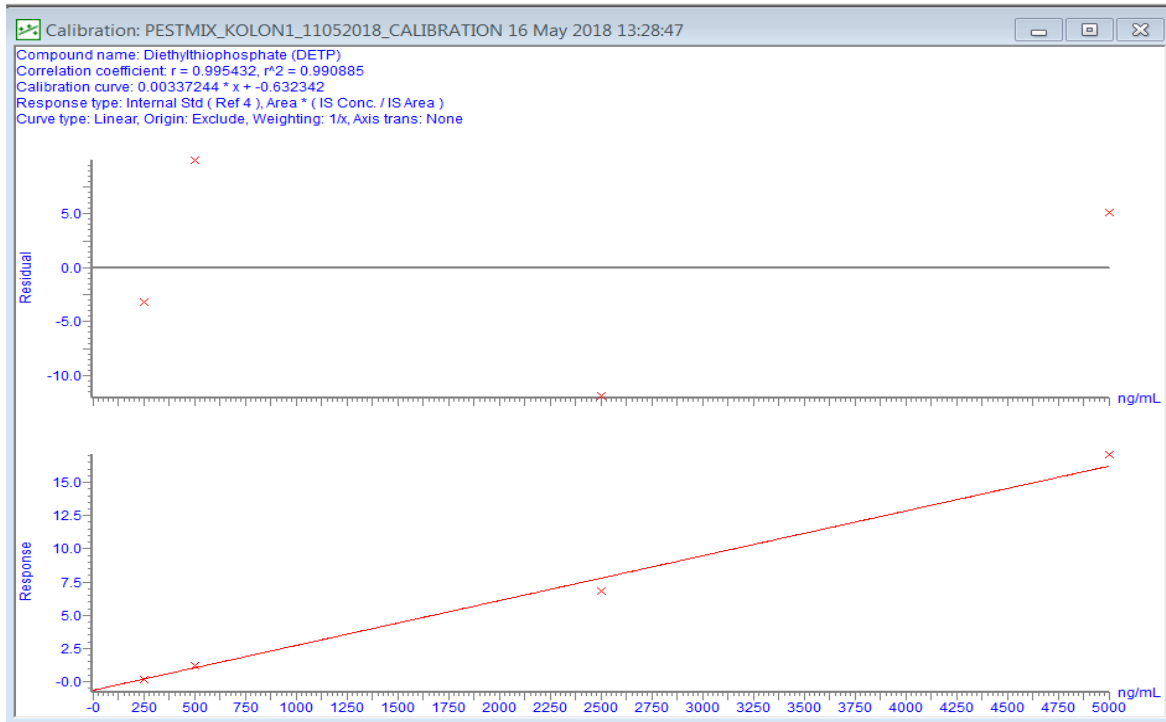
Şekil 4.11. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DMP için kromatogram örneği



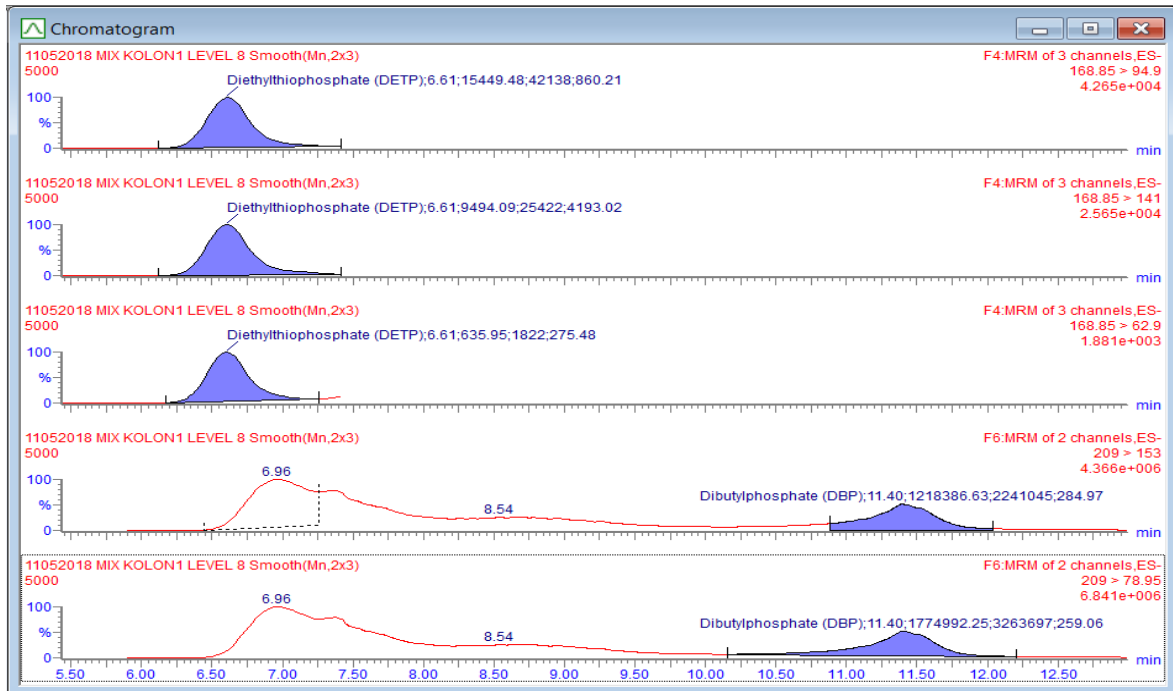
Şekil 4.12. LC-MS/MS cihazında DMP'ye ait iyon geçişleri



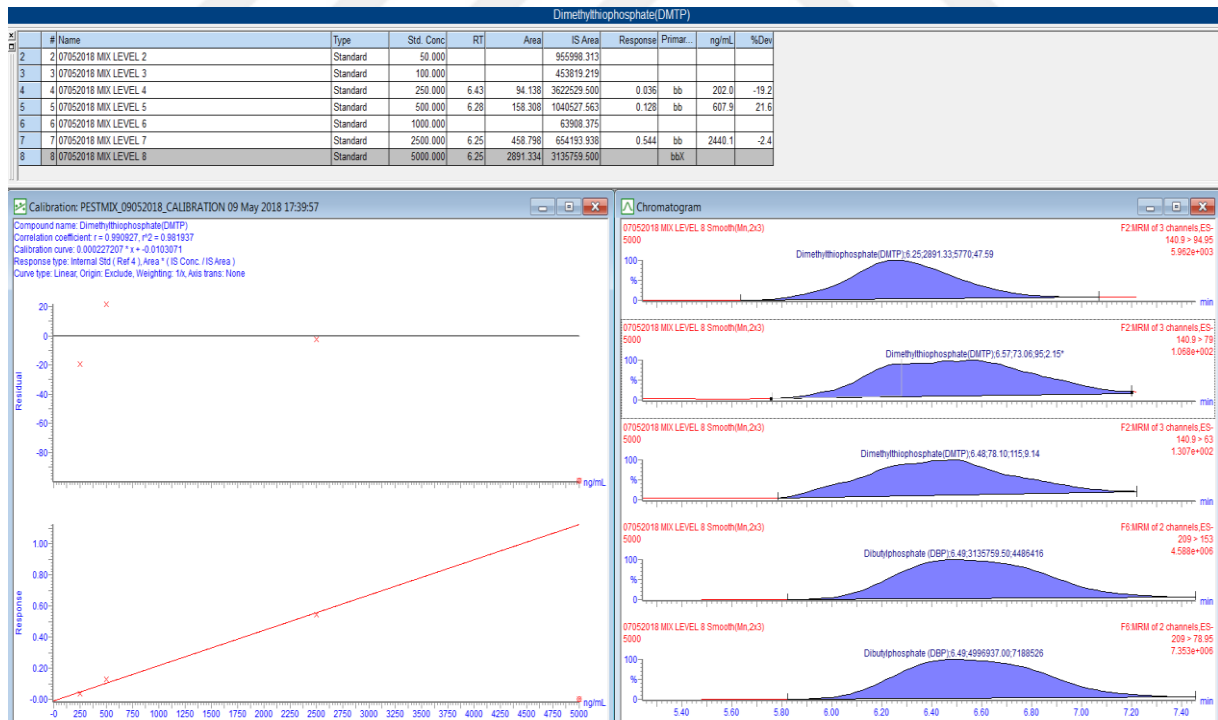
Şekil 4.53. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DETP için kromatogram örneği



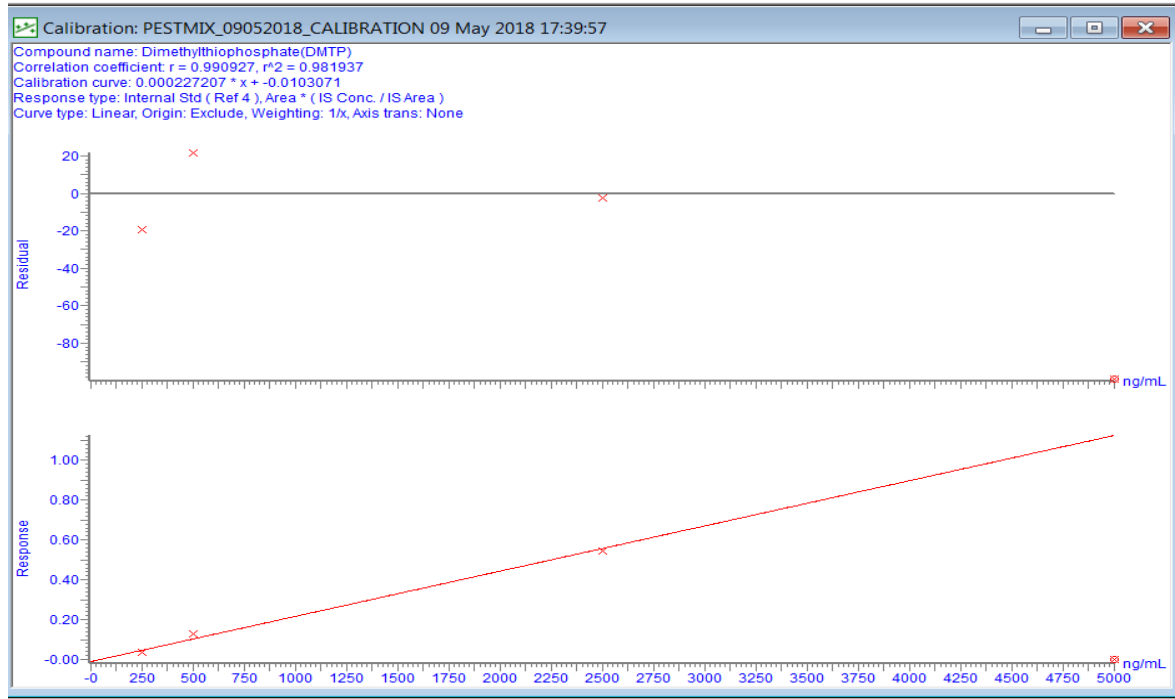
Şekil 4.14. LC-MS/MS cihazında DETP'ye ait kalibrasyon eğrisi



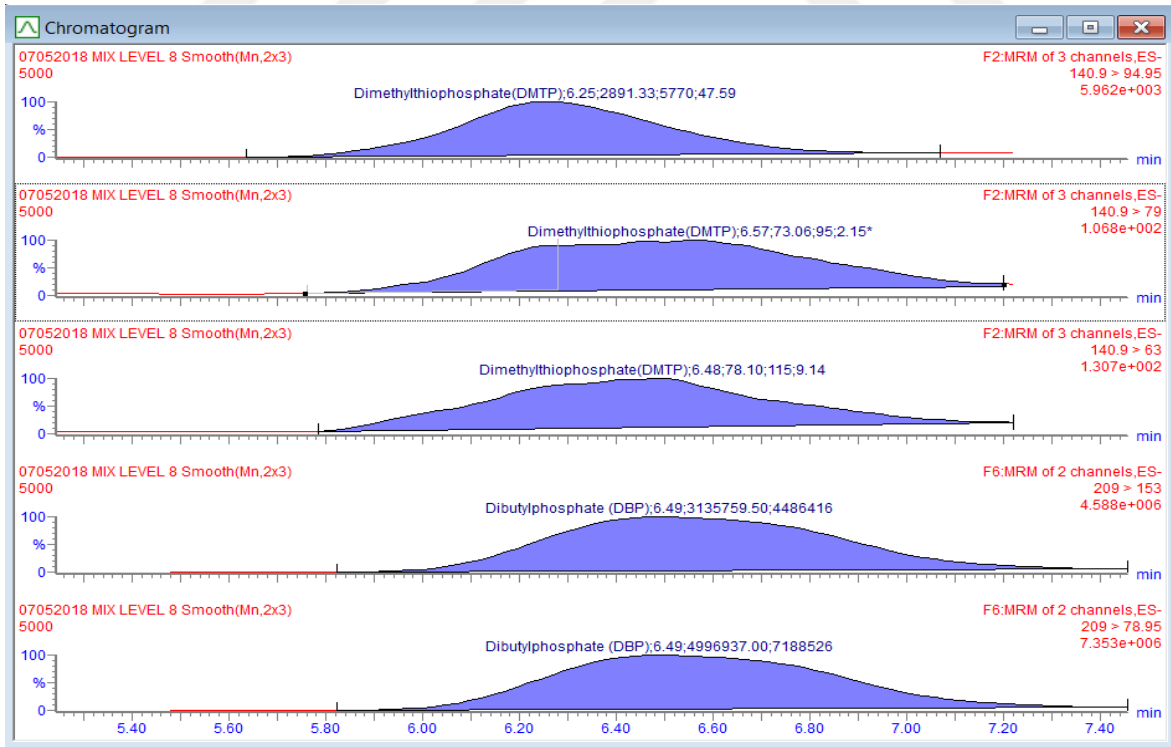
Şekil 4.15. LC-MS/MS cihazında DETP'ye ait iyon geçişleri



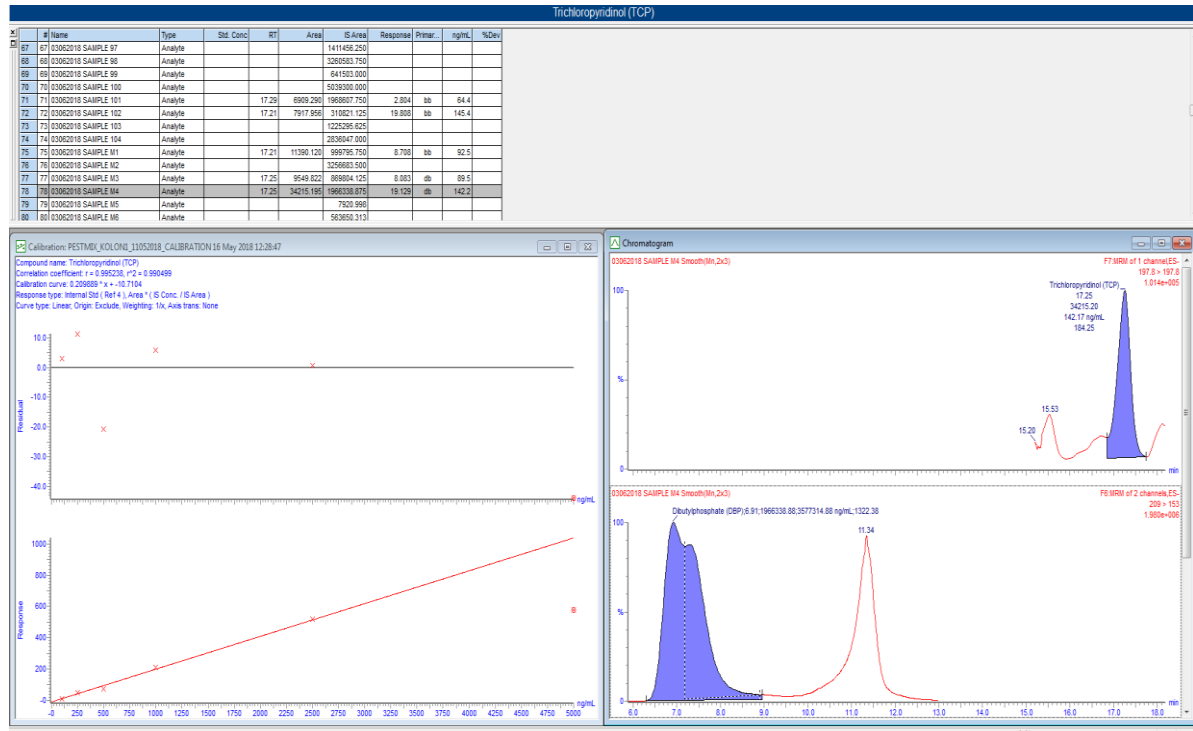
Şekil 4.66. LC-MS/MS cihazında tespit edilen DMTP için kromatogram örneği



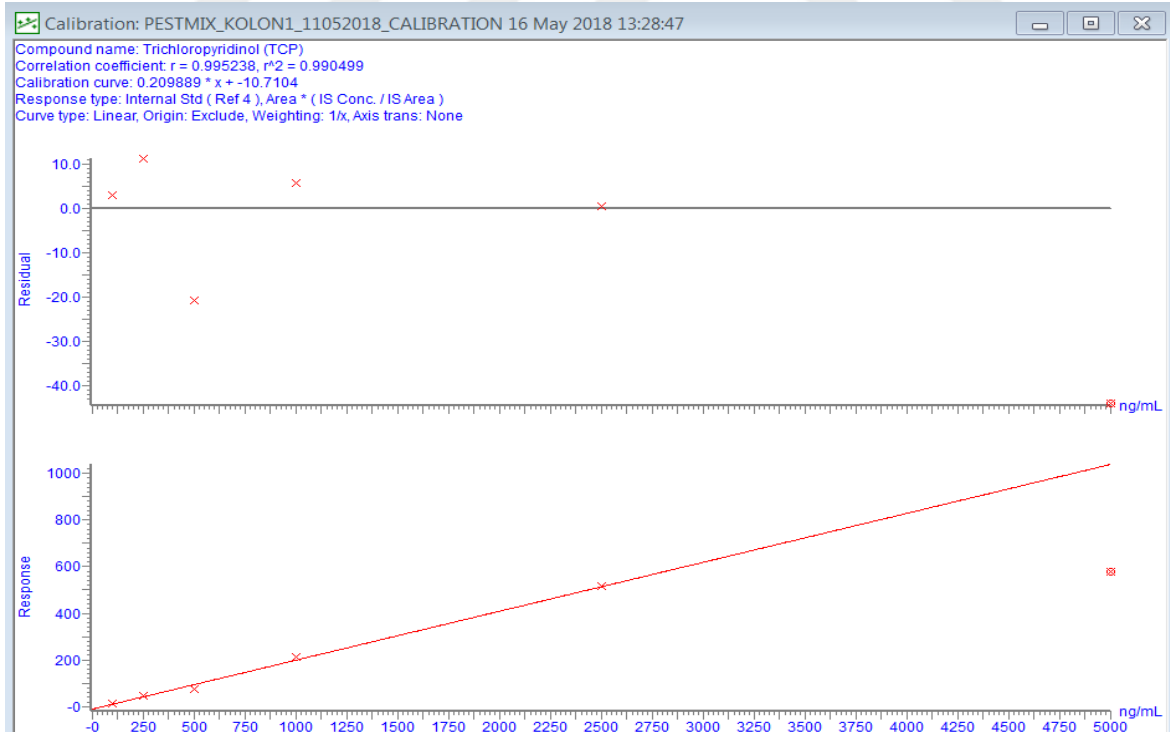
Şekil 4.17. LC-MS/MS cihazında DMTP'ye ait kalibrasyon eğrisi



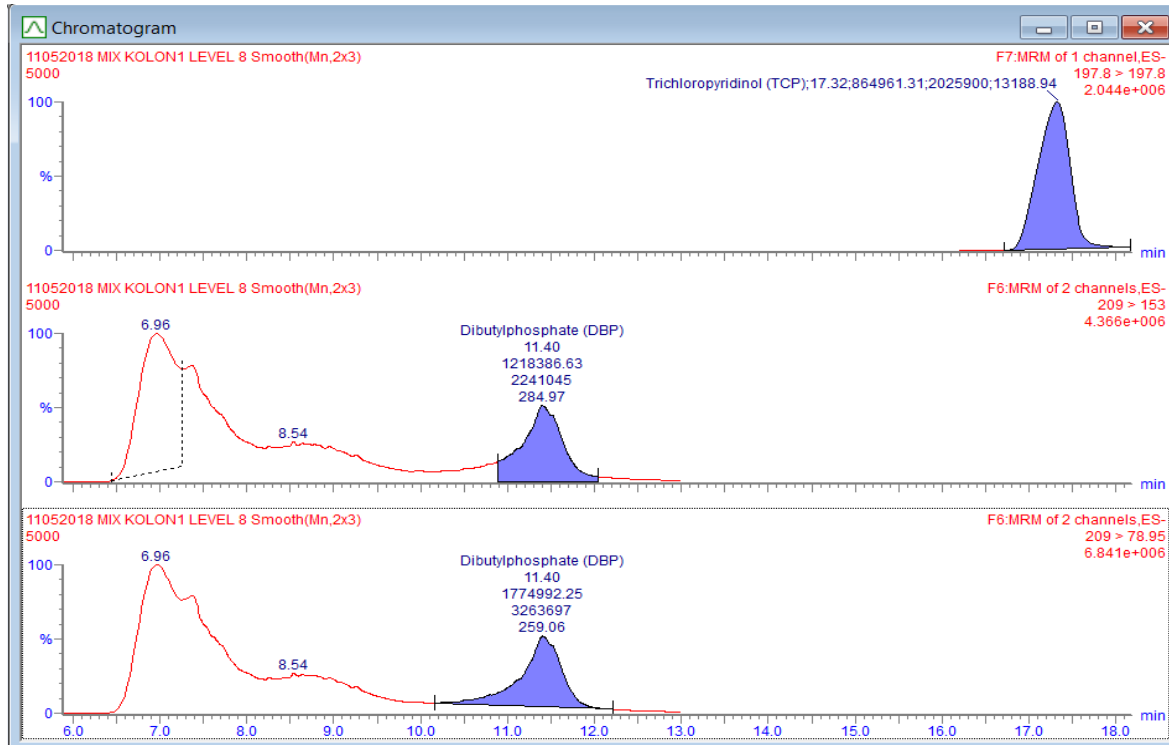
Şekil 4.18. LC-MS/MS cihazında DMTP'ya ait iyon geçişleri



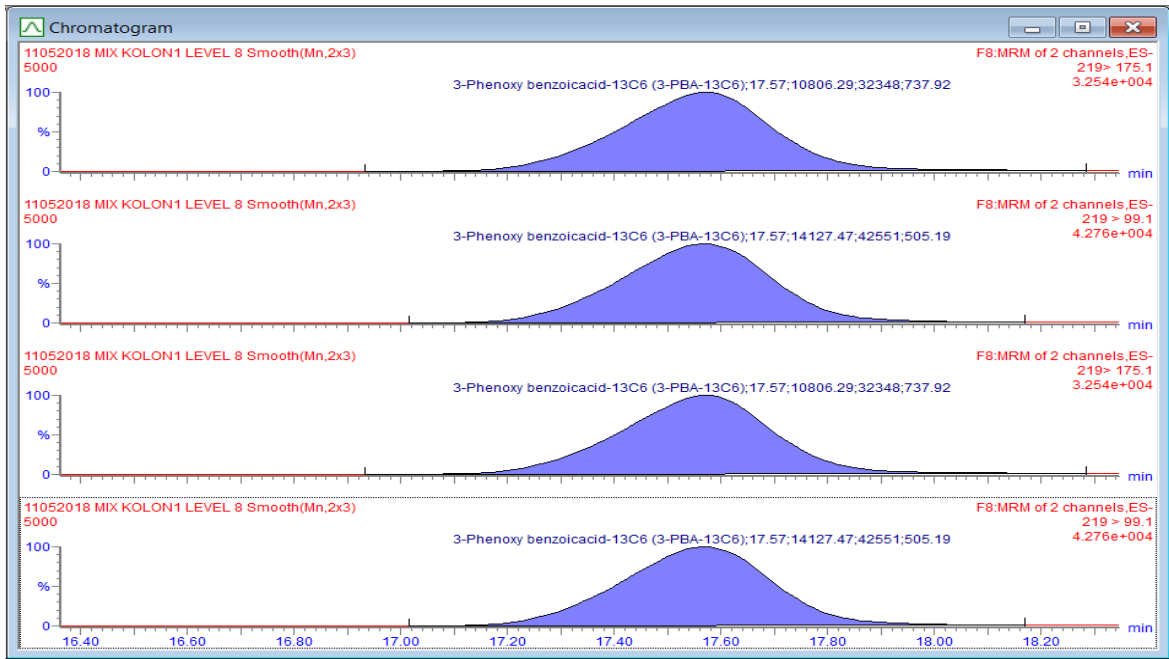
Şekil 4.19. LC-MS/MS cihazında tespit edilen TCP için kromatogram örneği



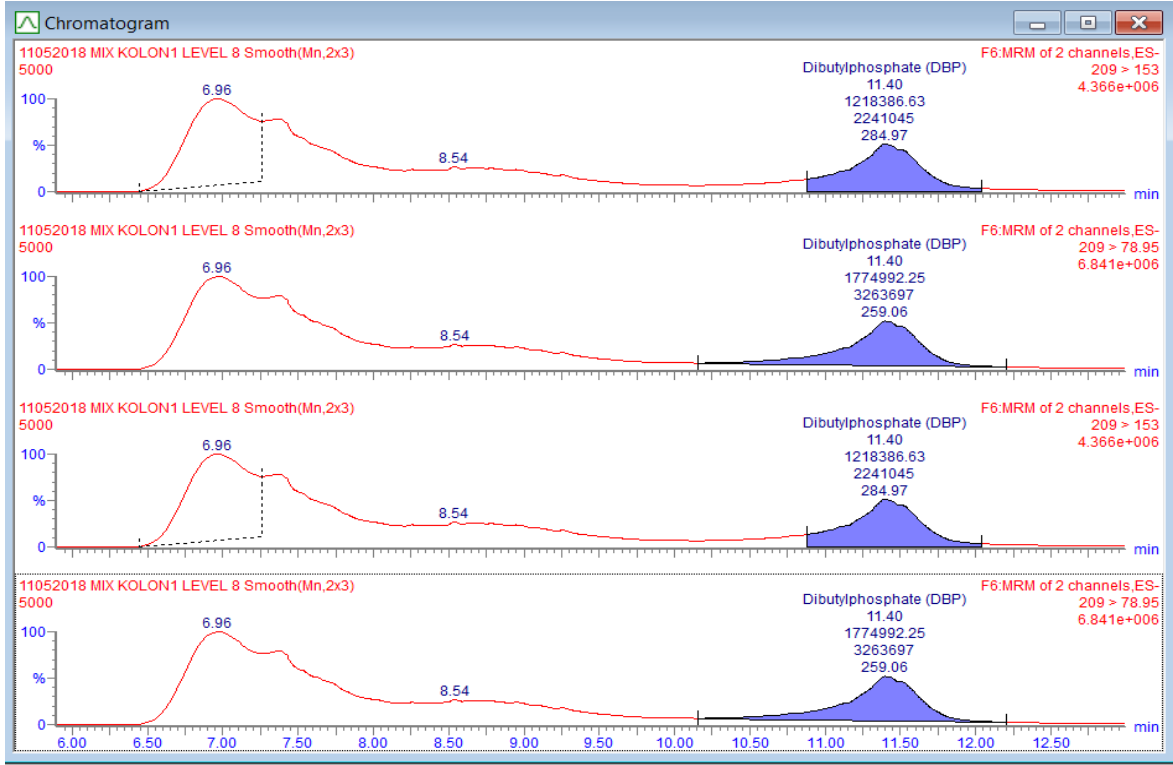
Şekil 4.20. LC-MS/MS cihazında TCP'ye ait kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.21. LC-MS/MS cihazında TCP'ye ait iyon geçişleri



Şekil 4.22. LC-MS/MS cihazında $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA'ya ait iyon geçişleri



Şekil 4.23. LC-MS/MS cihazında DBP'ye ait iyon geçişleri

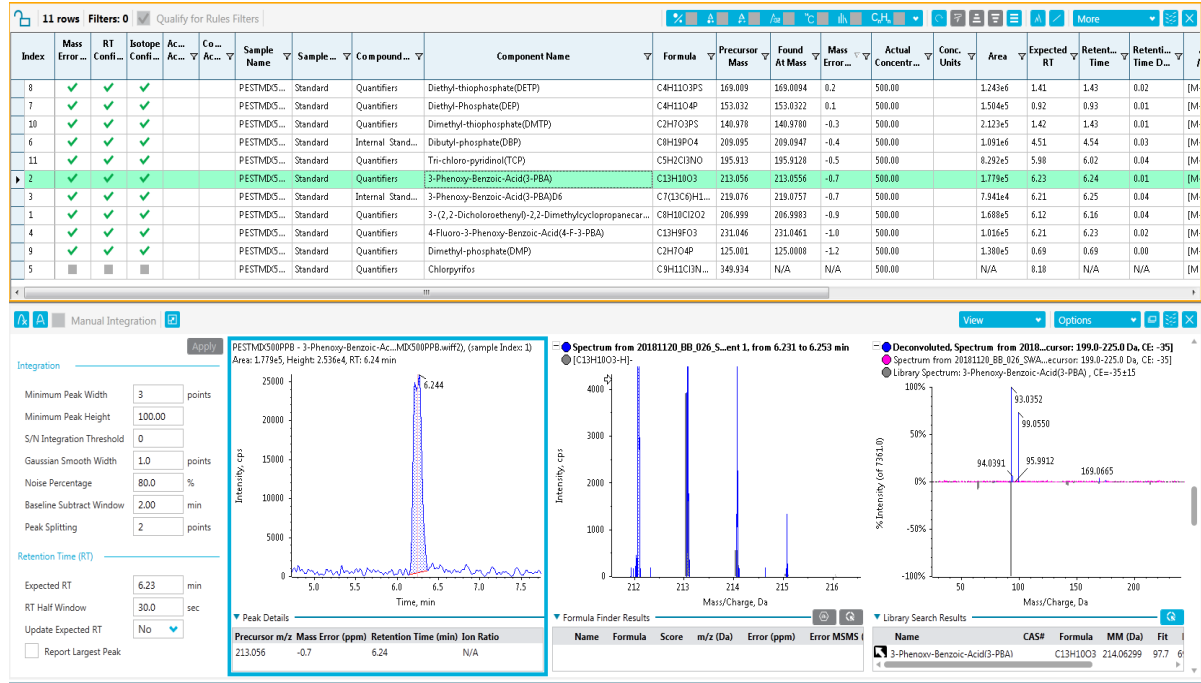
4.1.2. LC-QTOF Cihazında Yöntem Kalibrasyonu

LC-QTOF cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma ve doğrulama parametreleri Çizelge 4.2' de sunulmuştur. Analizi yapılan maddelere ait kromatogram örnekleri şekiller halinde sunulmaktadır. Bu örneklerden; 3-PBA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.24, 4F-3-PBA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.27, DCCA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.30, DEP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.33, DMP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.36, DETP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.39, DMTP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.42, TCP'ye ait kromatogram örneği ise Şekil 4.45'de sunulmuştur. Analizi yapılan maddelere yönelik LC-QTOF cihazında oluşturulan kalibrasyon eğrileri; 3-PBA için Şekil 4.25, 4F-3-PBA için Şekil 4.28, DCCA için Şekil 4.31, DEP için Şekil 4.34, DMP için Şekil 4.37, DETP için Şekil 4.40, DMTP için Şekil 4.43 ve TCP için Şekil 4.46'da sunulmuştur. Ayrıca analizi yapılan maddelere ait LC-QTOF cihazından elde edilen kütle spektrumları şekiller halinde sunulmaktadır. Bu şekillerden; 3-PBA'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.26, 4F-3-PBA'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.29, DCCA'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.32, DEP'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.35, DMP'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.38, DETP'ya ait kütle spektrumu Şekil 4.41, DMTP'ya ait kütle spektrumu Şekil

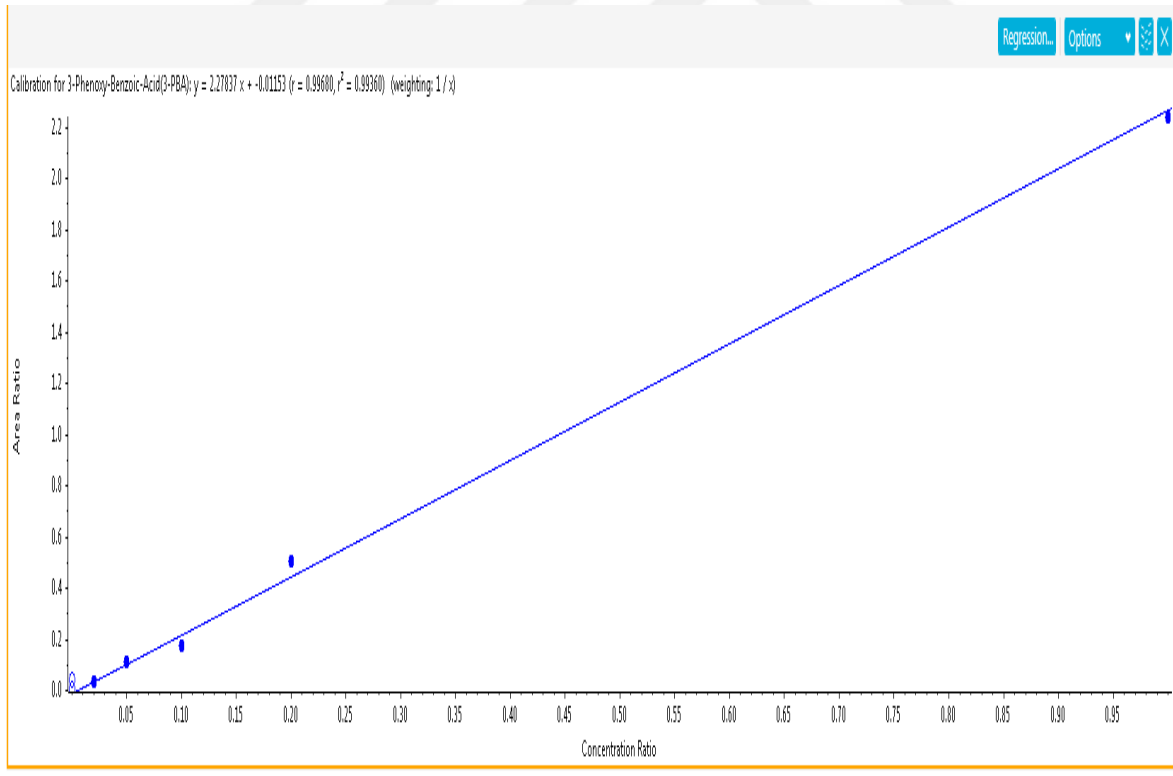
4.44, TCP 'ya ait kütle spektrumu ise Şekil 4.47'te sunulmuştur. İç standart olarak kullanılan $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA'ya ait kromatogram örneği Şekil 4.48, kütle spektrumu Şekil 4.49'de, DBP'ye ait kromatogram örneği Şekil 4.50, kütle spektrumu ise Şekil 4.51'de sunulmuştur.

Çizelge 4.4. LC-QTOF cihazında analizi yapılan maddelerin çalışma ve doğrulama parametreleri

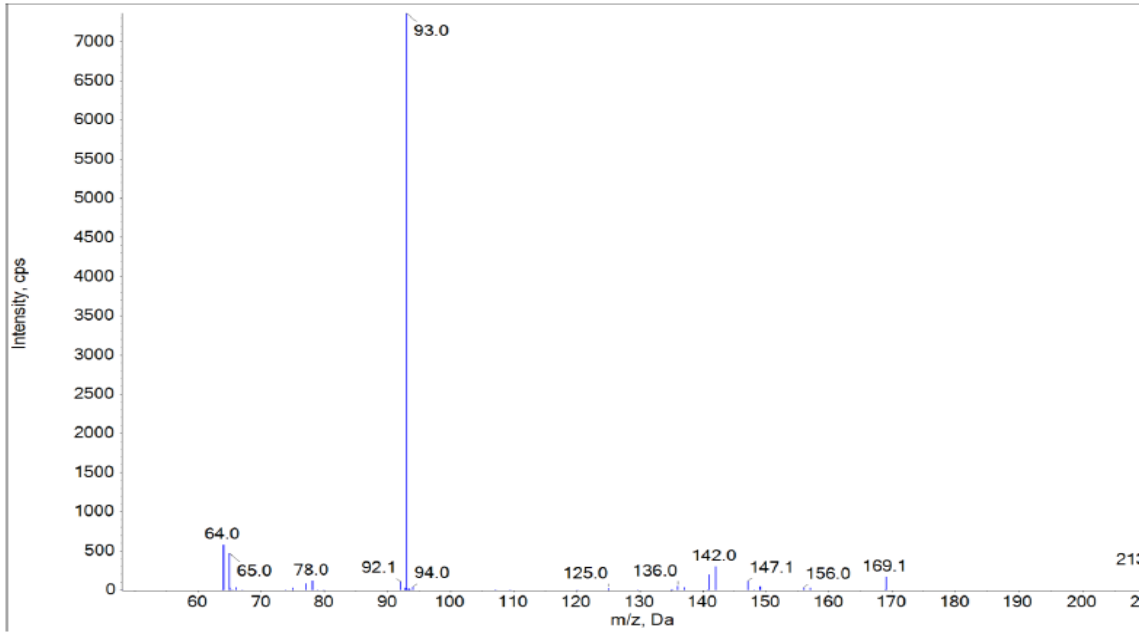
<i>Madde</i>	<i>Alıkonma zamanı (dk)</i>	<i>Kütle doğrulaması</i>	<i>hata</i>	<i>Alıkonma zamanı doğrulaması</i>	<i>İzotop doğrulaması</i>	<i>Kütüphane doğrulaması</i>	<i>İyon Modu</i>
3-PBA	6.23	√		√	√	x	Negatif
4F-3-PBA	6.21	√		√	√	√	Negatif
DCCA (cis&trans)	6.12	√		√	√	√	Negatif
DEP	0.92	√		√	√	√	Negatif
DMP	0.69	√		√	√	√	Negatif
DETP	1.41	√		√	√	√	Negatif
DMPT	1.42	√		√	√	√	Negatif
TCP	5.98	√		√	√	√	Negatif
$^{13}\text{C}_6$-3-PBA (İS)	6.21	√		√	√	√	Negatif
DBP (İS)	4.51	√		√	√	√	Negatif



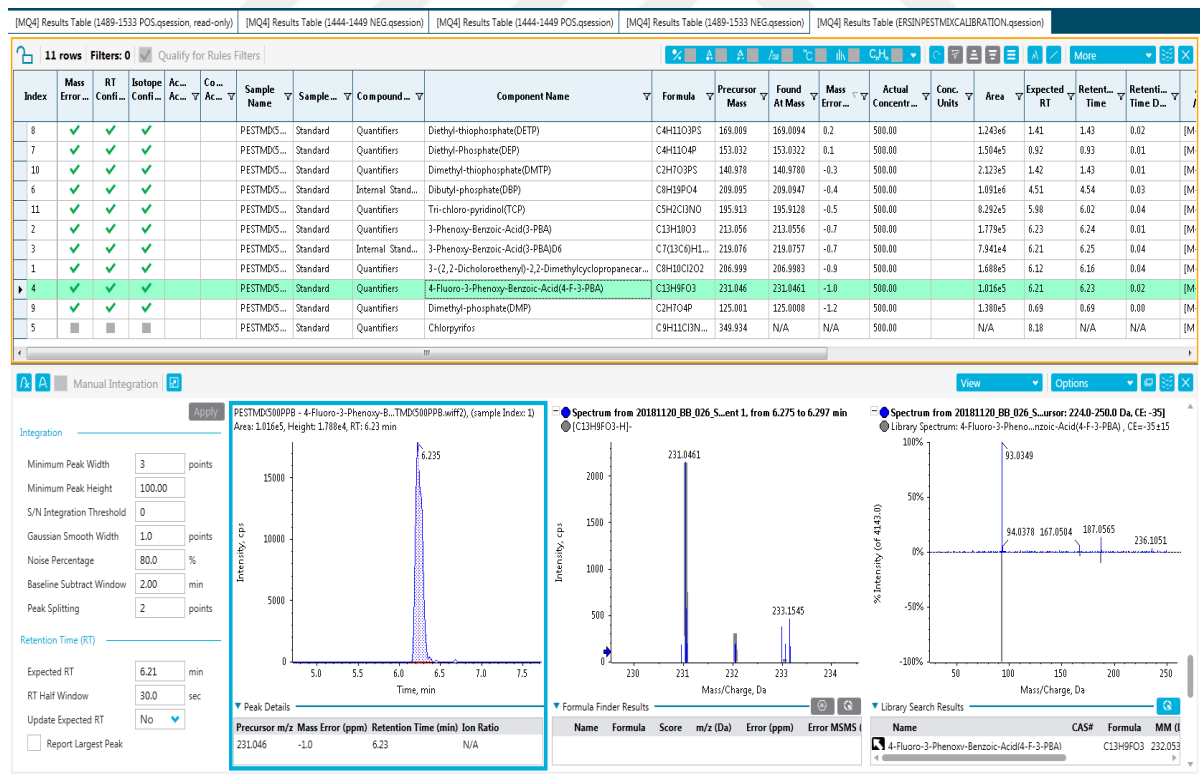
Şekil 4.24. LC-QTOF cihazında 3-PBA için bir kromatogram örneği



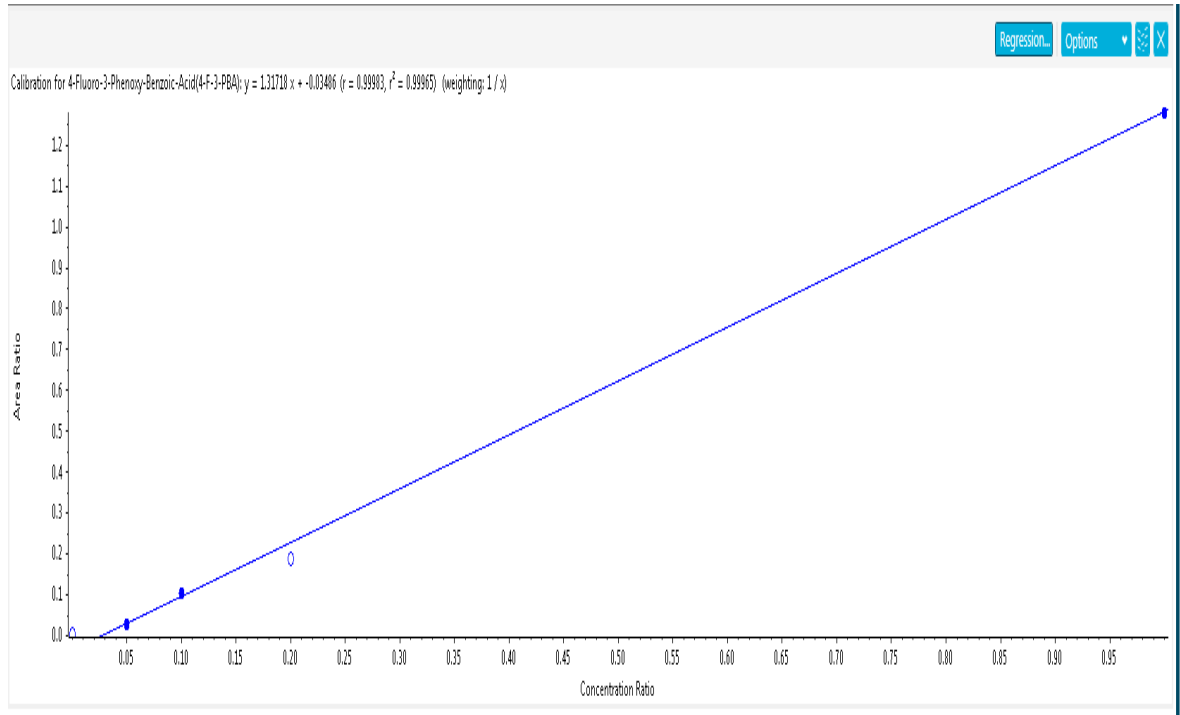
Şekil 4.25. LC-QTOF cihazında 3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi



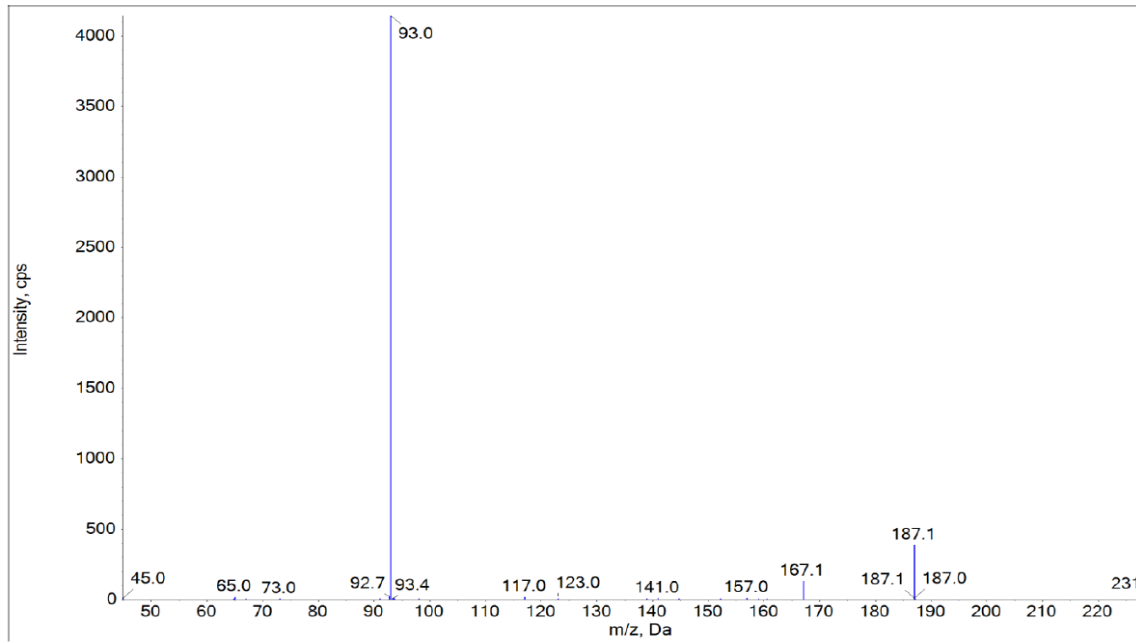
Şekil 4.26.LC-QTOF cihazında 3-PBA'nın kütle spektrumu



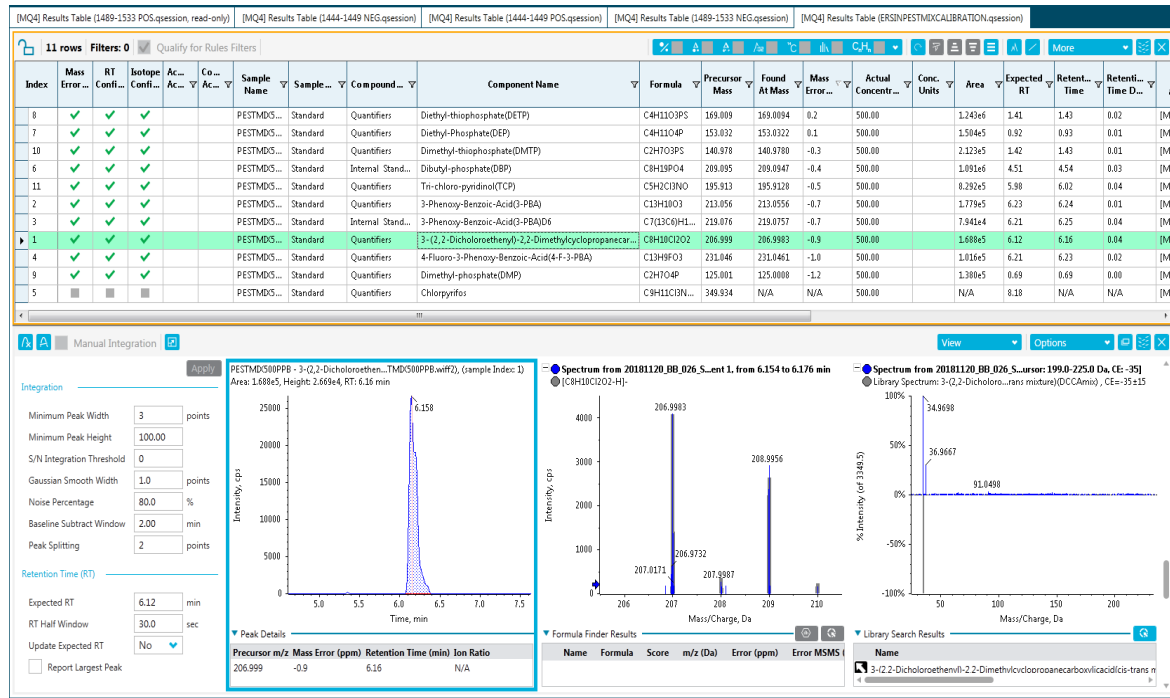
Şekil 4.27. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA için kromatogram örneği



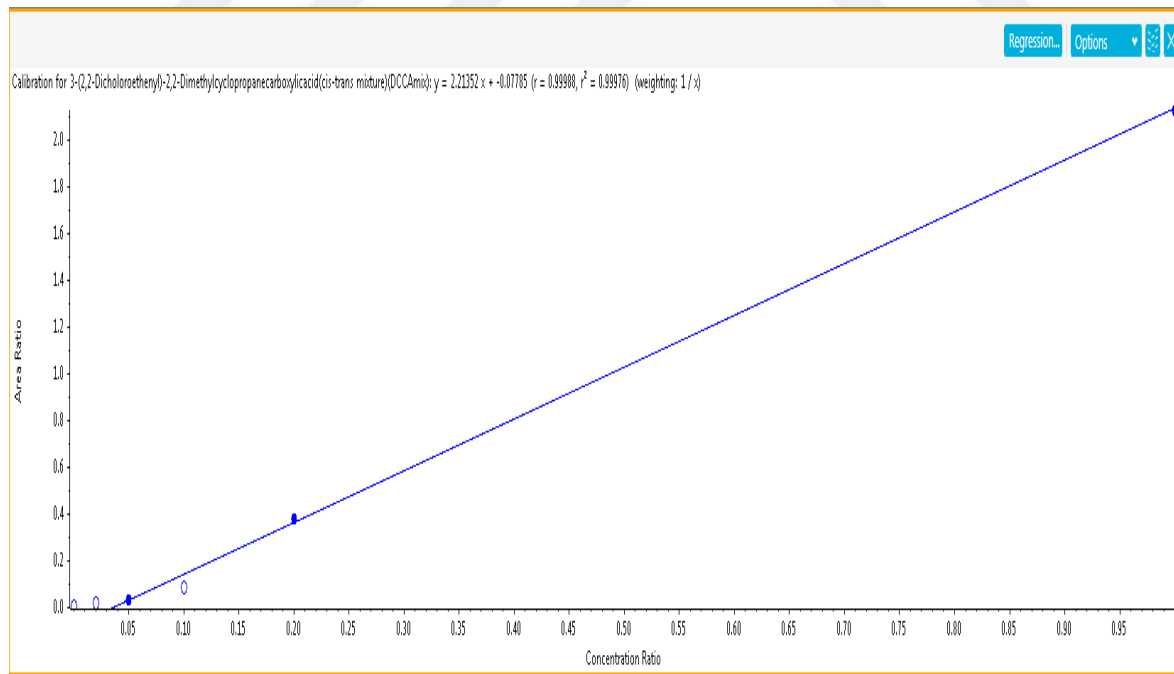
Şekil 4.28. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA'ya ait kalibrasyon eğrisi



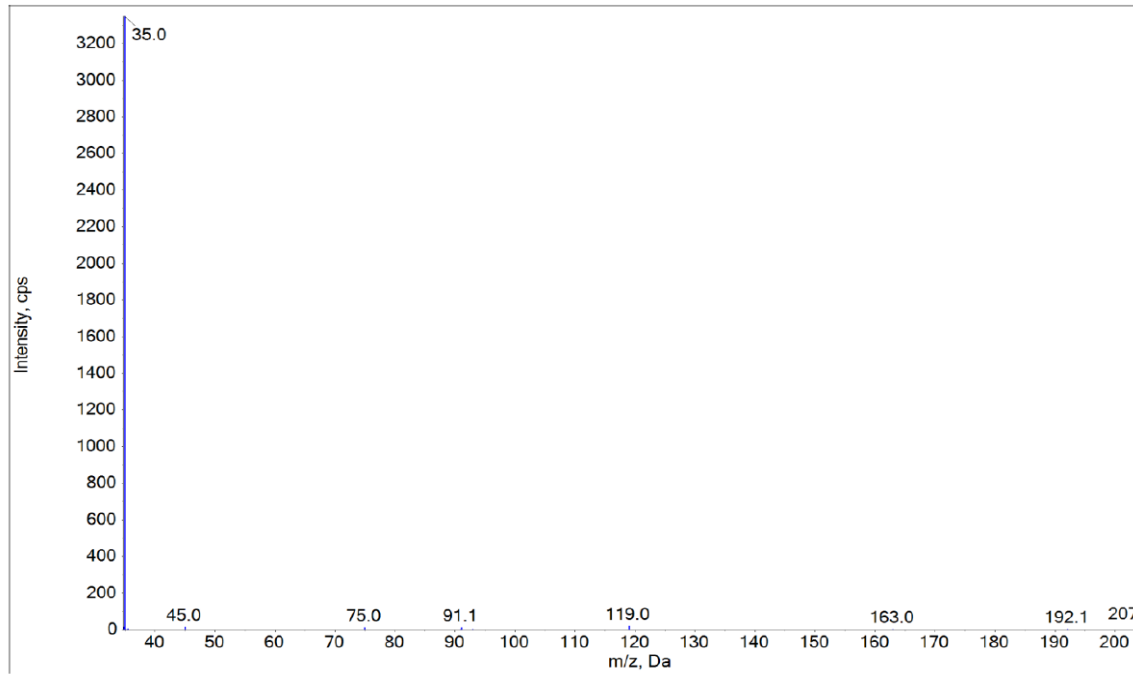
Şekil4.29. LC-QTOF cihazında 4F-3-PBA'nın kütle spektrumu



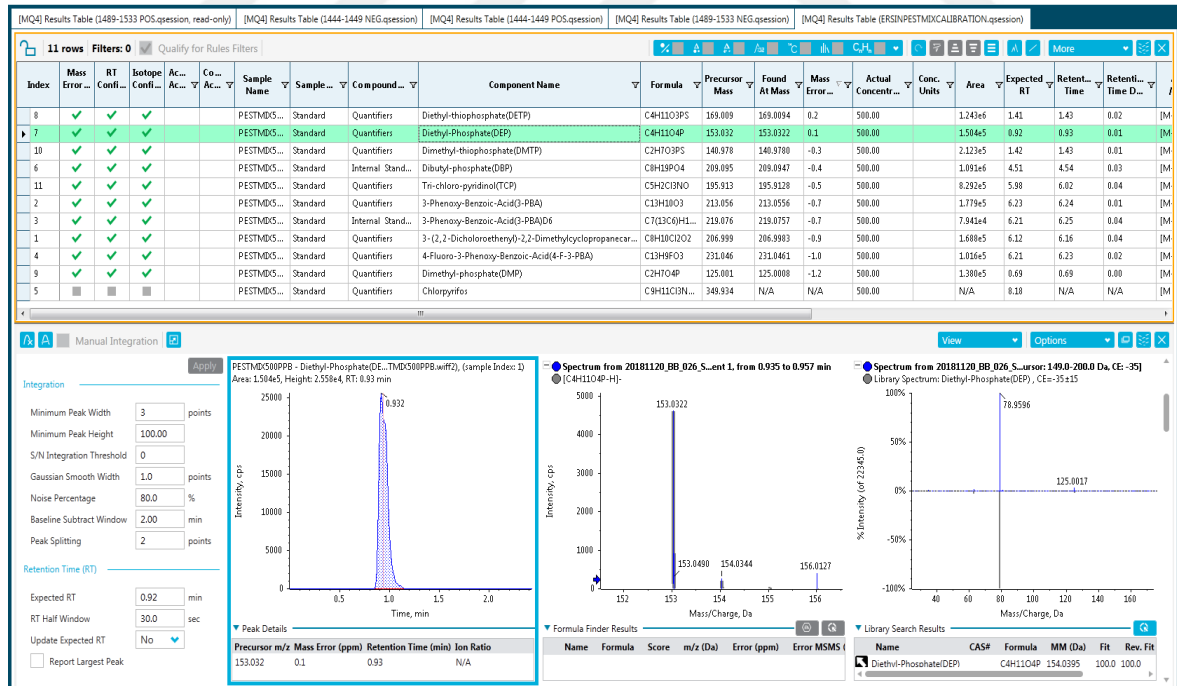
Şekil 4.30. LC-QTOF cihazında DCCA için bir kromatogram örneği



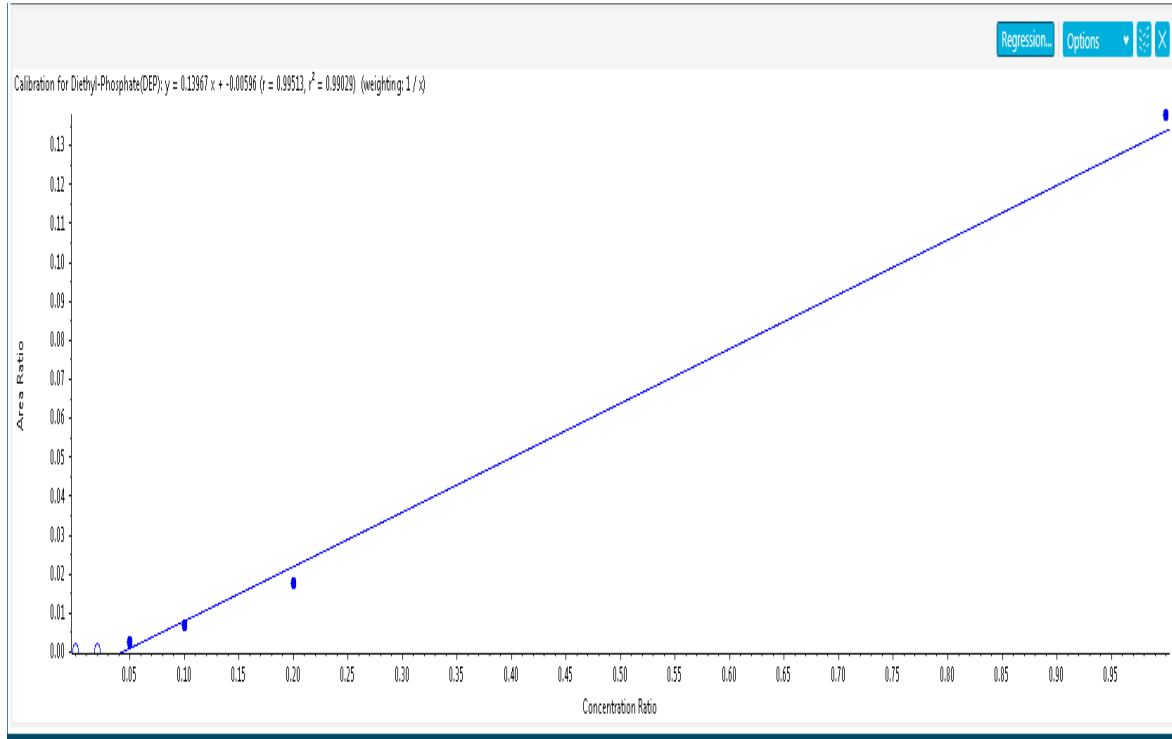
Şekil 4.31. LC-QTOF cihazında DCCA'ya ait kalibrasyon eğrisi



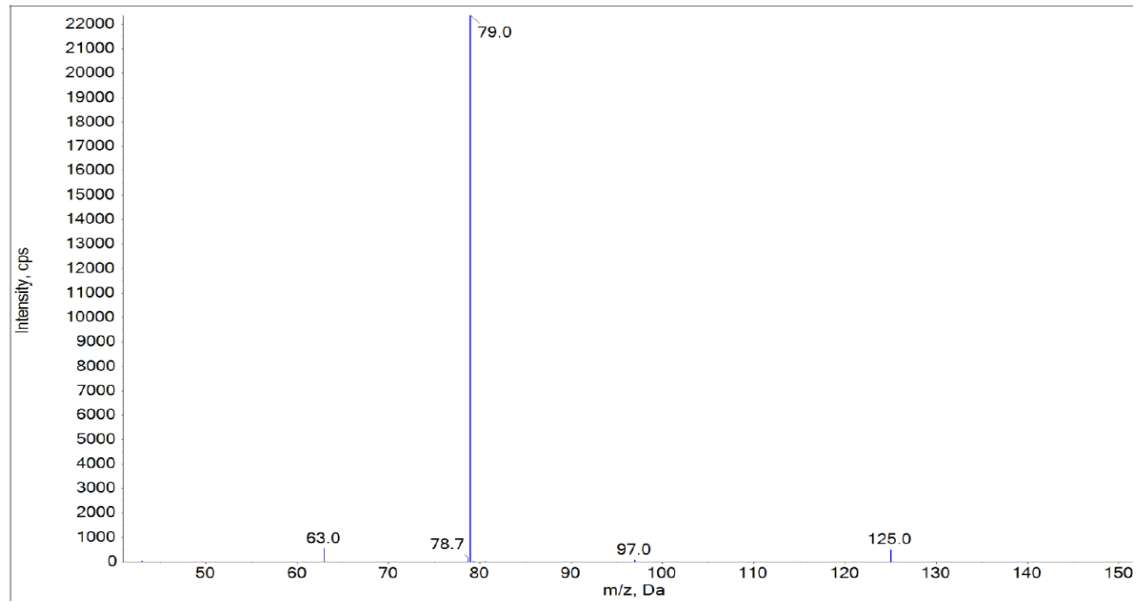
Şekil 4.32. LC-QTOF cihazında DCCA'nın kütle spektrumu



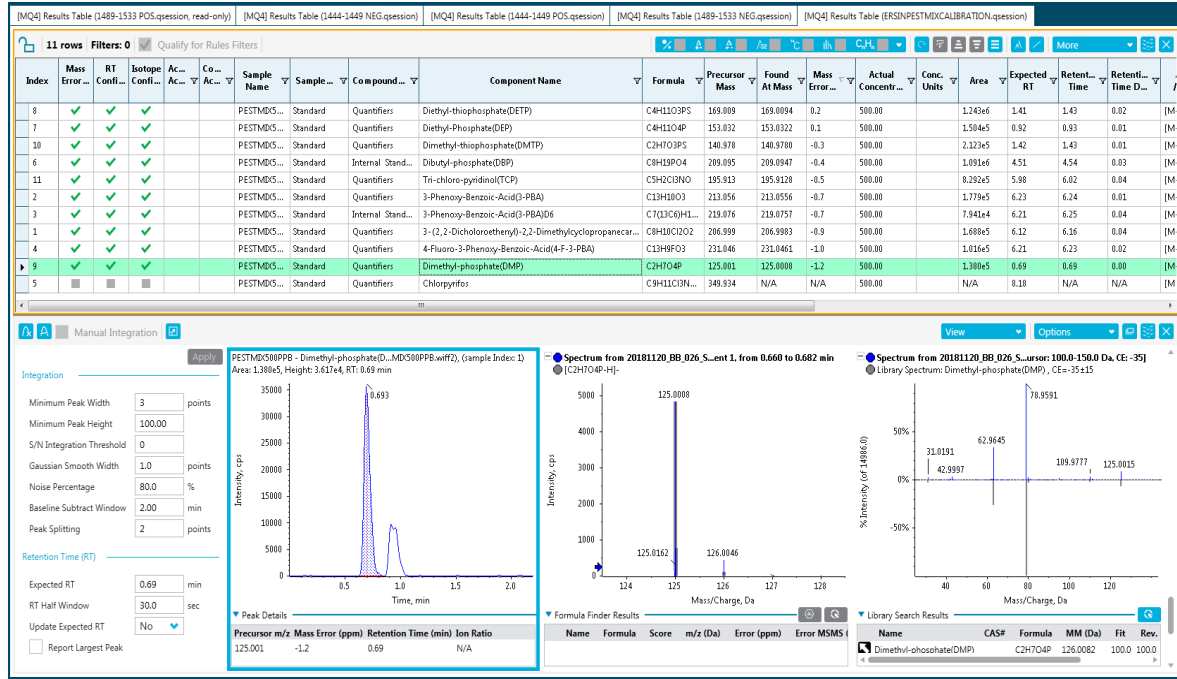
Şekil 4.33. LC-QTOF cihazında DEP için bir kromatogram örneği



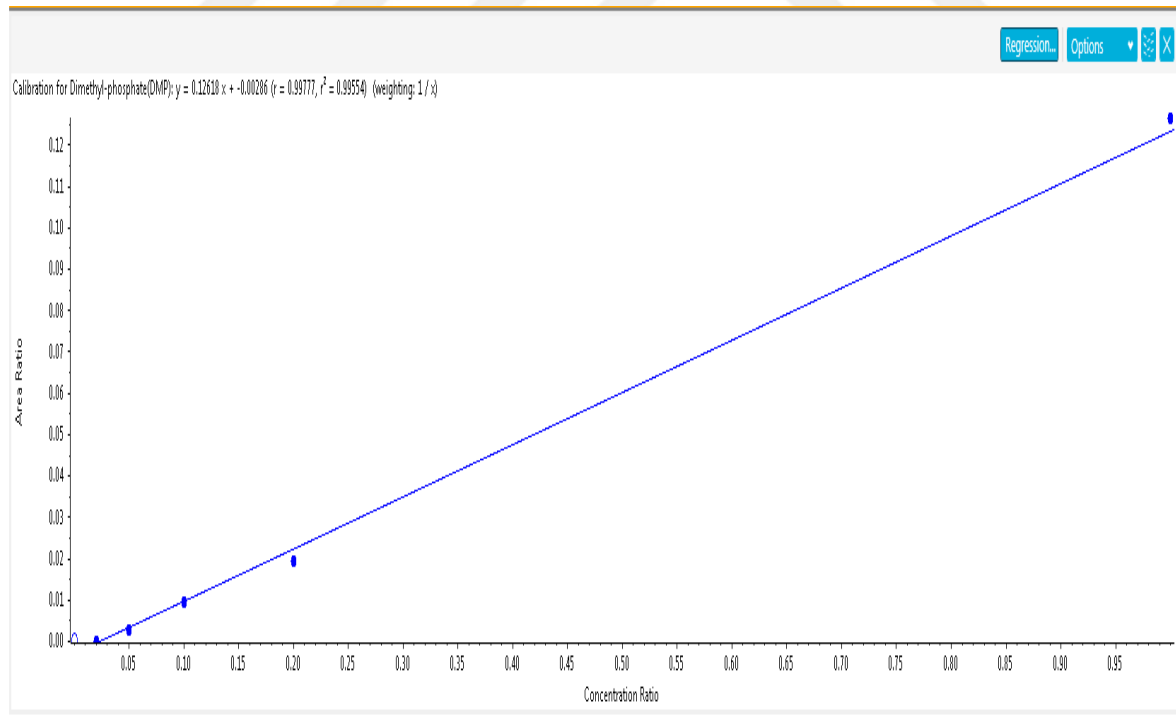
Şekil 4.34. LC-QTOF cihazında DEP'e ait kalibrasyon eğrisi



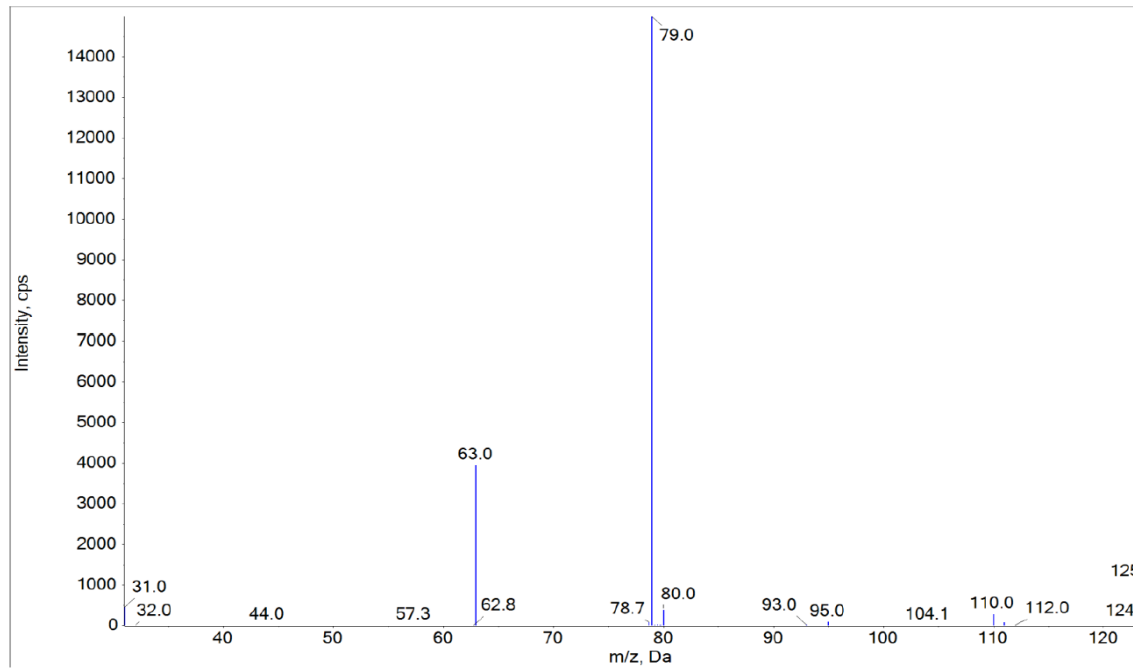
Şekil 4.35. LC-QTOF cihazında DEP'nin kütle spektrumu



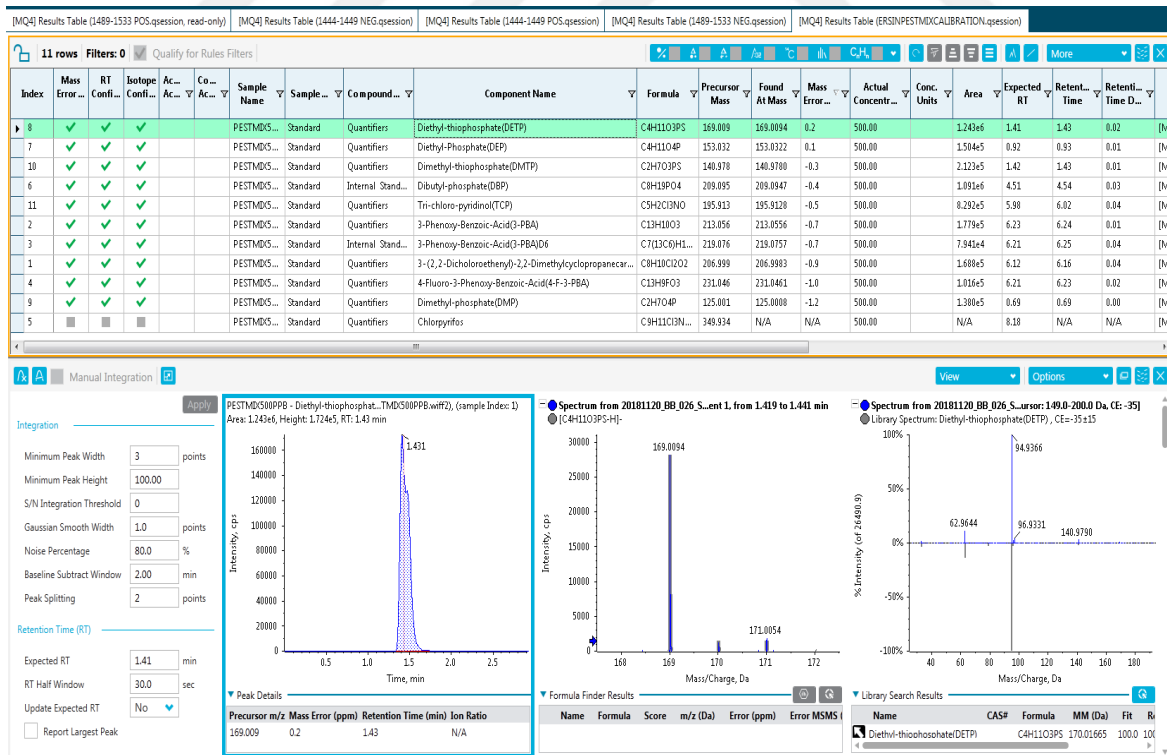
Şekil 4.36. LC-QTOF cihazında DMP için bir kromatogram örneği



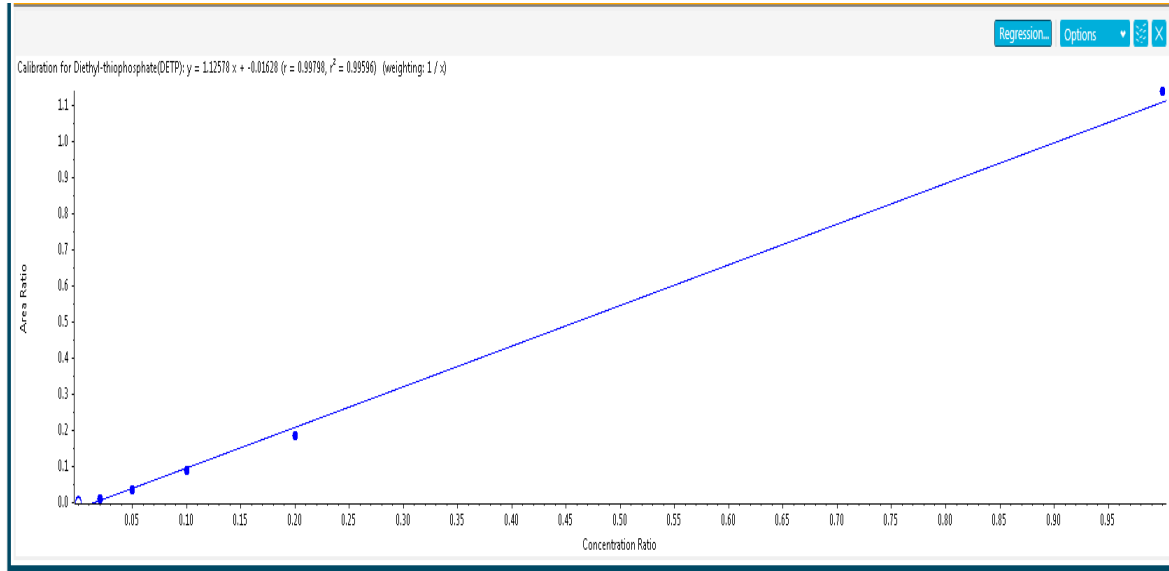
Şekil 4.37. LC-QTOF cihazında DMP'ye ait kalibrasyon eğrisi



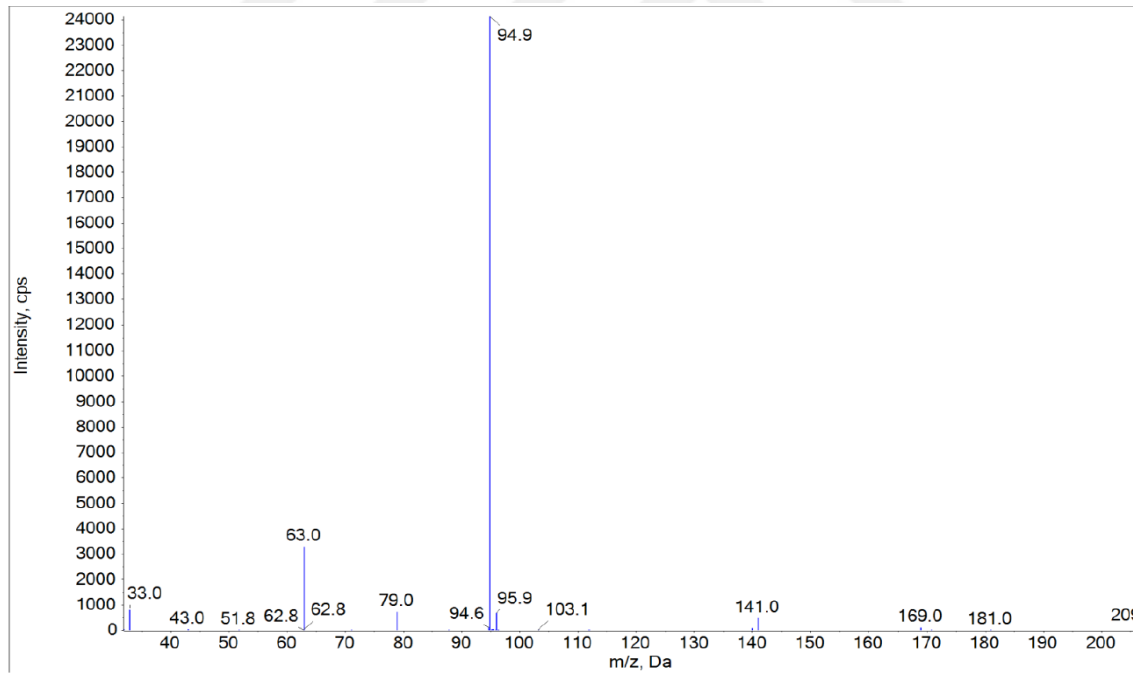
Şekil 4.38. LC-QTOF cihazında DMP'nin kütle spektrumu



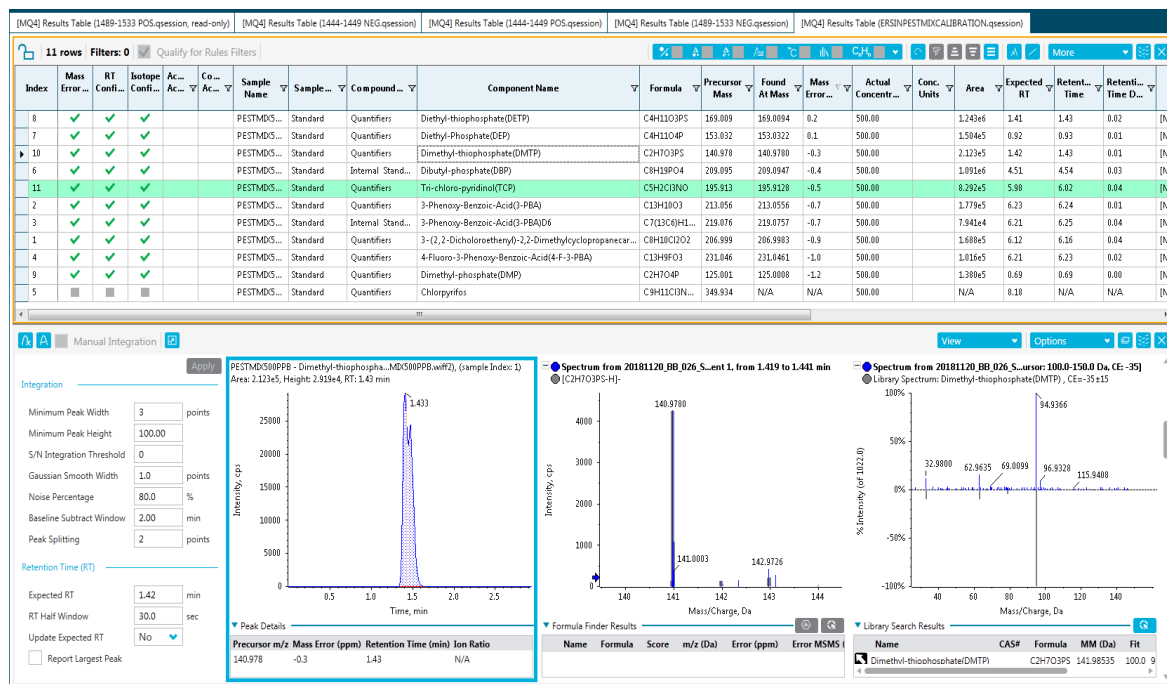
Şekil 4.39. LC-QTOF cihazında DETP için bir kromatogram örneği



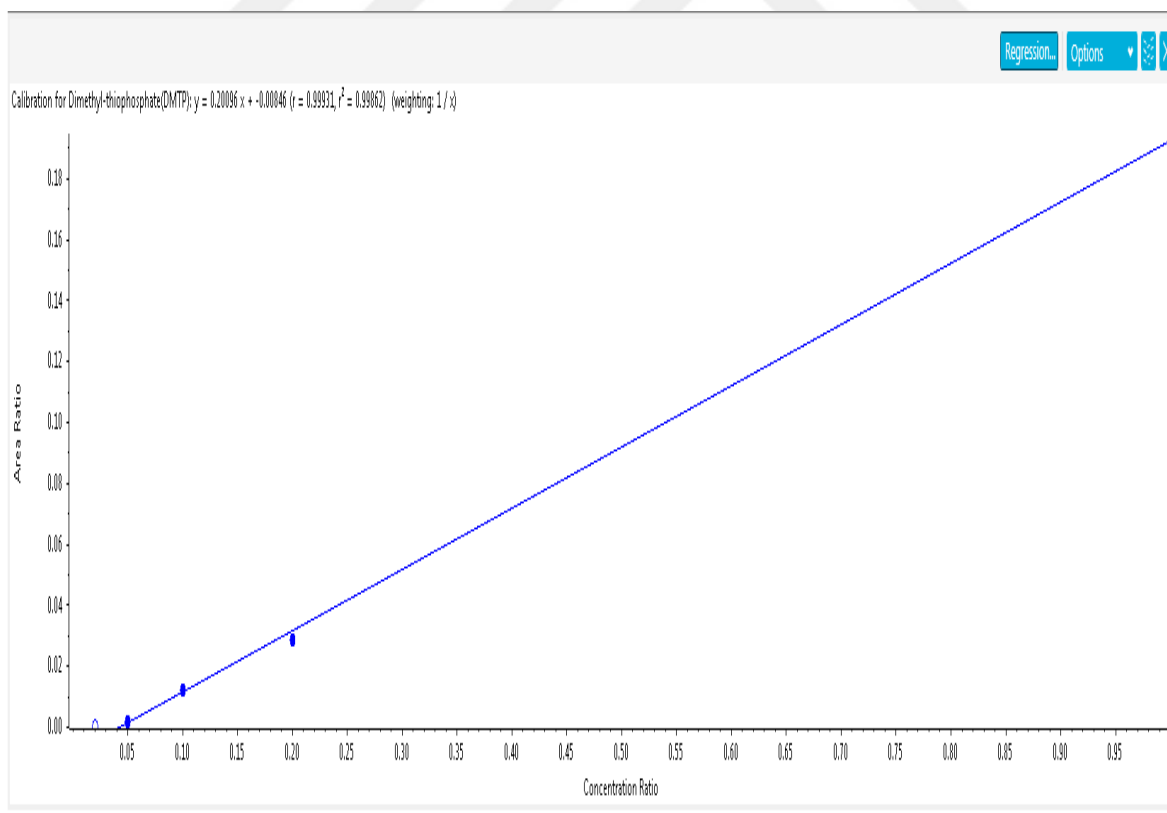
Şekil 4.40. LC-QTOF cihazında DETP'ye ait kalibrasyon eğrisi



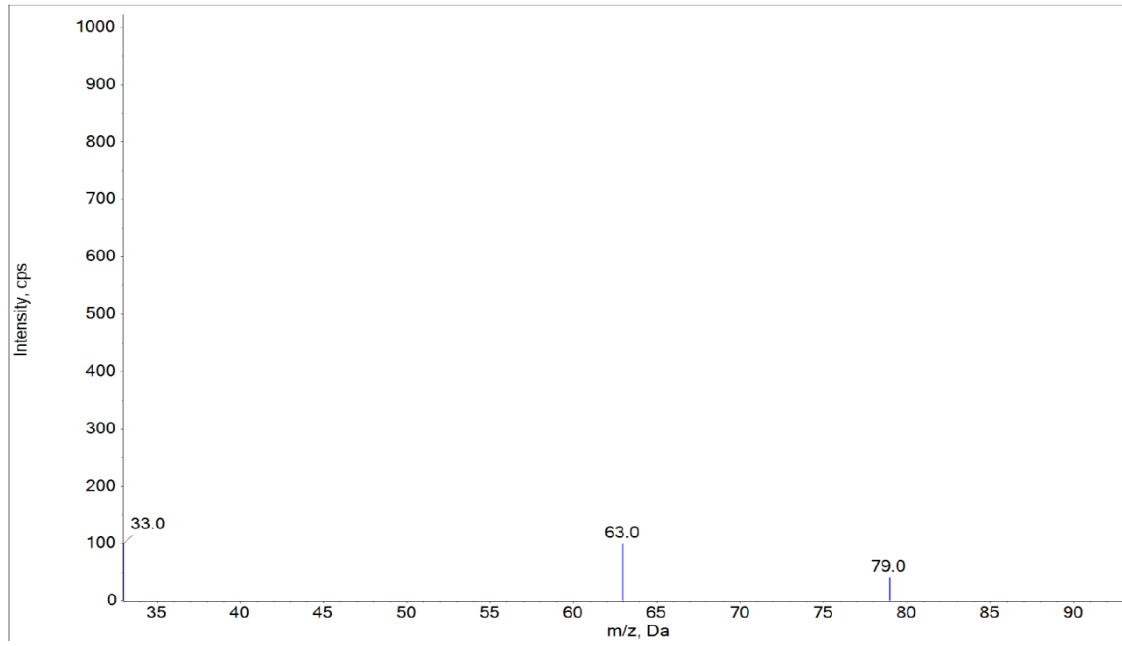
Şekil 4.41. LC-QTOF cihazında DETP'nin kütle spektrumu



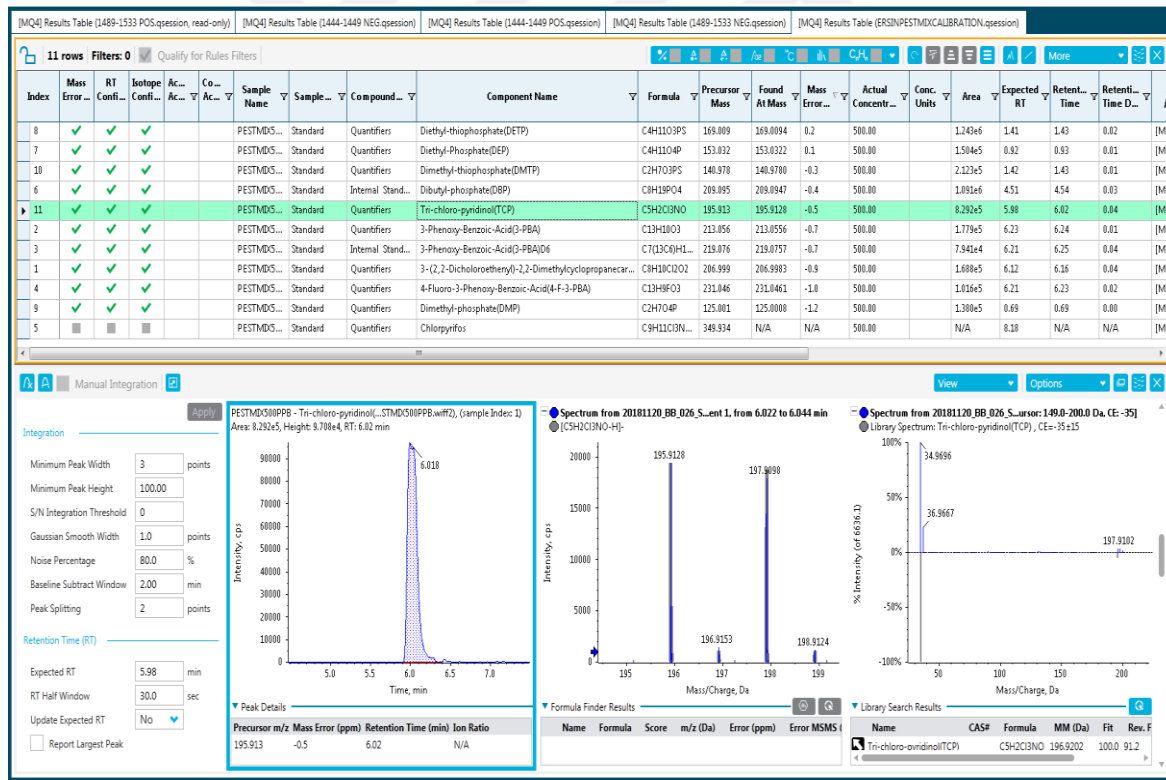
Şekil 4.42. LC-QTOF cihazında DMTP için bir kromatogram örneği



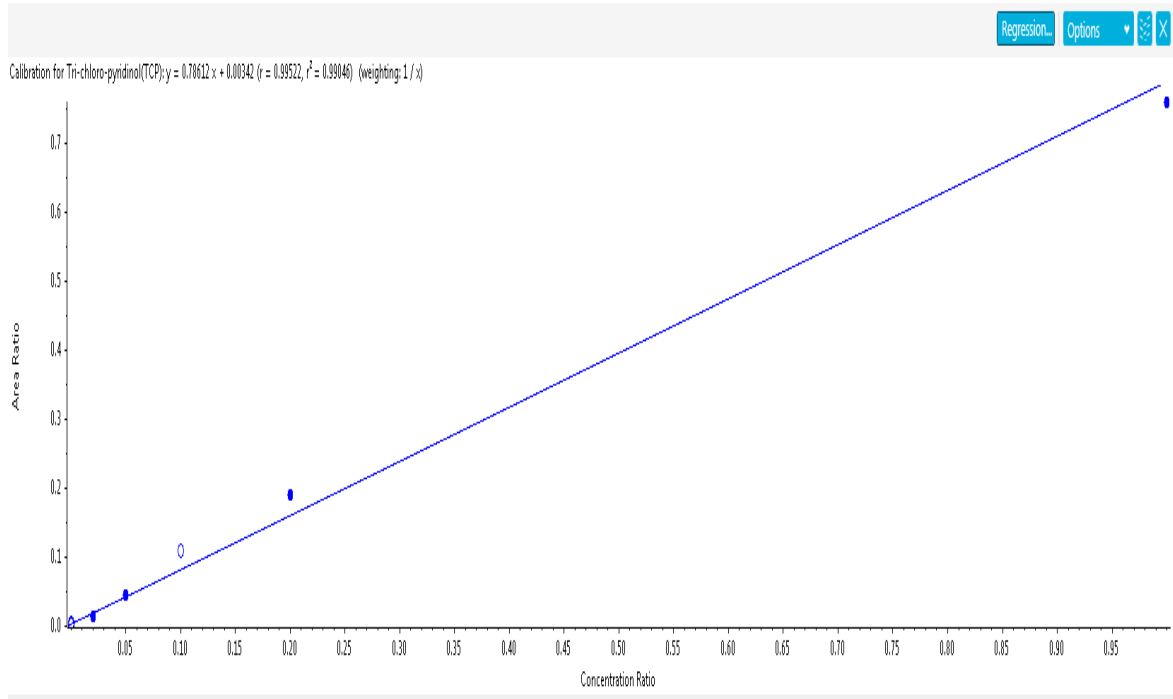
Şekil 4.43. LC-QTOF cihazında DMTP'ye ait kalibrasyon eğrisi



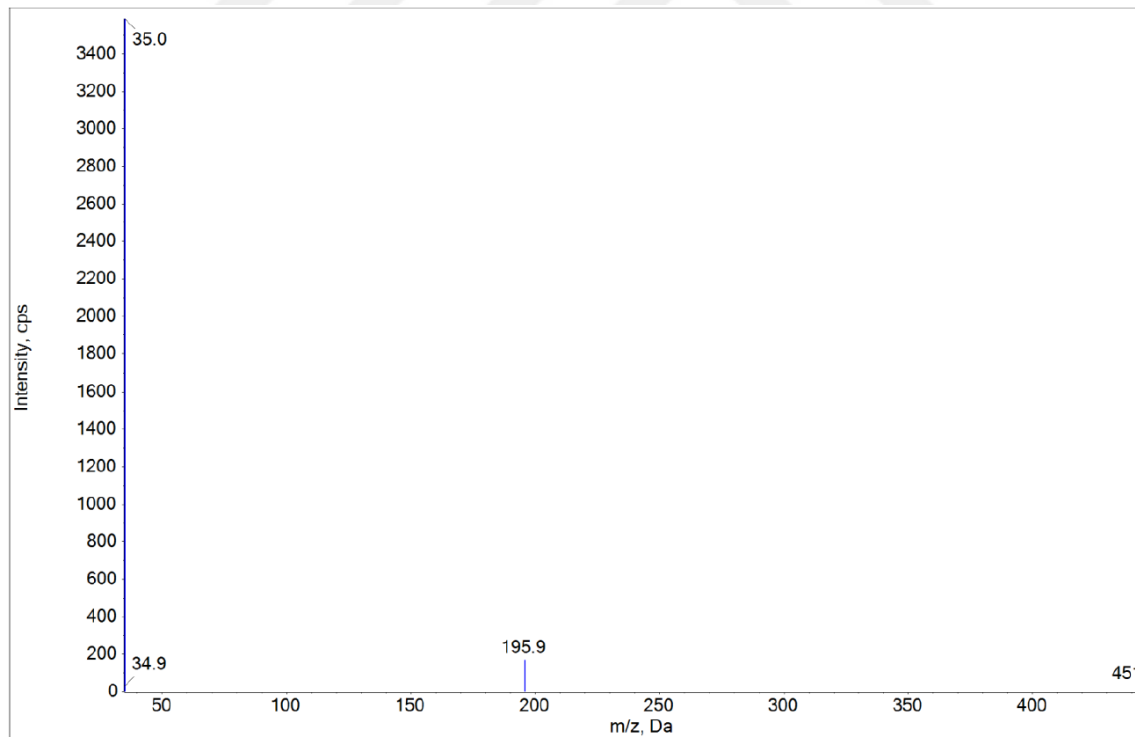
Şekil 4.44.LC-QTOF cihazında DMTP'nin kütle spektrumu



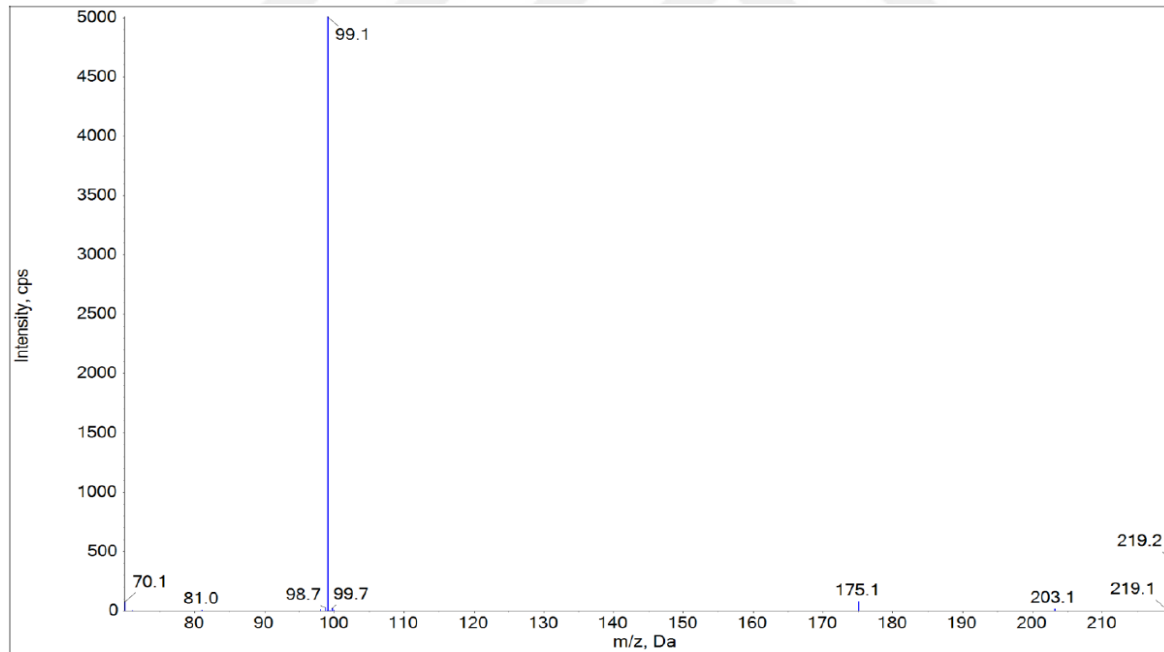
Şekil 4.45. LC-QTOF cihazında TCP için bir kromatogram örneği

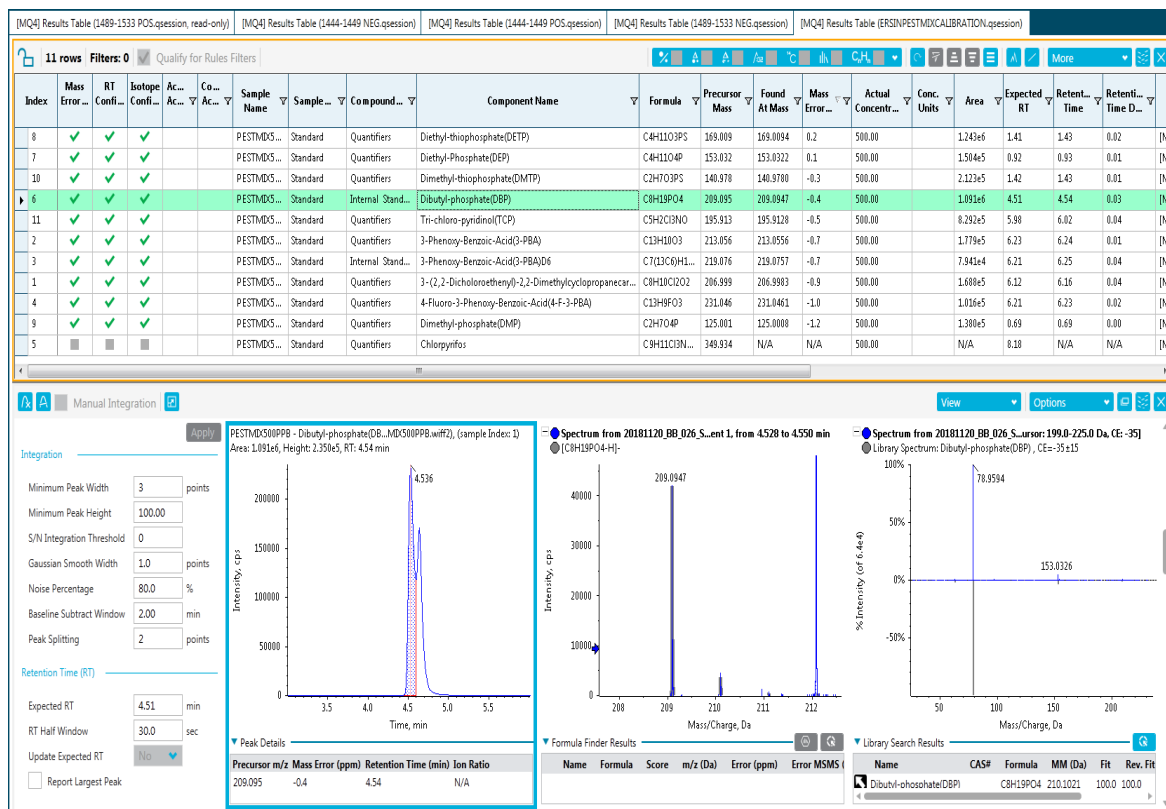


Şekil4.46. LC-QTOF cihazında TCP'ye ait kalibrasyon eğrisi

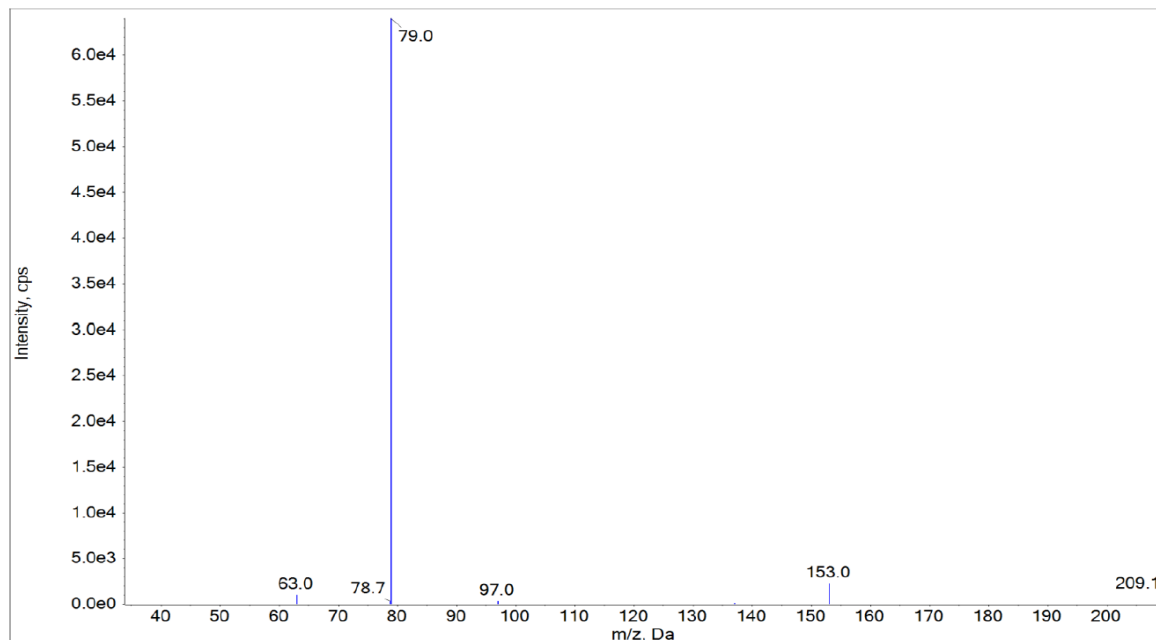


Şekil 4.47. LC-QTOF cihazında TCP'nin kütle spektrumu

Şekil 4.48. LC-QTOF cihazında $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA (İS) için bir kromatogram örneğiŞekil 4.49. LC-QTOF cihazında $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA'nın (İS) kütle spektrumu



Şekil 4.50. LC-QTOF cihazında DBP (İS) için kromatogram örneği



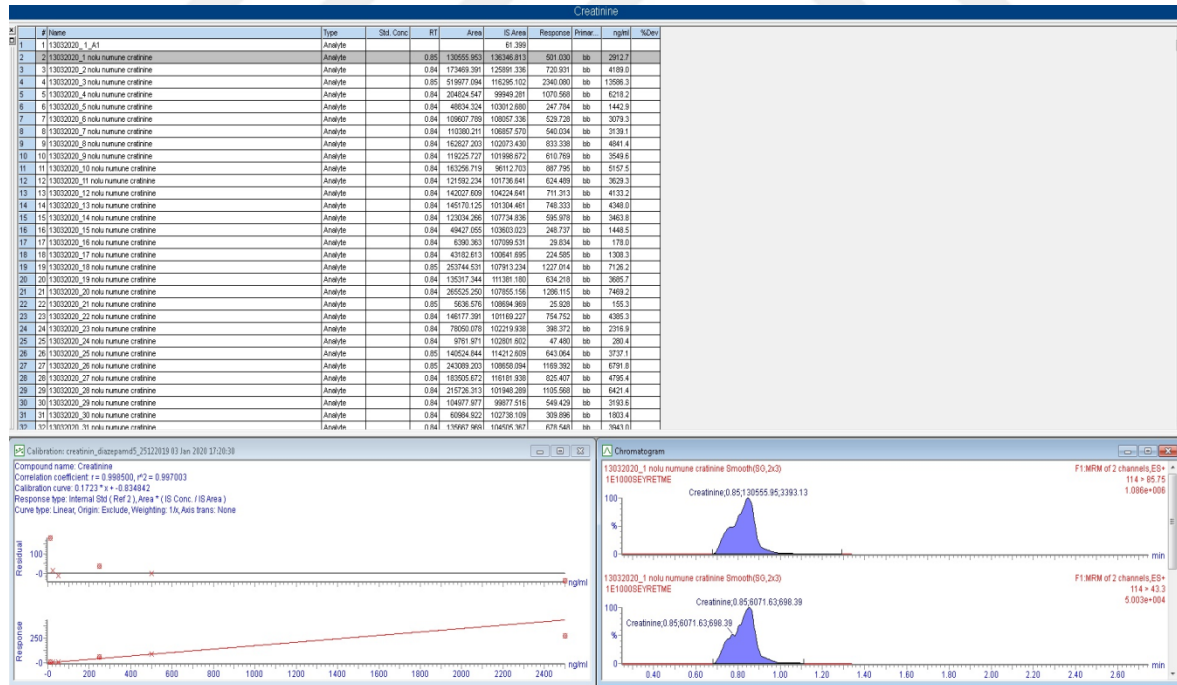
Şekil 4.51. LC-QTOF cihazında DBP'nin (İS) kütle spektrumu

4.1.3. LC-MS/MS Cihazında Kreatinin Yöntem Kalibrasyonu

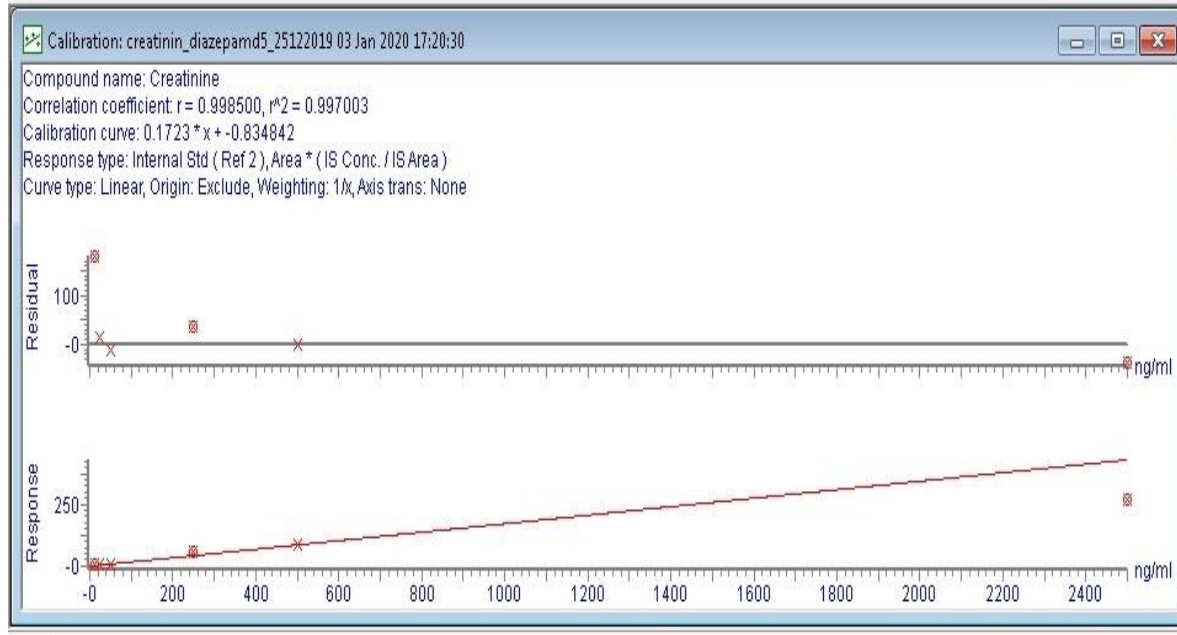
Analizi yapılan maddelerin Kreatinin düzeltmelerinin yapılabilmesi için gerçekleştirilen kreatinin analizleri için; Kreatinin'e ait kromatogram örneği Şekil 4.52, kalibrasyon eğrisi Şekil 4.53, iyon geçişleri ise Şekil 4.54'de sunulmuştur. Ayrıca LC-MS/MS cihazı için kreatinin ve İS olarak kullanılan diazepam-d₅ maddeleri için çalışma parametreleri Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3. LC-MS/MS cihazında analizi yapılan kreatinin ve diazepam-d₅ çalışma parametreleri

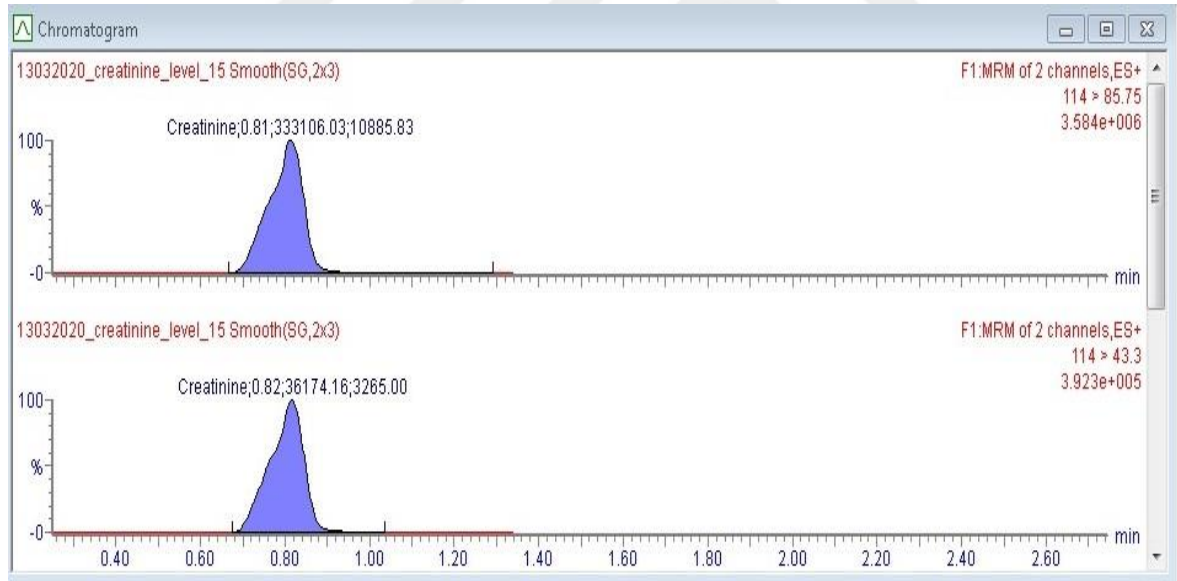
Madde	Alıkonma zamanı (dk)	Precursor iyon	Cone voltaj	Product iyon	Collision voltaj	İyon modu	Dwell time
Kreatinin	2,18	114	20	85,75 43,3	22 12	Pozitif	0.1
Diazepam-d₅ (İS)	3,50	260	22	93,1 187,1 167,1	26 15 16	Pozitif	0.1



Şekil 4.52. LC-MS/MS cihazında Kreatinin için kromatogram örneği



Şekil 4.53. LC-MS/MS cihazında Kreatinin'in kalibrasyon eğrisi



Şekil4.54. LC-MS/MS cihazında Kreatinin'e ait iyon geçişleri

4.1.4. Teşhis ve miktar tayini alt sınırı (LOD, LOQ)

Tespit edilen en küçük konsantrasyonun standart sapmaları kullanılarak hesap edilen teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı (LOQ) değerleri LC-MS/MS cihazı için Çizelge 4.4, LC-QTOF cihazı için ise Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Analizi yapılan maddelerin LC-MS/MS cihazında teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı(LOQ) sonuçları

<i>Madde</i>	<i>LOD (ng/ml)(ppb)</i>	<i>LOQ (ng/ml) (ppb)</i>
3-PBA	9,759	15,19
4F-3-PBA	5,12	6,46
DCCA(cis&trans mix)	-	-
TCP	28,39	36,11
DEP	-	-
DMP	-	-
DETP	278,70	358,10
DMPT	578,70	658,10
Kreatinin	5	6

Çizelge 4.5. Analizi yapılan maddelerin LC-QTOF cihazında teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayini alt sınırı(LOQ) sonuçları

<i>Madde</i>	<i>LOD (ng/ml)</i>	<i>LOQ (ng/ml)</i>
3-PBA	25	28
4F-3-PBA	50	55
DCCA(cis&trans mix)	25	27
TCP	10	15
DEP	25	27
DMP	25	29
DETP	5	8
DMPT	50	56

4.1.5. Geri kazanım

Geri kazanılan miktarlar deneysel ve teorik miktarların kullanıldığı aşağıdaki eşitlikten hareketle hesaplanmış, 3-PBA, 4F-3-PBA, DCCA(cis&trans mix), DEP, DETP, DMP, DMTP ve TCP maddelerine ait geri kazanım sonuçları Çizelge 4.6’da sunulmuştur.

Deneysel (saptanan miktar)

$$\% \text{ Geri kazanım} = \frac{\text{Deneysel (saptanan miktar)}}{\text{Teorik (ilave edilen miktar)}} \times 100 \quad (4.1)$$

Teorik (ilave edilen miktar)

4.1.6. Günler arası kesinlik ve doğrusalık

Ardışık beş ölçümle üç gün gerçekleştirilen günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen sonuçlar ve istatistiksel hesaplamalar Çizelge 4.6’da sunulmuştur.

Çizelge 4.6. Analizi yapılan maddeler için validasyon parametreleri

<i>Madde</i>	<i>Ekstraksiyon verimliliği (%)</i>		<i>Günler arası kesinlik (RSS (%)) (n=5)</i>	<i>Determinasyon Katsayısı (R²) (LC-MS/MS)</i>	<i>Determinasyon Katsayısı (R²) (LC-QTOF)</i>
	<i>10ppb (n=5)</i>	<i>100ppb (n=5)</i>			
<i>3-PBA</i>	82	93	5,45	0,99	0,99
<i>4F-3-PBA</i>	82	95	10,23	0,99	0,99
<i>DCCA (cis&trans mix)</i>	-	-	-	0,57*	0,99
<i>TCP</i>	81	95	18,02	0,99	0,99
<i>DEP</i>	-	65	57,26	0,05*	0,99
<i>DMP</i>	-	54	16,85	0,05*	0,99
<i>DETP</i>	-	82	16,68	0,99	0,99
<i>DMPT</i>	-	85	13,15	0,98	0,99
<i>Kreatinin</i>	-	-	-	0,99	-

*DCCA, DEP ve DMP maddelerine ait LC-MS/MS cihazında yapılan kalibrasyon eğrileri geçerlilik kriterlerine uymadığından bu maddeler için LC-QTOF cihazında yapılan kalibrasyon eğrileri kullanılmıştır.

4.2. İdrar Numunelerinde Pestisit Kalıntı Bulguları

Çalışmada yer alan 186 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinin LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazları ile çalışılarak elde edilen; organik fosforlu pestisitlerden Klorprifosun metaboliti olan 3,5,6-Trikloro-2-pridinol (TCP) ve piretroid grubu pestisitlerin ana metaboliti olan 3-Fenoksibenzoik asit (3-PBA) değerleri, çalışılmış olan kreatininle düzeltilmiş değerleri ile LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu Çizelge 4.7’te sunulmuştur.

Çizelge 4.7. Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Kreatinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Ankara 1	k	6	0,671	63,800	95,082	+	0,000	0,000	-
Ankara 2	e	6	0,675	741,700	1098,815	-	0,000	0,000	-
Ankara 3	e	5	0,882	42,600	48,299	+	0,000	0,000	+
Ankara 4	k	6	0,913	108,100	118,401	+	0,000	0,000	-
Ankara 5	e	6	0,953	74,400	78,069	+	0,000	0,000	+
Ankara 6	k	3	0,647	66,400	102,628	-	43,300	66,924	-
Ankara 7	e	6	0,956	42,600	44,561	+	44,300	46,339	-
Ankara 8	e	6	0,482	36,900	76,556	-	0,000	0,000	-
Ankara 9	e	6	0,463	28,800	62,203	-	50,800	109,719	-
Ankara 10	k	4	0,785	36,600	46,624	-	0,000	0,000	-
Ankara 11	e	5	0,789	337,900	428,264	+	46,400	58,809	-
Ankara 12	k	5	0,808	42,600	52,723	-	45,300	56,064	+
Ankara 13	e	4	0,909	73,800	81,188	-	57,700	63,476	+
Ankara 14	k	3	0,613	1951,500	3183,524	+	50,000	81,566	+
Ankara 15	e	5	0,671	98,100	146,200	-	50,300	74,963	+
Ankara 16	e	5	1,007	134,900	133,962	-	55,200	54,816	+
Ankara 17	e	4	0,695	20,700	29,784	-	53,800	77,410	-
Ankara 18	e	4	0,983	25,400	25,839	+	44,300	45,066	-
Ankara 19	e	3	0,864	91,600	106,019	+	44,000	50,926	-
Ankara 20	k	5	1,004	152,000	151,394	-	0,000	0,000	-
Ankara 21	e	5	0,733	221,900	302,729	-	0,000	0,000	+
Ankara 22	k	6	0,983	83,200	84,639	+	46,500	47,304	+
Ankara 23	k	6	0,783	0,000	0,000	+	0,000	0,000	-
Ankara 24	e	5	0,994	27,600	27,767	+	45,400	45,674	-
Ankara 25	e	3	0,946	125,200	132,347	+	44,800	47,357	+
Ankara 26	e	4	0,661	84,200	127,383	+	48,100	72,769	+
Ankara 27	e	3	0,850	81,100	95,412	-	47,900	56,353	+
Ankara 28	k	4	0,811	35,700	44,020	-	64,700	79,778	-
Ankara 29	e	4	0,682	39,300	57,625	+	54,500	79,912	-
Ankara 30	k	6	0,870	78,600	90,345	-	47,300	54,368	+

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri,kreatinin ile düzeltilmiş değerlerive LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cinsiyet	Yaş	Kreatinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Ankara 31	k	5	0,836	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 32	k	4	0,628	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 33	e	5	0,651	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 34	e	6	1,032	80,600	78,139	-	98,500	95,492	+
Ankara 35	e	6	0,786	33,700	42,887	-	49,700	63,248	+
Ankara 36	e	4	0,786	125,100	159,202	+	151,200	192,417	+
Ankara 37	k	5	0,932	0,000	0,000	-	0,000	0,000	+
Ankara 38	e	6	1,364	157,000	115,086	+	0,000	0,000	+
Ankara 39	e	3	0,016	0,000	0,000	-	0,000	0,000	+
Ankara 40	k	4	0,556	0,000	0,000	-	0,000	0,000	+
Ankara 41	e	6	0,665	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 42	k	5	0,755	33,700	44,642	-	0,000	0,000	+
Ankara 43	e	5	0,794	587,300	739,728	+	0,000	0,000	+
Ankara 44	e	3	0,016	0,000	0,000	-	0,000	0,000	+
Ankara 45	e	4	0,701	55,700	79,469	+	0,000	0,000	+
Ankara 46	k	6	1,123	138,400	123,202	+	0,000	0,000	+
Ankara 47	e	3	0,276	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 48	e	6	0,755	108,300	143,516	-	0,000	0,000	-
Ankara 49	k	5	0,583	126,100	216,466	-	0,000	0,000	-
Ankara 50	k	5	0,427	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 51	e	6	0,725	215,100	296,870	+	140,700	194,187	-
Ankara 52	e	4	0,501	43,300	86,510	-	0,000	0,000	-
Ankara 53	k	4	0,017	117,700	7090,361	+	92,200	5554,217	+
Ankara 54	k	5	0,783	88,700	113,239	+	212,400	271,160	+
Ankara 55	e	4	0,361	33,900	93,989	-	0,000	0,000	-
Ankara 56	e	3	0,761	79,600	104,621	-	0,000	0,000	-
Ankara 57	e	5	1,228	43,900	35,748	+	0,000	0,000	+
Ankara 58	k	6	0,959	2417,400	2520,541	+	0,000	0,000	-
Ankara 59	k	6	1,529	217,400	142,205	+	84,600	55,338	+
Ankara 60	e	3	0,877	87,100	99,309	-	0,000	0,000	-

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri,kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Krea-tinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Ankara 61	k	4	0,588	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 62	e	6	0,027	35,900	1317,915	-	0,000	0,000	+
Ankara 63	e	3	0,789	21,300	27,010	-	73,100	92,696	+
Ankara 64	e	4	1,471	75,600	51,396	-	101,400	68,936	+
Ankara 65	k	6	1,752	69,200	39,509	-	69,900	39,909	+
Ankara 66	e	6	1,284	54,100	42,125	-	0,000	0,000	-
Ankara 67	e	6	1,222	127,400	104,293	+	0,000	0,000	+
Ankara 68	e	4	0,522	0,000	0,000	-	0,000	0,000	+
Ankara 69	k	3	0,693	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 70	e	5	1,095	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 71	e	4	1,455	56,900	39,109	+	196,500	135,061	+
Ankara 72	e	3	0,733	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Ankara 73	e	3	0,210	35,800	170,720	-	0,000	0,000	-
Ankara 74	e	4	0,786	84,100	107,026	-	0,000	0,000	-
Ankara 75	k	5	0,815	44,600	54,732	-	0,000	0,000	-
Ankara 76	e	4	2,028	183,400	90,419	-	167,200	82,432	+
Ankara 77	e	4	0,838	138,400	165,195	+	77,400	92,385	+
Ankara 78	k	6	0,786	195,300	248,539	-	107,500	136,805	+
Ankara 79	k	6	0,017	63,300	3637,931	+	0,000	0,000	+
Ankara 80	k	4	1,162	55,300	47,590	+	0,000	0,000	+
Ankara 81	k	6	0,858	51,900	60,477	+	0,000	0,000	+
Ankara 82	e	5	0,675	136,300	201,980	+	0,000	0,000	+
Ankara 83	k	6	1,024	105,000	102,545	+	131,500	128,425	+
Ankara 84	k	4	0,094	99,700	1063,580	-	97,800	1043,311	+
Ankara 85	e	6	1,494	112,200	75,108	-	0,000	0,000	-
Ankara 86	e	6	1,425	3214,800	2255,620	+	168,700	118,366	+
Ankara 87	k	4	0,786	79,900	101,681	+	122,100	155,385	+
Ankara 88	k	5	0,616	24,600	39,944	+	68,400	111,064	+
Ankara 89	e	4	0,262	116,300	444,470	+	60,000	229,305	+
Ankara 90	k	5	0,870	64,700	74,402	-	0,000	0,000	+

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri,kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Krea-tinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS(ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Ankara 91	e	6	1,244	69,100	55,563	-	57,600	46,316	+
Ankara 92	e	6	0,786	44,400	56,504	-	0,000	0,000	+
Ankara 93	e	4	0,827	63,200	76,454	-	0,000	0,000	+
Ankara 94	k	6	0,737	41,000	55,620	-	87,800	119,109	-
Ankara 95	e	4	0,726	33,800	46,565	+	59,200	81,558	-
Ankara 96	k	5	0,628	37,600	59,890	+	59,200	94,295	-
Ankara 97	k	5	0,747	51,200	68,502	+	0,000	0,000	+
Ankara 98	e	5	0,710	0,000	0,000	+	0,000	0,000	+
Ankara 99	k	5	0,290	32,000	110,459	-	0,000	0,000	-
Ankara 100	k	6	0,031	0,000	0,000	+	0,000	0,000	+
Ankara 101	k	6	0,056	38,800	692,857	+	64,600	1153,571	+
Ankara 102	k	3	0,968	255,500	263,870	-	0,000	0,000	+
Ankara 103	e	5	1,358	32,700	24,073	+	84,100	61,913	+
Ankara 104	k	4	0,463	132,900	286,806	+	61,000	131,641	-
Ankara 105	k	3	0,036	0,000	0,000	-	57,400	1612,360	-
Ankara 106	k	3	0,639	293,400	459,356	+	68,100	106,619	-
Ankara 107	e	5	0,786	2313,10 0	2943,655	+	0,000	0,000	-
Ankara 108	e	5	0,582	0,000	0,000	+	59,500	102,192	-
Ankara 109	e	6	0,289	0,000	0,000	+	56,800	196,826	+
Ankara 110	e	6	0,693	24,400	35,221	+	68,800	99,313	+
Ankara 111	k	6	1,527	1120,80 0	733,931	-	100,300	65,679	-
Ankara 112	k	6	1,154	872,500	756,289	+	66,700	57,816	-
Ankara 113	k	6	2,717	802,800	295,445	+	70,900	26,092	-
Ankara 114	k	5	1,061	637,900	600,965	-	69,800	65,758	+
Ankara 115	e	6	0,707	378,700	535,704	-	73,400	103,831	+
Ankara 116	e	6	1,822	74,200	40,733	-	123,300	67,687	+
Ankara 117	e	5	1,346	33,700	25,036	-	95,100	70,652	-
Ankara 118	k	6	1,749	120,500	68,889	+	116,200	66,430	-
Ankara 119	e	6	0,786	217,900	277,226	-	84,700	107,761	-
Ankara 120	k	5	0,786	139,100	176,972	-	0,000	0,000	-

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Kreatinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Ankara 120	k	5	0,786	139,100	176,972	-	0,000	0,000	-
Ankara 121	k	6	0,986	0,000	0,000	+	78,800	79,919	+
Ankara 122	k	4	0,786	67,700	86,132	-	117,400	149,364	-
Ankara 123	e	5	0,886	74,800	84,424	+	124,200	140,181	+
Ankara 124	k	5	0,786	23,900	30,407	-	58,800	74,809	-
Ankara 125	e	4	0,786	26,500	33,715	+	62,600	79,644	-
Ankara 126	k	3	0,896	302,900	338,058	-	83,600	93,304	-
Ankara 127	e	5	0,786	39,200	49,873	-	72,000	91,603	-
Ankara 128	k	5	0,786	31,200	39,695	-	69,200	88,041	-
Ankara 129	e	4	0,886	30,100	33,973	-	69,200	78,104	-
Ankara 130	k	4	0,786	24,100	30,662	-	63,400	80,662	-
Ankara 131	e	4	0,896	0,000	0,000	-	56,800	63,393	-
Ankara 132	e	6	0,786	22,500	28,626	-	75,200	95,674	-

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Kreatinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (µg/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (µg/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Mersin 1	e	6	0,461	99,300	215,532	-	0,000	0,000	+
Mersin 2	k	6	0,515	29,700	57,650	+	0,000	0,000	-
Mersin 3	e	5	0,432	171,400	396,539	-	86,300	199,658	+
Mersin 4	k	6	0,913	553,500	606,270	-	132,500	145,132	-
Mersin 5	e	6	0,953	0,000	0,000	-	0,000	0,000	-
Mersin 6	e	3	0,647	60,400	93,357	-	0,000	0,000	+
Mersin 7	e	6	0,956	56,200	58,760	-	0,000	0,000	+
Mersin 8	k	6	0,482	341,900	708,777	+	0,000	0,000	+

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cin-siyet	Yaş	Krea-tinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS(ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Mersin 9	e	6	0,463	184,600	398,945	-	60,100	129,884	+
Mersin 10	e	4	0,785	50,300	64,076	-	0,000	0,000	+
Mersin 11	e	5	0,639	394,600	617,431	-	98,500	154,123	+
Mersin 12	k	5	0,808	35,600	44,052	+	69,100	85,505	+
Mersin 13	e	4	0,909	165,900	182,420	-	0,000	0,000	-
Mersin 14	e	3	0,613	211,100	344,473	+	0,000	0,000	+
Mersin 15	e	5	0,671	62,100	92,524	-	0,000	0,000	-
Mersin 16	e	5	1,007	55,000	54,642	-	78,200	77,690	+
Mersin 17	e	4	0,585	143,800	245,678	-	0,000	0,000	-
Mersin 18	e	4	0,493	27,700	56,150	-	69,000	139,869	+
Mersin 19	k	3	0,244	22,200	90,827	+	0,000	0,000	+
Mersin 20	e	5	1,004	239,900	238,868	-	85,700	85,331	+
Mersin 21	k	5	0,733	71,300	97,309	-	61,000	83,251	+
Mersin 22	k	6	1,443	241,400	167,293	+	168,200	116,564	+
Mersin 23	k	6	0,343	67,500	196,610	-	67,500	196,610	-
Mersin 24	k	5	0,994	230,700	232,037	+	65,900	66,282	-
Mersin 25	e	3	0,546	52,400	95,897	+	59,900	109,623	-
Mersin 26	e	4	0,661	100,300	151,749	+	64,400	97,434	+
Mersin 27	k	3	0,850	91,200	107,322	+	0,000	0,000	-
Mersin 28	k	4	0,811	138,400	170,708	+	0,000	0,000	-
Mersin 29	k	4	0,682	266,100	389,913	-	73,400	107,552	+
Mersin 30	k	6	0,440	29,700	67,558	+	56,900	129,430	-
Mersin 31	e	5	0,836	613,800	734,334	+	66,700	79,798	-
Mersin 32	e	4	0,628	68,700	109,454	-	60,500	96,390	+
Mersin 33	e	5	0,651	142,100	218,152	+	94,700	145,384	+
Mersin 34	e	6	0,349	122,400	350,797	+	71,500	204,918	+
Mersin 35	k	6	1,133	121,600	107,292	-	90,900	80,204	+
Mersin 36	e	4	1,198	108,900	90,933	-	129,600	108,218	-
Mersin 37	e	5	0,982	223,600	227,740	+	110,500	112,546	+
Mersin 38	k	6	0,823	60,200	73,184	-	97,900	119,016	+
Mersin 39	k	3	0,989	529,300	535,111	+	94,200	95,234	-
Mersin 40	e	3	0,440	133,500	303,506	-	84,200	191,425	+

Çizelge 4.7. (devam) Numunelerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltilmiş değerleri ve LC-QTOF cihazıyla doğrulama durumu

Numune No	Cinsiyet	Yaş	Kreatinin (g/ml)	3-PBA LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş 3-PBA (ng/g kreatinin)	3-PBA LC-QTOF	TCP LC-MS/MS (ng/ml)	Düzeltilmiş TCP (ng/g kreatinin)	TCP LC-QTOF
Mersin 41	e	4	0,676	122,800	181,775	-	72,800	107,762	-
Mersin 42	k	3	0,572	130,300	227,845	-	63,300	110,688	-
Mersin 43	e	6	0,898	98,900	110,143	+	97,400	108,473	+
Mersin 44	e	6	0,835	143,900	172,253	+	103,000	123,294	-
Mersin 45	k	3	0,566	41,200	72,784	+	0,000	0,000	+
Mersin 46	k	4	0,634	2846,500	4492,724	+	69,800	110,168	+
Mersin 47	e	5	1,021	90,500	88,632	+	86,200	84,420	+
Mersin 48	e	6	1,048	47,500	45,320	-	57,400	54,766	-
Mersin 49	k	5	0,365	314,200	860,775	+	70,900	194,236	+
Mersin 50	e	4	0,570	38,000	66,629	-	60,700	106,431	+
Mersin 51	e	4	0,590	33,700	57,078	+	92,500	156,668	+
Mersin 52	e	3	1,047	120,200	114,763	-	70,700	67,502	+
Mersin 53	e	6	0,656	160,100	244,241	-	100,900	153,928	+
Mersin 54	k	4	0,338	131,500	388,938	-	61,700	182,490	-

4.3. İlişkili Parametrelerin Tespit Edilen Pestisit Kalıntıları ile Karşılaştırılması

4.3.1. Cinsiyet parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Ankara ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

Ankara ilinde yaşayan ve idrar numuneleri alınan 132 gönüllü çocuğun Kreatinin ile düzeltilmiş 3-PBA ortalaması 217,68 ng/g kreatinin, TCP ortalaması ise 87,00 ng/g kreatinin olarak bulunmuştur. 3-PBA değerinin kızlarda 347,40 ng/g kreatinin, erkeklerde 116,00 ng/g kreatinin, TCP değerinin ise kızlarda 155,76 ng/g kreatinin, erkeklerde 33,11 ng/g kreatinin olduğu belirlenmiş ve Çizelge 4.8’de sunulmuştur.

Çizelge 4.8’de sunulan değerlerden hareketle çalışmamız sonucunda elde edilen Ankara ilinde yaşayan kızlara ve erkeklere yönelik istatistik değerler Çizelge 4.9’da sunulmuştur. Elde edilen bu değerler ışığında, Ankara ilinde yaşayan kızlardan elde edilen 3-PBA ve

TCP değerleri ile Ankara ilinde yaşayan erkeklerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir anlamlılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.8. Ankara ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)	TCP (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)
			Ort±SS	Min-Max		Ort±SS	Min-Max	
Kız (Ankara)	58	44	347,40± 1143,62	0,00- 7090,36	23 (%40)	155,76± 749,70	0,00- 5554,22	16 (%28)
Erkek (Ankara)	74	56	116,00± 436,12	0,00- 2943,66	27 (%36)	33,11± 56,52	0,00- 229,30	24 (%32)
Toplam (Ankara)	132	100	217,68± 829,67	0,00- 7090,36	50 (%38)	87,00± 500,07	0,00- 5554,22	40 (%30)

N: Sayı, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum

Çizelge 4.9. Ankara ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*
Kız (Ankara)	58	44	347,40±1143,62	p=0,620	155,76± 749,70	p=0,381
Erkek (Ankara)	74	56	116,00±436,12		33,11± 56,52	

* Mann-Whitney U test, $p < 0.05$ anlamlıdır.

Mersin ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

Mersin ilinde yaşayan ve idrar numuneleri alınan 54 gönüllü çocuğun Kreatinin ile düzeltilmiş 3-PBA ortalaması 188,13ng/g kreatinin ve TCP değerleri ortalaması da 59,42ng/g kreatinin olarak bulunmuştur. 3-PBA değerinin kızlarda 362,27ng/g kreatinin, erkeklerde 77,31ng/g kreatinin, TCP değerinin ise kızlarda 42,69ng/g kreatinin, erkeklerde 70,06ng/g kreatinin olduğu belirlenmiş ve Çizelge 4.10'da sunulmuştur.

Çizelge 4.10'da sunulan değerlerden hareketle çalışmamız sonucunda elde edilen Mersin ilinde yaşayan kızlara ve erkeklere yönelik istatistik değerler Çizelge 4.11'de sunulmuştur. Elde edilen bu değerler ışığında, Mersin ilinde yaşayan kızlardan elde edilen 3-PBA ve

TCP değerleri ile Mersin ilinde yaşayan erkeklerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.10. Mersin ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri(ng/g kreatinin)

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)	TCP (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)
			Ort±SS	Min-Max		Ort±SS	Min-Max	
Kız (Mersin)	21	39	362,27± 977,34	0,00- 4492,72	13(%62)	42,69± 59,83	0,00- 194,24	8 (%38)
Erkek (Mersin)	33	61	77,31± 154,95	0,00- 734,33	11(%33)	70,06± 71,94	0,00- 204,92	18 (%54)
Toplam (Mersin)	54	100	188,13± 628,18	0,00- 4492,72	24 (%44)	59,42± 68,24	0,00- 204,92	26 (%48)

Çizelge 4.11. Mersin ilinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*
Kız (Mersin)	21	39	362,27± 977,34	p=0,063	42,69± 59,83	p=0,169
Erkek (Mersin)	33	61	77,31± 154,95		70,06± 71,94	

* Mann-Whitney U test

Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kız ve erkek çocuklarından elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

Ankara ve Mersin illerinde yaşayan ve idrar numuneleri alınan 186 gönüllü çocuğun Kreatinin ile düzeltilmiş 3-PBA ortalaması 209,10ng/g kreatinin ve TCP değerleri ortalaması da 79,00ng/g kreatinin olarak bulunmuştur. 3-PBA değerinin kızlarda 351,36ng/g kreatinin, erkeklerde 104,06ng/g kreatinin, TCP değerinin ise kızlarda 125,70ng/g kreatinin, erkeklerde 44,51ng/g kreatinin olduğu belirlenmiş ve Çizelge 4.12’de sunulmuştur.

Çizelge 4.12’de sunulan değerlerden hareketle çalışmamız sonucunda elde edilen Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kızlara ve erkeklere yönelik istatistik değerler Çizelge 4.13’te sunulmuştur. Elde edilen bu değerler ışığında, Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kızlardan elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile Ankara ve Mersin illerinde yaşayan erkeklerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.12. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kız ve erkek çocuklarda elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

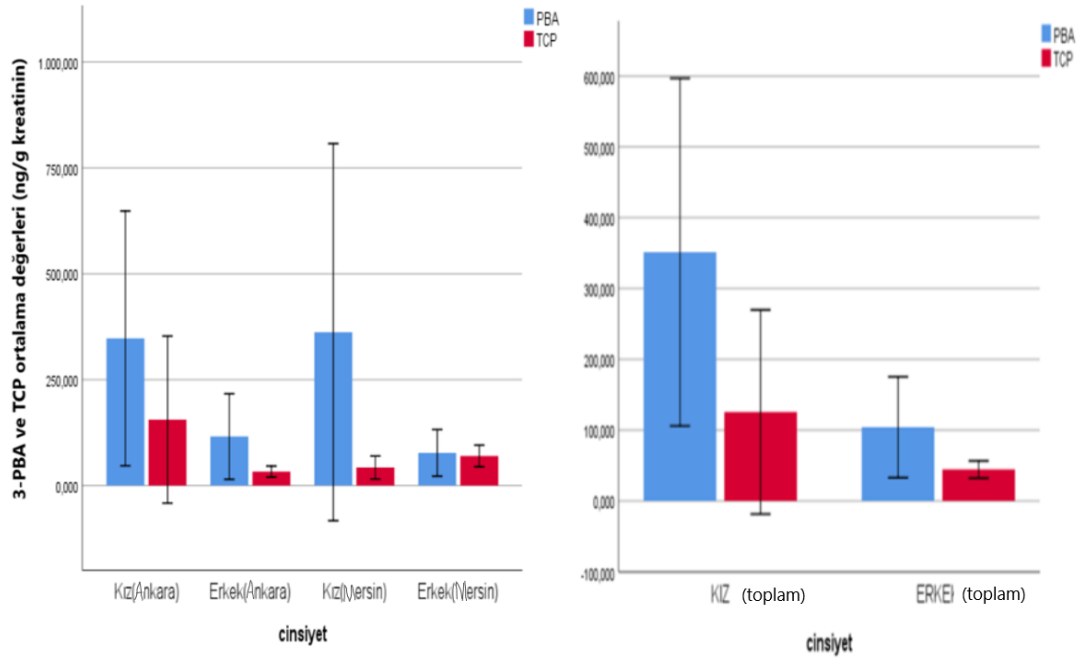
	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)	TCP (ng/g kreatinin)		N poz- (%poz)
			Ort±SS	Min-Max		Ort±SS	Min-Max	
Kız (Toplam)	79	42	351,36±1095,77	0,00-7090,36	36 (%46)	125,70±643,56	0,00-5554,22	24 (%30)
Erkek (Toplam)	107	58	104,06±372,23	0,00-2943,66	38 (%36)	44,51±63,69	0,00-229,30	42 (%39)
Toplam	186	100	209,10±775,02	0,00-7090,36	74 (%40)	79,00±422,57	0,00-5554,22	66 (%35)

Çizelge 4.13. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kızlar ve erkeklerden elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort ± SS	p*
KIZ	79	42	351,36±1095,77	p=0,075	125,70±643,56	p=0,232
ERKEK	107	58	104,06±372,23		44,51±63,69	

* Mann-Whitney U test

Ayrıca Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kız ve erkek çocuklarındaki 3-PBA ve TCP ortalama değerlerinin ayrı ayrı ve toplam olarak grafiksel gösterimi Şekil 4.55’de sunulmuştur.



Şekil 4.55. 3-PBA ve TCP ortalama değerlerinin Ankara ve Mersin illerinde yaşayan kız ve erkek çocuklarındaki düzeylerinin ayrı ayrı ve toplam olarak grafiksel gösterimi ($p>0,05$)

4.3.2. Yaş parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Yaş parametresinin Ankara ilinde yaşayan çocuklardan elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Ankara ilindeki yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri Çizelge 4.14’de sunulmuştur. Çizelge 4.15’ten anlaşılabacağı üzere, yaş grupları arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; gruplar arası sonuçlar 3-PBA ve TCP açısından değerlendirildiğinde Ankara ilindeki yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. Ankara ili yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

Grup (Ankara)	N	%N	Ortalama 3-PBA (ng/g kreatinin)	S.S.	Ortalama TCP (ng/g kreatinin)	S.S.
3 yaş	11	14	41,76	138,50	8,43	27,95
4 yaş	16	21	26,66	48,90	24,95	47,80
5 yaş	21	28	202,12	648,94	18,04	40,81
6 yaş	28	37	249,81	634,95	70,04	218,12

Çizelge 4.15. Ankara ili yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi

GRUPLAR	p* (3-PBA)	p* (TCP)
(3 yaş)-(6 yaş)	p= 0,871	p= 0,817

*Kruskal Wallis test

Yaş parametresinin Mersin ilinde yaşayan çocuklardan elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Mersin ilindeki yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri Çizelge 4.16’da sunulmuştur. Çizelge 4.17’den anlaşılaçağı üzere, yaş grupları arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; 3-PBA ve TCP açısından değerlendirildiğinde yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.16. Mersin ili yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

Grup (Mersin)	N	%N	Ortalama 3-PBA (ng/g kreatinin)	S.S.	Ortalama TCP (ng/g kreatinin)	S.S.
3 yaş	10	18	124,64	177,61	25,89	61,91
4 yaş	14	26	348,02	1194,36	58,18	62,35
5 yaş	13	24	185,06	288,39	94,01	67,66
6 yaş	17	32	96,14	184,72	53,70	70,48

Çizelge 4.17. Mersin ili yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi

GRUPLAR	p* (3-PBA)	p* (TCP)
(3 yaş)-(6 yaş)	p= 0,440	p= 0,105

* Kruskal Wallis test

Yaş parametresinin tüm çocuklardan (Ankara ve Mersin) elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri Çizelge 4.18’de sunulmuştur. Çizelge 4.19’dan anlaşılaçağı üzere, bütün çocukların (Ankara ve Mersin) yaş grupları arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; 3-PBA ve TCP açısından değerlendirildiğinde yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.18. Tüm çocukların (Ankara ve Mersin) yaş grupları için 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

Grup (Ankara + Mersin)	N	%N	Ortalama 3-PBA (ng/g kreatinin)	S.S.	Min- Maks.	Ortalama TCP (ng/g kreatinin)	S.S.	Min- Maks.
3 yaş	30	16	81,23	159,96	0,00- 535,11	16,74	46,85	0,00- 191,42
4 yaş	43	23	176,63	816,88	0,00- 4492,72	40,46	56,65	0,00- 156,67
5 yaş	48	26	195,60	534,36	0,00- 2943,66	47,09	63,86	0,00- 199,66
6 yaş	65	35	191,76	515,24	0,00- 2520,54	63,87	176,2 5	0,00- 1153,57

Çizelge 4.19. Tüm çocukların (Ankara ve Mersin) yaş grupları arası farklılığın belirlenmesi

GRUP	p* (3-PBA)	p* (TCP)
(3 yaş)-(6 yaş)	p= 0,544	p= 0,462

* Kruskal Wallis test

4.3.3. Yaşadıkları il (Ankara ile Mersin) parametresinin elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri ile karşılaştırılması

Kreatinin ile düzeltilmiş 3-PBA değerleri ortalaması Ankara ilinde yaşayan çocuklarda 217,68ng/g kreatinin ve TCP değerleri ortalaması da 87,00 ng/g kreatinin olarak bulunmuştur. Mersin ilinde yaşayan çocuklarda ise 3-PBA değerleri ortalaması 188,13ng/g kreatinin ve TCP değerleri ortalaması da 59,42ng/g kreatinin olarak bulunmuş ve Çizelge 4.20’de sunulmuştur.

Çizelge 4.20’den anlaşılacağı üzere, Ankara ve Mersin illerinde yaşayan çocuklarda gruplar arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; TCP düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0,006$ düzeyinde bir anlamlılık saptanmıştır. 3-PBA düzeyleri karşılaştırılmasında ise gruplar arasında istatistiksel bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.20. Ankara ve Mersin illerinde yaşayan çocuklarda elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri (ng/g kreatinin)

	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin)				p	TCP (ng/g kreatinin)				p*
			Ort±SS	Min-Max	N poz- (%poz)			Ort±SS	Min-Max	N poz- (%poz)		
Ankara	132	71	217,68± 829,67	0,00- 7090,36	50 (%38)		0,228	87,00± 500,07	0,00- 5554,2 2	40 (%30)		0,006
Mersin	54	29	188,13± 628,18	0,00- 4492,72	24 (%44)			59,42± 68,24	0,00- 204,92	26 (%48)		

*Mann-Whitney U test

4.3.4. VKİ, Z Skorları ile 3-PBA ve TCP değerleri ilişkisinin araştırılması

Çalışmamızda ebeveynlerin yanıtlamasını istediğimiz ankette boy ve kilo ile ilgili sorulara verilen cevaplardan yola çıkarak Vücut Kitle İndeksi değerlendirmeleri yapılmıştır. Yaş gruplarına göre 5 yaşın üstünde ve altındaki çocukların 3-PBA ve TCP açısından ortalama sonuçları bulunmuştur. Çizelge 4.21’de görüldüğü üzere, iki grup arası sonuçlar 3-PBA ve TCP açısından değerlendirildiğinde yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.21. 5 Yaş üstünde ve 5 yaş altında bulunan çocukların 3-PBA ve TCP açısından değerlendirilmesi

Grup	N	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
5 Yaş Altı	88	47	350,14±1320,52	0,439	169,94±886,48	0,110
5 Yaş Üstü	98	53	168,44±380,19		75,92±170,57	

*Mann-Whitney U test

Erkek ve kızlar obezite açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yaşlarına göre Vücut Kitle İndeksi değerleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün standardize ettiği çizelgeler ışığında Z skorlarına göre gruplandırılmış ve bu gruplar arasındaki 3-PBA ve TCP açısından olası farklılıklar değerlendirilmeye çalışılmış ve Çizelge 4.22’de sunulmuştur.

Çizelge 4.22. Z skorlarına göre obezite değerlendirmesi

		ÇOK ZAYIF (-3 SD)	ZAYIF (-2 SD)	NORMAL (-1 SD)	NORMAL (MEDİAN)	KİLO RİSKİ (+1 SD)	KİLOLU (+2 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+3 SD)
0-5 yaş	VKİ	8,89	11,32	13,75	16,17	18,60	21,03	23,46
	N	0	0	14	59	13	2	0
	88 (%47)	%0,00	%0	%15,38	%66,67	%15,38	%2,56	%0
5 yaş üstü		ÇOK ZAYIF (-3 SD)	ZAYIF (-2 SD)	NORMAL (-1 SD)	NORMAL (MEDİAN)	KİLOLU, HAFİF ŞİŞMAN (+1 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+2 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+3 SD)
	VKİ	8,76	11,30	13,84	16,39	18,93	21,47	24,01
	N	0	2	9	74	9	4	0
	98 (%53)	%0	%1,92	%9,62	%75	%9,62	%3,85	%0

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Erkek çocukları için obezite değerlendirmesine göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri Çizelge 4.23'te sunulmuştur. Çizelge 4.24'den anlaşılacağı üzere, erkek çocuklarda gruplar arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; sadece TCP düzeyler için (+2SD) ile diğer grupları karşılaştırıldığında $p=0,007$ düzeyinde bir anlamlılık saptanmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.23. Erkek çocukları için obezite değerlendirmesi

Grup	N	%N	Ortalama 3-PBA (ng/g kreatinin)	S.S.	Min-Maks.	Ortalama TCP (ng/g kreatinin)	S.S.	Min-Maks.
Erkek (+2SD)	6	6	28,14	48,74	0,00-84,42	149,41	7,99	140,18-154,12
Erkek (+1SD)	12	12	36,36	89,06	0,00-218,15	51,55	61,71	0,00-145,38
Erkek (MED)	72	67	93,94	186,68	0,00-739,73	33,79	62,49	0,00-204,92
Erkek (-1SD)	16	15	317,70	785,23	0,00-2255,62	86,53	65,89	0,00-199,66

Erkek (+3SD), (-2SD), (-3SD), N=0 olması nedeniyle değerlendirmeye katılamamıştır.

Çizelge 4.24. Erkek çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi

GRUP	p* (3-PBA)	p* (TCP)
(+2SD)		p= 0,007
(+1SD)	p= 0,693	p= 0,060
(MED)		
(-1SD)		

* Kruskal Wallis test

Kız çocukları için obezite değerlendirmesine göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri Çizelge 4.25'te sunulmuştur. Çizelge 4.26'dan anlaşılabacağı üzere, kız çocuklarda gruplar arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.25. Kız çocukları için obezite değerlendirmesi

Grup	N	%N	Ortalama 3-PBA (ng/g kreatinin)	S.S.	Min- Maks.	Ortalama TCP (ng/g kreatinin)	S.S.	Min- Maks.
Kız (+2SD)	4	5	45,41	64,22	0,00- 90,83	59,51	84,16	0,00- 119,02
Kız (+1SD)	4	5	267,56	378,3 8	0,00- 535,11	0,00	0,00	0,00
Kız (MED)	61	77	499,65	1495, 84	0,00- 7090,36	253,21	1023,2 6	0,00- 5554,22
Kız (-1SD)	8	10	57,65	80,49	0,00- 170,71	0,00	0,00	0,00
Kız (-2SD)	2	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Kız (+3SD) ve (-3SD), N=0 olması nedeniyle değerlendirmeye katılamamıştır.

Çizelge 4.26. Kız çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi

GRUP	p* (3-PBA)	p* (TCP)
(+2SD)-(+1SD)-(MED)-(-1SD)-(-2SD)	p=0,914	p=0,466

* Kruskal Wallis test

Son olarak kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının 3-PBA ve TCP değerlerine göre karşılaştırılması yapılmış ve elde edilen değerler, 3-PBA için Çizelge 4.27'de, TCP için Çizelge 4.28'de sunulmuştur. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarında ortalamalar arası farklılıklarda istatistiksel bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.27. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının 3-PBA değerlerine göre karşılaştırılması

KİLO GRUBU	KIZ 3-PBA (ng/g kreatinin) ortalama	N	%N	ERKEK 3-PBA (ng /g kreatinin) ortalama	N	%N	p*
(+2SD)	45,41±64,22	4	5	28,14±48,74	6	6	0,998
(+1SD)	267,56±378,38	4	5	36,36±89,06	12	12	0,998
(MED)	499,65±1495,84	61	77	93,94±186,68	72	67	0,351
(-1SD)	57,65±80,49	8	10	317,70±785,23	16	15	0,500

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.28. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının TCP değerlerine göre karşılaştırılması

KİLO GRUBU	KIZ TCP (ng/g kreatinin) ortalama	N	%N	ERKEK TCP (ng/g kreatinin) ortalama	N	%N	p*
(+2SD)	59,51±84,16	4	5	149,41±7,99	6	6	0,998
(+1SD)	0,00	4	5	51,55±61,71	12	12	0,998
(MED)	253,21±1023,26	61	77	33,79±62,49	72	67	0,836
(-1SD)	0,00	8	10	86,53±65,89	16	15	0,998

*Mann-Whitney U test

4.3.5. Anket soruları ile elde edilen 3-PBA ve TCP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda katılımcıların ebeveynlerinin yanıtlamalarını istediğimiz anketteki sorulardan bazılarına verdikleri yanıtlara ilişkin sonuçlar aşağıdaki çizelgelerde verilmiştir.

İçme suyu kaynağının değerlendirilmesi

Katılımcıların içme suyunun hangi kaynaktan sağlandığı ile ilgili soru sorulduğunda; popülasyonun %59 kadarının hazır su tükettiği, %41'inin şebeke suyu tükettiği görülmüştür.

Çizelge 4.29. Çalışma grubundaki çocukların içme suyu kaynağının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Hazır su	59	342,21±1159,62	0,849	165,26±765,06	0,712
Şebeke suyu	41	110,04±207,11		56,28±77,16	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.30. Çalışma grubundaki çocukların Ankara ve Mersin İllerinde içme suyu kaynağının 3-PBA ve TCP değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi

Restoranda yemek yeme alışkanlığı	p*(3-PBA)	p*(TCP)
Ankara şebeke suyu		
Ankara hazır su	0,686	0,734
Mersin şebeke suyu		
Mersin hazır su		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.29'dan anlaşılabacağı üzere, çocukların içme suyu kaynağına göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca Çizelge 4.30'dan anlaşılabacağı üzere, içme suyu kaynağının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Restoranda yemek yeme alışkanlığının değerlendirilmesi

İdrar örneklerini aldığımız çocukların ebeveynlerinin ev dışında bir restoranda yemek yeme alışkanlığı sorgulandığında; popülasyonun %9,5 kadarının bu alışkanlığının olmadığı, %33'ünün ayda 1 kez, %34'ünün ayda 1-3 kez, %23,5 kadarının ise ayda 3-5 kez restoranda yemek yediği görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.31'de sunulmuştur.

Çizelge 4.31. Çalışma grubundaki çocukların restoranda yemek yeme alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Restoranda yemek yeme alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
Yok	9,5	812,77±2354,68	663,97±1835,27
1 kez/ay	33	74,06±114,97	57,59±75,38
1-3 kez/ay	34	306,02±872,95	91,52±206,30
3-5 kez/ay	23,5	149,96±278,22	18,83±51,60

Çizelge 4.32. Restoranda yemek yeme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi

Restoranda yemek yeme alışkanlığı	p*	p*
Yok		
1 kez/ay	0,862	0,075
1-3 kez/ay		
3-5 kez/ay		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.32'den anlaşılabacağı üzere, ev dışında bir restoranda yemek yeme alışkanlığı açısından, 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sebze tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların haftalık sebze tüketim alışkanlığı sorgulandığında; popülasyonun %35 kadarının haftada 1 kez, %41,5'i haftada 1-3 kez, %23,5 kadarının ise haftada 3-5 kez sebze tükettiği görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.33'te sunulmuştur.

Çizelge 4.33. Çalışma grubundaki çocukların haftalık sebze tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Haftalık sebze tüketim alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
1 kez/ hafta	35	293,99±1228,03	237,68±976,21
1-3 kez/ hafta	41,5	258,21±799,10	59,24±70,83
3-5 kez/ hafta	23,5	133,21±243,23	43,19±72,21

Çizelge 4.34. Haftalık sebze tüketim alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi

Haftalık sebze tüketim alışkanlığı	p*	p*
1 kez/ hafta		
1-3 kez/hafta	0,839	0,450
3-5 kez/ hafta		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.34'den anlaşılabacağı üzere, haftalık sebze tüketim alışkanlığı açısından; 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; gruplar ile 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca sebze tüketim alışkanlığının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Meyve tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların günlük meyve yeme alışkanlığı sorgulandığında; popülasyonun %21 kadarının meyve yeme alışkanlığının olmadığı, %50'sinin günde 1 porsiyon, %21'inin günde 2 porsiyon, %8 kadarının ise günde 3 porsiyon meyve yeme alışkanlığı olduğu görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.35'te sunulmuştur.

Çizelge 4.35. Çalışma grubundaki çocukların günlük meyve yeme alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Günlük meyve yeme alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
Yok	21	312,49±1025,50	41,51±53,10
1 porsiyon/gün	50	330,15±1099,68	176,10±823,72
2 porsiyon/gün	21	67,94±166,77	110,61±262,85
3 porsiyon/gün	8	66,61±105,91	27,42±47,31

Çizelge 4.36. Günlük meyve yeme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi

Günlük meyve yeme alışkanlığı	p*	p*
Yok		
1 porsiyon/gün	0,419	0,801
2 porsiyon/gün		
3 porsiyon/gün		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.36'dan anlaşılabacağı üzere,günlük meyve yeme alışkanlığı açısından, 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; gruplar ile 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca sebze tüketim alışkanlığının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca meyve tüketim alışkanlığının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tahıl tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların haftalık tahıl (bulgur, mercimek, nohut, pirinç gibi) tüketim alışkanlığı sorgulandığında; popülasyonun %9 kadarının haftalık tahıl tüketim alışkanlığının olmadığı, %15'sinin haftada 1 porsiyon, %34'inin haftada 2 porsiyon, %42 kadarının ise haftada 3 porsiyon tahıl tüketim alışkanlığı olduğu görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.37'de sunulmuştur.

Çizelge 4.37. Çalışma grubundaki çocukların haftalık tahıl tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Haftalık tahıl tüketim alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
Yok	9	584,20±1579,91	37,74±52,58
1 porsiyon/hafta	15	245,52±609,77	69,72±84,73
2 porsiyon/ hafta	34	197,04±262,53	98,13±209,93
3 porsiyon/ hafta	42	219,26±1146,17	175,96±898,03

Çizelge 4.38. Haftalık tahıl tüketim alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi

Haftalık tahıl tüketim alışkanlığı	p*	p*
Yok		
1 porsiyon/ hafta		
2 porsiyon/ hafta	0,101	0,184
3 porsiyon/ hafta		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.38'den anlaşılabacağı üzere, haftalık tahıl tüketim alışkanlığı açısından, 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketimi ile ilgili soru sorulduğunda; popülasyonun %15 kadarının mevsiminde olmayan meyve ve sebze tükettiği, %85'inin ise mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketmediği görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.39'da sunulmuştur.

Çizelge 4.39. Çalışma grubundaki çocukların mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketiminin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketiyor	15	518,54±1891,76	0,076	448,61±1470,90	0,312
Mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketmiyor	85	198,59±587,82		61,38±144,86	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.39'dan anlaşılabacağı üzere, çocukların mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketimine göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca mevsiminde olmayan meyve ve sebze tüketim alışkanlığının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Organik ürün tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların organik ürün tüketimi ile ilgili soru sorulduğunda; popülasyonun %54 kadarının organik ürün tükettiği, %46'sının ise organik ürün tüketmediği görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.40'ta sunulmuştur.

Çizelge 4.40. Çalışma grubundaki çocukların organik ürün tüketiminin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Organik ürün tüketiyor	54	140,42±367,30	0,374	51,01±69,39	0,916
Organik ürün tüketmiyor	46	382,20±1286,03		207,49±876,14	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.40'tan anlaşılabacağı üzere, çocukların organik ürün tüketimine göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Ev içerisinde pestisit kullanımının değerlendirilmesi

Katılımcıların son 1 hafta içinde ev içerisinde pestisit kullanımı ile ilgili soru sorulduğunda; popülasyonun %5 kadarının ev içerisinde pestisit kullanıldığı, %95'inin ise kullanılmadığı görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.41'den sunulmuştur.

Çizelge 4.41. Çalışma grubundaki çocukların ev içerisinde pestisit kullanımının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Son 1 hafta içinde ev içerisinde tarımsal ilaç kullanıldı	5	11,53±25,78	0,170	56,80±78,25	0,819
Son 1 hafta içinde ev içerisinde tarımsal ilaç kullanılmadı	95	261,55±931,15		124,68±608,28	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.41’den anlaşılabacağı üzere, çocukların son 1 hafta içinde ev içerisinde tarımsal ilaç kullanımına göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tarımla uğraşılan ortamda yaşamının değerlendirilmesi

Katılımcıların tarım ile uğraşılan ortamda yaşayıp yaşamadığı sorulduğunda; popülasyonun %9 kadarının tarım ile uğraşılan ortamda yaşadığı, %91’inin ise tarım ile uğraşılan ortamda yaşamadığı görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.42’de sunulmuştur.

Çizelge 4.42. Çalışma grubundaki çocukların tarım ile uğraşılan ortamda yaşamalarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Tarım ile uğraşılan ortamda yaşadı	9	18,56±35,49	0,145	52,03±56,48	0,773
Tarım ile uğraşılan ortamda yaşamadı	91	269,91±946,93		127,60±619,14	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.42’den anlaşılabacağı üzere, çocukların tarım ile uğraşılan ortamda yaşayıp yaşamamasına göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca çocukların tarım ile uğraşılan ortamda yaşayıp yaşamamasının Ankara ve Mersin illerine göre 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Bahçede tarım ilacı kullanımı değerlendirilmesi

Katılımcıların bahçeli evde yaşıyor ise bahçede tarım ilacı kullanımı olup olmadığı sorulduğunda; popülasyonun %5 kadarının bahçede tarım ilacı kullandığı, %95'inin ise bahçede tarım ilacı kullanmadığı görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.43'te sunulmuştur.

Çizelge 4.43. Çalışma grubundaki çocukların bahçede tarım ilacı kullanımı olup olmanın 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Grup	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS	p*
Bahçede tarım ilacı kullanımı var	9	49,93±62,11	0,866	53,26±74,44	0,892
Bahçede tarım ilacı kullanımı yok	91	266,89±947,57		127,48±618,99	

*Mann-Whitney U test

Çizelge 4.43'ten anlaşılabacağı üzere, çocukların bahçede tarım ilacı kullanımı olup olmamasına göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sebze ve meyveleri yıkama alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların sebze ve meyveleri yıkama alışkanlığı sorgulandığında, popülasyonun %2 kadarının sebze ve meyveleri yıkamaya pek dikkat etmediği, %4'ünün sebze ve meyveleri az yıkadığı, %72'sinin sebze ve meyveleri iyi yıkadığı, %22 kadarının ise sebze ve meyveleri çok iyi yıkadığı görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.44'te sunulmuştur.

Çizelge 4.44. Çalışma grubundaki çocukların sebze ve meyveleri yıkama alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Sebze ve meyveleri yıkama alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
Dikkat etmem	2	28,82±40,765	0,00±0,00
Az yıkırım	4	6,018±12,2	71,84±53,80
İyi yıkırım	72	322,48±1061,85	155,20±697,62
Çok iyi yıkırım	22	75,40±169,57	31,55±59,21

Çizelge 4.45. Sebze ve meyveleri yıkama alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi

Sebze ve meyveleri yıkama alışkanlığı	p*	p*
Dikkat etmem		
Az yıkırım		
İyi yıkırım	0,341	0,263
Çok iyi yıkırım		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.45'ten anlaşılabacağı üzere, sebze ve meyveleri yıkama alışkanlıklara göre ortalama 3-PBA ve TCP değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup, gruplar aralarında 3-PBA ve TCP düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Zeminde geçirilen sürenin değerlendirilmesi

Katılımcı çocukların zeminde geçirdikleri süre sorgulandığında; popülasyonun %56 kadarının günde 1-3 saat, %37'i 4-6 saat, %7 kadarının ise günde 6 saatten fazla süre geçirdiği görülmüş ve elde edilen değerler Çizelge 4.46'da sunulmuştur.

Çizelge 4.46. Çalışma grubundaki çocukların zeminde geçirdikleri sürenin 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Zeminde geçirdikleri süre	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
1-3 saat / gün	56	367,44±1304,98	177,41±874,38
4-6 saat / gün	37	55,46±94,62	57,31±79,35
6 saatten fazla / gün	7	505,22±981,97	23,67±52,94

Çizelge 4.47. Zeminde geçirdikleri sürenin istatistiksel değerlendirilmesi

Zeminde geçirdikleri süre	p*	p*
1-3 saat / gün		
4-6 saat / gün	0,514	0,640
6 saatten fazla / gün		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.47'den anlaşılabacağı üzere, zeminde geçirdikleri süre açısından, 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; gruplar ile 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Günlük süt tüketim alışkanlığının değerlendirilmesi

Katılımcıların günlük süt tüketim alışkanlığı sorgulandığında, popülasyonun %3 kadarının süt tüketmediği, %69'u günde ½ litre, %21'i günde 1 litre,%7 kadarının ise günde 1 litreden fazla süt tükettiği görülmüşve elde edilen değerler Çizelge 4.48'de sunulmuştur.

Çizelge 4.48. Çalışma grubundaki çocukların günlük süt tüketim alışkanlıklarının 3-PBA ve TCP değerleri açısından değerlendirilmesi

Günlük süt tüketim alışkanlığı	%N	3-PBA (ng/g kreatinin) Ort± SS	TCP (ng/g kreatinin) Ort± SS
Tüketmez	3	31,97±55,37	0,00
½ litre / gün	69	125,29±331,24	54,78±75,76
1 litre / gün	21	753,83±1841,47	398,02±1275,43
1 litreden fazla / gün	7	81,96±106,71	13,88±33,99

Çizelge 4.49. Günlük süt tüketim alışkanlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi

Günlük süt tüketim alışkanlığı	p*	p*
Tüketmez		
½ litre / gün	0,190	0,226
1 litre / gün		
1 litreden fazla / gün		

* Kruskal Wallis test

Çizelge 4.49'dan anlaşılabacağı üzere, günlük süt tüketim alışkanlığı açısından, 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; gruplar ile 3-PBA ve TCP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

4.4. Risk analizi

EDI değeri Klorprifos ve Sihalo-trin maddeleri açısından her bir çocuk için ayrı ayrı ve idrardaki pestisit metabolitlerinin geometrik ortaması ve P95 seviyelerine göre hesaplanmıştır. Çizelge 4.50’den de görüleceği gibi Sihalo-trinin EDI değeri 0,02328 $\mu\text{g.kg. bw}^{-1}.\text{gün}^{-1}$, Klorprifos’un EDI değeri ise 0,00685 $\mu\text{g.kg. bw}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.50. Klorprifos ve Sihalo-trin maddeleri açısından risk değerlendirilmesi

Metabo-lit	Pestisit etken madde	EDI ($\mu\text{g.kg. bw}^{-1}.\text{gün}^{-1}$)		MoA Risk analiz		CAG Risk analiz			
		EDI _{GO}	EDI _{P95}	HQ _{GO}	HQ _{P95}	CAG-motor		CAG-AChE	
						MOE _{GO}	MOE _{P95}	MOE _{GO}	MOE _{P95}
3-PBA	Sihalo-trin	2,328x10 ⁻²	1,0533x10 ⁻¹	9,31x10 ⁻³	4,213x10 ⁻²	2,148x10 ⁴	4,75x10 ³	*	*
TCP	Klorpri-fos	6,85x10 ⁻³	1,168x10 ⁻²	6,8x10 ⁻⁴	1,17x10 ⁻³	1,46x10 ³	8,56x10 ²	7,296x10 ⁴	4,28x10 ⁴

*Sihalo-trin etken maddesinin AKolinesterazın (AChE) etkinliğine herhangi bir etkisi yok.

MoA’ya göre risk analizi açısından; Sihalo-trin ve Klorprifos için HQ değerleri Çizelge 4.50’de gösterilmiştir. Sihalo-trin için HQ değerleri geometrik ortamasına göre 0,00931 ve P95 seviyesine göre 0,04213 olarak bulunmuştur. Klorprifos için HQ değerleri geometrik ortamasına göre 0,0068 ve P95 seviyesine göre 0,00117 olarak bulunmuştur.

CAG’a göre risk analizi açısından; Sihalo-trin ve Klorprifos için CAG-motor ve CAG-AChE açılarından MOE değerleri Çizelge 4.50’de gösterilmiştir. CAG-motor açısından Sihalo-trin için MOE değerleri geometrik ortamasına göre 2,148x10⁴ ve P95 seviyesine göre 4,75x10³ olarak bulunmuştur. Klorprifos için MOE değerleri geometrik ortamasına göre 1,46x10³ ve P95 seviyesine göre 8,56x10² olarak bulunmuştur. CAG-AChE açısından Klorprifos için MOE değerleri geometrik ortamasına göre 7,296x10⁴ ve P95 seviyesine göre 4,28x10⁴ olarak bulunmuştur. Sihalo-trin etken maddesinin AKolinesterazın etkinliğine herhangi bir etkisi olmadığından CAG-AChE açısından MOE değeri hesaplanmamış.

5. TARTIŞMA

Pestisitler, modern tarımın vazgeçilmez kimyasallarıdır ve her geçen gün kullanımı artmaktadır. Bundan dolayı toplumun her kesiminin, bu kimyasallara maruziyeti kaçınılmazdır. Bu kimyasallara maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusudur ve bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. Çocuk sağlığına yönelik en büyük kaygıların arasında, intrauterin ve çocukluk döneminde maruz kalınan kimyasalların yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkaracağı sağlık problemleri gelmekte ve kimyasalların bu hastalıklara zemin oluşmasına önemli katkılar yaptığı tartışılmaktadır.

Pestisitler sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem, karaciğer, kas, kalp, kan, boşaltım ve diğer sistemlerde zararlı etkilere yol açarak kanser dahil bir çok hastalığa zemin hazırlamaktadırlar [561, 593, 594]. Çocukluk dönemi gibi kritik bir periyotta bu kimyasallara maruz kalınması ileri yaşlarda bu kimyasallara maruziyetten kaynaklanacak sağlık riskleri için zemin hazırlayacağından, bu kimyasallara çocukluk çağındaki maruziyetin boyutlarının belirlenmesi, gerek birey sağlığı gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bu nedenlerden ötürü, çalışma grubu 3-6 yaş okul öncesi çocuklar olarak seçilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Türkiye'deki çocuk popülasyonunda pestisit maruziyet seviyelerini değerlendiren ilk çalışma olmasının yanında, Türkiye'deki insan popülasyonundaki pestisit konsantrasyonları için temel veri sağlaması açısından da önemlidir.

Analizi yapılan maddelerin seçimi ise genel bilgiler bölümünde de belirtilen, Türkiye'de imal ve ithal edilen pestisitlerin miktarına göre yapılmıştır. Genel bilgiler bölümündeki Çizelge 2.3'ten de anlaşılağımız üzere, organofosfatlı pestisitler (özellikle klorprifos) ve piretroidler Türkiye'de kullanılan pestisitler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. 2013 yılı verilerine göre sırasıyla herbisitlerden Glifosat 6892 ton, nemasitlerden Metam Sodyum 4192 ton, Organofosfatlı insektisitlerden Klorpirifos 3517 ton, herbisitlerden 2,4-D 2159 ton, neonicotinoid insektisitlerden Asetamiprid 1405 ton, herbisitlerden Trifluralin 1252 ton, fungusitlerden Tebukonazol 1154 ton, sentetik piredroid insektisitlerden Lambda-sihalotrin (lambda-cyhalothrin) 1014 ton, akarisitlerden Abamestin 993 ton, sentetik piredroid insektisitlerden Deltametrin 884 ton, herbisitlerden Quızalafox 828 ton, fungusitlerden Bakır oksiklorid 737 ton, organofosfatlı insektisitlerden Dimetoat 656 ton

ve sentetik piredroid insektisitlerden Sipermetrin 628 ton olarak bildirilmiştir [49]. Bu veriler ışığında Organofosfatlı (özellikle Klorpirifos) ve sentetik piredroid grubu insektisitlerin kullanımının çok yaygın olduğu ve miktarları itibariyle çok miktarlarda kullanıldığını görmekteyiz. Klorpirifos ve sentetik piretroidler; tarımda, kent yaşamında ve ev böceklerinin kontrolünde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu insektisitlerdir [595]. Klorpirifos; tahıl, pamuk, tarla, meyve, fındık, sebze bitkileri, süs bitkileri ve çimenler üzerinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda klorpirifos kurtlar, hamamböceği, pire böcekleri, sinekler, termitler ve bit kontrolünde de etkilidir [596]. Sentetik piretroid grubu insektisitler ise pamuk, tütün ve sebzelerdeki zararlıları, kelebek larvalarını, ektoparazitleri, hamamböceği, sivrisinek ve keneleri kontrol etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [597, 598]. Pestisitlerin akut maruziyetlerinin sağlık etkilerinin yanında, kronik düşük seviyede maruziyetin sağlık etkileri daha az bilinmekte ve bundan dolayı araştırmalar bu konuda yoğunlaşmaktadır. Pestisit etkileniminde kişilerde görülen kronik etkilenim sonuçları; kanser, doğum defetleri (teratojenik), kronik nörotoksik etkiler ve üreme-fertilite üzerindeki istenilmeyen etkiler olarak sıralanabilir [10]. Bütün sağlık otoriteleri, konuya yönelik çalışanlar, internet sayfaları gibi halka geniş ulaşım sağlanan alanlarda pestisitlere maruziyetten, bu grubun yaratacağı sağlık risklerinden, korunma yollarından konu edinilirken, literatürde en fazla kullanılan bu iki gruba ait Türkiye adresli maruziyet çalışmaları bulunmamaktadır. Bu durum çalışmamızın önemini arttırmakta, çalışmamızın analiz sonuçları da, analizi yapılan maddelerin seçiminin doğruluğunu kanıtlamış ve klorprifosun metaboliti olan TCP ve piretroidlerin ana metaboliti olan 3-PBA idrar numunelerinde tespit edilmiştir.

Son on yılda, analitik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, biyolojik örneklerdeki pestisit maruziyetinin belirlenmesi ve ölçümü için çeşitli analitik metotlar geliştirilmiş ve özellikle LC-MS sistemlerinin gelişmesiyle bu metotların belirleme limitleri (dedeksiyon limitleri) hakkında önemli gelişmeler elde edilmiştir. İnsan biyolojik örneklerinde pestisit maruziyetinin belirlenmesi için geliştirilen analitik metotlar; MS ve MS/MS ile kombine GC, LC-MS/MS ve elektrokimyasal ya da florasan belirlemeli HPLC' yi içermektedir [552, 599, 600]. Son yıllarda, literatürde pestisit maruziyet analizleri için, UPLC/MS-MS ve LC-QTOF yardımı ile değerlendirmeye yönelik çok sayıda metot ve çalışma yer almaktadır [599-601]. Bu farklı metotlar arasında LC-MS-MS ve LC-QTOF sistemleri düşük konsantrasyonlarda bile duyarlı, seçici olması, doğru sonuç vermesi ve işlem/süreç

sırasında derivasyon gerektirmemesi nedeniyle, pestisit maruziyet tespiti için yaygın olarak kullanılan kromatografi teknikleridir [600-602].

Biyolojik numune olarak idrar, alım kolaylığı, invaziv olmayışı ve çalışma kolaylığı açısından başta pestisitler olmak üzere pek çok kimyasala maruziyetin belirlenmesinde yaygın olarak yararlanılan bir örnektir. Ayrıca idrarda başta suda çözünürlüğü yüksek olan kimyasalların metabolitlerinin araştırılması ve biyobelirteçlerin belirlenmesinde de yaygın kullanılan biyolojik numune örneğidir. Nitekim çalışmamızda da olduğu gibi pestisitlerin büyük bir kısmı vücuda alındıktan sonra, başta Faz I reaksiyonları yardımıyla metabolit/lerine dönüşürler. İnsan idrarında pestisit maruziyetini niceliksel olarak değerlendiren pek çok çalışma, analiz için spot idrar örneği kullanmıştır [535, 537, 541, 548]. Ancak, idrar örneklerindeki biyogöstergelerin yarılanma ömürleri kısa olabileceğinden dolayı, böyle spot idrar örneklerindeki pestisit miktarı, kısa bir süre içinde önemli ölçüde değişebilir. Bu durum, pestisit maruziyet ölçümünün güvenilirliğini etkileyebilir, örneği veren kişinin pestisit maruziyeti açısından yapılan değerlendirmesinde hataya yol açabilir. Bu durumdan ötürü örneği veren kişinin 24 saatlik idrarındaki biyogösterge düzeyinin ölçümü doğru sonucu verecektir. Ancak 24 saatlik idrar toplama bireyler açısından zahmetli olmakta ve kimi zaman hatalı sonuç verebilmektedir. Bu nedenle 24 saatlik idrarda ölçüm yerine spot (anlık) idrardaki kreatinin ölçümü yapılarak ve kreatinin düzeltme faktörü olarak kullanılması daha işlevsel olmaktadır. Bundan dolayı, bu çalışmamızda elde edilen 3-PBA ve TCP değerleri, kreatinin ile düzeltildikten sonra sunulmuştur.

Analizi yapılan idrar numunelerinde pestisit maruziyetinin göstergesi olarak Organik fosforlu pestisitlerin spesifik olmayan metabolitleri olan Dietil fosfat (DEP), Dimetil fosfat (DMP), Dietiltiyofosfat (DETP), Dimetiltiyofosfat (DMTP) ve klorpirifosun metaboliti olan 3,5,6-Trikloro-2-piridinol (TCP) ile Piretroid grubu pestisitlerin metabolitleri olan 3-Fenoksibenzoik asit (3-PBA), 4-Floro-3-Fenoksibenzoik asit (4-F-PBA), cis&trans-(2,2-Diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilikasit (cis&trans-DCCA) maddelerinin analizleri LC-MS/MS ve LC-QTOF cihazları ile yapılmıştır. Konuya yönelik olarak, çeşitli toplumlarda organik fosforlu ve piretroid grubu pestisitlere olan maruziyetlerin belirlenmesi amacıyla yararlanılan maruziyet biyogöstergeleri olarak bu metabolitlerin analizleri gerçekleştirilmektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, ülkemizde kullanılan pestisit çeşitlerini ve miktarları düşünüldüğünde, miktarsal açıdan ilk sıralarda yer alan

organofosfatlı insektisitlerin ortak metabolitleri olan Dietil fosfat (DEP), Dimetil fosfat (DMP), Dietiltiyofosfat (DETP), Dimetiltiyofosfat (DMTP) ile organofosfatlı insektisitlerinlerden özellikle klorpirifosun yüksek miktarda ve yaygın kullanımından dolayı klorpirifosun ana metaboliti olan 3,5,6-Trikloro-2-piridinol (TCP) ve Piretroid grubu pestisitlerin metabolitleri olan 3-Fenoksibenzoik asit (3-PBA), 4-Floro-3-Fenoksibenzoik asit (4-F-PBA), cis&trans-(2,2-Diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit (cis&trans-DCCA) maddeleri seçilerek, ülkemizdeki pestisit maruziyetinin belirlenmesi açısından doğru ve önemli bir başlangıç yapılmıştır.

Kromatografik tayinlerde doğru sonuca olabildiğince yaklaşmak, ekstraksiyon verimini arttırmak, olası kayıpların önüne geçmek amacıyla iç standart kullanılması gerekmektedir. Bu tür analizlerde ya tek bir iç standart yada analizi yapılacak her bir madde için ayrı iç standart kullanımı söz konusudur. Özellikle son yıllarda her maddeye ait kendi işaretlenmiş iç standart kullanımı giderek gelişen analiz tekniklerindendir.

Bu çalışmada analizi yapılan maddelerin fazla olması, işaretlenmiş iç standartların çok pahalı olması ve çalışmanın bir proje ile desteklenmemesine bağlı kaynak yetersizliğinden ötürü Piretroid grubuna ait pestistlerin metabolitleri olan 3-PBA, 4F-3-PBA ve DCCA (cis/trans mix) maddelerin analizi için iç standart olarak ana metabolit olan 3-PBA'nın işaretlenmiş iç stardardı olan $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA dötoryumu, organik fosforlu grubuna ait pestistlerin metabolitleri olan DEP, DETP, DMP, DMTP ve TCP maddelerin analizi için iç standart olarak DBP kullanılmıştır. Ancak piretroid grubuna ait pestistlerin metabolitleri temelde PBA yapısında, organik fosforlu grubuna ait pestistlerin metabolitleri ise fosfat yapısında olduğundan seçilen iç standartalar amacına ulaşmaktadır ve benzer şekilde uygulamalar literatürdeki çalışmalarda mevcuttur [587, 603, 604]. Ayrıca analizimizde işaretlenmiş iç standartına sahip olduğumuz 3-PBA maddesinin pozitif çıkması bu konudaki eksikliği bu madde için ortadan kaldırmıştır. Bu çalışmada analizi yapılan maddeler için çalışma yöntemimiz; LC-QTOF (Liquid chromatography-Quadrupole-time-of-flight) cihazı ile aranılan maddelerin taraması yapıldıktan sonra pozitif numunelerin LC-MS/MS (Liquid chromatography-Tandem massspectrometry) cihazı ile hem doğrulaması yapıp hem de miktar verme şeklinde gerçekleştirilmiştir. LC-QTOF cihazında tüm maddeler geçerli kılma şartlarına uygun olarak sonuç vermiştir. Değerlendirme yapılırken, tüm maddeler için LC-QTOF cihazı değerlendirme parametreleri olan, alıkonma zamanı (RT Confirmation), kütle hatası (Mass Error Confirmation), izotop doğrulama (Isotop

Confirmation) ve kütüphane doğrulama (Library Confirmation) parametrelerinin hepsini sağlayan numuneler pozitif kabul edilmiştir. Bu analizlerin yanı sıra LC-QTOF ile analizi gerçekleşen idrar numunesi ekstraktları LC-MS/MS cihazında da analiz edilmiştir. Böylelikle olabilecek en hassas ölçümlerle, olabilecek minimum hatayla sonuçlara ulaşılması hedeflenmiştir. LC-MS/MS cihazı ile yapılan analizlerde 3-PBA, 4F-3-PBA ve TCP maddeleri ile sorunsuz çalışılmış ve elde edilen veriler geçerli kılma parametreleri sağlamıştır. DETP ve DMTP için her ne kadar LOD değerleri yüksek olsa da bu maddeler de LC-MS/MS cihazında iyi sonuçlar vermiştir. Ancak DCCA (cis/trans mix) maddesi, LC-MS/MS cihazında kör numunede dahi aynı geçiş iyonlarını verdiği için tüm numuneleri pozitif olarak göstermiş, bundan dolayı DCCA (cis/trans mix) maddesinin LC-MS/MS cihazında analizi yapılamamış, bu madde için LC-QTOF cihazının verilerinden yararlanılmıştır. Bunun yanı sıra DEP ve DMP maddeleri için de mevcut LC-MS/MS sisteminde geçerli sonuçlar elde edilememiş, sadece çok yüksek konsantrasyonlarda madde tespiti yapılabilmektedir. Bundan dolayı bu maddeler için de LC-QTOF cihazının verilerinden yararlanılmıştır. Analiz sonuçlarımızda LC-MS-MS ve LC-QTOF cihazlarının her ikisinde de doğrulanmış numuneler pozitif olarak değerlendirilmiştir. LC-MS-MS cihazında analizi yapılamayan DCCA(cis/trans mix), DEP ve DMP maddeleri, LC-QTOF cihazında tüm numunelerde negatif çıktığında doğrulamaya gereksinim duyulmamıştır. Yüksek hassasiyete sahip son teknolojik cihazlar olan LC-MS-MS ve LC-QTOF cihazlarında analizlerimizi gerçekleştirmemiz, çalışmamızın analiz yöntemini güçlü kılmış olup, çalışmamızı literatürde bu şekilde iki cihaz ile doğrulama yapılan çok az sayıdaki çalışmaların arasına girmesini sağlayacaktır. Analizimizde iki ayrı cihazla doğrulama yapıldığından analiz sonuçlarının hata payı en aza indirgenmiş, bu da sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırmıştır.

Mesleksel maruziyet dışında genel popülasyon için gıda tüketimi pestisit maruziyetinin en temel yoludur. Ülkemizde yapılan çalışmalar, tükettiğimiz birçok gıda ürününde pestisit kalıntısı olduğu hatta bazı pestisit kalıntılarının izin verilen değerden yüksek olduğu görülmüştür [510-521, 605]. Bu kalıntılar arasında klorprifos ve piretroidler ilk sıralarda yer almaktadır.

Ülkemizde değişik biyolojik materyallerde pestisit maruziyetini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğu organik kalıcı kirleticilerden organoklorlu pestisitler üzerine yapılmıştır [522-528]. Organoklorlu pestisitler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde

de yasaklanmıştır. Ülkemizde organofosfatlı ve sentetik piretroid grubu pestisitler açısından yapılan çalışmalar daha kısıtlı kalmıştır.

Yıldızdas ve diğerleri (2019); 2015 yılında Türkiye'nin önemli bir tarım alanı olan Adana'da yaptıkları çalışmada, Yeni doğan Yoğun Bakım Ünitesinde 32 annenin 64 süt örneğinde, 144 kalıcı olmayan pestisit araştırması yapmışlardır. Annelerin 11 tanesinde (%34,3), süt örneklerinin ise 21 tanesinde (%32,8) pestisit tespit edilmiştir. Beş annede fungusitler (5/10 örnekte propikanozol-PP, 4/10 örnekte bromukanozol-BM), beş annede organofosfatlar (10/10 örnekte primifosfometil-PPM), bir annede hem organofosfatlar hem de fungusit (1/2 numunede PPM ve 1/2 numunede buprimat) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, EDI sırasıyla PPM, PP ve BM için ADI'dan daha düşük olduğu tespit edilmiştir [529].

3-PBA ve TCP metabolitlerinin, klorprifos ve piretroidlerin çevre koşullarına bağlı olarak, parçalanması sonucu canlı organizma dışında da -çevrede- oluşabilmektedirler [606,607]. Bu şekildeki bir maruziyetinde gerçekleşmesi söz konusu olabilir. Her ne kadar yapılan çalışmalar çevredeki bu metabolitlerin düzeylerin çok yüksek değerlere ulaşmadığını göstermiş olsa da çalışmamızda bu yönde bir belirleme amaç dışında bulunmaktadır. Konuya yönelik olarak; Ay'ın Isparta'da yaptıkları çalışmasında, elma örneklerinde pestisit etken maddelerinden diazinon, paration-metil, methidathion, carbendazim, klorprifosun yanı sıra klorprifosun metaboliti olan 3,5,6-trikloro-2-piridinol (TCP) da tespit edilmiştir [517].

Çocukların Kalıcı Pestisitlere ve Diğer Kalıcı Organik Kirleticilere (CTEPP) Tam Maruz Kalma Çalışması kapsamında, okul öncesi çocukların evlerinde ve Kuzey Carolina'daki gündüz bakım merkezlerinde, klorpirifos ve TCP'ye maruz kalma potansiyellerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır [8]. Kalıntıların izlenmesi 129 evde ve 13 günlük bakım merkezlerinde yapılmış ve iç ve dış ortam havası, iç mekan zemini tozu, çift öğünler, kattan devredilebilir kalıntılar ve zeminlerden yüzey silme örnekleri, yiyecek hazırlama yüzeyleri ve çocukların elleri dahil bir çok noktada yapılmıştır. İdrar da çocuklardan bakıcılar tarafından toplanmıştır. Klorpirifos, iç mekan tozlarında ve iç mekan havasında, tüm lokasyonlarda tespit edilmiştir. Ortalama TCP miktarları, evlerde ve kreşlerde katı gıdalardaki klorpirifoslardan sırasıyla 12 ve 29 kat daha yüksek çıkmıştır. Evlerde ortalama klorpirifos düzeyleri iç mekan havasında 19 ng/m³, iç mekan zemin

tozunda 413 ng/g ve katı gıdalarda 0,6 ng/g olarak ölçülmüştür. Gündüz bakım merkezlerindeki ortalama klorpirifos düzeyleri iç mekan havasında 8,2 ng/m³, iç mekan zemin tozunda 237 ng/g ve katı gıdalarda 0,2 ng/g olarak ölçülmüştür [608, 609].

Ülkemizde çocuklardaki çalışmamızda analizi yapılan pestisitlere yönelik maruziyetlerin belirlenmesine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Benzer şekilde çalışılan pestisit grupları dışında da herhangi bir grup pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışma yok denecek kadar azdır [525, 610]. Çocuk- pestisit ilişkisine yönelik bilgiler çoğunlukla akut zehirlenme vakalarına yönelik olarak karşımıza çıkmaktadır [611,612]. Diğer bir değişle yurdumuzdaki çocukların yaşam şekillerine bağlı olarak günlük maruz kaldıkları pestisit maruziyetlerini bildiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız literatüre sağlayacağı katkının yanı sıra, gündelik yaşamda bilimsel olarak çocuk maruziyetinin belirlendiği ilk çalışma olması açısından da önem taşımaktadır.

Yetişkinlerin maruz kaldığı pestisitler ve maruziyet düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar 70'li yılların ortalarında organik klorlu pestisitlerin insan anne sütünde belirlenmesiyle başlamıştır [524]. 1980-2010 yılları arasında organik klorlu pestisitlere olan maruziyetin insan yağ dokusu ve anne sütündeki maruziyet düzeylerinin belirlendiği biyoizleme çalışmaları ile yoğunluk kazanmıştır [522-528]. Diğer yandan organik klorlu pestisitler dışında diğer grup pestisitlerin maruziyet düzeylerinin veya maruziyetin varlığına ilişkin araştırmalarda ciddi eksiklikler vardır. Başta organik fosforlu pestisitler olmak üzere piretroidler ve diğer pestisitlere olan maruziyetlere yönelik çalışmaların neredeyse hepsi çocuk maruziyetlerinde olduğu gibi akut zehirlenme diğer değişle acil başvurular ve bu başvuruların değerlendirilmesine yönelik çalışmalardır [611,612]. Bu akut zehirlenmelere yönelik sonuçların bildirildiği çalışmalarda, çalışmamızın kapsamında olan Organik fosforlu ve piretroid grubu pestisitlere ait bildirim/yayınlar [611,612] bulunmaktadır ki bunlar da bizim çalışma kapsamına aldığımız bu iki grubun yurdumuzda yoğun olarak kullanıldığının göstergeleri olarak değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Yetişkinlere yönelik ise iki adet çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ilki Adana ilinde (18-65) yaş aralığında, 66 tarım çalışanı ve 66 kontrol grubu ile yapılmış bir çalışma söz konusudur. Belirtilen çalışmada katılımcıların saçında ve kanında aralarında organofosfat ve sentetik piretroid grubu pestisitlerinde bulunduğu birçok gruba ait 144 adet pestisit kalıntısı ve asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin araştırılması yapılmıştır. Ancak çalışmada pestisit metabolitleri değil pestisit kendisine bakılmıştır. Çalışmada, saçta

toplam 31 pestisit aktif maddesi tespit edilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen pestisitlerden Sipermetrin tarım çalışanlarında 10 kişide 30,1 ng/ml (min. 3,0-maks. 68,8), kontrol grubunda ise 2 kişide 7,3ng/ml (min. 1,9-maks. 12,8) toplamda ise 12 kişide 28,4 ng/ml (min. 1,1-maks. 236,1) olarak tespit edilmiştir. Diğer bir pestisit olan Deltametrin tarım çalışanlarında 5 kişide 7,5 ng/ml (min. 0,7-maks. 15,2), kontrol grubunda ise 2 kişide 9,0 ng/ml (min. 6,7-maks. 11,3) toplamda ise 7 kişide 7,5ng/ml (min. 0,7-maks. 15,2) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada değerlendirilen Klorpirifos tarım çalışanlarında 4 kişide 37,1 ng/ml (min. 3,0-maks. 68,8), kontrol grubunda ise 6 kişide 4,0ng/ml (min. 1,2-maks. 15,2) toplamda ise 10 kişide 7,9ng/ml (min. 1,1-maks. 236,1) olarak tespit edilmiştir. Kanda pestisit kalıntı bulgularına bakıldığında toplam 15 farklı pestisit aktif maddesi tespit limitinin üzerinde belirlenmiştir. Bu çalışmada Piretroid grubu pestisit olan Halfenprox kanda en sık tespit edilen pestisittir. Klorpirifos tarım çalışanlarında 2 kişide 4,6 ng/ml (min.4,1-maks.5,1) tespit edilmiş, kontrol grubunda ise klorpirifos tespit edilmemiştir. Klorpirifos aktif maddesi hem saçta hem de kanda ortak tespit edilmiştir [531]. Diğer çalışma ise; Doğanlar ve diğerleri (2015), Trakya bölgesindeki tarım alanlarında yaşayan kişilerin kan örneklerinde pestisitlerin varlığını, genotoksik ve sitotoksik potansiyellerini inceledikleri çalışmadır. Tarımsal bölgede yaşayanlar, her üç örnekleme zamanında da kontrol bölgedekilere göre önemli ölçüde yüksek pestisit konsantrasyonuna sahip olduğu anlaşılmış ve toplam pestisit miktarları, pestisit kullanım döneminde 4 kat daha yüksek çıkmıştır. Sonuçlar, kullanım süresi boyunca kandaki pestisit seviyesinin oksidatif strese, DNA hasarına ve katlanmamış/yanlış katlanmış protein yanıtına yol açtığını göstermiştir. Özellikle pestisit kullanım mevsiminde bu parametreler arasındaki fark kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En çok bulunan pestisit sınıfı, Ağustos 2015'te insektisitler (% 34), ardından fungusitler (% 29), akarisitler (% 26) ve herbisitler (% 11). Fungisitler (% 51) Ağustos 2016'da en fazla biriken pestisit grubu olmuş ve onu insektisitler (% 30), herbisitler (% 17) ve akarisitler (% 2) izlemiştir [530]. Ülkemizde pestisit maruziyetine ait sadece bu iki çalışma vardır. Ancak her iki çalışmada da pestisit maruziyetinin asıl biyogöstergesi olan pestisit metabolitleri değil, pestisit etken maddesinin kendisi araştırılmıştır. Bu durum düşük seviyelerde maruziyeti olan pestisitlerin özellikle kan numunesinde tespitini zorlaştırmakta, gerçek maruziyet tespitini engellemektedir. Bizim çalışmamızda ise pestisitlerin metabolitleri incelenmiş olup, idrar numunesinde pestisit metabolitlerini incelemiş olmamız çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

Diğer yandan çeşitli toplumlarda pestisit maruziyetinin düzeyinin belirlenmesine yönelik çalışmalar literatürde yer almakta olup, özellikle çocukların pestisitlere maruziyet düzeyleri hakkında yapılan çalışmalar ve risk analizleri dikkati çekmektedir. Bu çalışmalardan günümüze en yakın çalışmalardan olan 3-PBA maruziyetinin ABD popülasyonunda değerlendirildiği bir çalışmadır. Gerçekte bu çalışma ulusal tarama sonuçlarından biri olup, daha önceki yıllarda da ABD’de benzer çalışmalar yapılmıştır. ABD’de gerçekleşen dünyada bu konuda yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan 2007–2012 NHANES verilerine göre, yetişkin (n=5 233) ve çocuklarda (n=2 295) çalışma yapılmış; tespit oranı yetişkinler için %78,1, çocuklar için ise %79,3 olarak bulunmuştur. Ortalama değerleri ise yetişkinler için 0,51 µg/g kreatinin (min.0,201-maks.1,11 µg/g kreatinin), çocuklar için 0,53 µg/g kreatinin (min.0,22-maks.1,23 µg/g kreatinin) olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada önceki yılların verileri ile karşılaştığında maruziyet düzeyinin her geçen yıl arttığı gözlenmiştir. 2007-2008’da 0,40 µg/L, 2009-2010’da 0,46 µg/L ve 2011-2012’de ise 0,70 µg/L olarak ölçülmüştür. Çalışmada çocuklarda yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken ve aile gelir-yoksulluk oranı 3-PBA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Fakat NHANES verilerinde de 3-PBA maruziyet miktarı tespit edilmeye çalışılırken yaş grupları (6–11, 12–19, 20–39, 40–59, 60+ yaş) arasına okul öncesi çocuklar dâhil edilmemiştir [532].

Japonya’da yapılan bir diğer çalışmada (2016), 3 yaşında 223 çocukta pestisit maruziyeti değerlendirilmeye çalışılmış ve kız çocuklarında (n=115) 1,51 µg/L, erkek çocuklarında (n=108) ise 1,29 µg/L düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Bu çalışmada cinsiyet açısından bir farklılık tespit edilmemiştir [551]. Naeher ve diğerleri (2009), ABD’de bit salgını olan okullarda piretroid analizi yapmış ve 3-PBA değerini 4,3 µg/g kreatinin olarak bulmuşlar ve bu değerler için kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [533]. Bizim çalışmamızda, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmasada, her iki il için tüm değerler kız çocuklarında erkek çocuklarından daha yüksektir. 3-PBA değerinin kızlarda 0,35136 µg/g kreatinin, erkeklerde 0,10406 µg/g kreatinin, TCP değerinin ise kızlarda 0,12570 µg/g kreatinin, erkeklerde 0,04451 µg/g kreatinin olduğu belirlenmiş. Sonuçlardan anlaşılabacağı üzere 3-PBA ve TCP değerleri kız çocuklarında erkek çocuklarına göre yaklaşık 3 kat daha yüksek çıkmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da 3-PBA için p=0,075 olarak bulunmuş, bu da anlamlılık değeri olan p=0,05 değerine yakın bir değer olarak göze çarpmaktadır. TCP için ise p=232 olarak tespit

edilmiştir. Buna göre de TCP için olmasa da 3-PBA için erkek çocuklarına göre kız çocuklarında maruziyetin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Pirard ve diğerleri, 2016 ilkbaharında, Wallonia'da (Belçika) yaşayan çocuklar arasında pestisit maruziyetini karakterize etmek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Pestisitler, hem 9 ila 12 yaşları arasındaki 258 çocuğun sabah ilk spot idrarlarında, hem de okul yakınında toplanan ortam havasında ölçülmüştür. Havada ölçülen 46 pestisitten 19'u % 11 ile % 100 arasında değişen frekanslarda ve <0.04 ile $2,37 \text{ ng/m}^3$ arasında değişen ortalama seviyelerde tespit edilmiştir. İdrar örneklerinin % 1-10'unda yalnızca 3 ana pestisit bulunmuş; analiz edilen metabolitler en az bir kez pozitif olarak tespit edilmiştir. Kaptan (fungisit) metaboliti (THPI) numunelerin % 23,5'inde ölçülürken, tüm idrarlarda $0,36\text{-}38,96 \text{ } \mu\text{g/L}$ arasında değişen düzeylerde TCP (klorpirifos metaboliti) tespit edilmiştir. (3-PBA), (trans-DCCA) ve dietilfosfat, ölçülen en bol piretroid metabolitleri ve dialkilfosfat olmuştur. Hava solumasının, maruziyette küçük bir paya sahip olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel regresyonlar, gri ekmek tüketimi, evde halı bulunması veya pestisitlerin kapalı alanda kullanımı gibi bazı pestisitlere maruziyet öngörücülerine vurgu yapmıştır, ancak bunların çoğu için net bir kaynak belirlenmemiştir [534].

Avustralya'da (2012) gerçekleştirilen bir diğer çalışma ile (2,5-6) yaş aralığında, Avustralya'nın değişik bölgelerinde yaşayan 340 çocuğun pestisitlere olan maruziyetlerinin düzeyleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Nitekim bu çalışma sonucunda TCP ve 3-PBA en çok tespit edilen metabolitler olarak dikkat çekmiştir. Çocuk idrarlarında 3-PBA için şehirde $1,2 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, şehir çevresinde $1,4 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, kırsalda ise $1,6 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak tespit edilirken, TCP için şehirde $21,5 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, şehir çevresinde $27,1 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, kırsalda ise $16,3 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak belirlenmiştir. Şehir, şehir çevresi ve kırsal gruplarında 3-PBA için anlamlı bir farklılık gözlemlenirken ($p<0,05$) TCP için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Araştırmacılar bu farklılığın nedenini klorprifosun hem şehirlerde hem de kırsaldaki yaygın kullanımına bağlanmaktadır [535]. Bizim çalışmamızda ise bu durumun tam tersi söz konusudur. 3-PBA için Ankara ilinde yaşayan çocuklarda $0,21768 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, Mersin ilinde yaşayan çocuklarda ise $0,18813 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, TCP için Ankara ilinde yaşayan çocuklarda değerleri ortalaması da $0,087 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin, Mersin ilinde yaşayan çocuklarda ise $0,05942 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda, Ankara ve Mersin illerinde yaşayan çocuklarda gruplar arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; 3-PBA

düzeyleri karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık yokken, TCP düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0,006$ düzeyinde bir anlamlılık saptanmıştır.

Çizelge 5.1. Çeşitli toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar 3-PBA ve TCP düzeyleri

Ülke	Popülasyon	Sayı	3-PBA konsantrasyonu	TCP konsantrasyonu	Referans Çalışma
Türkiye	3-6 yaş	186	0,21 µg/g kreatinin	0,08 µg/g kreatinin	Bu çalışma
İtalya	7 yaş	199	0,36 µg/L	0,29 µg/L	[536]
Belçika	9-12 yaş	258	5,33 µg/L	12,12 µg/L	[534]
Tayland	12-13 yaş	207	0,95 µg/g kreatinin	3,74 µg/g kreatinin	[537]
Kosta-Rika	6-9 yaş	140	0,8 µg/L	1,4 µg/L	[538]
Avustralya	2,5-6 yaş	340	Şehirde: 1,2 µg/g kreatinin Şehir çevresinde: 1,4 µg/g kreatinin Kırsalda: 1,6 µg/g kreatinin	Şehirde: 21,5 µg/g kreatinin Şehir çevresinde: 27,1 µg/g kreatinin Kırsalda: 16,3 µg/g kreatinin	[535]
Kanada	6-11 yaş	1081	0,20 µg/L	-	[539]
Almanya	2-17 yaş	396	0,31 µg/L	-	[378]
Slovenya	4 yaş	164	0,84 ng/g kreatinin	0,09 ng/g kreatinin	[540]
İspanya	6-11 yaş	125	-	3,360 µg/g kreatinin	[541]
ABD	2-5 yaş	256	0,24 µg/L	5,3 µg/L	[542]
ABD	3-11 yaş	23	-	5,1 µg/L	[543]
ABD	8-15 yaş arası çocuk katılımcılar	687	1,14 µg/L	-	[544]

Çizelge 5.1. (devam) Çeşitli toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar 3-PBA ve TCP düzeyleri

Ülke	Popülasyon	Sayı	3-PBA konsantrasyonu	TCP konsantrasyonu	Referans Çalışma
ABD	7-12 yaş arası genç katılımcılar	68	1 µg/L (Yeşil alanlı ev) 0,95 µg/L (yeşil alan olmayan ev)	-	[545]
ABD	3 yaş	50	4,3 µg/g kreatinin	-	[533]
ABD	3 aylık bebek	118	8,05 ng/kg/gün	19,76 ng/kg/gün	[546]
ABD	1-6 yaş	60	0,15 µg/g kreatinin	3,38 µg/g kreatinin	[547]
Çin	3-6 yaş	406	0,08 µg/g kreatinin	0,92 µg/g kreatinin	[548]
Çin	0-14 yaş	Hasta: 161 Kontrol:170	Hasta grup:1,24 µg/g kreatinin Kontrol grup: 0,66 µg/g kreatinin	-	[549]
Çin	0-14 yaş grubunda çocukta	Hasta: 176 Kontrol:180	Hasta grup:0,81 µg/g kreatinin Kontrol grup: 0,60 µg/g kreatinin	-	[550].
Japonya	3 yaş	223 Kız: 115 Erkek: 108	1.403 µg/L Kız:1,51 µg/L Erkek:1,29 µg/L	-	[551]
Japonya	3 yaş	50	0.66 µg/L	-	[552]
Fransa	6 yaş	245	0,20µg/L	-	[553]

Roca ve diğerleri (2014), İspanya’da okul çağındaki çocuklarda pestisit maruziyet düzeyine bakılmış, TCP için 6–8 yaşta 3,92 µg/g kreatinin, 9-11 yaşta ise 2,85 µg/g kreatinin olarak bulunmuş ancak yaş ile maruziyet düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Ancak diazinon metaboliti olan IMPY ile yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [541]. Jain (2016), 2009-2010 yıllarında Amerika genel popülasyonunda 3-PBA düzeylerini incelediği çalışmasında, 6-11 yaşta 0,744 µg/g

kreatinin, 12-19 yaş grubunda 0,347 µg/g kreatinin, 20-64 yaş grubunda 0,429 µg/g kreatinin, 65+ yaş grubunda ise 0,420 µg/g kreatinin olarak tespit edilmiştir. 6-11 yaş grubu ile diğer yaş grupları arasında $p=0,02$ düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçta çocukların diğer yaş gruplarına göre daha fazla 3-PBA'ya maruz kaldığını gösteriyor [613]. Tarafımızca gerçekleştirilen bu çalışmada, yaş grupları arasında 3-PBA ve TCP düzeyleri karşılaştırılmasında; Ankara ili için tüm gruplar açısından yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak Mersin ili için TCP düzeyler 3 yaş ile 5 yaş grupları karşılaştırıldığında $p=0,010$ düzeyinde bir anlamlılık saptanmıştır. Ankara ve Mersin illeri toplamı için ise yine TCP düzeyler için (3 yaş) ile (5 yaş) grupları karşılaştırıldığında $p=0,042$ düzeyinde bir anlamlılık saptanmıştır. Diğer gruplar açısından yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı çıkmasada, yaş arttıkça 3-PBA ve TCP düzeylerinde arttığı gözlemlenmektedir. Örneğin 3 yaş grubunda ortalama 3-PBA düzeyi 0,08 µg/g kreatinin düzeyindeyken 4 yaş grubunda 3-PBA düzeyi 0,18 µg/g kreatinin düzeyinde, 5 yaş grubunda 3-PBA düzeyi 0,20 µg/g kreatinin düzeyinde, 6 yaş grubunda 3-PBA düzeyi ise 0,19 µg/g kreatinin düzeyinde ölçülmüştür. TCP düzeyi içinde aynı durum söz konusudur. 3 yaş grubunda ortalama TCP düzeyi 0,02 µg/g kreatinin düzeyindeyken 4 yaş grubunda TCP düzeyi 0,06 µg/g kreatinin düzeyinde, 5 yaş grubunda TCP düzeyi 0,06 µg/g kreatinin düzeyinde, 6 yaş grubunda TCP düzeyi ise 0,18 µg/g kreatinin düzeyinde ölçülmüştür. Bu durum yaş arttıkça gıda tüketiminin artmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Ancak bu konudaki belirsizliğin giderilmesi için yüksek katılımlı başka çalışmaların yapılması ile konunun aydınlatılmasına yönelik yeni bilgiler sağlana bileceği ön görülmektedir. Nitekim bizim öngörülerimizi destekleyecek şekilde İspanya'da gerçekleştirilen çalışmada, kreatinin ile düzenlenmiş TCP düzeyi, 6-11 yaş arası 125 çocukta 3,360 µg/g kreatinin olarak belirlenmiştir. Ayrıca yüksek sebze tüketiminde daha yüksek değerlerde TCP değeri ölçülmüştür. Yaş ve cinsiyet grupları arasında farklılık bulunmamıştır [541]. ABD'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada (2-5) yaş aralığında 256 çocukta yiyecek ile pestisit maruziyeti ilişkisine bakılmış ve 3-PBA için 0,24 ng/mL, TCP için ise 5,3 ng/mL değerleri tespit edilmiştir. Yiyeceklerden taze elma, meyve suları ve tavuk/hindi eti tüketiminin pestisit maruziyetini arttırdığı belirlenmiştir [542]. Her ne kadar denek sayısının düşük olduğu ($n=23$) ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise, 3-11 yaş aralığında, geleneksel beslenen 23 çocuk pestisit maruziyetine bakılmış ve TCP için 5,1 ng/mL değeri tespit edilmiştir. Çocuklara 5 gün boyunca sadece organik yiyecek verilmiş ve çocukların idrarındaki pestisit azaldığını ve tespit edilemeyecek düzeye geldiğini tespit edilmiştir

[543]. Bu sonuçların farklı mevsimlerde de değişmediği gözlemlenmiştir. Böylece pestisit maruziyetinin ana kaynağının beslenme olduğu sonucuna varılmıştır.

Werthmann ve diğerleri (2020); yeşil alanlı evde yaşayan ile yaşamayan 7-12 yaş aralığında 68 çocuğun pestisit maruziyet düzeylerini ölçtüğü çalışmada, 3-PBA, 4-F-3-PBA, transDCCA metabolitlerini analiz etmişlerdir. Sonuçlara göre tüm çocukların %95'inde saptanabilir konsantrasyonlarda 3-PBA, % 8'inde 4- F-3-PBA ve % 12'sinde trans-DCCA tespit edilmiştir. Yeşil alanlı evde 1µg/L, yeşil alan olmayan evde ise 0,95 µg/L düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda; çocukların 3-PBA konsantrasyonları açısından, yeşil alanlı evde yaşayan ile yaşamayan çocuklar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmemiştir [545].

Çevresel kimyasallara maruz kalmanın insan sağlığı üzerindeki olası etkileri konusunda genel bir endişe bulunmasına rağmen, bu endişeler özellikle gelişimlerinin kritik aşamalarında bebekler ve çocuklar gibi hassas gruplar için önemlidir. DSÖ'nün bebeklerle ilgili en büyük endişelerinden biri, intrauterin ve çocukluk dönemlerinde kimyasallara maruz kalma nedeniyle bu bireylerin yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkacak sağlık sorunlarıdır. Bilindiği gibi hormonlar vücudumuzun tüm işlev ve fonksiyonlarını düzenleyen kimyasallardır. Bu işlemler, “pikogram” düzeyinde çok küçük dozlarda gerçekleştirilir. Özellikle endokrin bozucu kimyasallar, hastalıklara temel oluşturan hücresel yollarda önemli değişiklikler yaparlar. Bu nedenle, pestisitler gibi endokrin bozucu kimyasallara sürekli maruz kalma sonucunda, hormon seviyelerindeki küçük değişiklikler, özellikle uzun vadede biyolojik işlevde büyük değişikliklere neden olabilir (614). Özellikle son 10 yılda pestisitlerinde endokrin bozucu etkisini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. McCarthy ve diğerleri (2006), aralarında 3-PBA'nında bulunduğu sentetik piretroid metabolitlerinin östrojenik etkisini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, piretroid metabolitlerinin insan östrojen reseptörü ile etkileşime girebildiğini göstererek endokrin bozucu özelliğinin olduğunu ortaya konulmuştur [615]. Diğer yandan OF'ler tiroid hormonlarının reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endokrin fonksiyonlara girişim yapabileceği belirtilmiş olup, Klorprifos gibi organofosfatların, adrenal steroidojenezi engelleyebileceği, böylece hormonal durumu etkileyebileceği bildirilmiştir [226, 227].

Suárez ve diğerleri (2021); 16-17 yaş arası 117 erkek ergenlerde organofosfat (OF) pestisitlerinin idrar metabolitleri ile tiroid ve üreme hormonlarının serum konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi incelemişler, OF pestisitler ile paraoksonaz 1 (PON1) polimorfizmleri arasındaki etkileşimlerin hormon seviyeleri üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda saptanabilir TCPy seviyelerinin (ort:<20,85 ng/g kreatinin) DHEAS'ta bir artış ve E2, FSH ve AMH'de düşüşler ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TCPy, IMPy ve DETP'nin tiroid hormon düzeyleri üzerindeki etkisi PON1 192QR / RR veya 55MM genotip taşıyıcılarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; erkek ergenlerde, OF pestisitlere mesleki olmayan maruziyet, üreme ve tiroid hormon düzeylerindeki çeşitli değişikliklerle ilişkili olduğu ve bazı ilişkilerin büyüklüğü, PON1 55MM genotipini taşıyan OF pestisit maruziyetine genetik olarak daha duyarlı ergenlerde daha büyük olduğu belirlenmiştir [557].

Başka bir çalışma; doğum öncesinde organofosfatlara maruziyetin, merkezi sinir sistemde, endokrin bozucu olarak metabolik ve hormonal sistemde değişikliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun da üreme sisteminde ve gelişim sürecinde olumsuz etkilere neden olduğu belirtmiştir [616].

Fernandez ve diğerleri (2020), İspanyol emziren annelerden (n=116) idrar alınarak pestisit maruziyetini belirlemeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Organofosfat pestisit, herbisit ve piretroidlerin altı spesifik olmayan (dialkil fosfatlar) ve 20 spesifik metabolitleri analiz edilmiştir. En sık tespit edilen biyobelirteçlerin geometrik ortalamaları sırasıyla; 1.9 ng/mL, 0,8 ng/mL, 1,5 ng/mL ve 1,4 ng/mL olan dietil fosfat, p-nitrofenol, TCP ve 3-PBA. Herbisit metabolitleri, % 0 (2,4,5-Triklorofenoksiasetik asit) ve % 22 (2,4-Diklorofenoksiasetik asit) arasındaki tespit sıklıkları ile en az saptanan biyobelirteçlerdir. Çoklu regresyon analizleri, bir çiftçilik faaliyetine yakınlığın, ikamet yerinin ve evdeki bahçe / bitkilerin varlığının, pestisit metabolitlerinin idrar seviyelerine en önemli katkıları olduğunu göstermiştir. Bir risk değerlendirme bağlamında en sık tespit edilen pestisit metabolitlerinin idrar seviyelerini yorumlamak için tahmini günlük alım (EDI), tehlike katsayısı (HQ) ve tehlike indeksi (HI) belirlenmiştir. En yüksek EDI'ler klorpirifos (0.40–1,14 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$) ve deltametrin (0,34–4,73 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$) için elde edilmiştir. Klorpirifos, dimetoat, paration ve deltametrin için hesaplanan HQ 0,01 ile 0,47 arasında değişmiştir ve OF'ler için HI 0,09 ile 0,33 arasında değişmiş, bu da bu pestisitlere maruz

kalma nedeniyle bu İspanyol emziren anne grubunda görünüşe göre düşük sağlık riskleri olduğunu göstermektedir [555].

Guodong Ding ve diğerleri (2012); 0-14 yaş grubunda 176 hasta, 180 kontrol grubu çocukta piretroid maruziyeti ile çocuklukta Akut Lenfositik Lösemi hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 3-PBA ve cis,trans-DCCA metabolitlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit etmişler (3-PBA=0,81µg/g kreatinin, kontrolde 0,60 µg/g kreatinin) [550].

Doğu Çin’de yapılan bir çalışmada (2017); piretroid maruziyeti ile çocuk beyin tümörü arasındaki ilişki irdelenmiş, 2012-2015 yılları arası 161 çocuk beyin tümörü vakası ile 170 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Piretroid maruziyeti için idrarda 3-PBA ve cis&trans DCCA metabolitlerine bakılmıştır. Veriler değerlendirildiğinde piretroid maruziyetinin çocuk beyin tümörü riskini arttırabileceği sonucuna varılmıştır [549].

Çin’de (2016) 3-6 yaş 406 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada 3-PBA ve TCP maruziyetinin çocuklardaki nörolojik etkileri araştırılmış, 3-PBA ve TCP’ye maruz kalmanın, çocukların işleyen hafızası ve sözlü anlatımı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu görülmüştür [548].

ABD’de 2015 yılında 8-15 yaş arası 687 çocuk katılımcı ile piretroid metaboliti 3-PBA seviyeleri ölçülerek davranışsal bozukluklar arasında ilişki araştırılmıştır. İdrardaki 3-PBA seviyesi ortalama 1,14 µg/L olarak bulunmuştur. 3-PBA tespit edilmeyenlerle karşılaştırıldığında, piretroid maruziyetinin artması ile dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu arasında bir ilişki tespit edilmiştir [544].

Prenatal maruziyeti değerlendiren çalışmaların çoğu, okul öncesi ve okul çağı çocuklarda dikkat problemlerinde artış ve çocukların zihinsel gelişimi üzerinde olumsuz bir etki gözlemlemiştir. Bazı polimorfik durumlar, maruziyet ile zihinsel ve psikomotor gelişimi arasındaki ilişkiyi arttırabileceği belirtilmiştir. Prenatal ve postnatal maruziyet, okul öncesi ve okul çağı çocukların nörolojik gelişimi ve davranış bozukluklarına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [556].

Kosta-Rika’da (2016) yapılan bir çalışmada (6-9) yaş aralığında, muz üretimi yapılan arazinin çevresinde yaşayan 140 çocuğun pestisit maruziyetine ve nörolojik davranış performansına bakılmıştır. Çocuk idrarlarında 3-PBA için 0,8ng/mL ve TCP için 1,4 ng/mL değerleri tespit edilmiştir. Pestisit maruziyetinin çocukların nörolojik gelişimi etkileyebileceği sonucuna varılmıştır [538]. Yine ABD’de (2016) yapılan başka bir çalışmada, 3 aylık 118 bebeğin prenatal dönemde pestisit maruziyeti ile nörolojik gelişimine etkisini irdelemişler, TCP maruziyetinin mental fonksiyonlara negatif etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca prenatal piretroid maruziyetinin de, mental sınıf bazında heterojen etkiler gösterdiği belirtilmiştir [546].

Iglesias-González ve diğerleri (2020); ortalama 7 yaşında 142 Fransız çocuktan saç örnekleri toplamış ve organik kirletici (organoklorinler, organofosfatlar, piretroidler, azoller, dinitroanilinler, oksadiazinler, fenilpirazoller ve karboksamidler; 4 poliklorobifenil ve 5 polibromodifenileterler) maruziyetini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda birçok organik kirletici yanında % 96 tespit oranında 0,69 ng/g kreatinin düzeyinde TCP, %100 tespit oranında 2,36 ng/g kreatinin düzeyinde 3-PBA tespit edilmiştir. Her numunede tespit edilen bileşiklerin sayısı 9 ila 37 arasında değişmiştir (ortalama 21), bu da çocukların kümülatif maruziyetini açıkça vurgulamıştır. Ayrıca şu anda kullanılan kimyasalların tespitine ek olarak, çocuklarda kalıcı organik kirleticilerin (KOK'lar) varlığı da Fransız nüfusunun günümüzde hala KOK'lara maruz kaldığını göstermektedir [554].

Pestisit ile VKİ/obezite arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan, Yea ve diğerleri (2015), aralarında çocuklarında bulunduğu 5604 kişi ile yaptıkları çalışmada organofosfat ve piretroid maruziyeti ile obezite arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır [558]. Ayrıca hayvan deneylerinde de klorpirifosun obeziteye neden olduğu ispatlanmıştır. Liang ve diğerleri (2019), klorpirifos alımının bağırsak ve bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek obeziteyi ve insülin direncini artırdığını bildirmiştir [225]. Bing Fang ve diğerlerinin (2018) yaptığı çalışmada, Klorpirifosa maruz bırakılan sıçanlarda serum insülin, C-peptit ve amilin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir [617].

Çalışmamızda çocuklarda obezite-pestisit ilişkisinin belirlenmeye çalışılması sırasında elde edilen kilo değerleri ve pestisit düzeyleri ile ilgili olarak istatistiki karşılaştırmalar Çizelge 4.24 ve 4.26’da sunulmuştur. Z skorlarına göre erkek çocuklarından elde edilen TCP

düzeylerinden en yüksek Z değerine sahip +2SD grubundaki erkek çocukları ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak +2SD bu gruptaki çocukların daha yüksek TCP değerine sahip oldukları ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p= 0,004$) sonucu elde edilmiştir. Her ne kadar +2SD grubunda 6 erkek çocuğu bulunsa da konu üzerinde çalışma grubundaki çocuk sayısının daha da artırılarak çalışılması gerekliliği açıktır. Kız çocuklarında ise obezite-pestisit ilişkisi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sihalotrin ve Klorprifos maddelerinin metabolitleri varsayımı ile 3-PBA ve TCP metabolitleri için risk analizi değerlendirmesinde, tüm çocukların ($n=186$) Sihalotrin ve Klorprifos için HQ değeri 1'in üzerinde çıkmadığından, çalışmamızdaki çocukların söz konusu pestisitlerin maruziyeti açısından risk altında olmadığı tespit edilmiştir. Diğer risk analizi yaklaşımı olan CAG yaklaşımında da aynı sonuç söz konusudur. Bu yaklaşımda da MOE değerleri 100'den büyük çıktığından, herhangi bir risk söz konusu değildir. Yani her iki risk değerlendirme yaklaşımıyla da benzer sonuçlara ulaşılmıştır ve her iki strateji kullanılarak hedef popülasyon için önemli bir risk bulunmadığı tespit edilmiştir. Literatürdeki maruziyet çalışmalarında yapılan risk analizlerinde de sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Örneğin, Fernández ve diğerlerinin (2020) yaptıkları çalışmada, çocuklarda 3-PBA ve TCP tespit edilmiş ve bu maddeler için risk analizi yapılmıştır. Her iki madde içinde çocukların risk altında olmadığı tespit edilmiştir [590]. Katsikantami ve diğerleri (2019) yayımladıkları çalışmada 2001-2017 yılları arasında “organofosfat maruziyeti” ile ilgili 1048 yayın taranmış, çalışma sonucunda çocuklarda HQ değerleri 0,016 ile 0,618 arasında bulunmuş, çocuklar için herhangi bir risk tespit edilmemiştir [618]. Ancak idrarda pestisit metabolitlerinin varlığının, birden fazla ana pestiside, pestisit bozunma ürünlerine veya metabolitlerin kendilerine maruz kalmasına bağlı olabileceği unutulmamalıdır [619]. Bununla birlikte, bu maruz kalma kaynaklarının, üriner atılım olarak ölçülen sistemik maruziyette ne dereceye kadar bir rol oynadığı hala belirlenememiştir [620]. Risk değerlendirmesini kolaylaştırmak için, analiz edilen idrar örneklerinde pestisit metabolitlerinin varlığının yalnızca bir ana pestiside maruz kalmaya bağlı olduğu varsayılmıştır. Bu nedenle, hesaplanan EDI ve risk değerlendirme parametreleri, diğer pestisitlerden veya diğer pestisitlerden gelen aynı metabolitlerin olası katkısı nedeniyle fazla tahmin edilmiş olabilir. Bundan dolayı, maruziyet riskini tam olarak anlayabilmek için, mümkün olduğunca çok sayıda pestisit metabolitini içeren çoklu kalıntı

yöntemleri, daha ayrıntılı ve kapsamlı anketler kullanılarak daha fazla çalışmanın yapılması konunun anlaşılması için gerekli görülmektedir.

Ülkemizde klorprifos 08/04/2016 tarihinde ithalatı, 30/04/2016 tarihinde imalatı, 21/05/2020 tarihinde ise kullanımı yasaklanmıştır. Klorprifos-metil ise 31/10/2020 tarihinde ithalatı ve imalatı yasaklanmış, 31/12/2021 tarihinde ise kullanımı yasaklanacaktır. Piretroidlere yönelik ise permetrin ve beta-sipermetrin 31/12/2008 tarihinde ithalatı ve imalatı, 31/12/2010 tarihinde ise kullanımı yasaklanmıştır [49]. Tümü ile pestisit kullanımını yasaklamak mümkün ve makul olmasa da, kullanımını en aza indirmek ve iyi tarım uygulamalarına dikkat etmek hem toplum sağlığını hem de çocuk sağlığı açısından büyük bir önem arz etmektedir.

Yöntem ve analiz açısından güçlü olan bu çalışmamız, ülkemizde çocuklar üzerinde yapılan ilk çalışmadır. Ancak ülkemizde pestisit-hastalık ilişkisini araştıran uzun dönemli, prenatal-postnatal dönemleri de kapsayan başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Pestisitler; irritasyondan, dermatite, sistemik emilime bağılı olarak ölüme kadar değişen akut etkilerinin yanı sıra; kanser, doğum defetleri (teratojenik), kronik nörotoksik etkiler ve üreme-fertilite üzerindeki istenilmeyen etkiler gibi kronik etkilere neden olan kimyasal maddelerdir [7]. Bu nedenle pestisitlerin insan sağlığı üzerine etkileri belirlenmek isteniyorsa günlük hayattaki düşük doz pestisit maruziyeti önem kazanmaktadır. Memelilerde, in vitro canlı modellerinde laboratuvar ortamında pestisitlerin sağlık üzerine advers etkilerinin çalışıldığı şu ana kadar yayınlanmış birçok makale mevcuttur [129-138,255]. Dünya genelinde özellikle gelişmiş ülkelerde pestisit maruziyetine yönelik bir çok çalışma olmasına karşın, ülkemizde pestisit maruziyetinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır [116, 170, 171]. Bu durum konunun daha iyi anlaşılması açısından endişe verici olup, pestisite sıklıkla ve kolay bir şekilde maruz kalan insan/insan grupları üzerinde de araştırmalar yapılmalıdır.

Çalışmamız, ülkemizde genel popülasyonun ve özellikle okul öncesi çağda çocukların pestisit maruziyeti ile ilgili yasal düzenlemelerin gerçekleşmesine yönelik yapılacak çalışmalara da kaynak teşkil edebilecektir. Bir yandan da yurdumuzda eksikliği duyulan, çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin önlenmesine yönelik yasal düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunabilecektir. Zira bu konuda yurdumuzda yasal düzenlemeler mevcut değildir.

Günümüzde nedeni tam olarak anlaşılamamış; tiroid hastalıkları, kanser, obezite, hipertansiyon ve öğrenme güçlüğü gibi çeşitli hastalıkların temelinde yatan faktörlerden kimyasallar ilk akla gelenler arasında yer almaktadır. Nitekim bu çalışmada pestisitlere olan maruziyet mesleksen olmayacak şekilde çocuklarda ortaya konulmuştur. Bu maruziyetin çeşitli kimyasallarla sürekli olması sayılan hastalıkların etiyolojisinde rol oynayabilir. İlerleyen çalışmalarda hastalık-pestisit maruziyeti ilişkisinin belirlendiği çalışmaların sayısının arttırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bunlara ek olarak yaygın kullanımı ve yarattığı toksit etkiler nedeniyle suçlanan Glifosat gibi herbisitlerin özellikle çocuklardaki maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmaların gerçekleştirilmesine, sağlıklı nesillerin korunması adına, ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Landrigan, P. J. and Goldman, L. R. (2011). Protecting children from pesticides and other toxic chemicals. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 21(2), 119–20.
2. Moya, J., Bearer, C. F. and Etzel, R. A. (2004). Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics*, 113, 996–1006.
3. Fenske, R. A., Lu, C., Barr, D. and Needham, L. (2002). Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State. *Environmental health perspectives*, 110(5), 549–53.
4. Harris, J. (2000). *Chemical pesticide markets, health risks and residues*. New York: CABI publishing, 0851994768.
5. Mahmoud, F. M. and Loutfy, N. (2012). Biocides. In H. S., Rathore and L. M. L. Nollet (Eds.), *Pesticides evaluation of environmental pollution, Section 1*, USA: CRC Press, Boca Raton, 14.
6. Clayton, C. A., Pellizzari, E. D., Whitmore, R. W., Quackenboss, J. J., Adgate, J. and Sefton, K. (2003). Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNC PES). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13, 100–111.
7. Wilson, N. K., Chuang, J. C., Lyu, C., Menton, R. and Morgan, M. K. (2003). Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13, 187–202.
8. Morgan, M., Sheldon, L., Croghan, C., Jones, P., Robertson, G., Chuang, J., Wilson, N. and Lyu, C. (2005). Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15, 297–309.
9. Wilson, N.K., Strauss, W.J., Iroz-Elardo, N. and Chuang, J. C. (2010). Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4 dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003–2005: a longitudinal model. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 20, 546–558.
10. Güler, Ç. ve Çobanoğlu, Z. (1997). *Pestisitler*. Ankara: İLKÖZ Matbaası, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizini, 52.
11. European Food Safety Authority. (2006). *Opinion of the Scientific Panel on Plant Health Plant Protection Products and their Residues on the request from EFSA related to the evaluation of dichlorvos in the context of Directive 91/414/EEC*. The European Food Safety Authority Journal, 343, 1.

12. Li, A. A., Mink, P. J., McIntosh, L. J., Teta, M.J. and Finley, B. (2005). Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47, 1059–1087.
13. International Labour Organization. Safety and Health in Agriculture. URL: http://www.ilo.org/global/publications/ilo-bookstore/order-online/books/WCMS_159457/lang--en/index.htm, Son Erişim Tarihi:18 Ocak 2016.
14. Tekbaş, Ö. F. (2010). *Çevre Sağlığı*. Ankara: GATA, 313, 20.
15. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. Çevre Sağlığı Pestisitler. URL: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Pestisitler.pdf, Son Erişim Tarihi:20 Mayıs 2015
16. Klaassen, C.D. (2001). *Casarett&Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (Sixth edition). USA: McGraw-Hill, 763-774.
17. Karakaya, M. ve Boyraz, N. (1992). Gıda kirlenmesinde pestisitler ve korunma yolları. *Çevre Dergisi*, 1(4), 11-15.
18. Türkiye Çevre Sorunları Vakfı. (1998). *Türkiye'nin Çevre Sorunları' 91*, Türkiye Çevre Sorunları Vakfı Yayını. Ankara: Önder Matbaa.
19. Okur, O. (2015). *Aydın İlinde Güvenli Tarım Uygulamalarında Sektörler Arası İşbirliği Yaklaşımı ve E-Eğitim Modeli Geliştirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın.
20. Öğreten, A. (2017). *Pestisitler*, Ziraî Mücadele Araştırma İstasyonu Müdürlüğü, Diyarbakır, 1.
21. Arslan, S. (2016). *Türkiye'de Pestisit Kullanımı ve Çevresel Etkileri*. XII. Uluslararası Katılımlı Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresinde sunuldu, Isparta.
22. Hayvancılık Bakanlığı Ziraî Mücadele Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü. (2015). *Ülkemizde Ziraî Mücadele Girdilerinin Değerlendirilmesi*. Ankara.
23. Kurutaş, E. ve Kılınç, M. (2003). Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12 (3).
24. Ecevit, O. (1999). *Tarımsal Mücadele İlaçları ve Çevreye Olan Etkileri*. Samsun: O.M.Ü Yayınları, 32.
25. Uslu, O. ve Türkman, A. (1987). *Su Kirliliği ve Kontrolü*, Ankara: T.C. Başbakanlık Çevre Genel Müdürlüğü Yayınları Eğitim Dizisi, 1.
26. Çınar, A. ve Uygun, N. (2001). Bitki Koruma. *Adana Devlet Planlama Teşkilatı, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı, Kimya Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu Tarım İlaçları Alt Komisyonu Raporu*. Ankara. 2591, 603.

27. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. (2018). *Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü Verileri*.
28. Hogan, C. Sulfur. The Encyclopedia of Earth (2011). URL: <http://editors.eol.org/eoearth/wiki/Sulfur>, Son Erişim Tarihi: 15.02.2021.
29. Pesticides Classification and Its Impact On Human and Environment Ishwar Chandra Yadav Ningombam Linthoingambi Devi. URL: https://www.researchgate.net/publication/313445102_Pesticides_Classification_and_Its_Impact_on_Human_and_Environment Son Erişim Tarihi: 31/01/2021.
30. Bradbury, S. P. and Coats, J. R. (2011). Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 108, 133-177.
31. Karadağ, H. (2007). *Süperdioksit Dismutaz Enzimin İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılması ve Bazı Pestisitlerin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisini İncelenmesi*, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 10.
32. İnak, E. ve Çobanoğlu S., (2016). Akarisitler ve etki mekanizmaları. *Türkiye Entomoloji Bülteni*, 6(4), 371-382.
33. Fishel, F.M. and Ferrell, J.A. (2013). Managing pesticide drift. Agronomy department. PI232. University of Florida, Gainesville, FL, USA, URL: <http://edis.ifas.ufl.edu/pi232>, Son Erişim Tarihi: 30/01/2021.
34. Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 125-344.
35. Palüzar H. (2013). *Pestisitlerin Vücut Savunma Sistemi Enzimleri Üzerine Etkilerinin İn Vitro İncelenmesi*, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
36. Kumar, S. V., Fareedullah, Md., Sudhakar, Y., Venkateswarlu B. and Ashok Kumar, E. (2010). Current review on organophosphorus poisoning, *Archives of Applied Science Research*, 2 (4), 199-215,
37. Coats, J. R. (1990). Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environmental Health Perspectives*, 88, 255-62.
38. Smith, G. J. (1987). *Pesticide use and toxicology in relation to wildlife: Organophosphorus and carbamate compounds*. Washington, D.C: U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, Resource Publication, 170, 171.
39. Seifert, J. (2014). Neonicotinoids. In P. Wexler (Ed.) *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition), USA: Academic Press, p 477-482.

40. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, URL: <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/zmmae/Belgeler/Sol%20Menu/Yay%C4%B1nlar/%C3%9Cclkemizde%20Zirai%20M%C3%BCcadele%20Girdilerinin%20De%C4%9Fferlendirilmesi.pdf>, Son Erişim Tarihi: 04/02/2021
41. Öztürk, S. ve Özge, N. (1978). *Bitki Koruma İlaçları*. Ankara: Eser yayıncılık, s. 331.
42. Birişik, N. (2018). *Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele*. Ankara. URL: <https://bku.tarimorman.gov.tr/YararlanilacakKaynak/Indir?kayitId=30&fileId=5011>, Son Erişim Tarihi: 04/03/2021
43. Gupta, R.C. (2006). *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compound*. USA: Elsevier Academic Press.
44. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), FAO Statistical Yearbook 2013: World Food and Agriculture. Rome, Italy, 65. URL: <http://www.fao.org/docrep/018/i3107e/i3107e00.htm>, Son Erişim Tarihi: 04/02/2021
45. Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (2019). URL: <https://cevreselgostergeler.csb.gov.tr/tarim-ilaci-pestisit-kullanimi-i-85834>, Son Erişim Tarihi: 03/01/2021
46. Bayram, Y. (2018). Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele. N. Birişik (Editör). *Bitki Koruma Ürünleri ve Makinelerinin Mevcut Durumu, Denetimi ve İşleyiş Pratiği*. Ankara. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, s. 293-305.
47. Plumer, B. (2013). We've covered the world in pesticides. Is that a problem? URL: https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2013/08/18/the-world-uses-billions-of-pounds-of-pesticides-each-year-is-that-a-problem/?utm_term=.d0134e118764, Son Erişim Tarihi: 01/12/2018.
48. Özdem, A. ve Karahan, A. (2018). Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele. N. Birişik (Editör). *Dünyada ve Türkiye'de Kimyasal Mücadele*. Ankara. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, s. 51-69.
49. Tarım ve Orman Bakanlığı, URL: <https://www.tarimorman.gov.tr/Konular/Bitki-Sagligi-Hizmetleri/Bitki-Koruma-Urunleri-Ve-Makinalari/Bitki-Koruma-Urunleri>, Son Erişim Tarihi:04/06/2018
50. Delen, N., Durmusoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C. and Burçak, A. (2005, 3 – 7 Ocak). *Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalış sorunları*. TMMOB, Ziraat Mühendisleri Odası, Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongresinde sunuldu, Ankara.
51. Tarım ve Orman Bakanlığı, URL: <http://www.tarim.gov.tr/Konu/1440/yillik-denetim-programi>, Son Erişim Tarihi: 05.04.2016.

52. Çebi, S. Y. ve Olhan, E. (2017). Avrupa Birliği Gıda ve Yemde Hızlı Alarm Sistemi'nin Türkiye'nin Gıda Ürünleri İhracatı Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, 23 (1), 133-144.
53. Biodiversity Conservation National Strategy and Action Plan of Republic of Uzbekistan. (2007). *Conditions and provisions for developing a national strategy for biodiversity conservation*. National Biodiversity Strategy Project Steering Committee with the Financial Assistance of The Global Environmental Facility and Technical Assistance of United Nations Development Programme, 1998.
54. Damalas, C. A. and Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8 (12), 1402–19.
55. Lamberth, C., Jeanmart, S., Luksch, T. and Plant, A. (2013). Current challenges and trends in the discovery of agrochemicals. *Science*, 341 (6147), 742–6.
56. Tosi, S., Costa, C., Vesco, U., Quaglia, G. and Guido, G. (2018). A survey of honey bee-collected pollen reveals widespread contamination by agricultural pesticides. *The Science of the Total Environment*, 615, 208–218.
57. Kohler, H. R. and Triebkorn, R. (2013). Wildlife ecotoxicology of pesticides: Can we track effects to the population level and beyond? *Science*, 341 (6147), 759–765.
58. Pesticide Half-life Fact Sheet. (2015). URL: <http://npic.orst.edu/factsheets/half-life.html> Son Erişim Tarihi: 14.04.2020
59. What Happens to Pesticides Released in the Environment? (2017). URL: [http://npic.orst.edu/envir/efate.html#:~:text=Pesticides%20may%20become%20air borne%2C%20get,up%20by%20plants%20and%20animals.&text=Once%20a%20 pesticide%20has%20been,exposure%20to%20sunlight%20\(photolysis\),](http://npic.orst.edu/envir/efate.html#:~:text=Pesticides%20may%20become%20air borne%2C%20get,up%20by%20plants%20and%20animals.&text=Once%20a%20 pesticide%20has%20been,exposure%20to%20sunlight%20(photolysis),) Son Erişim Tarihi: 14.04.2020
60. Pesticide Adsorption and Half-Life. (2004). URL: <https://extension.usu.edu/waterquality/files-ou/Agriculture-and-Water-Quality/Pest/FactSheet151.pdf>, Son Erişim Tarihi: 14.04.2020.
61. Hornsby, A. G., Wauchope, R. D. and Herner, A. E. (1996). *Pesticide Properties in the Environment*. New York: Springer, 1-3, 7-15.
62. Cornell University. (2009). Pesticides in the environment, Pesticide fact sheets and tutorial. Pesticide Safety Education Program. URL <http://psep.cce.cornell.edu/facts-slides-self/Factsheets.aspx>, Son Erişim Tarihi: 14.04.2020.
63. National Park Service. (2006). Sequoia & Kings Canyon National Park: Air quality -- Airborne synthetic chemicals. US Department of the Interior. URL: <https://www.nps.gov/articles/airprofiles-seki.htm>, Son Erişim Tarihi: 14.04.2020.
64. Environment Canada. (2001). *Agricultural pesticides and the atmosphere*. USA: Wayback Machine, 10-12.

65. Palmer, W. E., Bromley, P. T. and Brandenburg, R. L. (2007). *Wildlife & pesticides - Peanuts*. North Carolina: Cooperative Extension Service, 10, 11.
66. Evergreens help block spread of pesticide from crop fields. (1999, November 19). *Science Daily*.
67. UC IPM Online Statewide IPM Program, Agriculture and Natural Resources, University of California. (August 11, 2006). What's up, Doc? Maybe less air pollution. URL: <http://ipm.ucanr.edu/NEWS/carrot-news.html>, Son Erişim Tarihi: 14.12.2020.
68. Environmental indicators of pesticide leaching and runoff from farm fields. *United States Department of Agriculture Natural Resources Conservation Service*. (2000). URL: https://www.nrcs.usda.gov/wps/portal/nrcs/detail/national/technical/?cid=nrcs143_014053, Son Erişim Tarihi: 14.12.2020.
69. Bingham, S. (2007). *Pesticides in rivers and groundwater*. UK: Environment Agency, 129,130.
70. Hogan, C. M., Patmore L., Latshaw, G. and Seidman, H. (1973). *Computer modeling of pesticide transport in soil for five instrumented watersheds*. California: Environmental Protection Agency Southeast Water laboratory, 10-13.
71. States of Jersey (2007), *Environmental protection and pesticide use*. URL: http://wikipedia.us.nina.az/wiki/Environmental_impact_of_pesticides#cite_ref-50, Son Erişim Tarihi: 12.02.2020.
72. Pedersen, T. L. (1997). *Pesticide residues in drinking water*. URL: http://wikipedia.us.nina.az/wiki/Environmental_impact_of_pesticides#cite_ref-50, Son Erişim Tarihi: 12.02.2020.
73. Oakshire Environmental. (2020). *How To Test For Agricultural Land Contamination*. URL: http://wikipedia.us.nina.az/wiki/Environmental_impact_of_pesticides#cite_ref-50, Son Erişim Tarihi: 12.02.2020.
74. Hussain, S., Siddique, T., Saleem, M., Arshad, M. and Khalid, A. (2009). Chapter 5: Impact of Pesticides on Soil Microbial Diversity, Enzymes, and Biochemical Reactions. *Advances in Agronomy*, 102, 159–200.
75. Abdel-Mallek, A. Y., Moharram, A. M., Abdel-Kader, M. I., Omar, S. A. (1994). Effect of soil treatment with the organophosphorus insecticide Profenfos on the fungal flora and some microbial activities. *Microbiological Research*. 149 (2), 167–171.
76. Emergency Response Program, EPA. (2007). *Sources of common contaminants and their health effects*. Archived from the original on 2008-12-20.
77. Johnston, A.E. (1986). Soil organic-matter, effects on soils and crops. *Soil Use Management*, 2 (3), 97–105.

78. Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo, E., Simal-Gándara, J., Mejuto, J. and García-Río L. (2008). The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 123 (4), 247–260.
79. Rockets, R. (2007). Down On the Farm, Yields, Nutrients and Soil Quality. In: J.E. Fox, J. Gullledge, Engelhaupt, M.E. Burow and J.A. McLachlan (Eds.). *Pesticides Reduce Symbiotic Efficiency of Nitrogen-Fixing Rhizobia and Host Plants*, USA: Proceedings of the National Academy of Sciences, pp. 130.
80. Hackenberg, D. (2007). *Letter from David Hackenberg to American growers from March 14, 2007*. Plattform Imkerinnen, Austria. Retrieved 2007-03-27.
81. Wells, M. (2007, March 11.). Vanishing bees threaten US. *BBC News*. Retrieved 2007-09-19.
82. Haefeker, W. (2000). *Betrayed and sold out-German bee monitoring*. Retrieved 2007-10-10.
83. Zeissloff, E. (2001). *Schadet imidacloprid den bienen*(in German). Retrieved 2007-10-10.
84. Miller, G. T. (2004). *Sustaining the Earth: An Integrated Approach*. USA: Thomson Brooks Cole, 211–216.
85. Yasmin, S. and d'Souza, D. (2010). Effects of pesticides on the growth and reproduction of earthworm: A review. *Applied and Environmental Soil Science*, 2010, 1–9.
86. Fimrite, P. (2011, June 27). Suit says EPA fails to shield species from poisons. *The San Francisco Chronicle*.
87. Kerbs, J. R., Wilson, J. D., Bradbury, R. B. and Siriwardena, G. M. (1999), The second silent spring. *Commentary in Nature*, 400, 611-612.
88. Vos, J. G., Dybing, E., Greim, H. A., Ladefoged, O., Lambré, C., Tarazona, J. V., Brandt, I. and Vethaak, A. D. (2000). Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Critical Reviews in Toxicology*, 30 (1), 71–133.
89. Duval, G. (2018, April 11). Birds-collateral victims of intensive agriculture. *Alternatives Economiques/EDJNet*.
90. Helfrich, L.A., Weigmann, D.L., Hipkins, P. and Stinson, E.R. (1996). *Pesticides and aquatic animals: A guide to reducing impacts on aquatic systems*. Virginia Cooperative Extension.
91. Toughill, K. (1999). *The summer the rivers died: Toxic runoff from potato farms is poisoning P.E.I.* Toronto: Star Atlantic Canada Bureau.

92. Pesticide Action Network North America. (1999). *Pesticides threaten birds and fish in California*.
93. Cone, M. (2000, December 6). A wind-borne threat to Sierra frogs: A study finds that pesticides used on farms in the San Joaquin Valley damage the nervous systems of amphibians in Yosemite and elsewhere. *L.A. Times*.
94. Science Daily. (2006). *Pesticide combinations imperil frogs, probably contribute to amphibian decline*. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2006/02/060202180830.htm>, Son Erişim Tarihi: 12.06.2021.
95. Raloff, J. (1998, September 5). Common pesticide clobbers amphibians. *Science News*, 154(10), 150.
96. Turusov, V., Rakitsky, V. and Tomatis, L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks. *Environmental Health Perspectives*, 110 (2), 125–8.
97. Rattner, B. A. (2009). History of wildlife toxicology. *Ecotoxicology*. 18 (7), 773–783.
98. Fleischli, M. A., Franson, J. C., Thomas, N. J., Finley, D. L. and Riley, W. (2004). Avian mortality events in the united states caused by anticholinesterase pesticides: A retrospective summary of national wildlife health center records from 1980 to 2000. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 46 (4), 542–50.
99. Crain, D. A. and Guillette Jr, L. J. (1998). Reptiles as models of contaminant-induced endocrine disruption. *Animal Reproduction Science*, 53 (1–4), 77–86.
100. Galloway, T. S. and Depledge, M. H. (2001). Immunotoxicity in invertebrates: measurement and ecotoxicological relevance. *Ecotoxicology*, 10 (1), 5–23.
101. Dzugan, S. A., Rozakis, G. W., Dzugan, K. S., Emhof, L., Dzugan, S. S., Xydas, C., Michaelides, C., Chene, J. and Medvedovsky, M. (2011). Correction of steroidopenia as a new method of hypercholesterolemia treatment. *Neuro Endocrinology Letters*, 32(1), 77–81.
102. Galloway, T. and Handy, R. (2003). Immunotoxicity of Organophosphorous Pesticides. *Ecotoxicology*, 12 (1–4), 345–363.
103. Story, P. and Cox, M. (2001). Review of the effects of organophosphorus and carbamate insecticides on vertebrates. Are there implications for locust management in Australia? *Wildlife Research*, 28 (2), 179.
104. Rohr, J. R., Schotthoefer, A. M., Raffel, T. R., Carrick, H. J., Halstead, N., Hoverman, J. T., Johnson, C. M., Johnson, L. B., Lieske, C., Piwoni, M. D., Schoff, P. K. and Beasley, V. R. (2008). Agrochemicals increase trematode infections in a declining amphibian species, *Nature*, 455 (7217), 1235–1239.

105. Lin, P. C., Lin, H. J., Liao, Y. Y., Guo, H. R. and Chen, K. T. (2013). Acute poisoning with neonicotinoid insecticides: A case report and literature review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112 (4), 282–6.
106. Gill, R. J., Ramos-Rodriguez, O. and Raine, N. E. (2012). Combined pesticide exposure severely affects individual- and colony-level traits in bees. *Nature*, 491 (7422), 105–108.
107. Henry, M., Beguin, M., Requier, F., Rollin, O., Odoux, J. F., Aupinel, P., Aptel, J., Tchamitchian, S. and Decourtye, A. (2012). A common pesticide decreases foraging success and survival in honey bees. *Science*, 336 (6079), 348–350.
108. Tosi, S. and Nieh, J. C. (2019). Lethal and sublethal synergistic effects of a new systemic pesticide, flupyradifurone (Sivanto®), on honeybees. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 286 (1900), 20190433.
109. Tong, L., Nieh, J. and Tosi, S. (2019). Combined nutritional stress and a new systemic pesticide (flupyradifurone, Sivanto®) reduce bee survival, food consumption, flight success, and thermoregulation. *Chemosphere*, 237, 124408.
110. Pisa, L., Goulson, D., Yang, E., Gibbons, D., Sánchez-Bayo, F., Mitchell, E., Aebi, A., Sluijs, J., MacQuarrie, C., Giorio, C. and Long, E. (2017). An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 2, impacts on organisms and ecosystems. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 11749–11797.
111. Biondi, A., Mommaerts, V., Smagghe, G., Viñuela, E., Zappalà, L., Desneux, N. (2012). The non-target impact of spinosyns on beneficial arthropods. *Pest Management Science*, 68 (12), 1523–1536.
112. Freemark, K. (1995). Impacts of agricultural herbicide use on terrestrial wildlife in temperate landscapes: A review with special reference to North America. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 52 (2–3), 67–91.
113. Cahill, J. F., Elle, E., Smith, G. R. and Shore, B. H. (2008). Disruption of a belowground mutualism alters interactions between plants and their floral visitors. *Ecology*, 89 (7), 1791–1801.
114. Newton, I. (2004). The recent declines of farmland bird populations in Britain: An appraisal of causal factors and conservation actions. *Ibis*, 146 (4), 579–600.
115. Ritter, L., Solomon, K. R., Forget, J., Stemmerhoff, M., and O'Leary, C. (2007). *Persistent organic pollutants: An Assessment Report on: DDT, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Chlordane, Heptachlor, Hexachlorobenzene, Mirex, Toxaphene, Polychlorinated Biphenyls, Dioxins and Furans*, The International Programme on Chemical Safety, IPCS.
116. Centers for Disease Control and Prevention. (2007). *Pesticides.cdc.gov*.

117. Graeme, M. (2005). *Resistance Management - Pesticide Rotation*. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs.
118. Muckenfuss, A. E., Shepard, B. M. and Ferrer, E.R. (2012). *Natural mortality of diamondback moth in coastal South Carolina*. Clemson University, Coastal Research and Education Center.
119. Daly, H. V., Doyen, J. T. and Purcell, A. H. (1998). *Introduction to Insect Biology and Diversity*. UK: Oxford University Press, 279–300.
120. Take Action! How to Eliminate Pesticide Use. (2003). *National Audubon Society*. 1-3.
121. Lewis, W. J., Van Lenteren, J. C., Phatak, S. C. and Tumlinson, J. H. (1997). A total system approach to sustainable pest management. *The National Academy of Sciences*, 94 (23), 12243-1248.
122. Godish, T. (2000, 2 November). *Indoor Environmental Quality*. CRC Press, 325–326.
123. The U.S. Department of Agriculture's National Agricultural Statistics Service. (2010, June 30). *National Agricultural Statistics Board annual report*.
124. Öncüer C. (2000). *Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları*. (4. Baskı). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları, 118-48.
125. Pan American Health Organization. (2002). *Epidemiological situation of acute pesticide poisoning in Central America, 1992–2000*. Epidemiological Bulletin, 23, 5–9.
126. Colosio, C. and Moretto, A. (2008). *Pesticides*. Milan: International Encyclopedia of Public Health, 59-65.
127. Thundiyil, J. G., Stober, J., Besbelli, N. and Pronczuk J. (2008). Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bulletin of the World Health Organization*, 86 (3).
128. World Health Organization (2004). *Epidemiology of pesticide poisoning: harmonized collection of data on human pesticide exposure in selected countries*. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
129. Ulusal Zehir Danışma Merkezi URL: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/2019_YILI_AYRINTILI_FAALIYET_RAPORU_10.11.2020y1.pdf Son Erişim Tarihi: 25 Eylül 2015.
130. World Health Organization. Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39772/1/9241561394.pdf> Son Erişim Tarihi: 25 Eylül 2015.

131. Ndlovu, V., Dalvie, M. A. and Jeebhay, M. F. (2014). Asthma associated with pesticide exposure among women in rural Western Cape of South Africa. *American Journal of Industrial Medicine*, 57, 1331–1343.
132. Cherry, N., Beach, J., Senthilselvan, A. and Burstyn, I. (2018). Pesticide use and asthma in alberta grain farmers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(3), 526.
133. Doe, J. E., Boobis, A. R. and Blacker A. (2006). A tiered approach to systemic toxicity testing for agricultural chemical safety assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 36, 37.
134. Alavanja, M. C., Sandler, D. P. and Lynch, C. F. (2005). Cancer incidence in the agricultural health study. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 31, 39–45.
135. Alexander, B. H., Bloemen, L. and Allen, R. H. (2005). Sessions on the epidemiology of agricultural exposure and cancer. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 31, 5–7.
136. Kamel, F. and Hoppin, J. A. (2004). Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives*, 112, 950–958.
137. Colosio, C., Tiramani, M. and Maroni, M. (2003). Neurobehavioral effects of pesticides: State of the art. *Neurotoxicology*, 24, 577–591.
138. Lotti, M. and Moretto, A. (2005). *PNS effects and delayed polyneuropathy*. In: Gupta RC. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Pesticides*. San Diego: Elsevier, 361–370.
139. Costa, L. G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta*, 366, 1-13.
140. Duydu, Y. (2009). *Pestisitler*. Halk Sağlığı Alanında Haşere Mücadelesinde Sorumlu Müdür Eğitimi (25-29 Mart).
141. Kwong, T. C. (2002). Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24, 144-149.
142. EPA (2002). (11 March 2015). FY 2002 Annual Report. Washington, DC: US Environmental Protection Agency. URL: <http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport.pdf>, Son Erişim Tarihi: 25.03.2004.
143. Watson, W.A., Litovitz, T.L. and Klein-schwartz, W. (2004). 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *American Journal of Emergency Medicine*, 22, 335–404.

144. Calvert, G. M., Plate, D. K. and Das, R. (2004). Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *American Journal of Industrial Medicine*, 45, 14-23.
145. Çeliker, A., Özkaya, G., Nemutlu, N. and Hıncal, F.A. (2003, October 30-November 2). *Ten year analysis of pesticide poisoning cases of Hacettepe drug and poison information center*. Paper presented at the 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, Antalya, Turkey.
146. Duman, E. S., Pembe, O. and Fatih, S. (2003). Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Veterinary and Human Toxicology*, 45, 106-8.
147. Tang, J., Rose, R. L. and Chambers, J. E. (2006). *Chapter 10: Metabolism of Organophosphorus and Carbamate Pesticides*. USA: Academic Press, 132.
148. Satar, S., Seydaoglu, G., Akpınar, A., Sebe, A., Karakoc, E., Gumusay, U., Yılmaz, M. and Gokel, Y. (2009). Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratislava Medical Journal*, 110(7), 404-11.
149. Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O. and Weisskopf, M. G. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125, 1270-1277.
150. Robey, W. C. and Meggs, W. J. (2004). Insecticides, Herbicides and Rodenticides. In: J. E. Tintinalli, G. D. Kelen, J. S. Stapczynski (Eds.), *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide* (sixth edition). New York: McGraw-Hill Co, 1134-1143.
151. National Pesticide Information Center. (2013). *Pyrethrins and Pyrethroids*. URL: http://npic.orst.edu/RMPP/rmpp_ch4.pdf, Son Erişim Tarihi: 13.04.2021
152. Eddleston, M., Singh, S. and Burckley, N. (2005). Organophosphorus poisoning (acute). *Clinical evidence*, 13, 1744-1755.
153. Kamanyire, R. and Karalliedde, L. (2004). Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occupational Medicine*, 54, 69-75.
154. Eddleston, M. and Clark, R. (2011). Insecticides: Organic phosphorus compounds and carbamates. In L. S. Nelson, N. A. Lewin, M. A. Howland (Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (ninth edition). New York: McGraw Hill.
155. Nishijima, D. and Wiener, S. (2007). *Organic Phosphorous Compounds and Carbamates Toxicity*.
156. Hardman, J. G. and Molinoff, P. B. (1996). *Anticholinesterase agents* (ninth edition, New York).
157. Hayes, Jr. W. (1970). Epidemiology and general management of poisoning by pesticides. *Pediatric clinics of North America*, 17(3), 629-644.

158. Durham, W.F. and Hayes, W.J. (1962). Organic phosphorus poisoning and its therapy: With special reference to modes of action and compounds that reactivate inhibited cholinesterase. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 5(1), 21-47.
159. Minton, M. A. and Murray, S. G. (1988). A review of organophosphate poisoning. *Medical Toxicology*, 3, 350-375.
160. Güven, M. and Sungur, M. (2005). Organophosphorus poisonings and future directions. *Current Topics in Toxicology*, 2, 57-65.
161. Dassanayake, T., Weerasinghe, V., Dangahadeniya, U., Kularatne, K., Dawson, A., Karalliedde, L. and Senanayake N. (2008). Long-term event-related potential changes following organophosphorus insecticide poisoning. *Clinical Neurophysiology*, 119(1), 144-150.
162. Kayaalp, S.O. (2005). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.
163. Choi, P.T., Quinonez, L. and Cook, D. (1995). Acute organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care*, 6(5), 228-235.
164. Karalliedde, L. and Senanayake, N. (1989). Organophosphorus insecticide poisoning. *British journal of anaesthesia*, 63(6), 736-750.
165. Irwin, R. S. and Rippe, J. M. (2008). *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
166. Moore, P. and James, O. (1981). Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning? *Postgraduate medical journal*, 57(672), 660-662.
167. Hsiao, C. T., Yang, C. C., Deng, J. F., Bullard M. J. and Liaw, S. (1996). Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 34(3), 343-347.
168. Debleecker, J. L. (1995). The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observation. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 33(6), 683-6.
169. Singh, S. and Sharma, N. (2000). Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurology India*, 48(4), 308-13.
170. Yılmazlar, A. and Özyurt, G. (1997). Brain involvement in organophosphate poisoning. *Environmental Research*, 74, 104.
171. Karalliedde, L. (1999). Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*, 54, 1073-1088.
172. Weinbroum, A. A. (2005). Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. *British Medical Bulletin*, 72, 119-133.

173. Şahinoğlu, A. H. (2003). *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. İstanbul: Türkiye Klinikleri, 798-802.
174. Murphy, M. R., Blick D. W., Dunn M. A., Fanton J. W. and Hartgraves S. L. (1993). Diazepam as a treatment for nerve agent poisoning in primates. *Aviat Space Environmental Medicine*, 64(2), 110-5.
175. Stacey, R., Morfey, D. and Payne, S. (2004). Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident. *Quarterly Journal of Medicine*, 97, 75–80.
176. Tafuri, J. and Roberts, J. (1987). Organophosphate poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 16, 193-202.
177. Alpay, N. R., Satar, S. and Sebe, A. (2004). Organofosfat zehirlenmeleri. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Dergisi*, 13, 469-479.
178. Kara, İ. H., Güloğlu, C. and Karabulut, A. (2002). Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the emergency department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. *Environmental Research Section A*, 88(2), 82-8.
179. Eddleston, M., Szinicz, L., Eyer, P. and Buckley, N. (2002). Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Quarterly Journal of Medicine*, 95(5), 275- 83.
180. Aaron, C. K. and Howland, M. A. (2000). Insecticides: Organophosphates and carbamates. In: L. R. Goldfrank, N. E. Flomenbaum, N. A. Lewin (Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (Sixth edition) Stamford Connecticut: Appleton-Lange, pp.1429-1449.
181. Singh, S. (2004). *Organophosphate poisoning: An evidence based approach*. MJAFI, 60, 2-4.
182. Sivangnanam, S. (2002). Potential therapeutic agents in the management of organophosphate poisoning. *Critical Care*, 6, 260-261.
183. Guven, M., Sungur, M. and Eser B. (2004). The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Human & Experimental Toxicology*, 23, 365-368.
184. Parikka, H., Toivonen, T., Naukkarinen, V., Tierala, I., Pohjola-Sintonen, S. and Heikkilä, J. (1999). Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 20, 111–120.

185. Singh, G., Avasthi, G., Khurana, D., Whig, J. and Mahajan, R. (1998). Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate poisoning: the effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, 140-148.
186. Stefanovic, D., Antonijevic, B., Bokonic, D., Stojiljkovic, M. P., Milovanovic, Z. A. and Nedeljkovic, M. (2006). Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98(2), 173-80.
187. Dehlawi, M. S., Eldefrawi, A. T., Eldefrawi, M. E., Anis, N. A. and Valdes, J. J. (1994). Choline derivatives and sodium fluoride protect acetylcholinesterase against irreversible inhibition and ageing by DFP and paraoxon. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 9, 261-268.
188. Xu, B., Zhang, J., Mao, G., Yang, G., Chen, A. and Aoyama, K. (1992). Elevated cholinesterase activity and increased urinary excretion of organic fluorides in the workers producing fluorine containing plastic (polytetrafluoroethylene). *The Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49, 44-50.
189. Davies, J. E. and Peterson, J. C. (1997). Surveillance of occupational, accidental, and incidental exposure to organophosphate pesticides using urine alkyl phosphate and phenolic metabolite measurements. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 837, 257-268.
190. Franklin, C. A., Fenske, R. A., Greenhalgh, R., Mathieu, L., Denley, H.V. and Leffingwell, J.T. (1981). Correlation of urinary pesticide metabolite excretion with estimated dermal contact in the course of occupational exposure to Guthion. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 7(5), 715-731.
191. Lu, C., Bravo, R., Caltabiano, L. M., Irish, R. M., Weerasekera, G., Barr, D.B. (2005). The presence of dialkylphosphates in fresh fruit juices: implication for organophosphorus pesticide exposure and risk assessments. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 68(3), 209-227.
192. Oglobline, A. N., Elimelakh, H., Tattam, B., Geyer, R., O'Donnellb, G. E. and Holdera, G. (2001). Negative ion chemical ionization GC/MS-MS analysis of dialkylphosphate metabolites of organophosphate pesticides in urine of non-occupationally exposed subjects. *Analyst*, 126, 1037-1041.
193. Eaton, D. L., Daroff, R. B., Autrup, H., Bridges, J., Buffler, P., Costa, L. G., Coyle, J., McKhann, G., Mobley, W. C., Nadel, L., Neubert, D., Schulte-Hermann, R. and Spencer, P. S. (2008). Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Critical Reviews in Toxicology*, S2, 1-125.
194. Simon, D., Helliwell, S. and Robards, K. (1998). Analytical chemistry of chlorpyrifos and diuron in aquatic ecosystems. *Analytica Chimica Acta*, 360, 1-16.

195. Armenta, S., Quintas, G., Garrigues, S. and Guardia, M. (2005). A validated and fast procedure for FTIR determination of cypermethrin and chlorpyrifos. *Talanta*, 67, 634-639.
196. Reigart, J. R. and Roberts, J. R. (1999). *Organophosphate Insecticides. Recognition and Management of Pesticide Poisonings*, U.S Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC.
197. Mayes, C. (2015). *Chlorpyrifos: Toxicological Properties, Uses and Effects on Human Health and the Environment*. New York: Nova Science Publishers, Inc.
198. Blodgett, D. J. (2006). Organophosphate and Carbamate Insecticides. In: M. E. Peterson, P. A. Talcott (Eds.), *Small Animal Toxicology*, (Second edition), Elsevier Saunders: St. Louis, pp. 941-947.
199. Kamrin, M. A. (1997). *Pesticide Profiles Toxicity, Environmental Impact, and Fate*, Lewis Publishers: Boca Raton, FL, pp. 147- 152.
200. Karanth, S. and Pope, C. (2000). Carbosylesterase and a-esterase activities during maturation and aging: relationship to the toxicity of chlorpyrifos and parathion in rats. *Toxicological Sciences*, 58, 282-289.
201. Demirdöğen, B. C. (2010). Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2),97-112.
202. Smegal, D. C. (2000). *Human Health Risk Assessment Chlorpyrifos*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1-131.
203. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. (2005). *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, Atlanta, 349-377.
204. Timchalk, C., Cambell, J. A., Lui, G., Lin, Y. and Kousba, A. A. (2007). Development of a non-invasive biomonitoring approach to determine exposure to organophosphorus insecticide chlorpyrifos in rat saliva. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219, 217-225.
205. U.S. Environmental Protection Agency. (2006). *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorpyrifos*, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, Washington, DC:U.S. Government Printing Office.
206. Tomlin, C. D. S. (2006). *The Pesticide Manual*, A World Compendium, (14th Edition), British Crop Protection Council: Alton, Hampshire, UK, 186-187.

207. Dam, K., Seidler, F. J. and Slotkin, T. A. (2000). Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Developmental Brain Research*, 121, 179-187.
208. Carr, R. L., Chambers, H. W., Guarisco, J. A., Richardson, J. R., Tang, J. and Chambers, J. E. (2001). Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats. *Toxicological Sciences*, 59, 260-267.
209. Roy, T. S., Andrews, J. E., Seidler, F. J. and Slotkin, T. A. (1998). Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology*, 58, 62-68.
210. Whitney, K. D., Seidler, F. J. and Slotkin, T. A. (1995). Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134, 53-62.
211. Crumpton, T. L., Seidler, F. J. and Slotkin, T. A. (2000). Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation. *Brain Research*, 857, 87-98.
212. Dam, K., Garcia, S. J., Seidler, F. J., Slotkin, T. A. (1999). Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Developmental Brain Research*, 16 (1), 9-20.
213. Ricceri, L., Markina, N., Valanzano, A., Fortuna, S., Cometa, M. F., Meneguz, A. and Calamandrei, G. (2003). Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 191, 189-201.
214. Zheng, Q., Olivier, K., Won, W.K. and Pope, C.N. (2000). Comparative cholinergic neurotoxicity of oral chlorpyrifos exposures in preweanling and adult rats. *Toxicological Sciences*, 55, 123-132.
215. Moser, V. C. and Padilla, S. (1998). Age- and gender-related differences in the time course of behavioral and biochemical effects produced by oral chlorpyrifos in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 149, 107-119.
216. Osweiler, G. D. (1996). *Toxicology*. PA: Williams and Wilkins: Media, 235.
217. Yano, B. L., Young, J. T. and Mattsson, J. L. (2000). Lack of carcinogenicity of chlorpyrifos insecticide in a high-dose, 2-year dietary toxicity study in Fischer 344 rats. *Toxicological Sciences*, 53 (1), 135-144.
218. Sultatos, L. G. (1994). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43, 271-289.

219. Albers, J. W., Berent, S., Garabrant, D. H., Giordani, B., Schweitzer, S. J., Garrison, R. P. and Richardson, R. J. (2004). The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the neurologic examination of central nervous system function: A prospective cohort study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46 (4), 367-378.
220. Coulston, F., Golberg, L., Griffin, T. (1972). *Safety evaluation of DOWCO 179 in human volunteers*. Albany, NY:Albany Medical College.
221. Richardson, R. J. (1995). Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds: a critical review of the literature. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 44 (2), 135-65.
222. Lotti, M., Moretto, A., Zoppellari, R., Dainese, R., Rizzuto, N. and Barusco, G. (1986). Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Archives of Toxicology*, 59 (3), 176-9.
223. Aiuto, L. A., Pavlakis, S. G., Boxer, R. A. (1993). Life-threatening organophosphate-induced delayed polyneuropathy in a child after accidental chlorpyrifos ingestion. *The Journal of Pediatrics*, 122 (4), 658-60.
224. Draft List of Initial Pesticide Active Ingredients and Pesticide Inerts to be Considered for Screening Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, U.S. Environmental Protection Agency. URL: <http://www.epa.gov/endo/pubs/prioritysetting/draftlist.htm>, Son Erişim Tarihi: 01.06.2008
225. Liang, Y., Zhan, J., Liu, D., Luo, M., Han, J., Liu, X. L., Cheng, Z. and Wang, P. (2019). Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota, *Microbiome*, 7, 19.
226. Mostafalou, S. and Abdollahi, M. (2017). Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of Toxicology*, 91, 549-599.
227. Androutsopoulos, V. P., Hernandez, A. F., Liesivuori, J. and Tsatsakis, A. M. (2013). A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*, 307, 89-94.
228. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1997). *Toxicological Profile for Chlorpyrifos*, Public Health Service: Atlanta.
229. U.S. Environmental Protection Agency. (2005). *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (Final)*. U.S Government Printing Office: Washington, DC.
230. IARC. *Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024*, 52-53.

231. Rauh, V. A., Garfinkle, R., Perera, F. P., Anderws, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whitehead, R., Tang, D. and Whyatt, R. W. (2006). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, 118, 1845-1859.
232. Lotti, M. and Moretto, A. (2005). Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicological Reviews*, 24 (1), 37-49.
233. Jett, D. A., Navoa, R. V., Beckles, R. A. and McLemore, G. L. (2001). Cognitive function and cholinergic neurochemistry in weanling rats exposed to chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 174 (2), 89-98.
234. Roberts, T. R., Hutson, D. H. (1999). *Metabolic Pathways of Agrochemicals - Part 2: Insecticides and Fungicides*, Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 235-242.
235. EFSA. (2014). *Conclusion on the peer review of the pesticide human health risk assessment of the active substance chlorpyrifos*. EFSA Journal, 12(4).
236. Member State Spain in the framework of Commission Implementing Regulation(2017). *Renewal Assessment Report (RAR) on the active substance chlorpyrifos*. Spain, No 844/2012.
237. Clark, J.R., Patrick, Jr. J.M., Middaugh, D.P. and Moore, J.C. (1985). Relative sensitivity of six estuarine fishes to carbophenothion, chlorpyrifos and fenvalerate. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 10, 382- 390.
238. Giesy, J. P., Solomon, K. R., Mackay, D. and Anderson, J. (2014). Evaluation of evidence that the organophosphorus insecticide chlorpyrifos is a potential persistent organic pollutant (POP) or persistent, bioaccumulative, and toxic (PBT). *Environmental Sciences Europe*, 26(1), 359.
239. Goodman, L. R., Hansen, D. J., Cripe, G. M., Middaugh, D. P. and Moore, J. C. (1985). A new early lifestage toxicity test using the California grunion (*leuresthes tenuis*) and results with chlorpyrifos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 10(1), 12-21.
240. Jarvinen, A. W. and Tanner, D. K. (1982). Toxicity of selected controlled release and corresponding unformulated technical grade pesticides to the fathead minnow *Pimephales promelas*. Environmental Pollution Series A. *Ecological and Biological*, 27(3), 179-195.
241. Fryday, S. and Thompson, H. (2012). Toxicity of pesticides to aquatic and terrestrial life stages of amphibians and occurrence, habitat use and exposure of amphibian species in agricultural environments. *EFSA Supporting Publications*, 9(9), 343E.
242. European Commission. (2005). *Review report for the active substance chlorpyrifos*. SANCO/3059/99 - rev. 1.5.

243. Brown, R. P., Hugo, J. M., Miller, J. A. and Harrington, C. K. (1997). *Chlorpyrifos: acute toxicity to the amphipod (Hyaella azteca)*. Dow AgroScience.
244. Giddings, J. M., Williams, W. M., Solomon, K. R. and Giesy, J. P. (2014). *Risks to aquatic organisms from use of chlorpyrifos in the United States. In Ecological Risk Assessment for Chlorpyrifos in Terrestrial and Aquatic Systems in the United States* USA: Springer, Cham, 119-162.
245. Adema, D. M. M. and Ruiter, A. (1990). The Chronic Toxicity of Dursban F to *Daphnia magna*. TNO Report No R 89/231. *Dow Chemical Company Report*.
246. Sved. (1993). A flow-through life cycle toxicity test with the saltwater mysid (*Mysidopsis bahia*). Dow AgroScience. URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/bb4342c2-64f1-d184-e8d8-334f02842f9b>, Son Erişim Tarihi: 02.02.2021
247. Glynn-Jones, A. (2001). *Biopesticides*, Pesticide Outlook, 12(5), 195-198
248. Bhat, B. K.(1995).*Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, TOXicology, and Use*.In J. E. Casida and G. B. Quistad (Eds.), New York: Oxford University Press, pp. 69.
249. Prakash, A. and Rao, J. (1997). *Botanical Pesticides in Agriculture*, USA: CRC Press Inc.
250. Wainaina, J. M. G. (1995). *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, Toxicology, and Uses* .J. E. Casida and G. B. Quistad, (Eds.). New York: Oxford University Press, pp. 49.
251. Muir, D. C. G., Hobden, B. R. and Servos, M. R. (1994). Bioconcentration of pyrethroid insecticides and DDT by rainbow trout: uptake, depuration, and effect of dissolved organic carbon. *Aquatic Toxicology*, 29,223.
252. USEPA, Qualitative Assessment of Impacts of Risk Management Strategies for Endosulfan on Multiple Crops: Extending REIs and Cancellation, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., USA, 2010, URL: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2002-0262-0176>, Son Erişim Tarihi: 01.02.2021
253. USDHHS, Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, 2007, URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp155-p.pdf>, Son Erişim Tarihi: 01.02.2021
254. USEPA (U.S. Environmental Protection Agency), Pyrethroids and Pyrethrins, URL: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/registration-review-pyrethrins-and-pyrethroids>, Son Erişim Tarihi: 11.01.2021
255. Casida, J. E. and Quistad, G. B. (1998). Neuroactive insecticides: Targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annual Review Entomology*, 43, 1.

256. USEPA, Reregistration Eligibility Decision (RED) for Permethrin EPA 738-R-09-306, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA, URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-109701_11-May-09.pdf. Son Erişim Tarihi: 12.04.2021
257. USEPA, Reregistration Eligibility Decision for Cypermethrin. U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA, 2008, URL: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/cypermethrin_revised_red.pdf, Son Erişim Tarihi: 21.03.2021
258. Spurlock, F. and Lee, M. (2008). Synthetic Pyrethroids. In J. Gan, F. Spurlock, P. Dendley and D. P. Weston (Eds.), *American Chemical Society*, Washington, DC, pp. 3.
259. Crombie, L. (1995). *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry and Uses*. In J. E. Casida and G. B. Quistad (Eds), Oxford University Press, New York, pp. 121.
260. Staudinger, H. and Ruzicka, L. (1924). *Helvetica Chimica Acta*, 7,177.
261. Roessink, I., Arts, G. H. P., Be1gers, J. D. M., Bransen, F., Maund S. J. and Brock T. C. M. (2005). Effects of lambda-cyhalothrin in two ditch microcosm systems of different trophic status. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24, 1684.
262. Farnham, A. W. (1973). Genetics of resistance of pyrethroid-selected houseflies, *Musca domestica* L. *Pesticide Science*, 4, 513.
263. Crosby, D. G. (1995). *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, Toxicology, and Uses*. In J. E. Casida and G. B. Quistad (Eds), Oxford University Press, New York, pp. 194.
264. Schcchter, M. S., Green, N. and LaForge, F. B. (1949). Constituents of pyrethrum flowers. XXIII. cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones. *Journal of the American Chemical Society*, 71,3165.
265. Elliott, M., Farnham, A. W., Janes, N. F., Needham P. H. and Pearson, B. C. (1967). A photostable pyrethroid. *Nature*, 213, 493.
266. Soderlund, D. M. (1992). Metabolic considerations in pyrethroid design. *Xenobiotica*, 22, 1185.
267. Elliott, M., Farnham, A. W., Janes, N. F., Needham P. H. and Pulman, D. A. (1974). *Mechanisms of Pesticide Action*, In G. K. Kohn (Eds.), American Chemical Society, Washington D.C., USA, , pp. 80.
268. Elliott, M., Farnham, A. W., Janes, N. F., Needham, P. H., Pulman D. A. and Stevenson, J. H. (1973). A photostable pyrethroid. *Nature*, 246, 169.
269. Holmstead, R. L., Casida, J. E., Ruzo L. O. and Fullmer, D. G. (1978). Pyrethroid photodecomposition: Permethrin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26, 590.

270. Katsuda, Y. (1999). Development of and future prospects for pyrethroid chemistry. *Pesticide Science*, 55, 775.
271. Elliott, M. (1995). *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, Toxicology, and Uses*. In J. E. Casida and G. B. Quistad (Eds.), Oxford University Press, New York, pp. 3.
272. USEPA, Etofenprox, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-128965_9-Jun-08_a.pdf, Son Erişim Tarihi: 21.03.2021
273. Lopez, O., Ferm'tndez-Bolafios, J. G. and Gil, M. V. (2005). New trends in pest control: the search for greener insecticides. *Green Chemistry*, 7,431.
274. Holan, G., O'Keefe, D. F., Virgona C. and Walser, R. (1978). Structural and biological link between pyrethroids and DDT in new insecticides. *Nature*, 272, 734.
275. Demoute, J. P. (1989). A brief review of the environmental fate and metabolism of pyrethroids. *Pesticide Science*, 27,375.
276. Katagi, T. (1991). Photodegradation of the pyrethroid insecticide esfenvalerate on soil, clay minerals, and humic acid surfaces. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39, 1351.
277. Liu, P. Y., Liu, Y. J., Liu, Q. X. and Liu, J. W. (2010). Photodegradation mechanism of deltamethrin and fenvalerate. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 22, 1123.
278. Mukherjee, I., Singh, R. and Govil, J. N. (2010). Risk assessment of a synthetic pyrethroid, bifenthrin on pulses. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 84, 294.
279. Leahey, J. P. (1985). *The Pyrethroid Insecticides*, In J. P. Leahey, Taylor & Francis (Eds.), Philadelphia, USA, pp. 263.
280. Laskowski, D. A. (2002). Physical and chemical properties of pyrethroids. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 174, 49.
281. Sharom, M. S. and Solomon, K. R. (1981). Adsorption-desorption, degradation, and distribution of permethrin in aqueous systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 29, 1122.
282. Guo, P., Wang, B. Z., Hang, B. J., Li, L., Li, S. P. and He, J. (2010). *Sphingobium faniae* sp. nov., a pyrethroid-degrading bacterium isolated from activated sludge treating wastewater from pyrethroid manufacture. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 60, 408.
283. Zhang, C., Jia, L., Wang, S. H., Qu, J., Li, K., Xu, L. L., Shi, Y. H. and Yan, Y. C. (2010). Biodegradation of beta-cypermethrin by two *Serratia* spp. with different cell surface hydrophobicity. *Bioresource Technology*, 101, 3423.

284. Naumann, K. (1990). *Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structures and Properties*, New York: Springer-Verlag.
285. Soderlund D. M. and Bloomquist, J. R. (1989). Neurotoxic Actions of Pyrethroid Insecticides. *Annual Review of Entomology*, 34, 77.
286. Verschoyle, R. D. and Aldridge, W. N. (1980). Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Archives of Toxicology*, 45, 325.
287. Lawrence, L. J. and Casida, J. E. (1982). Pyrethroid toxicology: Mouse intracerebral structure-toxicity relationships. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 18, 9.
288. Wang, X., Xue, F., Hua A. and Ge F. (2006). Effects of diapause duration on future reproduction in the cabbage beetle, *Colaphellus bowringi*: positive or negative? *Physiological Entomology*, 31, 190.
289. Breckenridge, C. B., Holden, L., Sturgess, N., Weiner, M., Sheets, L., Sargent, D., Soderlund, D. M., Choi, J. S., Symington, S., Clark, J. M., Burr S. and Ray, D. (2009). Evidence for a separate mechanism of toxicity for the Type I and the Type II pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology*, 30, S17.
290. Soderlund, D. M., Clark, J. M., Sheets, L. P., Mullin, L. S., Piccirillo, V. J., Sargent, D., Stevens J. T. and Weiner, M. L. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171, 3.
291. Bloomquist, J. R. (1996). Ion channels as targets for insecticides. *Annual Review of Entomology*, 41, 163.
292. Goldin, A. L. (1999). Diversity of mammalian voltage-gated sodium channels *Annals of the New York Academy of Sciences*, 868, 38.
293. Nation, J. L. (2002). *Insect Physiology and Biochemistry*, Boca Roton: CRC Press LLC.
294. Lozano, S. J., O'Halloran, S. L., Sargent K. W. and Brazner, J. C. (1992). Effects of esfenvalerate on aquatic organisms in littoral enclosures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 11, 35.
295. Du, Y. Z., Song, W. Z., Groome, J. R., Nomura, Y., Luo N. G. and Dong, K. (2010). A negative charge in transmembrane segment 1 of domain II of the cockroach sodium channel is critical for channel gating and action of pyrethroid insecticides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 247, 53.
296. Salgado, V. L., Irving S. N. and Miller, T. A. (1983). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 20, 169.
297. Soderlund, D. M. (2010). State-dependent modification of voltage-gated sodium channels by pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97, 78.

298. Forshaw, P. J., Lister T. and Ray, D. E. (2000). The role of voltage-gated chloride channels in type II pyrethroid insecticide poisoning. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 163, 1.
299. Cantalamessa, F. (1993). Acute toxicity of two pyrethroids, permethrin, and cypermethrin in neonatal and adult rats. *Archives of Toxicology*, 67, 510.
300. Scott J. G. and Wen, Z. (2001). Cytochromes P450 of insects: the tip of the iceberg *Pest Management Science*, 57, 958.
301. Symington, S. B., Zhang, A. G., Karstens, W., Van Houten J. and Clark, J. M. (1999). Characterization of pyrethroid action on ciliary calcium channels in paramecium tetraurelia. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 65, 181.
302. Neal, A. P., Yuan Y. K. and Atchison, W. D. (2010). Allethrin differentially modulates voltage-gated calcium channel subtypes in rat PC12 cells. *Toxicological Sciences*, 116, 604.
303. Casida J. E. and Lawrence, L. J. (1985). Structure-activity correlations for interactions of bicyclophosphorus esters and some polychlorocycloalkane and pyrethroid insecticides with the brain-specific t-butylbicyclophosphorothionate receptor. *Environmental Health Perspectives*, 61, 123.
304. Van Hemmen, J. J. and Brouwer, D. H. (1995). Assessment of dermal exposure to chemicals. *Science of the Total Environment*, 168,131.
305. Burr, S. A. and Ray, D. E. (2004). Structure-activity and interaction effects of 14 different pyrethroids on voltage-gated chloride ion channels. *Toxicological Sciences*, 77, 341.
306. Matsumura, F. and Ghiasuddin, S. M. (1983). Evidence for similarities between cyclodiene type insecticides and picrotoxinin in their action mechanisms. *Journal of Environmental Science and Health*,18, 1.
307. Miyamoto, J. (1976). Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environmental Health Perspectives*, 14, 15.
308. Liu, W., Gan, J., Schlenk, D. and Jury, W. A. (2005). Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,102, 701.
309. Lund, A. E. and Narahashi, T. (1983). Kinetics of sodium channel modification as the basis for the variation in the nerve membrane effects of pyrethroids and DDT analogs. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 20,203.
310. Zhao, M., Wang, C., Liu, K. K., Sun, L., Li L. and Liu, W. (2009). Enantioselectivity in chronic toxicology and accumulation of the synthetic pyrethroid insecticide bifenthrin in *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28, 1475.

311. Hu, F., Li, L., Wang, C., Zhang, Q., Zhang, X. and Zhao, M. (2010). Environmental Toxicology and Chemistry, Enantioselective induction of oxidative stress by permethrin in rat adrenal pheochromocytoma (PC12) cells. *Environmental Toxicology*, 29, 683.
312. Usmani, K. A. and Knowles, C. O. (2001). Toxicity of pyrethroids and effect of synergists to larval and adult *Helicoverpa zea*, *Spodoptera frugiperda*, and *Agrotis ipsilon* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Economic Entomology*, 94, 874.
313. Yu, S. J. (2008). *The Toxicology and Biochemistry of Insecticides*, Boca Raton: CRC Press, USA.
314. USEPA, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA, URL: <https://www.epa.gov/mosquitocontrol/permethrin-resmethrin-d-phenothrin-sumithrinr-synthetic-pyrethroids-mosquito-control>, Son Erişim Tarihi: 02.02.2021
315. Matsumura, F. (1985.) *Toxicology of Insecticides*, New York: Plenum Press.
316. Abd-Elghafar, S. F., Appel, A. G. and Mack, T. P. (1990). Toxicity of several insecticide formulations against adult German cockroaches (Dictyoptera: Blattellidae). *Journal of Economic Entomology*, 83, 2290.
317. Antwi, F. B. and Peterson, R. K. D. (2009). Toxicity of δ -phenothrin and resmethrin to non-target insects. *Pest Management Science*, 65, 300.
318. Prabhaker, N., Castle, S. J. and Toscano, N. C. (2006). Establishment of baseline susceptibility data to various insecticides for *homalodisca coagulata* (Homoptera: Cicadellidae) by comparative bioassay techniques. *Journal of Economic Entomology*. 99, 1805.
319. Haya, K. (1989). Toxicity of pyrethroid insecticides to fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8, 381.
320. U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA, URL: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2010-0378-0010>, Son Erişim Tarihi: 02.02.2021
321. Vinson, E. B. and Kearns, C. W. (1952). Temperature and the action of ddt on the american roach. *Journal of Economic Entomology*, 45, 484.
322. Blum, M. S. and Kearns, C. W. (1956). Temperature and the action of pyrethrum in the American cockroach. *Journal of Economic Entomology*, 49, 862.
323. Sparks, T. C., Pavloff, A. M., Rose R. L. and Clower D. F. (1983). Temperature-toxicity relationships of pyrethroids on *heliiothis virescens* (f.) (lepidoptera: noctuidae) and *anthonomus grandis grandis boheman*. *Journal of Economic Entomology*, 76, 243.

324. Boina, D. R., Onagbola, E. O., Salyani, M. and Stelinski, L. L. (2009). Influence of post treatment temperature on the toxicity of insecticides against *Diaphorina citri*. *Journal of Economic Entomology*, 102, 685.
325. Eesa, N. M. and Moursy, L. E. (1990). Temperature/toxicity relationships of some pyrethroids on *Cenopalpus pulcher* (Acari: Acaridae). *Experimental and Applied Acarology*, 10,77.
326. Eadsforth, C. V. and Baldwin, M. K. (1983). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide, cypermethrin. *Xenobiotica*, 13, 67.
327. Leng, G., Leng, A., Kuhn K.H. and Lewalter, J. (1997). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica*, 27, 1273.
328. Eadsforth, C. V., Bragt P. C. and Van Sittert, N. J. (1988). Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biological monitoring. *Xenobiotica*, 18,603.
329. Mitsche, T., Borck, H., Horr, B., Bayas, N., Hoppe H. W. and Diel, F. (2000). Pyrethroid syndrome in an animal keeper. *Allergy*, 55, 93.
330. Costa, L. G., Giordano, G., Guizzetti M. and Vitalone, A. (2008). Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Frontiers in Bioscience*, 13, 1240.
331. Soderlund, D. M. and Knipple, D. C. (2003).The molecular biology of knockdown resistance to pyrethroid insecticides *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 33,563.
332. Thomas, D., Weeder mann, M., Billings, L., Hoffacker J. and Washington- Allen, R. A. (2009). When to spray: a time-scale calculus approach to controlling the impact of west nile virus. *Ecology and Society*, 14, 15.
333. Choi, J., Rose, R. L. and Hodgson, E. (2002). In vitro human metabolism of permethrin: The role of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 74, 117.
334. Mohan, K. R. and Weisel,C. P. (2010). Erratum: Sampling scheme for pyrethroids on multiple surfaces on commercial aircrafts. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20, 320.
335. Sogorb, M. A. and Vilanova, E. (2002). Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicology Letters*, 128, 215.
336. Barr, D. B., Olsson, A. O., Wong, L. Y., Udunka, S., Baker, S. E., Whitehead, R. D., Magsumbol, M. S., Williams, B. L. and Needham, L. L. (2010). Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National health and nutrition examination survey 1999–2002. *Environmental Health Perspectives*, 118.

337. Woollen, B. H., Marsh, J. R., Laird, W. J. D. and Lesser, J. E. (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*, 22, 983.
338. Hodgson E. and Rose, R. L. (2005). Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Drug Metabolism Reviews*, 37, 1.
339. Yamamoto, L. (1973). *Pyrethrum Natural Insecticide International Symposium Proceedings. Mode of Action of Synergists*, New York: Academic Press, 195.
340. U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-067501_14-Jun-06.pdf, Son Erişim Tarihi: 11.04.2021
341. U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., URL: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/mgk_red.pdf, Son Erişim Tarihi: 11.04.2021
342. Farnham, A. W. (1998). *Piperonyl Butoxide: the Insecticide Synergist*. In D. G. Jones (Ed.), London: Academic Press, pp. 199.
343. Amweg, E. L., Weston, D. P., Johnson, C. S., You J. and Lydy, M. J. (2006). Effect of piperonyl butoxide on permethrin toxicity in *Hyalella azteca*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25, 1817.
344. Paul, E. A. and Simonin, H. A. (1995). Comparison of the toxicity of a synergized and non-synergized insecticide to young trout. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55, 453.
345. Paul, E. A., Simonin H. A. and Tomajer, T. M. (2005). A Comparison of the toxicity of synergized and technical formulations of permethrin, sumithrin, and resmethrin to trout. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 48, 251.
346. Kennaugh, L., Pearce, D., Daly, J. C. and Hobbs, A. A. (1993). A piperonyl butoxide synergizable resistance to permethrin in *Helicoverpa armigera* which is not due to increased detoxification by cytochrome P450. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 45, 234.
347. Pimentel, D., Acquay, H., Biltonen, M., Rice, P., Silva, M., Nelson, J., Lipner, V., Giordano, S., Horowitz, A. and D'Amore, M. (1992). Environmental and economic costs of pesticide use. *Bioscience*, 42, 750.
348. Liu, N., Xu, Q., Zhu, F. and Zhang, L. (2006). Pyrethroid resistance in mosquitoes. *Journal of Insect Science*, 13, 159.
349. Baas, J., Jager, T. and Kooijman, B. (2010). Understanding toxicity as processes in time. *Science of the Total Environment*, 408, 3735.

350. Miller, T. A. and Salgado, V. L. (1985). *The Pyrethroid Insecticides*. In J. P. Leahey(Ed.) , Philadelphia: Taylor and Francis Inc., USA, pp 43.
351. Farnham, A. W. (1977). Genetics of resistance of houseflies (*Musca domestica* L.) to pyrethroids. I. Knock-down resistance. *Pesticide Science*, 8, 631.
352. Zhang, Y. H., Liu, S. S., Liu, H. L. and Liu, Z. Z. (2010). Evaluation of the combined toxicity of 15 pesticides by uniform design. *Pest Management Science*, 66, 879.
353. Cochran, D. G. (1995). *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, and Uses*, In J. E. Casida and G. B. Quistad (Eds.), New York: Oxford University Press, USA, pp 234.
354. Pridgeon, J. W., Appel, A. G., Moar, W. J. and Liu, N. (2002). Metabolic detoxication and the kdr mutation in pyrethroid resistant house flies, *Musca domestica* (L.). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 73, 149.
355. Dong, K., Valles, S. M., Scharf, M. E., Zeichner, B. and Bennett, G. W. (1998). The knockdown resistance (kdr) mutation in pyrethroid-resistant German Cockroaches. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 60, 195.
356. Liu, M. Y., Sun, C. N. and Huang, S. W. (1982). Absence of synergism of DDT by piperonyl butoxide and DMC in larvae of the diamondback moth (*Lepidoptera: Yponomeutidae*). *Journal of Economic Entomology*, 75,965.
357. Gunning, R. V., Easton, C. S., Balfe, M. E. and Ferris, I. G. (1991). Pyrethroid resistance mechanisms in Australian *Helicoverpa armigera*. *Pesticide Science*, 33,473.
358. Abd-Elghafar, S. F. and Knowles, C. O. (1996). Pharmacokinetics of fenvalerate in laboratory and field strains of *helicoverpa zea* (*Lepidoptera: Noctuidae*). *Journal of Economic Entomology*, 89, 590.
359. Ishaaya, I. (1993). Insect detoxifying enzymes: Their importance in pesticide synergism and resistance. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 22,263.
360. Daborn, P. J., Yen, J. L., Bogwitz, M. R., Le Goff, G., Feil, E., Jeffers, S., Tijet, N., Perry, T., Heckel, D., Batterham, P., Feyereisen, R., Wilson, T. G. and ffrench-Constant, R. H. (2002). A single p450 allele associated with insecticide resistance in *Drosophila*. *Science*,297, 2253.
361. Hardstone, M. C., Huang, X., Harrington, L. C., and Scott, J. G. (2010). Differences in development, glycogen, and lipid content associated with cytochrome p450-mediated permethrin resistance in *culex pipiens quinquefasciatus* (*Diptera: Culicidae*). *Journal of Medical Entomology*, 47, 188.

362. Ottea, J. A., Ibrahim, S. A., Younis, A. M. and Young, R. J. (2000). Mechanisms of pyrethroid resistance in larvae and adults from a cypermethrin-selected strain of *heliiothis virescens*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 66, 20.
363. Rose, R. L., Barbhaya, L., Roe, R. M., Rock, G. C. and Hodgson, E. (1995). Cytochrome P450-associated insecticide resistance and the development of biochemical diagnostic assays in *heliiothis virescens*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 51, 178.
364. U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., URL: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/pyrethrins_red.pdf, Son Erişim Tarihi: 11.04.2021
365. Carr, W. C., Iyer, P. and Gammon, D. W. (2006). A dietary risk assessment of the pyrethroid insecticide resmethrin associated with its use for west nile virus mosquito vector control in California. *Scientific World Journal*, 6, 279.
366. Peterson, R. K. D., Macedo, P. A. and Davis, R. S. (2006). A single p450 allele associated with insecticide resistance in *Drosophila*. *Environmental Health Perspectives*, 114, 366.
367. Schleier, J. J., Macedo, P. A. Davis, R. S. Shama, L. M. and Peterson, R. K. D. (2009). A two-dimensional probabilistic acute human-health risk assessment of insecticide exposure after adult mosquito management. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*, 23, 555.
368. Schleier, J. J., Davis, R. S., Barber, L. M., Macedo, P. A. and Peterson, R. K. D. (2009). A probabilistic risk assessment for deployed military personnel after the implementation of the “Leishmaniasis Control Program” at Tallil Air Base, Iraq. *Journal of Medical Entomology*, 46, 693.
369. Macedo, P. A., Peterson, R. K. D. and Davis, R. S. (2007). Risk assessments for exposure of deployed military personnel to insecticides and personal protective measures used for disease-vector management. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 70, 1758.
370. Maund, S. J., Travis, K. Z., Hendley, P., Giddings, J. M. and Solomon, K. R. (2001). Probabilistic risk assessment of cotton pyrethroids: V. Combining landscape-level exposures and ecotoxicological effects data to characterize risks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 687.
371. USEPA (United States Environmental Protection Agency), ECOTOX database, URL: http://cfpub.epa.gov/ecotox/ecotox_home.cfm, Son Erişim Tarihi: 11.04.2021
372. Yameogo, L., Traore, K., Back, C., Hougard J.-M. and Calamari, D. (2001). Risk assessment of etofenprox (Vectron) on non-target aquatic fauna compared with other pesticides used as *Simulium* larvicide in a tropical environment. *Chemosphere*, 42, 965.

373. Davis, R. S., Peterson R. K. D. and Macedo, P. A. (2007). An ecological risk assessment for insecticides used in adult mosquito management. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 3, 373.
374. Schleier, J. J. and Peterson, R. K. D. (2010). Deposition and air concentrations of permethrin and naled used for adult mosquito management. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58, 105.
375. Schleier, J. J., Peterson, R. K. D., Macedo, P. A. and Brown, D. A. (2008). Environmental concentrations, fate, and risk assessment of pyrethrins and piperonyl butoxide after aerial ultralow-volume applications for adult mosquito management. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27, 1063.
376. Schlcier J. J. (2008). *Thesis*, Bozeman: Montana State University, MT,
377. Schleier, J. J. and Peterson, R. K. D. (2010). Toxicity and risk of permethrin and naled to non-target insects after adult mosquito management. *Ecotoxieology*, 16, 1140.
378. Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Hoppe, H.-W., Ball, M., Schulz, C., Thumulla, J. and Seifert, B., (2006). GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209, 221–233.
379. Heudorf, U. and Angerer, J. (2001). Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. *Environmental Health Perspectives*, 109, 213.
380. Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H. and Angerer, J. (2002). Pyrethroid exposure of the general population-is this due to diet. *Toxicology Letters*, 134, 141.
381. Centers for Disease Control and Prevention Department of Health and Human Services. (2009). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, Atlanta, USA.
382. Currier, M., McNeill, M., Campbell, D., Newton, N., Marr, S., Perry, E., Berg, S. W., Barr, D. B., Lubber, G. E., Kieszak, S. M., Rogers, H. S., Backer, S. C., Belson, M. G. Rubin, C., Azziz-Baumgartner E. and Duprey, Z. H. (2005). Human exposure to mosquito-control pesticide-Mississippi, North Carolina and Virginia, 2002 and 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54, 529.
383. Fortin, M. C., Carrier, G. and Bouchard, M. (2008). Concentrations versus amounts of biomarkers in urine: a comparison of approaches to assess pyrethroid exposure. *Environmental Health*, 7, 13.
384. Hardt, J. and Angerer, J. (2003). Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76, 492.

385. Karpati, A. M., Perrin, M. C., Matte, T., Leighton, J., Schwartz, J. and Barr, R. G. (2004). Pesticide Spraying for West Nile Virus Control and Emergency Department Asthma Visits in New York City, 2000. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1183.
386. U.S. Environmental Protection Agency. (2009). *A review of the relationship between pyrethrins, pyrethroid exposure and asthma and allergies*. Washington, USA, URL: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/pyrethrins-pyrethroids-asthma-allergy-9-18-09.pdf>, Son Erişim Tarihi: 04.03.2021
387. Vasquez, M. E., Gunasekara, A. S., Cahill, T. M. and Tjeerdema, R. S., Partitioning of etofenprox under simulated California rice-growing conditions. *Pest Management Science*, 2010, 66, 28.
388. Weston, D. P., Holmes, R. W., You, J. and Lydy, M. J. (2005). Aquatic toxicity due to residential use of pyrethroid insecticides. *Environmental Science & Technology*, 39, 9778.
389. Amweg, E. L., Weston, D. P. You, J. and Lydy, M. J. (2006). Pyrethroid insecticides and sediment toxicity in urban creeks from California and Tennessee. *Environmental Science & Technology*, 40, 1700.
390. Domagalski, J. L., Weston, D. P., Zhang, M. and Hladik, M. (2010). Pyrethroid insecticide concentrations and toxicity in streambed sediments and loads in surface waters of the San Joaquin Valley, California, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29, 813.
391. Lao, W., Tsukada, D., Greenstein, D. J., Bay, S. M. and Maruya, K. A. (2010). Analysis, occurrence, and toxic potential of pyrethroids, and fipronil in sediments from an urban estuary. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29, 843.
392. Hladik, M. L. and Kuivila, K. M. (2009). Assessing the occurrence and distribution of pyrethroids in water and suspended sediments. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 9079.
393. Schulz, R. (2004). Field studies on exposure, effects, and risk mitigation of aquatic nonpoint-source insecticide pollution: A review. *Journal of Environmental Quality*, 33, 419.
394. Smith, S., Reagan, T. E., Flynn, J. L. and Willis, G. H. (1983). Azinphosmethyl and fenvalerate runoff loss from a sugarcane-insect IPM system. *Journal of Environmental Quality*, 12, 534.
395. Carroll, B. R., Willis, G. H. and Graves, I. B. (1981). Permethrin concentration on cotton plants, persistence in soil, and loss in runoff. *Journal of Environmental Quality*, 10, 497.

396. Hadfield, S. T., Sadler, J. K., Bolygo, E., Hill, S. and Hill, 1. R. (1993). Pyrethroid residues in sediment and water samples from mesocosm and farm pond studies of simulated accidental aquatic exposure. *Pesticide Science*, 38, 283.
397. Craig, 1., Woods, N. and Dorr, G. (1998). A simple guide to predicting aircraft spray drift, *Crop Protection*, 17, 475.
398. Gil, Y., Sinfort, C., Guillaume, S., Brunet, Y. and Palagos, B. (2008). Influence of micrometeorological factors on pesticide loss to the air during vine spraying: data analysis with statistical and fuzzy inference models. *Biosystems Engineering*, 100, 184.
399. Bilanin, A. J., Teske, M. E., Barry, J. W. and Ekblad R. B. (1989). AGDISP: The aircraft spray dispersion model, code development and experimental validation. *Transactions of American Society of Agricultural Engineers*, 32(1), 327.
400. Duan, B. Z., Yendol, W. G., Mierzejewski, K. and Reardon, R. (1992). Validation of the AGDISP aerial spray deposition prediction model. *Pesticide Science*, 36, 19.
401. Teske, M. E. and Barry, J. W. (1993). Parametric sensitivity in aerial application. *Transactions of American Society of Agricultural Engineers*, 36,27.
402. Baetens, K., Ho, Q. T., Nuytens, D., De Sehamphcleire, M., Enda1ew, A. M., Hertog, M., Nicolai, B., Ramon H. and Verboven, P. (2009). A validated 2-D diffusion–advection model for prediction of drift from ground boom sprayers. *Atmospheric Environment*,43, 1674.
403. Teske, M. E., Bird, S. L., Esterly, D. M., Curbishley, T. B., Ray S. L. and Perry, S. G. (2002). AGDRIFT: A model for estimating near-field spray drift from aerial applications. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21, 659.
404. Hill, L. R. (1989). Aquatic organisms and pyrethroids. *Pesticide Science*, 27, 429.
405. Norum, U., Friberg, N., Jensen, M. R., Pedersen J. M. and Bjerregaard, P. (2010). Behavioural changes in three species of freshwater macroinvertebrates exposed to the pyrethroid lambda-cyhalothrin: Laboratory and stream microcosm studies. *Aquatic Toxicology*, 98, 328.
406. Crossland, N. O. Shires S. W. and Bennett, D. (1982). Aquatic toxicology of cypermethrin. III. Fate and biological effects of spray drift deposits in fresh water adjacent to agricultural land. *Aquatic Toxicology*, 2, 253.
407. Jensen, T., Lawler S. P. and Dritz, D. A. (1999). Effects of ultra-low volume pyrethrin, malathion, and permethrin on nontarget invertebrates, sentinel mosquitoes, and mosquitofish in seasonally impounded wetlands. *Journal of the American Mosquito Control Association*,15, 330.
408. Weston, D. P., Amweg, E. L., Mekebri, A., Ogle, R. S. and Lydy, M. J. (2006). Aquatic effects of aerial spraying for mosquito control over an urban area. *Environmental Science & Technology*, 40, 5817.

409. Abbene, L. J., Fisher, S. C. and Terracciano, S. A. (2005). Concentrations of insecticides in selected surface water bodies in SuJolk County, New York, before and after Mosquito Spraying, 2002-04 Open-File Report 2005-1384, U.S. Geological Survey, New York, USA.
410. Zulkosky, A. M., Ruggieri, J. P., Terracciano, S. A., Brownawell, B. J. and McElroy, A. E. (2005). Acute toxicity of resmethrin, malathion and methoprene to larval and juvenile American lobsters (*Homarus amemcanus*) and analysis of pesticide levels in surface waters after Scourge, Anvil and Altosid application. *Journal of Shellfish Research*, 24, 795.
411. Siegfried, B. D. (1993). Comparative toxicity of pyrethroid insecticides to terrestrial and aquatic insects. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 12, 1683.
412. Bradbury, S. P. and Coats, J. R. (1989). Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 108, 133.
413. Zitko, V., Carson W. G. and Metcalfe, C. D. (1977). Toxicity of pyrethroids to juvenile Atlantic salmon. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 18, 35.
414. Glickman, A. H., Hamid, A. A. R., Rickert, D. E. and Lech, J. J. (1981). Elimination and metabolism of permethrin isomers in rainbow trout. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 57, 88.
415. Edwards, R. and Millburn, P. (1985). Comparative toxicity of cis-cypermethrin in rainbow trout, frog, mouse, and quail. *Pesticide Science*, 16, 201.
416. Bradbury, S. P., Coats, J. R. and McKim, J. M. (1985). Differential toxicity and uptake of two fenvalerate formulations in fathead minnows (*pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 4, 533.
417. Coats, J. R., Symonik, D. M., Bradbury, S. P., Dyer, S. D., Timson, L. K. and Atchison, G. J. (1989). Toxicology of synthetic pyrethroids in aquatic organisms: An overview. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8, 671.
418. Bradbury, S. P. and Coats, J. R. (1989). Toxicology of synthetic pyrethroids in aquatic organisms: An overview. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8, 373.
419. Mumtaz, M. M. and Menzer, R. E. (1986). Comparative metabolism and fate of fenvalerate in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) and rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 34, 929.
420. Edwards, R., Millburn, P. and Hutson, D. H. (1986). Comparative toxicity of cis-cypermethrin in rainbow trout, frog, mouse, and quail. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84, 512.

421. Dev, V., Raghavendra, K., Barman, K., Phookan S. and Dash, A. P. (2010). Wash-resistance and field efficacy of olyse net, a permethrin-incorporated long-lasting insecticidal netting, against anopheles minimus-transmitted malaria in Assam, Northeastern India. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 10, 403.
422. Bridges, C. M., Dwyer, F. J., Hardesty, D. K. and Whites, D. W. (2002). Comparative contaminant toxicity: are amphibian larvae more sensitive than fish? *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 69, 562.
423. Marcogliese, D. J., King, K. C., Salo, H. M., Fournier, M., Brousseau, P., Spear, P., Champoux, L., McLaughlin J. D. and Boily, M. (2009). Combined effects of agricultural activity and parasites on biomarkers in the bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Aquatic Toxicology*, 91, 126.
424. Lauren, D. J. (1991). *Aquatic Toxicology and Risk Assessment* (Fourteenth Edition) In M. A. Mayes and M. G. Barron (Eds.), American Society for Testing and Materials, Philadelphia, USA, pp.223.
425. Glickman, A. H., Weitman, S. D. and Lech, J. J. (1982). Differential toxicity of trans-permethrin in rainbow trout and mice: II. Role of target organ sensitivity, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 66, 153.
426. Glickman, A. H. and Lech, J. J. (1982). Differential toxicity of trans-permethrin in rainbow trout and mice: II. Role of target organ sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 66, 162.
427. Bradbury, S. P. and Coats, J. R. (1982). Toxicity of fenvalerate to bobwhite quail (*colinus virginianus*) including brain and liver residues associated with mortality. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 10, 307.
428. Bradbury, S. P., McKim, J. M. and Coats, J. R. (1987). Physiological response of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) to acute fenvalerate intoxication. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 27, 275.
429. Symonik, D. M., Coats, J. R., Bradbury, S. P., Atchison, G. J. and Clark, J. M. (1989). Effect of fenvalerate on metabolic ion dynamics in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) and bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 42, 821.
430. Mokry L. E. and Hoagland, K. D. (1990). Acute toxicities of five synthetic pyrethroid insecticides to *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 9, 1045.
431. Hill, L. R. (1985). *The Pyrethroid Insecticides*, In J. P. Leahey (Ed.). Philadelphia:Taylor & Francis Inc., PA, USA, pp. 151.
432. Yang, W. C., Spurlock, F., Liu, W. P. and Gan, J. Y. (2006). Effects of dissolved organic matter on permethrin bioavailability to daphnia species. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25, 1913.

433. Yang, W. C., Gan, J. Y., Hunter, W. and Spurlock, F. (2006). Effect of suspended solids on bioavailability of pyrethroid insecticides. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25, 1585.
434. Wheelock, C. E., Miller, J. L., Miller, M. J., Phillips, B. M., Gee, S. J., Tjeerdema, R. S. and Hammock, B. D. (2005). Influence of container adsorption upon observed pyrethroid toxicity to *Ceriodaphnia dubia* and *Hyalella azteca*. *Aquatic Toxicology*, 74, 47.
435. Brander, S. M., Werner, L., White, W. and Deanovic, L. A. (2009). Toxicity of a dissolved pyrethroid mixture to *Hyalella azteca* at environmentally relevant concentrations. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28, 1493.
436. Norgaard, K. B. and Cedergreen, N. (2010). Pesticide cocktails can interact synergistically on aquatic crustaceans. *Environmental Science and Pollution Research*, 17, 957.
437. Cedergreen, N., Kamper, A. and Streibig, J. C. (2006). Is prochloraz a potent synergist across aquatic species? a study on bacteria, daphnia, algae and higher plants. *Aquatic Toxicology*, 78, 243.
438. Coats, J. R. and O'Donnell-Jeffery, N. L. (1979). Toxicity of four synthetic pyrethroid insecticides to rainbow trout. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 23, 250.
439. Bradbury, S. P., Coats, J. R. and McKim, J. M. (1986). Toxicokinetics of fenvalerate in rainbow trout (*Salmo Gairdneri*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 5, 567.
440. Beggel, S., Werner, L., Connon, R. E. and Geist, J. P. (2010). Sublethal toxicity of commercial insecticide formulations and their active ingredients to larval fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Science of the Total Environment*, 408, 3169.
441. Narahashi, T. (2000). Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 294(1), 1–26.
442. Ray, D. E. and Forshaw, P. J. (2000). Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *Journal of Toxicology –Clinical Toxicology*, 38(2), 95–101.
443. Clark, J. M. (1995). *Effects and mechanism of action of pyrethrin and pyrethroid insecticides*. In L.W. Chang, R.S. Dyer (Eds.), *Handbook of neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker, pp, 511–546.
444. Cagen, S. Z., Malley, L. A., Parker, C. M., Gardiner, T. H., Van Gelder, G. A. and Jud, V. A. (1984). Pyrethroid-mediated skin sensory stimulation characterized by a new behavioural paradigm. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76(2), 270.

445. Pauluhn, J. (1996). Risk assessment of Pyrethroids following indoor use. *Toxicology Letters*, 1–3, 339–348.
446. Pauluhn, J. and Machemer, L. H. (1998). Assessment of pyrethroid-induced paraesthesias: comparison of animal model and human data. *Toxicology Letters*, 96–97, 361–368.
447. IPCS – International Programme on Chemical Safety (2001). Deltamethrin. In: *Pesticide Residues in Food. Evaluations 2000. Part II – Toxicological*. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Geneva, World Health Organization (WHO/PCS 01.3): 79–110.
448. IPCS – International Programme on Chemical Safety (2000). Cyhalothrin. In: *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food*. Prepared by the fifty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series No. 45): 41–74.
449. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1990). Cyhalothrin. *Environmental Health Criteria* 99. Geneva, World Health Organization.
450. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1990). Deltamethrin. *Environmental Health Criteria* 97. Geneva, World Health Organization.
451. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1990). Fenvalerate. *Environmental Health Criteria* 95. Geneva, World Health Organization.
452. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1990). Permethrin. *Environmental Health Criteria* 94. Geneva, World Health Organization.
453. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1990). d-Phenothrin. *Environmental Health Criteria* 96. Geneva, World Health Organization.
454. Shukla, Y., Arora, A. and Singh, A. (2001). Tumorigenic studies on deltamethrin in Swiss albino mice. *Toxicology*, 163, 1–9.
455. Cabral, J. R. P., Galendo, D., Laval, M. and Lyandrut, N. (1986). Carcinogenicity study of the pesticide deltamethrin in mice and rats. *Summary Report in Poster Session at IUPAC Meeting*, Ottawa, August 1986.
456. Cabral, J. R. P., Galendo, D., Laval, M. and Lyandrat, N. (1990). Carcinogenicity studies with deltamethrin in mice and rats. *Cancer Letters*, 49, 147–152.
457. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1989). d-Phenothrin. In: *Pesticide Residues in Food. Evaluations 1988. Part II – Toxicology*. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). FAO Plant production and Protection Paper 93/2. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 53–60.

458. Ishmael, J. and Litchfield, M. H. (1988). Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of permethrin in rats and mice. *Journal of Applied Toxicology*, 11, 308–322.
459. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1996). Cypermethrin and λ -Cypermethrin. In: *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food*. Prepared by the forty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series No. 38): 133–170.
460. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1997). Cyfluthrin. In: *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food*. Prepared by the forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series No. 39): 79–106.
461. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1997). Cypermethrin. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria No. 142).
462. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1993). Bifenthrin. In: *Pesticide Residues in Food*. Evaluations 1992. Part II – Toxicology. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Geneva, World Health Organization (WHO/PCS 93.34): 79–102.
463. IPCS – International Programme on Chemical Safety (1994). Etofenprox. In: *Pesticide Residues in Food*. Evaluations 1993. Part II – Toxicology. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Geneva, World Health Organization (WHO/PCS 94.4): 215–232.
464. IARC (International Agency on Research on Cancer) (1991). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Lyons, IARC, 53.
465. Campana, M. A., Panzeri, A. M., Moreno, V. J. and Dulout, F. N. (1999). Genotoxic evaluation of the pyrethroid lambda-cyhalothrin using the micronucleus test in erythrocytes of the fish *Cheirodon interruptus interruptus*. *Mutation Research*, 438, 155–161.
466. Cavas, T., Ergene-Gozukara, S. (2003). Evaluation of the genotoxic potential of lambda-cyhalothrin using nuclear and nucleolar biomarkers on fish cells. *Mutation Research*, 534, 93–99.
467. Celik, A., Mazmanci, B., Camlica, Y., Askin, A. and Comelekoglu, U. (2003). Cytogenetic effects of lambda-cyhalothrin on Wistar rat bone marrow. *Mutation Research*, 539, 91–97.

468. IPCS – International Programme on Chemical Safety (2004). Cyhalothrin (Addendum). In: *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food*. Prepared by the sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series).
469. Vijverberg, H. P. and van den Bercken, J. (1990). Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Critical Reviews in Toxicology*, 21(2), 105–126.
470. Sumida, K., Ooe, N., Nagahori, H., Saito, K., Isobe, N., Kaneko, H. and Nakatsuka, I. (2001). An in vitro reporter gene assay method incorporating metabolic activation with human and rat S9 or liver microsomes. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 280(1), 85–91.
471. Sumida, K., Saito, K., Ooe, N., Isobe, N., Kaneko, H. and Nakatsuka, I. (2001). Evaluation of in vitro methods for detecting the effects of various chemicals on the human progesterone receptor, with a focus on pyrethroid insecticides. *Toxicology Letters*, 118(3), 147–55.
472. Andrade, A. J., Araujo, S., Santana, G. M., Ohi, M. and Dalsenter, P. R. (2002). Reproductive effects of deltamethrin on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36, 310–317.
473. Soderlund, D. M., Clark, J. M., Sheets, L. P., Mullin, L. S., Piccirillo, V. J., Sargent, D., Stevens, J. T. and Weiner, M. L. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171, 3–59.
474. McDaniel, K. L. and Moser, V. C. (1993). Utility of a neuro behavioural screening battery for differentiating the effects of two pyrethroids, permethrin and cypermethrin. *Neurotoxicology and Teratology*, 15, 71–83.
475. Moniz, A. C., Bernardi, M. M. and Spinosa, H. S. (1994). Effects of a pyrethroid type II pesticide on conditioned behaviors of rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 36, 120–124.
476. Husain, R., Husain, R., Adhami, V. M. and Seth, P. K. (1996). Behavioural, neurochemical and neuromorphological effects of deltamethrin in adult rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48, 515–526.
477. De Souza Spinoza, H., Silva, Y. M., Nicolau, A. A., Bernardi, M. M. and Lucisano, A. (1999). Possible anxiogenic effects of fenvalerate, a type II pyrethroid pesticide, in rats. *Physiology & Behavior*, 67, 611–615.
478. Righi, D. A. and Palermo-Neto, J. (2003). Behavioural effects of type II pyrethroid cyhalothrin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 191, 167–176.
479. Crofton, K. M. and Reiter, L. W. (1984). Effects of two pyrethroid insecticides on motor activity and acoustic startle response in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75, 318–328.

480. Crofton, K. M. and Reiter, L. W. (1988). The effects of Type I and II pyrethroids on motor activity and acoustic startle response in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 10, 624–634.
481. Bloom, A. S., Staats, C. G. and Dieringer, T. (1983). Pyrethroid effects on operant responding and feeding. *Neurotoxicology and Teratology*, 5(3), 321–324.
482. Stein, E. A., Washburn, M., Walczak, C. and Bloom, A. S. (1987). Effects of pyrethroid insecticides on operant responding maintained by food. *Neurotoxicology and Teratology*, 9(1), 27–31.
483. Dyck, P. J., Shimono, M., Schoening, G. P., Lais, A. C., Oviatt, K. F. and Sparks, M. F. (1984). The evaluation of a new synthetic pyrethroid pesticide (permethrin) for neurotoxicity. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5(4-5), 109–117.
484. Aziz, M. H., Agrawal, A. K., Adhami, V. M., Shukla, Y. and Seth, P. K. (2001). Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14-GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neuroscience Letters*, 300(3), 161–165.
485. Lazarini, C. A., Florio, J. C., Lemonica, I. P. and Bernardi, M. M. (2001). Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(6), 665–673.
486. Moniz, A. C., Cruz-Casallas, P. E., Oliveira, C. A., Lucisano, A., Florio, J. C., Nicolau, A. A., Spinosa, H. S. and Bernardi, M. M. (1999). Perinatal fenvalerate exposure: behavioural and endocrinology changes in male rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 21, 611–618.
487. Gomes, M. S., Bernardi, M. M. and Spinosa, H. S. (1991). Effects of prenatal pyrethroid insecticide exposure on the sexual development of rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 33, 427–428.
488. Eriksson, P. and Fredriksson, A. (1991). Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioural and muscarinic receptor variables. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 108, 78–85.
489. Eriksson, P. and Nordberg, A. (1990). Effects of two pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on subpopulations of muscarinic and nicotinic receptors in the neonatal mouse brain. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102, 456–463.
490. Pauluhn, J. and Schmuck, G. (2003). Critical analysis of potential body temperature confounders on neurochemical endpoints caused by direct dosing and maternal separation in neonatal mice: a study of bioallethrin and deltamethrin interactions with temperature on brain muscarinic receptors. *Journal of Applied Toxicology*, 23, 9–18.

491. Ahlbom, J., Fredriksson, A. and Eriksson, P. (1994). Neonatal exposure to a type-I pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Research*, 645, 318–324.
492. Talts, U., Fredriksson, A. and Eriksson, P. (1998). Changes in behaviour and muscarinic receptor density after neonatal and adult exposure to bioallethrin. *Neurobiology of Aging*, 19, 545–552.
493. Moniz, A. C., Bernardi, M. M., Souza-Spinosa, H. S. and Palermo-Neto, J. (1990). Effects of exposure to a pyrethroid insecticide during lactation on the behavior of infant and adult rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 23, 45–48.
494. Desi, I., Varga, L., Dobronyi, I. and Szklerarik, G. (1985). Immunotoxicological investigation of the effects of a pesticide, cypermethrin. *Archives of toxicology Supplement*, 8, 305–309.
495. Luty, S., Latuszynska, J., Obuchowska-Przebirowska, D., Tokarska, M. and Haratym-Maj, A. (2000). Subacute toxicity of orally applied alpha-cypermethrin in Swiss mice. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 7, 33–41.
496. Luty, S., Latuszynska, J., Halliop, J., Tochman, A., Obuchowska, D., Przylepa, E. and Korczak, E. (1998). Toxicity of dermally applied alpha-cypermethrin in rats. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 5, 109–116.
497. Madsen, C., Claesson, M. H. and Ropke, C. (1996). Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin and alpha-cypermethrin. *Toxicology*, 107(3), 219–227.
498. Institoris, L., Siroki, O., Undeger, U., Desi, I. and Nagyamajtenyi, L. (1999). Immunotoxicological effects of repeated combined exposure by cypermethrin and the heavy metals lead and cadmium in rats. *International Immunopharmacology*, 21(11), 735–743.
499. Prater, M. R., Gogal, R. M., Blaylock, B. L., Longstreth, J. and Holladay, S. D. (2002). Single-dose topical exposure to the pyrethroid insecticide, permethrin in C57BL/6N mice: effects on thymus and spleen. *Food and Chemical Toxicology*, 40(12), 1863–1873.
500. Santoni, G., Cantalamessa, F., Mazzucca, L., Romagnoli, S. and Piccoli, M. (1997). Prenatal exposure to cypermethrin modulates rat N cell cytotoxic functions. *Toxicology*, 120, 231–242.
501. Santoni, G., Cantalamessa, F., Spreghini, E., Sagretti, O., Staffolani, M. and Piccoli, M. (1999). Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin-exposed rats: possible involvement of catecholamines. *Toxicology*, 138, 175–187.

502. Santoni, G., Cantalamessa, F., Cavagna, R., Romagnoli, S., Spreghini, E. and Piccoli, M. (1998). Cypermethrin-induced alteration of thymocyte distribution and functions in prenatally-exposed rats. *Toxicology*, 16, 125(1), 67–78.
503. Enan, E., Pinkerton, K. E., Peake, J. and Matsumura, F. (1996). Deltamethrin-induced thymus atrophy in male Balb/c mice. *Biochemical Pharmacology*, 51, 447–454.
504. Kaul, P. P., Rastogi, A., Hans, R. K., Dryh, T. F., Dryh, P. K. and Dtimsl, R.C. (1996). Fenvalerate-induced alterations in circulatory thyroid hormones and calcium stores in rat brain. *Toxicology Letters*, 89(1), 29–33.
505. Akhtar, N., Kaiani, S. A., Ahmad, M. M. and Shahab, M. (1996). Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16(5), 397–400.
506. El Gohary, M., Awara, W. M., Nassar, S. and Hawas, S. (1999). Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor. *Toxicology*, 132, 1–8.
507. Garey, J. and Wolff, M. S. (1998). Estrogenic and anti-progestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(3), 855–859.
508. Gomes, M. S., Bernardi, M. M. and Spinosa, H. S. (1991). Pyrethroid insecticides and pregnancy: effect on physical and behavioural development of rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 33, 315–317.
509. Ensley, S. (2007). Pyrethrins and Pyrethroids. In R. C. Gupta, *Veterinary Toxicology*, 41, 497.
510. Soydan, D. K., Turgut, N., Yalçın, M., Turgut, C. and Karakuş, P. B. K. (2021). Evaluation of pesticide residues in fruits and vegetables from the Aegean region of Turkey and assessment of risk to consumers. *Environmental Science and Pollution Research*, 28.
511. Hepsağ, F. and Kizildeniz, T. (2021). Pesticide residues and health risk appraisal of tomato cultivated in green house from the Mediterranean region of Turkey. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 22551–22562.
512. Toptancı, I., Kiralan, M. and Ramadan, M. F. (2021). Levels of pesticide residues in fruits and vegetables in the Turkish domestic markets. *Environmental Science and Pollution Research*, 23.
513. Golge, O. and Kabak, B. (2018). Pesticide residues in table grapes and exposure assessment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66, 1701–1713.
514. Bakırcı, G. T., Acaya, D. B. Y., Bakırcı, F. and Otles, S. (2014). Pesticide residues in fruits and vegetables from the Aegean region, Turkey. *Food Chemistry*, 160, 379–392.

515. Sungur, Ş., Tunur, Ç. (2012). Investigation of pesticide residues in vegetables and fruits grown in various regions of Hatay, Turkey. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 5, 4, 265–267.
516. Tatlı, Ö. (2006). *Ege Bölgesine Özgü Bazı Yaş Meyve, Sebze Ve Kurutulmuş Gıda Ürünlerinde Pestisit Kalıntı Düzeylerinin Tespiti*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Toprak Anabilim Dalı, Adana.
517. Ay, R., Yaşar, B., Demirözer, O., Aslan, B., Yorulmaz, S., Kaya, M. ve Karaca, İ., (2007). Isparta İli elma bahçelerinde yaygın kullanılan bazı ilaçların kalıntı düzeylerinin belirlenmesi. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 31 (4), 297–306,
518. Durmuşoğlu, E., (2003). Market basket monitoring of some organophosphorus pesticides on apple and strawberry in İzmir province, Turkey. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 54(1), 16–19.
519. Tunur, Ç. (2009). *Hatay İlinin Çeşitli Bölgelerinde Yetiştirilen Sebze ve Meyvelerdeki Pestisit Kalıntılarının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı, Hatay.
520. Özata, K. (2012). *Tokat Yöresinde Üretilen Salamuralık Asma Yapraklarında Pestisit Kalıntı Düzeylerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, Tokat.
521. Çakır, S. (2008). *Çukurova Yöresinden Toplanan Sütlerde Sentetik Piretroid İnsektisid Varlığının Araştırılması*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.
522. Ulutaş, O. K., Çok, I., Darendeliler, F., Aydın, B., Çoban, A., Henkelmann, B. and Schramm, K. W. (2015). Blood levels of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides in women from Istanbul, Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187(3), 132.
523. Cok, I., Durmaz, T. C., Durmaz, E., Satiroglu, M. H. and Kabukcu, C. (2010). Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environmental Monitoring and Assessment*, 162(1-4), 301-9.
524. Cok, I., Yelken, C., Durmaz, E., Uner, M., Sever, B. and Satır, F. (2011). Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide levels in human breast milk from the Mediterranean city Antalya, Turkey. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 86(4), 423-7.
525. Ulutaş, O. K., Çok, İ., Darendeliler, F., Aydın, B., Çoban, A., Henkelmann, B. and Schramm, K. W. (2015). Blood concentrations and risk assessment of persistent organochlorine compounds in newborn boys in Turkey. A pilot study. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(24), 19896-904.

526. Voigt, K., Bruggemann, R., Scherb, H., Cok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M. A., Turgut, C. and Schramm, K. W. (2013). Evaluation of organochlorine pesticides in breast milk samples in Turkey applying features of the partial order technique. *Journal of Environmental Health Research*, 23(3), 226-46.
527. Cok, I., Bilgili, A., Yarsan, E., Bagci, C. and Burgaz S. (1998). Organochlorine pesticide residue levels in human adipose tissue of residents of Manisa (Turkey), 1995-1996. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 61(3), 311-6.
528. Çok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M. A., Turgut, C., Henkelmann, B., Schramm, K. W. (2012). Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environment International*, 40, 63-69.
529. Yildizdas, H. Y., Ozlu, F., Efeoglu, P., Daglioglu, N. and Satar, M. (2019). Non-persistent pesticides in breast milk in an agricultural area in Turkey, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32,14, 2387-2392.
530. Doğanlar, Z. B., Doğanlar, O., Tozgir, H., Gökalp, F. D., Doğan, A., Yamaç, F., Aşkın, O. O. and Aktaş, Ü. E. (2018). Nonoccupational exposure of agricultural area residents to pesticides: Pesticide accumulation and evaluation of genotoxicity. *Environmental Contamination and Toxicology*, 75, 530–544
531. Çelik, S. (2018). Adana İli Ceyhan İlçesi Tarım Çalışanlarında Pestisit Kalıntısı ve Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana.
532. Lehmler, H. J., Simonsen, D., Liu, B. and Bao, W., (2020). Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a Nationally Representative Sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012. *Environmental Pollution*, 267, 115489.
533. Naeher, L. P, Barr, D. B., Rithmire, N., Edwards, J., Holmes, A. K., Needham, L. L. and Rubin, C. S. (2009). Pesticide exposure resulting from treatment of lice infestation in school-aged children in Georgia. *Environment International*, 35, 358–362.
534. Pirarda, C., Remy S., Giusti, A., Champon, L. and Charliera C. (2020). Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicology Letters*, 329, 1–11.
535. Babina, K., Dollard, M., Pilotto, L. and Edwards J. W. (2012). Environmental exposure to organophosphorus and pyrethroid pesticides in South Australian preschool children: A cross sectional study. *Environment International*, 48 109–120.

536. Bravo, N., Grimalta, J. O., Bocca, B., Pino A., Bin, M., Brumatti, L. V., Rosolen, V., Barbon, F., Ronfani, L., Alimonti, A. and Calamandre, A. (2019). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in children from an Italian cohort. *Environmental Research*, 176, 108508.
537. Panuwet. P., Prapamontol, T., Chantara, S. and Barr, D. B. (2009). Urinary pesticide metabolites in school students from northern Thailand. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212, 288–297
538. Joode, C. R., Mora, A. M., Lindh, C. H., Hernandez-Bonilla, D. H., Cordoba, L., Wesseling, C., Hoppin, J. A. and Mergler, D. (2016). Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6-9 years from Talamanca. *Cortex*, 8, 5, 137e150.
539. Oulhote, Y. and Bouchard, B. F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environmental Health Perspectives*, 121, 11-12.
540. Bravo, N., Grimalt, J.O., Mazej, D., Tratnik, J.S., Sarigiannis, D.A. and Horvat, M. (2020). Mother/child organophosphate and pyrethroid distributions. *Environment International*, 134, 105264.
541. Roca, M., Miralles-Marco, A., Ferré, J., Pérez, R. and Yusà, V. (2014). Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain. *Environmental Research*, 131, 77–85.
542. Morgan, M. K and Jones, P. A. (2013). Dietary predictors of young children's exposure to current-use pesticides using urinary biomonitoring. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 131–141.
543. Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A. and Waller, L. A. (2008). Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environmental Health Perspectives*, 116, 4.
544. Wagner-Schuman, M., Richardson, J. R., Auinger, P., Braun, J. M., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., Yolton, K. and Froehlich, Y. E. (2015). Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environmental Health*, 14, 44.
545. Werthmann, D. W., Rabito, F. A., Stout, D. M., Tulve, N. S., Adamkiewicz, G., Calafat, A. M., Ospina, M. and Chew, G. L. (2021). Pyrethroid exposure among children residing in green versus nongreen multi-family, low-income housing. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 31(3), 549-559.
546. Fluegge, K. R., Nishioka, M. and Wilkins, J. R. (2016). Effects of simultaneous prenatal exposures to organophosphate and synthetic pyrethroid insecticides on infant neurodevelopment at three months of age. *Journal of Environmental Toxicology and Public Health*, 1, 60–73.

547. Arcury, T.A., Grzywacz, J.G., Barr, D.B., Tapia, J., Chen, H. and Quandt, S.A., (2007). Pesticide urinary metabolite levels of children in Eastern North Carolina farmworker households. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1254–1260.
548. Wang, N., Huang, M., Guo, X. and Lin, P. (2016). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and neurobehavioral effects in Chinese children. *Environmental Science & Technology*, 50, 9627–9635.
549. Chen, S., Gu, S., Wang, Y., Yao, Y., Wang, G., Jin, Y. and Wu, Y. (2016). Exposure to pyrethroid pesticides and the risk of childhood brain tumors in East China. *Environmental Pollution*, 1, 7.
550. Ding, G., Shi, R., Gao, Y., Zhang, Kamijima, Y. M, Sakai, K., Wang, G., Feng, C. and Tian, Y. (2012). Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in Shanghai. *Environmental Science & Technology*, 46, 13480–1348.
551. Osaka, A., Ueyama, J., Kondo, T., Nomura, H., Sugiura, Y., Saito, I., Nakane, K., Takaishi, A., Ogi, H., Wakusawa, S. and Kamijima, M. (2016). Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan: neonicotinoids, organophosphates, and pyrethroids. *Environmental Research*, 14789-96.
552. Ueda, Y., Oda, M., Saito, I., Hamada, R., Kondo, T., Kamijima, M. and Ueyama, J. (2018). A sensitive and efficient procedure for the high-throughput determination of nine urinary metabolites of pyrethroids by GC-MS/MS and its application in a sample of Japanese children. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410, 6207–6217.
553. Glorennec, P., Serrano, T., Fravallo, M., Warembourg, C., Monfort, C., Cordier, S., Viel, J. F., Le Gleau, F., Le Bot, B. and Chevrier, C. (2017). Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environment International*, 104, 76–82.
554. Iglesias-González, A., Hardya, E. M. and Appenzeller, B.M.R. (2020). Cumulative exposure to organic pollutants of French children assessed by hair analysis. *Environment International*, 134, 105332.
555. Fernández, S. F., Pardo, O., Adam-Cervera, I., Montesinos, L., Corpas-Burgos, F., Roca, M., Pastor, A., Vento, M., Cernada, M. and Yusà, V. (2020). Biomonitoring of non-persistent pesticides in urine from lactating mothers: Exposure and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 699, 134385.
556. González-Alzagaa, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M. and Hernández, A.F. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, 230, 104–121.

557. Suárez, B., Vela-Soria, F., Castiello, F., Olivas-Martinez, A., Acuña-Castroviejo, D., Gómez-Vida, J., Olea, N. and Fernández, M. F. (2021). Organophosphate pesticide exposure, hormone levels, and interaction with PON1 polymorphisms in male adolescents. *Carmen Freire a Science of the Total Environment*, 769, 144563.
558. Ye, M., Beacha, J., Martin, J. W. and Senthilselvana, A. (2015). Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218, 616–626.
559. Yücel, Ü. (2007). Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri. Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Nükleer Kimya Bölümü. Ankara. (Online) URL: <http://www.dogainsanisbirligidernegi.org.tr/makaleler/pestisitler.doc>, Son Erişim Tarihi: 12.04.2021.
560. Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği, Ek2, URL: <https://mersin.tarimorman.gov.tr/Duyuru/100/turk-gida-kodeksi-pestisitlerin-maksimum-kalinti-limitler>, Son Erişim Tarihi: 15.05.2021
561. Tarakçı, Ü. ve Türel, İ. (2009). Halk sağlığı amaçlı kullanılan pestisitlerin güvenilirlik standartlarının karşılaştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 20(1), 11-18.
562. Journal of the European Communities. (24 April 1998). *Directive 98/8/EC of the European parliament and of the council of 16 February 1998, concerning the placing of biocidal products on the market.*
563. Norén, E. and Christian, L. (2020). Concentrations and temporal trends in pesticide biomarkers in urine of Swedish adolescents, 2000–2017. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 30 (4), 756–767.
564. Hecklen, A. (2019, August 6). Fødevaremyndighed: Frygtet sprøjtegift skader børns udvikling og skal forbydes. *Danmarks Radio*.
565. Wpatayotin, A. (2020, May 29). Farmers given 90 days to hand in chemicals. *Bangkok Post*.
566. Chin, Y. K. (2009). Prohibition on the use of chlorpyrifos in Singapore. *National Environment Agency*.
567. Harmful pesticide banned in SA, South Africa (2010, Jun 1). *IOL News*.
568. Drew, D. (2016). *Chlorpyrifos Revised Human Health Risk Assessment*, EPA. The Facts on Chlorpyrifos.
569. Reuters. (2017). *U.S. EPA denies petition to ban pesticide chlorpyrifos*. URL: <https://www.reuters.com/article/us-usa-pesticide-epa-idUSKBN17039F>, Son Erişim Tarihi: 12.06.2021.

570. The Hill. (2018). *Trump admin appeals ruling ordering EPA to ban pesticide*. URL: <https://thehill.com/policy/energy-environment/408173-trump-admin-appeals-ruling-ordering-epa-to-ban-pesticide>, Son Erişim Tarihi: 12.06.2021.
571. Tarım ve Orman Bakanlığı, URL: <https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/934/Yasaklanan-Bitki-Koruma-Urunleri-Aktif-Madde-Listesi>, Son Erişim Tarihi: 14.12.2020.
572. Guiochon, G., Felinger, A. and Shirazi, D. G. (2006). *Fundamentals of preparative and nonlinear chromatography*, USA: Academic Press.
573. Tswett, M. (1903). O novoi kategorii adsorbtsionnykh yavlenii io primenenii ikh k biokhimicheskomu analizu (On a new category of adsorption phenomena and their application to biochemical analysis). *Lecture*, 8, 20-39.
574. Bayer, E., Jennings, W. G., Majors, R. E., Kirkland, J. J., Unger, K. K. and Engelhardt, H. (2010). History and developments in chromatographic column technology and validation to 2001. *Chromatography: A Science of Discovery*, 199-267.
575. Martin, A. and Synge, R. M. (1941). A new form of chromatogram employing two liquid phases: A theory of chromatography. 2. Application to the micro-determination of the higher monoamino-acids in proteins. *Biochemical Journal*, 35(12), 1358.
576. Horvath, C. G. and Lipsky, S. (1966). Use of liquid ion exchange chromatography for the separation of organic compounds. *Nature*, 211, 748-9.
577. Dettmer, K., Aronov, P. A. and Hammock, B. D. (2007). Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass spectrometry reviews*, 26(1), 51-78.
578. Cajka, T. and Fiehn, O. (2015). Toward merging untargeted and targeted methods in mass spectrometry-based metabolomics and lipidomics. *Analytical chemistry*, 88(1), 524-45.
579. Villas-Bôas, S. G., Mas, S., Åkesson, M., Smedsgaard, J. and Nielsen, J. (2005). Mass spectrometry in metabolome analysis. *Mass spectrometry reviews*, 24(5), 613-46.
580. El-Aneed, A., Cohen, A. and Banoub, J. (2009). Mass spectrometry, review of the basics: electrospray, MALDI, and commonly used mass analyzers. *Applied Spectroscopy Reviews*, 44(3), 210-30.
581. Dole, M., Mack, L., Hines, R., Mobley, R., Ferguson, L. and Alice, M. (1968). Molecular beams of macroions. *The Journal of Chemical Physics*, 49(5), 2240-9.
582. Yamashita, M. and Fenn, J. B. (1984). Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme. *The Journal of Physical Chemistry*, 88(20), 4451-9.

583. Guilhaus, M. (1995). Special feature: Tutorial. Principles and instrumentation in time-of-flight mass spectrometry. Physical and instrumental concepts. *Journal of Mass Spectrometry*, 30(11), 1519-32.
584. Sriveena, T., Srividya, A., Ajitha, A., Rao, V.U.M. World. *Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2278 – 4357.
585. Xu, C-F., Lu, Y., Ma, J., Mohammadi, M. and Neubert. T. A. (2005). Identification of phosphopeptides by MALDI Q-TOF MS in positive and negative ion modes after methyl esterification. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(6), 809-18.
586. Olsson, A. O., Baker, S. E., Nguyen, J. V., Romanoff, L. C., Udunka, S. O., Walker, R. D., Flemmen, K. L. and Barr, D. B. (2004). A liquid chromatography--tandem mass spectrometry multiresidue method for quantification of specific metabolites of organophosphorus pesticides, synthetic pyrethroids, selected herbicides, and deet in human urine. *Analytical Chemistry*, 76(9), 2453-61.
587. Dulaurent, S., Saint-Marcoux, F., Marquet, P. and Lachatre, G. (2006). Simultaneous determination of six dialkylphosphates in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 831, 223–229.
588. Park, E., Watanabe, T., Gee, S. J., Schenker, M. B., and Hammock, B. D.(2008). Creatinine measurements in 24 h urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 333–336.
589. Scher, D. P., Alexander, B. H., Adgate, J. L., Eberly, L. E., Mandel, J. S., Acquavellad, J. F., Bartelse, M. J. and Brzake, K. A. (2007). Agreement of pesticide biomarkers between morning void and 24-h urine samples from farmers and their children. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17, 350–357.
590. Fernández, S. F., Pardo, O., Corpas-Burgos, F. and Yusà, F. (2020). Exposure and cumulative risk assessment to non-persistent pesticides in Spanish children using biomonitoring. *Science of the Total Environment*, 746, 140983.
591. European Food Safety Authority, URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3677> Son Erişim Tarihi: 28.10.2020.
592. Nolan, R. J., Rick. D. L., Freshour, N. L. and Saunders, J. H. (1984). Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73, 8-15.
593. Costa, L. (2008). Toxic Effects of Pesticides. In Klaassen C. D. (Eds). *Toxicology, The Base*: pp 833-921
594. World Health Organization. Pesticides. URL: <http://www.who.int/topics/pesticides/en/> Son Erişim tarihi: 26.06.2017.

595. Sirisha, K., Mallipattu, S., Reddy, S. R. (2007). Differential pulse adsorptive stripping voltammetric determination of nanomolar levels of atorvastatin calcium in pharmaceutical and biological samples using a vertically aligned carbon nanotube/graphene oxide electrode. *Analytical Letters*, 40(10), 1939-1950
596. Koçak, B. (2016). *Granfenle Modifiye Camısı Karbon Elektrot Kullanarak Dikofol ve Klorpirifosun DPAdsv Yöntemleriyle Tayini*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 9-12.
597. He, L.M., Troiano, J., Wang, A., Goh, K., (2008). Environmental chemistry, ecotoxicity, and fate of lambda-cyhalothrin. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 195, 71-91
598. Kutluyer, F., Erişir, M., Benzer, F., Öğretmen, F. and İnanan, B.E, (2015). The in vitro effect of Lambda-cyhalothrin on quality and antioxidant responses of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* spermatozoa. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(3), 855-860.
599. Barr, D. B. and Needham, L. L. (2002). Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides: A review. *Journal of Chromatography B*, 778 5–29
600. Ueyama, J., Saito, I., Takaishi, A. Nomura, H., Inoue, M., Osaka, A., Sugiura, Y., Hayashi, Y., Wakusawa, S., Ogi, H., Inuzuka, K., Kamijima, M. and Kondo, T. (2014). A revised method for determination of dialkylphosphate levels in human urine by solid-phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry: application to human urine samples from Japanese children. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 19, 405–413
601. Hernández, F., Sancho, J. V. and Pozo, O.J. (2004). An estimation of the exposure to organophosphorus pesticides through the simultaneous determination of their main metabolites in urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 808, 229–239.
602. Yin, X., Fang, B., Zhang, X., Li, J. and Li, Y. (2020). Salt-assisted acetonitrile extraction and HPLC-QTOF-MS/MS detection for residues of multiple classes of pesticides in human serum samples. *Journal for Critical Education Policy Studies*, 43, 3534–3545.
603. Guo, X. Y., Sun, L. S., Huang, M. Y., Xu, W. L., Wang, Y. and Wang, N. (2016). Simultaneous determination of eight metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in urine. *Journal Of Environmental Science And Health, Part B*, 0, 0, 1–9.
604. Ueyama, J., Kamijima, M., Kondo T., Takagi, K., Shibata E., Hasegawad, T., Wakusawa, S., Taki, T., Gotoh, M. and Saito I. (2010). Revised method for routine determination of urinary dialkyl phosphates using gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 878, 1257–1263.

605. Ay, R., Karaca, İ. ve Seçilmiş, H. (2003). Isparta ilindeki elma bahçelerinde yaygın kullanılan chlorpyrifos ve diazinon'un kalıntı düzeylerinin HPLC ile belirlenmesi. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 27 (4), 293–304.
606. Morgan, M. K., Sheldon, L. S., Jones, P. A., Croghan, C. W., Chuang J. C. and Wilson N. K. (2011). The reliability of using urinary biomarkers to estimate children's exposures to chlorpyrifos and diazinon. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21, 280–290.
607. Morgan, M. K., MacMillan, D. K., Zehr, D. and Sobus, J. R. (2018). Pyrethroid insecticides and their environmental degradates in repeated duplicate-diet solid food samples of 50 adults. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 28(1), 40–45.
608. Roinestad, K. S., Louis, J. B., Rosen, J. D. (1993). Determination of pesticides in indoor air and dust. *Journal of AOAC International*, 76 (5), 1121- 1125.
609. Hore, P., Robson, M., Freeman, N., Zhang, J., Wartenberg, D., Ozkayna, H., Tulve, N., Sheldon, L., Needham, L., Barr, D. and Liroy, P. J. (2005). Chlorpyrifos accumulation patterns for child-accessible surfaces and objects and urinary metabolite by children for 2 weeks after crack-and-crevice application. *Environmental Health Perspectives*, 113 (2), 211-219.
610. Ozen, S., Darcan, S., Bayindir, P., Karasulu, E., Simsek, D. G. and Gurler, T. (2012). Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environmental Monitoring and Assessment*, 184(7), 4223-3.
611. Karadeniz, H., Birincioglu, I., Turna, O., Ketenci, H. C. and Beyhun, N. E. (2015). Fatal poisoning of childhood in the Eastern Black Sea region of Turkey (2009-2013). *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 34, 109-12.
612. Battal, D., Aktas, A., Sungur, M. A., Bilgin, N. G. and Cekin, N. (2016). Evaluation of poisoning deaths in the Cukurova Region, Turkey, 2007-2011. *Toxicology and Industrial Health*, 32(3), 476-84.
613. Jain, R. B. (2016). Variability in the levels of 3-phenoxybenzoic acid by age, gender, and race/ethnicity for the period of 2001–2002 versus 2009–2010 and its association with thyroid function among general US population. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 6934–6939.
614. Çok, İ., İkidağ, Ö. T., Battal, D., Aktaş, A. (2020). Assessment of bisphenol A levels in preschool children: Results of a human biomonitoring study in Ankara, Turkey. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 12(1), 86-94.
615. McCarthy, A. R., Thomson, B. M., Shaw, I. C. And Abell, A. D. (2006). Estrogenicity of pyrethroid insecticide metabolites. *Journal of Environmental Monitoring*, 8, 197-202.

- 616.** Martin-Reina, J., Duarte, J. A., Cerrillos, L., Bautista, J. D. and Moreno, I. (2017). Insecticide reproductive toxicity profile: Organophosphate, carbamate and pyrethroids. *Toxins*, 4(1), 7.
- 617.** Fang, B., Li, J. W., Zhang, M., Ren, F. Z. and Pang, G. F. (2018). Chronic chlorpyrifos exposure elicits diet-specific effects on metabolism and the gut microbiome in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 111, 144-152.
- 618.** Katsikantami, I., Colosio, C., Alegakis, A., Tzatzarakis, M. N., Vakonaki, E., Rizosa, A. K., Sarigiannis, D. A. and Tsatsakis, A. M. (2019). Estimation of daily intake and risk assessment of organophosphorus pesticides based on biomonitoring data – The internal exposure approach. *Food and Chemical Toxicology*, 123, 57–71.
- 619.** Needham, L.L. (2005). Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environmental Health Perspect*, 113, 494–498.
- 620.** Wielgomas, B. and Piskunowicz, M. (2013). Biomonitoring of pyrethroid exposure among rural and urban populations in northern Poland. *Chemosphere*, 93, 2547–2553.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Organik Fosforlu Ve Piretroid Grubu Pestisitlere Maruziyetin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2016-12/02	Tarih: 07.12.2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Süheyla ÜNVER			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Ün. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Op. Dr. Erdem AKTAŞ	Ortopedi ve Trav.	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömür Berna OKSÜZOĞLU	İç Hastalıkları	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süheyla ÜNVER	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Neriman SARI	Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Tayfun GÖKTAŞ	Fizyoloji	Gazi Ün. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mecit Orhan ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ün. Ecz. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Menşure KAYA	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fazilet DUYGU	Enfeksiyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Avukat Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Ankara İl Sağlık Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Ecz. Fatma MERİÇ	Eczacılık	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Seyit ULUPINAR	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

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

EK-1. (devam). Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Organik Fosforlu Ve Piretroid Grubu Pestisitlere Maruziyetin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI TKHK ANKARA 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı TKHK Ankara 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	ilhan.Uyaner@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İsmet ÇOK			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji ABD.			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

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

EK-2. Anket Formu

ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ

(ÖRNEK ALINAN ÇOCUKLARIN VELİLERİ İÇİN)

“TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA ORGANİK FOSFORLU VE PİRETROİD GRUBU PESTİSİTLERE MARUZİYETİN BELİRLENMESİ ” KONU BAŞLIKLİ ÇALIŞMAYA İLİŞKİN **ANKET FORMU**

Sayın katılımcı,

Bu anket formu TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA ORGANİK FOSFORLU VE PİRETROİD GRUBU PESTİSİTLERE MARUZİYETİN BELİRLENMESİ adlı araştırma kapsamında, çocuklarda özellikle gıdalarda kullanılmakta olan tarım ilaçlarının (pestisit) önemli iki grubunun (organik fosforlu ve piretroid) üyelerinin varlığının ve maruziyet düzeyinin tespitine yönelik bilgi edinmeyi amaçlamaktadır. Sonuçlar bu maddelerin öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, endokrin bozukluklar gibi bazı sağlık risklerine yönelik önlemler alınmasına ve maruziyetin önlenmesine yönelik yeni protokollerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Anket formunda 22 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 10 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı

Prof. Dr. İsmet ÇOK

EK-2. (devam). Anket Formu

1.Çocuğunuzun Cinsiyeti:
☐ Erkek ☐ Kız

Tarih: / / 201

2. Çocuğunuzun Yaşı:

3.Çocuğunuzun Kilosu

4. Çocuğunuzun Boyu

5. Çocuğunuz kaç yıldır şu an bulunduğunuz şehirde yaşamakta?

6. Çocuğunuz içme suyunu hangi kaynaktan sağlıyor?

☐ Şehir şebekesi ☐ Hazır su ☐ Kuyu suyu

7. Çocuğunuzun ev dışında bir restoranda yemek yeme alışkanlığınız var mı? Varsa belirtiniz.

☐ Ayda 1 kez ☐ Ayda 1-3 kez ☐ Ayda 3-5 kez ☐ Ayda 5 den fazla

8. Çocuğunuzun evde sebze yemeği yeme alışkanlığı var mı? Var ise aylık ortalama miktarı belirtiniz.

☐ Haftada 1 kez ☐ Haftada 1-3 kez ☐ Haftada 3-5 kez ☐ Haftada 5 den fazla

9. Çocuğunuzun meyve yeme alışkanlığı var mı? Var ise haftalık ortalama miktarı belirtiniz

☐ Günde 1 porsiyondan az ☐ Günde 1 porsiyon ☐ Günde 2 porsiyon ☐ Günde 3 porsiyon

EK-2. (devam) Anket Formu

10. Çocuğunuzun tahıl(bulgur, mercimek, nohut, pirinç gibi) yemekleri tüketiyor mu? Tüketiyor ise haftalık ortalama miktarı belirtiniz

☐ Haftada 1 porsiyondan az ☐ Haftada 1 porsiyon ☐ Haftada 2 porsiyon

☐ Haftada 3 porsiyon

11.Çocuğunuz mevsiminde olmayan meyve veya sebze tüketiyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

12.Çocuğunuz için organik tarım ürünleri kullanıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

13. Son bir hafta içerisinde ev içerisinde sinek/haşere/fare ilacı kullandınız mı? Cevabınız evet ise hatırlıyorsanız ticari markasını belirtiniz.

☐ Evet ☐ Hayır

14.Çocuğunuz son bir hafta içinde tarım uygulamaları yapılan bir alanda (tarla, bahçe, sera vb) bulundu mu? Cevabınız “evet” ise süresini belirtiniz.

☐ Evet ☐ Hayır

15. Çocuğunuz bahçeli bir evde yaşıyor ise bahçe için tarım ilacı kullanılıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

16. Son bir hafta içinde çocuğunuza sineklerden uzak tutacak bir ürün (“Off” gibi) uyguladınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

EK-2. (devam) Anket Formu

17. Evde sebze ve meyveyi yıkama alışkanlığınız nasıldır?

☐ Oldukça uzun süre yıkarım

☐ Süreye çok dikkat etmem ama iyi yıkandığına inanırım.

☐ Çok dikkat etmem

☐ Kısa süre yıkarım

18. Çocuğunuzun kreşinde sinek/böcek öldürücü kullanılıyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Bilmiyorum

19. Çocuğunuz günde ortalama ne kadar zamanı zemine yakın oynayarak/sürünerek geçirmekte?

20. Çocuğunuz günde ne kadar süt tüketmekte?

☐ ½ L civarı

☐ ½-1 L arası

☐ 1 L den fazla

21. Çocuğunuzun bildiğiniz herhangi bir hastalığı var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

22. Çocuğunuzun düzenli kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

Varsa adı:

EK-3. Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
1,3-DICHLOROPROPENE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
4-CPA (4-CHLOROPHENOXY ACETIC ACIDE)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
ACEPHATE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
ACETOCHLOR	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
ALACHLOR	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ALDICARB	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
AMINO ACIDE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
AMINO ACIDS: MİX	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
AMINOTRIAZOLE	30.06.2020	31.07.2020	31.12.2020
AMITRAZ	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
AMMONIUM THIOCYANATE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
ANILOFOS	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
ATCA	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
ATRAZINE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
AZINPHOS-METHYL	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
AZOCYCLOTIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
BENFURACARB	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
BENOMYL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
BETA CYPERMETHRIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
BIFENTHRIN	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
BITERTANOL	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
BNOA (BETA NAPHTHOXY ACETIC ACIDE)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
BRODIFACOUM	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
BROMACIL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
BROMOPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
BROMOPHOS-ETHYL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
BROMOPROPYLATE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
BRONOPOL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
BUTRALIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CADUSAFOS (AKA EBUFOS)	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
CARBARYL	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CARBENDAZIM	23.06.2017	23.06.2017	01.01.2018
CARBOFURAN	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
CARBOSULFAN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CHINOMETHIONAT (AKA QUINOMETHIONATE)	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
CHLORFENAPYR	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
CHLORFENVINPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
CHLORFLUAZURON	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
CHLORONEB	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CHLOROPICRIN	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
CHLOROTHALONIL	31.12.2020	15.02.2021	31.12.2021
CHLORPYRIFOS ETHYL	08.04.2016	30.04.2016	21.05.2020
CHLORPYRIFOS METHYL	31.10.2020	31.11.2020	31.12.2021 (01.01.2020 Bağda Kullanımının Sonlandırılma Tarihi)
CIS-ZEATIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CLOTHIANIDIN	07.01.2019	07.01.2019	31.07.2019
COUMACHLOR	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
CYANAZINE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
CYANIDES: CALCIUM, HYDROGEN, SODIUM	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
CYCLOATE	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
CYCLOSULFAMURON	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
CYFLUTHRIN	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
CYHEXATIN	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
DIAFENTHIURON	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
DIAZINON	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
DICHLOFLUANID	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
DICHLORVOS (DDVP)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
DICOFOL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
DIFENACOU	30.06.2020	31.07.2020	31.12.2020
DIFENZOQUAT	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
DIMETHENAMID	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
DIMETHIPIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
DINICONAZOLE M	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
DINOCAP	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
DIOXACARB	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
DIOXATHION	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
DIPHENAMID	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
DNOC	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
ENDOSULFAN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
ENDOTHAL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
EPN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
EPTC (ETHYL DIPROPYLTHIOCARBAMATE)	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ESBIOTHRIN (BIOALLETHRIN)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
ETHALFLURALIN	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
ETHIOFENCARB	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ETHION (AKA DIETHION)	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ETHIRIMOL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ETHOATE METHYL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
ETHOXYSULFURON	31.12.2020	31.01.2021	31.12.2021
FENAMIDONE	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
FENARIMOL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FENBUTATIN OKSİT	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
FENITROTHION	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
FENPICLONİL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FENPROPATHRIN	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FENPROPIMORPH	30.06.2020	31.07.2020	31.12.2020
FENTHION	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FENTIN ACETATE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FENTIN HYDROXIDE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FENVALERATE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
FIPRONİL	30.06.2018	30.06.2018	01.01.2019
FLAMPROP-M	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FLOCOUMAFEN	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FLUAZIFOP	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FLUBENZIMINE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FLUCYTHRINATE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FLUFENOXURON	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
FLUMETSULAM	31.12.2009	31.12.2009	31.12.2011
FLURIDONE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
FLUSILAZOLE	31.12.2020	31.01.2021	30.06.2022
FLUTHIACET METHYL	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
FOLIC ACID	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
FOMESAFEN	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
FORMOTHION	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
FURATHIOCARB	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
HALFENPROX (AKA BROFENPROX)	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
HALOXYFOP	31.12.2009	31.12.2009	31.12.2011
HALOXYFOP ETHOXYETHYLESTER	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
HEXACONAZOLE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
HEXAFLUMURON	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
HIDROGEN PEROXIDE	31.12.2016	31.12.2016	31.12.2017
HYDROGEN CYANAMIDE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
HYDROXY MCPA	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
IMAZAMETHABENZ METHYL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
IMAZAPIC	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
IMAZAPYR	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
IMAZETHAPYR	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
IMINOCTADINE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
INDOLYLACETIC ACID (AKA AUXINS)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
IOXONIL	31.12.2020	31.01.2021	30.06.2022
IPRODIONE	19.02.2018	19.02.2018	08.06.2018
ISOFENPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
KINETIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
MANEB	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
MEPHOSPHOLAN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
METHABENZTHIAZURON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
METHIDATHION	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
METHIOCARB	31.08.2020	15.10.2020	31.12.2021
METHOMYL	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
METHOPRENE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
METOLACHLOR	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
METOMINOSTROBIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
METOSULAM	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
MEVINPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
MOLINATE	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
MONOCROTOPHOS	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
MONOLINURON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
NORFLURAZON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
NOVALURON	31.12.2020	31.01.2021	30.06.2022
NUARIMOL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
OFURACE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
OMETHOATE	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
ORTHOSULFAMURON	30.06.2020	31.07.2020	31.12.2020
OXADIXYL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
OXAMYL	19.10.2011	19.10.2011	01.06.2012
OXINE COPPER	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
OXYCARBOXIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
OXYDEMETON METHYL	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PARAQUAT	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
PARATHION METHYL	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PCNB (QUINTOZENE)	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PERMETHRIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PHENTHOATE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PHORATE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PHOSALONE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
PHOSPHAMIDON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PHOSPHORIC ACID	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
PINOLENE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PLANT EXTRACTS	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PRIMISULFURON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PRIMISULFURON METHYL	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
PROCYMIDONE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
PROFENOFOS	31.12.2009	31.12.2009	31.12.2011
PROMETRYN	01.01.2013	01.01.2013	31.12.2014
PROPANIL	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
PROPARGITE	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
PROPICONAZOLE	31.12.2019	31.12.2019	31.12.2020
PROPINEB	31.05.2018	31.05.2018	01.01.2019
PROPOXUR	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PROTHIOFOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PROTHOATE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PYMETROZINE	31.08.2020	15.10.2020	31.12.2021
PYRAZOPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
PYRIDAFENTHION	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
PYRIMIDIFEN	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
PYRITHIOBAC SODIUM	04.04.2011	04.04.2011	04.04.2013
QUINALPHOS	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
QUINOXYFEN	31.12.2019	31.12.2019	31.12.2020
QUIZALOFOP	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
RESMETHRIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
SETHOXYDIM	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
SIMAZINE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
SODIUM DERIVATIVES	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
STREPTOMYCES LYDICUS WYEL	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
TCMTB	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TEBUTHIURON	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
TEPRALOXYDIM	31.12.2020	31.01.2021	30.06.2022
TERBUTRYNE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
TETRADIFON	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
THIACLOPRID	31.12.2020	31.01.2021	30.06.2022 (30.06.2021 Tohumda Kullanımının Sonlandırılma Tarihi)
THIAZAFLURON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
THIAZOPYR	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
THIDIAZURON	31.12.2018	31.12.2018	31.12.2019
THIOBENCARB	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
THIOCYCLAM HYDROGEN OXALATE	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
THIODICARB	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
THIOMETON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TOLFENPYRAD	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
TOLYLFLUANID	30.06.2011	30.06.2011	31.08.2012
TRALOMETHRIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TRALKOXYDIM	31.12.2020	31.01.2021	31.12.2021
TRI ISOPROPANOLAMIN	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
TRIADIMEFON	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
TRIADIMENOL	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
TRIASULFURON	31.12.2020	31.01.2021	31.12.2021

EK-3. (devam) Türkiye’de ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı ve kısıtlı bkü teknik madde listesi

AKTİF MADDE ADI	İTHALATININ SONLANDIRIL MA TARİHİ	İMALATININ SONLANDIRILM A TARİHİ	KULLANIMININ SONLANDIRILMA TARİHİ
TRIAZAMATE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TRIAZOPHOS	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TRICHLORFON	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TRIDEMORPH	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
TRIFLOXYSULFURON SODIUM	31.12.2016	31.12.2016	31.12.2017
TRIFLURALIN	31.08.2012	31.08.2012	30.06.2013
TRIFORINE	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
TRIMEDLURE	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
VINCLOZOLIN	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
CHLORIDAZON	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2021
CHLORPROPHAM	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2021
DESMEDIPHAM	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2020
DIMETHOATE	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2020
ETHOPROPHOS	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2021
IMAZALİL	-	-	11.07.2016
IMIDACLOPRID	-	-	19.12.2018
LINURON	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2020
OXADIAZON	30.09.2020	31.10.2020	30.09.2021
THIAMETHOXAM	-	-	19.12.2018
THIRAM	-	-	31.07.2020

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı,adı :GÖL, Ersin
Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	EğitimBirimi	Mezuniyettarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD	Devam ediyor
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü	2013
Lisans	Anadolu Üniversitesi İletişim Fakültesi İşletme Bölümü	2011
Lisans	Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü	2007
Lise	Bursa Çelebi Mehmet Lisesi	2002

İşDeneyimi

Yıl	Yer	Görev
2020- devam ediyor	İzmir Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi	Uzman Mühendis
2016-2020	Ankara Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi	Narkotik Şube Müdürlüğü
20011-2016	Ankara Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi	Mühendis
2009-2010	İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimya İhtisas Dairesi	Mühendis

YabancıDil

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..