

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PLESANTA, GEBE VE KORDON KANINDA
ORGANOKLORLU PESTİSİT SEVİYELERİ

CANSU KARAGÖZ KANDEMİR

KOCAELİ 2019

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

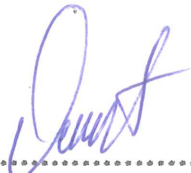
PLESANTA, GEBE VE KORDON KANINDA ORGANOKLORLU
PESTİSİT SEVİYELERİ

CANSU KARAGÖZ KANDEMİR

Dr. Öğr. Demet ARSLANBAŞ
Danışman, Kocaeli Üniv.

Doç. Dr. Şenay ÇETİN DOĞRUPARMAK
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

Doç. Dr. Zehra BOZKURT
Jüri Üyesi, Düzce Üniv.


.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 12/07/2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans öğrenim hayatım süresince bilgi, beceri ve ilgisini esirgemeyen çok değerli hocam Dr. Demet ARSLANBAŞ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sürecindeyardımını esirgemeyen, dâhil olduğum projenin yürütücüsü olan, bilgisi ve desteğiyle çalışmama büyük katkıları için Dr. Mihriban CİVAN'a ve kıymetli arkadaşım Berkay Umut YEŞİLDAĞLI'ya teşekkür ederim.

Gebelerden örnek alınması, anket uygulanması ve analize hazır hale getirilmesi aşamalarında katkılarından dolayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Perinatoloji bölümü çalışanlarına, doktor ve hemşirelerine, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden Ezginur Kocakır (Yüksek Lisans) ve Şule Koç'a (Yüksek Lisans) teşekkür ederim.

Numunelerin analizi aşamasını gerçekleştiren Kocaeli Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü GC-MS laboratuvarında çalışan Süheyla Öztürk'e (Yüksek Lisans), Hepsen Bahar Akyıldız (Yüksek Lisans) ve Tuğba Ayaz'a (Lisans) katkıları için teşekkür ediyorum.

Çalışmamın hazırlanma aşamasında benden destek ve katkılarını esirgemeyen İkiz kardeşim Tansu KARAGÖZ'e ve çok kıymetli eşim Fatih KANDEMİR'e teşekkür ederim.

Kocaeli ilinde yapılan bu çalışmada yanımda olan ve bizlerle, yaşadıklarını tüm gerçekliğiyle paylaşan çok kıymetli gebe kadınlarımıza gönülden şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan maddi ve manevi konuda desteklerini esirgemeyen çok kıymetli ailem; babam Hasan KARAGÖZ'e, annem Mukaddes KARAGÖZ'e ve kardeşlerim Banu KARAGÖZ TEMEL ve Asu KARAGÖZ'e teşekkür ederim.

Temmuz-2019

Cansu KARAGÖZ KANDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ	1
1. LİTERATÜR BİLGİSİ.....	4
1.1. Poliklorlu Bifeniller Ve Özellikleri.....	4
1.2. Organaklorlu Pestisitler Ve Özellikleri	5
1.3. Polibromlu Difenil Eterler Ve Özellikleri	9
1.4. Literatür Özeti	9
2. MATERYAL VE YÖNTEM	13
2.1. Gönüllü Gebelerin Seçimi	13
2.2. Örneklerin Alınması	13
2.3. Ekstraksiyon İşlemi	16
2.4. Kartuş Kullanımı	18
2.5. Hacim Düşürme İşlemleri	19
2.6. Florosil-Alümina Clean-Up Metodu	20
2.7. Enstrümantal Analiz	22
2.8. Veri Kalite Güvencesi	25
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	27
3.1. Çalışmaya Katılan Gebelerin Demografik Özellikleri	27
3.2. Örneklerde Kolesterol Ve Trigliserid Seviyeleri	29
3.3. Ocp Seviyeleri	30
3.4. Metarnal Kan Ocp Seviyeleri	30
3.5. Kordon Kani Ocp Seviyeleri	35
3.6. Plesenta Ocp Seviyeleri.....	38
3.7. Ocp'lerin Maternal Kan, Kordon Kani Ve Plasental Doku Korelasyonu	39
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	54
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Ekstraksiyon işlemleri.....	17
Şekil 2.2.	İki farklı vialde kan serumu numuneleri.....	18
Şekil 2.3.	Bond Elute PLEXA kartuş.....	18
Şekil 2.4.	Boş kartuşlara doldurulan adsorbentler.	19
Şekil 2.5.	Dönel buharlaştırıcı ve N ₂ purge ile hacim azaltma.	19
Şekil 2.6.	Santrifüj sonrası toplanan üst n-Hegzan fazına eklenen konsantre H ₂ SO ₄ ile lipidlerin tamamen parçalanması.....	20
Şekil 2.7.	Çok sayıda numunenin kolon clean-up işlemi.....	22
Şekil 2.8.	GC-MS cihazında analize hazır hale gelen örnekler.	22
Şekil 2.9.	Agilent 6890N GC ve 5973 Inert MSD	23
Şekil 2.10.	OCP kalibrasyon kromatogramı	24
Şekil 2.11.	OCP numune kromatogramı	24

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Türkiye’de kullanımı yasaklanan OCP’lerin listesi.....	5
Tablo 1.2.	Çalışmada incelenen 15 OCP bileşiğı ve kimyasal özellikleri.	7
Tablo 2.1.	Kullanılan kalibrasyon ve geri kazanım standartları	23
Tablo 2.2.	OCP analizleri için hedef moleküller, geliş süreleri, qualify ve quantify iyonları.....	25
Tablo 3.1.	Gebelere ait demografik ve beslenme bilgileri	28
Tablo 3.2.	Doğum ve bebekle ilgili bilgiler	29
Tablo 3.3.	Maternal kanda ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri (ng/g lipid)	31
Tablo 3.4.	Türkiye’de anne sütü ve kadın serumda ölçülen OCP seviyeleri (ortalama ng/g lipid).....	33
Tablo 3.5.	Dünyanın farklı ülkelerinde maternal kanda ölçülen OCP konsantrasyonları ortanca değerleri, ng/mL serum (aralık) [ng/g lipid (aralık)].....	35
Tablo 3.6.	Kordon kanında ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri	36
Tablo 3.7.	Dünyanın farklı ülkelerinde kordon kanında ölçülen OCP konsantrasyonları ortanca değerleri, ng/mL serum (aralık) [ng/g lipid]	37
Tablo 3.8.	Plasental dokuda ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri (ng/g lipid).	39
Tablo 3.9.	Dünyanın farklı ülkelerinde plasental dokuda ölçülen OCP konsantrasyonları medyan değerleri, ng/g plasenta (aralık) [ng/g lipid (aralık)].....	39
Tablo 3.10.	Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokud OCP oranları.....	40
Tablo 3.11.	Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda OCP kirleticilerinin Spearman korelasyonu	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABS	: Akrilonitril Bütodien Stien
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
BDE	: Bromlu Difenil Eterler
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kütle Endeksi)
CHO	: Cholesterol Oxidase (Kolesterol Oksidaz)
CHE	: Cholesterol Esterase (Kolesterol Esteraz)
GK	: Gliserol Kinaz
GPO	: Gliserol Fosfat Oksidaz
KA EK	: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluş Başkanlığı
KG/KK	: Kalite Güvencesi / Kalite Kontrol
KOK	: Kalıcı Organik Kirleticiler
KOÜ	: Kocaeli Üniversitesi
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma (Hodgkin Dışı Lenfomalar)
NIST	: National Institute of Standards & Technology (Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü)
OC P	: Organ Klorlu Pestisitler
PAH	: Poli Aromatik Hidrokarbonlar
PAL	: Enjeksiyon Sistemi
PBDE	: Polibromlu Difenil Eterler
PCB	: Poli Klorlu Bifeniller
SSG	: Serum Seperatör Jel
TKKY	: Tehlikeli Kimyasalların ve Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği
UNEP	: United Nations Environment Programme (Birleşmiş Milletler Çevre Programı)

PLESANTA, GEBE VE KORDON KANINDA ORGANOKLORLU PESTİSİT SEVİYELERİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, daha önce belirlenen Poli Klorlu Bifeniller (PCB) ve Organ Klorlu Pestisitler (OCP)'re maruz kalmanın erken doğum eylemi, intro üterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlıklı fetusların doğurtulması gibi obstetrik komplikasyonlarla ilişkisini incelemesi, kirleticilerin maternal kanda, kordon kanında ve plasental dokuda miktarlarını belirlemeyi ve kirleticilerin plasentadan fetusa geçişini oransal olarak kıyaslamayı amaçlamaktadır. Çoklu lineer modeller ile her bir kirleticinin obstetrik komplikasyonlarla ilişkisi incelenecektir. Bu amaçla belirlenen gebelerde bilgi formu verilmiş, gebe kanı alınmış, doğum sırasında ise kordon ve plesenta doku örneği alınmıştır. Alınan numunler ön işlem yapıldıktan sonra örneklerdeki organik kirleticiler solvent ekstraksiyon yöntemi ile ayrılarak, konsantre edilmiş, kolon kromatografisi metoduyla girişim yapan bileşiklerden temizlenerek hazırlanan örnekler Gaz Kromatografisi/ Kütle Spektrometresi (GC/MS) cihazı ile analiz edilmişlerdir. Analiz yöntemi 15 PCB (PCB -44, -149+153, -138, -180, -170) ve 17 OCPs (DDE, DDT, HCH) kirleticisini kantitatif olarak analiz edebilmesine rağmen numunelerde bulunan kirletici konsantrasyonu yöntem belirleme sınırı altında (LOD) kaldığı için 4 OCP ve 6 PCBs örneklerin %20'sinden fazlasında görülmüştür. Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda en yüksek pestisit konsantrasyonu 253 ng/g lipid değeri ile p,p'-DDE ölçülmüştür. Maternal kan ile kordon kanı arasındaki oran β -HCH için 0,42 - 0,76, p,p'-DDE için 0,49 - 0,87; p,p'-DDD için 0,51 - 1,03; p,p'-DDT için 0,82 - 1,54 aralığında değişmiştir. Kirleticilerin kompartmanlar arasındaki oranları geçişler sırasında oluşan farklı fiziksel-kimyasal proseslerin dağılımında önemli olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kordon Kanı, Maternal Kanı Organoklorlu Pestisitler (OCP'ler), Plasental Doku, Poliklorlu Bifeniller (PCBler).

LEVELS OF ORGANOCHLORINATED PESTICIDE IN PLACENTA, PREGNANT AND CORD BLOOD

ABSTRACT

The study aims to examine whether in utero exposure to current levels of different Poly Chlorinated Biphenyl (PCBs) and Organo Chlorinated pesticides (OCP) associated with obstetric complications such as premature birth, intra-uterine growth restriction low birth weight, and evaluate specifically transfer of these pollutants through placenta in the cohort by examination of maternal and fetal distribution of these pollutants in mother-child pairs and quantification of the partition ratios between maternal blood, cord blood and placental tissue. Multiple linear regression models will be used to investigate the associations of obstetric complications with each compound individually. For this purpose, an information form was given to pregnant women, pregnant blood was taken, and cord and placenta tissue samples were taken during delivery. The organic compounds were extracted from pre-treated samples by solvent extraction method, then extracts were concentrated and they were cleaned-up by column chromatography method and finally prepared samples were analyzed by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy instrument. Although the method was developed for 15 PCBs and 17 OCPs, PCB 138 were measured above limit of detection (LOD). There were 4 OCP including DDE, DDT, HCH and 6 PCBs (PCB -44, -149+153, -138, -180, -170) detecting more than 20% of samples. The most abundant OCPs in all maternal serum, cord serum and placenta was p,p'-DDE with a median value of 253 ng/g lipid, respectively. The ratio of maternal serum to cord serum were between 0,42 – 0,76 for β -HCH, 0,49 – 0,87 for p,p'-DDE, 0,51 – 1,03 for p,p'-DDD, 0,82 – 1,54 for p,p'-DDT. The compartment ratios of pollutants indicated that the other transfer processes related to physical-chemical equilibrium could be significant for the distribution of pollutants.

Keywords: Cord Serum, Maternal Serum, Organo Chlorinated Pesticides (OCPs), Placenta, Polychlorinated Biphenyls (PCBs).

GİRİŞ

Obstetrik komplikasyonlarla (erken doğum eylemi, intro üterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlıklı fetüslerin doğurtulması gibi) doğan bebekler, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde önemli sağlık sorunlarıyla mücadele etmek zorunda kalmaktadırlar. (McCormick 1985, Boekelheide vd., 2012). Yapılan çalışmalar, obstetrik komplikasyonlarla doğan bebeklerin sağlıklı doğanlara kıyasla serebral palsy (beyin felci), böbrek yetmezliği, dikkat eksikliği, görme bozuklukları, kronik akciğer hastalıkları, akciğer enfeksiyonları ve astım gibi hastalıkların yanında, ilerleyen yaşlarda öğrenme güçlüğü, davranış bozuklukları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik kalp hastalığı geçirme olasılığının arttığını göstermektedir (Slama vd., 2014, Vos vd. 2006, Ashdown-Lambert 2005). Obstetrik komplikasyonlarla doğan bebekler birçok sağlık problemi ile karşı karşıya oldukları için özel ve itinalı bir bakım gerekmektedir. Bu itinalı bakım hem ailelere hem de ülkeye önemli bir ekonomik yük getirmektedir. Örneğin prematüre bebeğin beraberinde getirdiği hastalıkların ülkeye maliyeti, tüm yaşamı boyunca yıllık ortalama 7 milyar Euro olarak tahmin edilmektedir (URL1, 2014). Son yıllarda obstetrik komplikasyonlarla doğan bebeklerin bakımında önemli gelişmeler sağlansa da pek çok ülkede bu tarz doğumların sayısı giderek artmıştır. Örneğin 1995 yılından günümüze erken doğum insidansında 2 kata yakın artış görülmüştür. Türkiye, 2012 yılında yüzde 12'lik erken doğum oranıyla dünyada 56'ıncı sıradadır.

Genel olarak obstetrik komplikasyonlu doğumlara; anne-baba arasında dengeli kromozomal translokasyonlar, uterus ve serviks anomalileri, enfeksiyonlar, konnektif doku hastalıkları, hormonal anormallikler, erken veya ileri yaşta gebelik, obezite veya sağlıksız-dengesiz beslenme, çoğul gebelikte artış, estetik kaygılar, annenin yoğun ve stresli iş yaşamı, ailenin sosyo-ekonomik durumunun sebep olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda teknolojinin ve ölçüm tekniklerinin gelişmesi ile piko gram seviyesinde olan kirlleticiler de ölçülmeye başlanmış ve kimyasal kirlilik maruziyetinin fetüs üzerinde olumsuz etkileri yapılan çok sayıda çalışmada kanıtlanmıştır (Vizcaino vd. 2014, 2014, Vafeiadi vd, Foster vd. 2011). Günümüzde

obstetrik komplikasyonlu doğum sebepleri arasında çevre kirliliği maruziyeti de sayılmaya başlanmıştır (Editorial letter, Lancet, 2013).

Endüstrinin gelişmesi, nüfusun ve buna bağlı olarak trafikteki araç sayısının ve üretilen atığın artışı ile özellikle kentsel bölgelerde çevre kirliliği yoğunluğu artmaya başlamıştır. Gebelik sırasında maruz kalınan kirlilikten fetüs etkilenmekte, daha sonra yeni doğan bebek hem anne sütüyle hem de nefes ve trans dermal yolla bu kirliliklere maruziyeti devam etmektedir. Fetüs ve yeni doğan bebekler yetişkinlere göre, hızlı organ büyümesi ve hücre bölünmesine sahip olması, bağışıklık sistemlerinin ve detoksifikasyon mekanizmalarının tam olarak gelişmemesinden dolayı maruz kaldıkları çevresel kirliliğe oldukça hassastırlar (Eskenazi vd., 1999, Grandjean vd., 2008). Placenta bazı kirleticilerin fetüse geçmesine engel olmasına rağmen kalıcı organik kirleticiler (KOK) (yüksek molekül ağırlığına sahip olsa da) fetüse ulaşabilmektedir (Vizcaino vd., 2011).

KOK grubu kirleticiler, bozulmaya dayanıklılıkları, uzun yarılanma ömürleri ve lipofilik özelliklerinden dolayı çevrede uzun yıllar bozulmadan kalabilen ve besin zincirinde aktarılacak biyolojik birikime uğrayan ve bu yolla insan sağlığı ve çevre üzerinde zararlı etkilere yol açan kimyasallardır (Vafeiaadi vd., 2014). KOK grubu kirleticileri genelde plastiğin yangına karşı dayanıklılığını arttırmak için kullanılmaktadır. Evimizde kullandığımız yemek saklama kapları, bilgisayar-cep telefonu gibi teknolojik aletler, beyaz eşyalar, temizlik malzemeleri, masa, sandalye gibi birçok eşyanın plastik kökenli olduğu düşünülürse bu tarz kirleticilere emisyonlardan, yemeklerle temasından ve deri yoluyla sürekli maruz kalmaktayız. Bu sebeple KOK grubu kirleticiler, iç ortam havasında dışarıya göre daha fazla miktarda ölçülmüştür (Justina vd., 2012). Son zamanda literatürde yapılan çalışmalar, fetüsün polibromlu difenil eterler (PBDEs), poliklorlunbifeniller (PCBs) ve organoklorlu pestisitler (OCPs) [bu kirleticilerin bir çoğunun üretimi Stockholm Sözleşmesi* gereği durdurulmuş veya sınırlandırılmıştır (Stockholm Anlaşması, 2014)] gibi KOK grubu kirleticilere maruz kalması çocukluk döneminde önemli sağlık sorunlarına sebep olduğunu göstermiştir (Gascon vd., 2012; Herbstman vd., 2010; Lopez-Espinosa vd., 2011; Park vd., 2008; Ribas-Fito vd., 2007; Valvi vd., 2012). Bu sebeple gebelik döneminde KOK grubu kirleticilere maruz kalınması ile ilgili çalışmaları dikkat çekici oranda artırmıştır (Vizcaino vd., 2014).

Çalışmanın Kapsamı

Maternal kanda (anne kanı) ve bu gebelerin doğumundan sonra kordon kanında ve plasental dokuda KOK grubu kirleticilerin seviyeleri ölçülmüş ve bu değerlerin obstetrik komplikasyonlarla ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde yapılmış olan değerlendirmeler aşağıdaki beş başlık altında yürütülmüştür:

- Maternal kanın KOK seviyesinin kordon kanı ve plasental doku değerleriyle kıyaslanması,
- KOK grubu kirleticilerin maternal kandan fetüse geçişinin serum örneklerinde total kolesterol ve trigliserit, ve ayrıca plasental dokudaki toplam yağ miktarları değerleri göz önüne alınarak değerlendirilmesi, fetüse en çok geçen kirleticilerin tespit edilmesi,
- Gebelik takipleri sırasında obstetrik(doğum ilişkin) komplikasyonların kaydedilmesi,
- Maternal kandaki, kordon kanı ve plasental dokuda ölçülen KOK değerleri ile obstetrik komplikasyonlu doğumların istatistiksel olarak ilişkisinin incelenmesi ve
- Obstetrik komplikasyonların çevresel (yaşadığı yer, beslenme şekli, çalışma koşulları gibi) ve tıbbi faktörlerle (gebelik ve tıbbi özgeçmiş) ilişkisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

1. LİTERATÜR BİLGİSİ

1.1. Poliklorlu Bifeniller ve Özellikleri

PCB, bir grup aromatik klorlu bileşik olan poliklorlu bifenillere verilen genel isimdir. PCB'ler doğrudan üretilenler gibi, PVC üretimi veya atık yakma gibi organik klor bileşiklerin üretim proseslerinin yan ürünleri olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu maddeler uygun olmayan koşullarda yakıldıklarında, tam yanma ürünleri oluşmamakta, günümüze değin insan ve çevre sağlığı için bilinen en toksik kimyasallar olan dioksin (PCDD) ve furanlar (PCDF) ortaya çıkmaktadır. PCB'ler en yaygın çevre kirleticiler arasında yer almaktadır. PCB'ler kalıcıdır ve birçok karışımı oldukça zehirlidir. Ayrıca PCB'ye maruz kalmış annelerde anne sütüne geçerek bebeği etkilemektedir.

Poliklorlu bifeniller (PCB), Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP) tarafından kalıcı organik kirleticiler (KOK) sınıfına dahil edilen 12 tane kirleticiden birisidir. PCBler bifenillere farklı sayılarda klor iyonlarının farklı kombinasyonlarla bağlanmasından meydana gelmektedir. Kimyasal kararlılığı yüksek ve yangına dayanıklı sentetik organik kimyasal olan PCB'ler elektrikli ekipmanların, hidrolik makinelerin ve diğer uygulamaların yağlarına katkı olarak kullanılmıştır. PCB'ler elektrik transformatörlerinde, kapasitörlerde yalıtım sıvısı olarak, sanayide ısı aktarımı sıvısı olarak ve ayrıca boya, karbonsuz kopya kâğıtları, yalıtım malzemeleri ve plastiklerde kullanılmışlardır. (Ulusal Uygulama Planı, 2014). Klor iyonlarının sayıları ve bağlanma yerlerine göre teorik olarak 209 tane bileşiğe sahiptir. Kararlı yapılarından, olası kanserojen olmalarından, bağışıklık, üreme, sinir sistemine olumsuz etkilerinden, Hodgkin dışı lenfomaya (NHL) sebep olma ihtimallerinden ve endokrin bozucu özelliklerinden dolayı birçok ülkede 1970'li yıllarda üretimi yasaklanmıştır (DellaValle vd., 2013). Buna rağmen stoklarda bulunan kimyasalların kullanılması ve yasak öncesi üretilen ürünlerde bulunmasından dolayı PCB'lerin iç ortam emisyonları devam etmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar boyalara renk vermek için yeni üretilmiş ürünlerde PCB'lerin bulunduğunu ve bunların da iç ortam PCB

seviyelerine katkıda bulunduğunu belirtmektedir (Zhang vd., 2011). Ülkemizde PCB kirleticilerin “Tehlikeli Kimyasalların ve Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği, 1993” gereği üretimi, ithalat ve ihracatı durdurulmuştur (TKKY, 1993). Diğer KOK grubu kirleticiler gibi PCB’ler de fotokimyasal ve mikrobiyal bozulmalara uğramadığı ve kalıcı özelliklerinden dolayı uzun süre iç ortamda kalabilmektedir. Maruziyet değerlendirmeleri için PCB’ler önemli bir kirletici grubu olmalarına rağmen bu konuda yapılmış çalışmalar özellikle Türkiye’de sınırlı kalmıştır (Ulutaş vd., 2015)

1.2. Organaklorlu Pestisitler ve Özellikleri

Türkiye’de OCP kullanımı 1945 yılında başlamıştır birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de daha önceden ruhsatlı olarak kullanılan ancak toksikolojik ve ekotoksikolojik riskleri sebebiyle pek çok organoklorürlü pestisit aktif maddesinin kullanımı, imali ve ithali Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’na yasaklanmıştır. Yasaklanan bu aktif maddeler Tablo 1.1’de verilmiştir (Who, 1996). Kullanımın yasaklanması ile 1979 yılından günümüze kullanılan miktarlar düşmeye başlamıştır. Örneğin 1976’dan 1983 yılına kadar yıllık 2219, 2947, 2336, 764, 701, 840 ve 487 ton OCP kullanılmıştır (Karakaya vd., 1987). 2003 yılında bayilere satılan pestisit miktarı 29.675 ton iken 2012 yılında bu miktar 52.397 tona ulaşmıştır. Aynı yıllar itibariyle pestisit ithalatı ise 7.183 tondan 22.675 tona; imalat miktarı ise 23.396 tondan 36.164 tona yükselmiştir (Kaymak ve Terim, 2015). Stockholm Sözleşmesi’ne taraf olduğumuz 12 Ocak 2010 tarihine kadar Türkiye’de kullanımı yasaklanan OCP’lerin listesi Tablo 1.2’de verilmiştir.

Tablo 1.1. Türkiye’de kullanımı yasaklanan OCP’lerin listesi (Karacan vd ,2014)

OCP	Yasaklama Yılı
Dieldrin	1971
Aldrin	1979
Endrin	1979
Lindon	1979
Heptaklor	1979
Klordon	1979

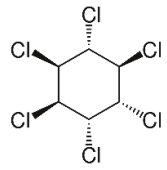
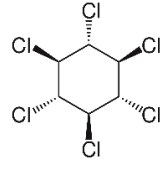
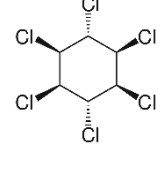
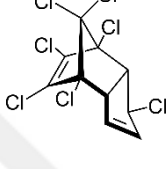
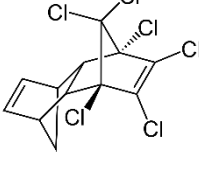
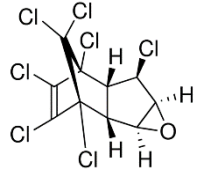
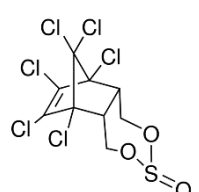
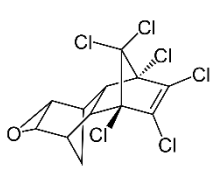
Tablo 1.1. (Devam) Türkiye’de kullanımı yasaklanan OCP’lerin listesi (Karacan vd ,2014)

OCP	Yasaklama Yılı
2,4,5-T	1979
DDT (Kısıtlama 1978)	1985
BHC (Kısıtlama 1978)	1985

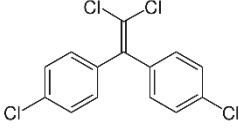
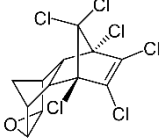
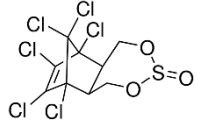
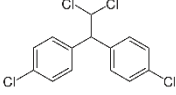
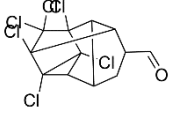
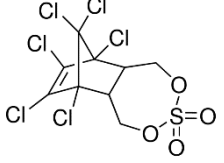
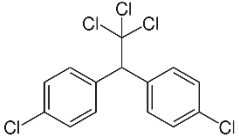
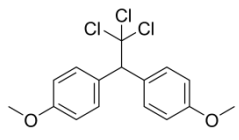
Birleşmiş Milletler Çevre Programının (UNEP) OCP’lere ilişkin Stockholm Sözleşmesi 17 Mayıs 2004 tarihinde yürürlüğe giren küresel nitelikli bir anlaşmadır. Stockholm sözleşmesinde; pestisitler (Aldrin, Klordan, DDT vb.), sanayi kimyasalları (PCB’ler, HCB ve Mirex) ve istenmeksizin üretilen KOK’lar (Dioksinler, Furanlar vb.) olarak 3 ana başlık altında toplanmıştır. Ancak 2003 yılında bayilere satılan pestisit miktarı 29675 ton iken 2012 yılında bu miktar 52397 tona ulaşmıştır. Aynı yıllar itibariyle pestisit ithalatı ise 7183 tondan 22675 tona, imalat miktarı ise 23396 tondan 36164 tona yükselmiştir (Kaymak ve Terim, 2015).

Stockholm sözleşmesinde Ek-A listesiyle yasaklanan kimyasallar olan Aldrin, Klordan, Klordekon, Dieldrin, Endrin, Heptaklor, Hekzabromobifenil, Hekzaklorosikloheksan, Lindan, Mirex, Pentaklorobenzen, Poliklorlubifeniller, teknik Endosülfan ve ilgili izomerleri, Tetrabromodifenil eterler ve Pentabromodifenil eterler, Toksafen ve Hekzabromosiklododekan; Stockholm sözleşmesinde Ek-B listesiyle kısıtlanan kimyasallar olan DDT, Perflorooktan sülfonik asit, tuzları ve Perflorooktan sülfonil florit. Stockholm sözleşmesinde Ek-C listesiyle azaltım kararı alınan kimyasallar: Poliklorlu dibenzo-p-dioksinler, Poliklorlu dibenzofuranlar, heksaklorobenzen, Pentaklorobenzen ve Poliklorlu bifeniller olarak belirlenmiştir. 2009 yılında ise bu yasaklı listesine Tetrabromodifenil eter, pentabromodifenil eter (ticari pentabromodifenil eterin, c-pentaBDE, bileşenleri), heksabromodifenil eter ve heptabromodifenil eter (ticari octabromodifenil eterin, c-octaBDE, bileşenleri) dahil edilmiş olup, üretimi, kullanımı, ithalatı ve ihracatı yasaklanmıştır (Holoubek ve diğ., 2014). Çalışma kapsamında incelenen 15 OCP bileşiği ve kimyasal özellikleri Tablo 1.2’de verilmiştir.

Tablo 1.2. Çalışmada incelenen 15 OCP bileşiği ve kimyasal özellikleri.

OCP İzomeri	Molekül Ağırlığı (g/mol)	CAS Numarası	Kapalı Formülü	Açık Formülü
α -HCH	290,83	319-84-6	$C_6H_6Cl_6$	
β -HCH	290,83	319-85-7	$C_6H_6Cl_6$	
γ -HCH	290,83	58-89-9	$C_6H_6Cl_6$	
Heptachlor	373,32	76-44-8	$C_{10}H_5Cl_7$	
Aldrin	364,91	309-00-2	$C_{12}H_8Cl_6$	
Heptachlorepoxyde	389,299	1024-57-3	$C_{10}H_5Cl_7O$	
Endosulfan-I	406,93	959-98-8	$C_9H_6Cl_6O_3S$	
Dieldrin	380,91	60-57-1	$C_{12}H_8Cl_6O$	

Tablo 1.2.(Devam) Çalışmada incelenen 15 OCP bileşiği ve kimyasal özellikleri.

OCP İzomeri	Molekül Ağırlığı (g/mol)	CAS Numarası	Kapalı Formülü	Açık Formülü
p,p'-DDE	318,018	72-55-9	C ₁₄ H ₈ Cl ₄	
Endrin	380,91	72-20-8	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	
Endosulfan-II	406,93	33213-65-9	C ₉ H ₆ Cl ₆ O ₃ S	
p,p'-DDD	320,034	72-54-8	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₄	
Endrin Aldehyde	380,895	7421-93-4	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	
Endosulfan Sulfate	422,903	1031-07-8	C ₉ H ₆ Cl ₆ O ₄ S	
p,p'-DDT	354,5	50-29-3	C ₁₄ H ₉ Cl ₅	
Methoxychlor	345,65	72-43-5	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₃ O ₂	

Türkiye 23 adet kalıcı organik kirleticinin üretiminin, kullanımının, ticaretinin ve depolanmasının kesin biçimde kısıtlanması veya tamamen yasaklanması amacıyla sözleşmeyi 23 Mayıs 2001 tarihinde imzalamıştır.

1.3. Polibromlu Difenil Eterler ve Özellikleri

Polibromlu difenil eterler (PBDE) 1970’li yılların ortalarına dek tüketici ürünlerde alev geciktirici olarak, geniş oranda kullanılan bir grup aromatik organik bromlu kimyasallardır. Yangın, alev geciktirici olarak yataklarda, tekstil ürünlerinde, elektrikli ve elektronik ev eşyalarında, halılarda, mobilyalarda geniş şekilde kullanılmıştır. Alevlenmeye mukavemeti arttırıcı özellikteki kimyasallar olan polibromlu difenil eterler (PBDE)’in 3 tane ticari yapısı vardır. İçeriğindeki artan brom sayısına göre beş bromlu difenil eterler (Penta-BDE), sekiz bromlu difenil eterler (Okta-BDE) ve on bromlu difenil eterler (Deka-BDE) olarak isimlendirilirler. Brom Bilim Çevre Formu’na (BSEF) göre, Deka-BDE karışımları Dünya çapında en yaygın ve yoğun şekilde tüketilen PBDE kirletici grubudur ve toplam PBDE üretiminin yaklaşık %83’ünü oluşturduğu hesaplanmıştır (BSEF, 2009; Besis ve Samara, 2012).

1.4. Literatür Özeti

Literatürde farklı KOK grubu kirleticilerin maruziyetinin obstetrik komplikasyonlu doğumlarla ilişkileri incelenmiş ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Maternal kanda ve kordon kanında tespit edilen KOK grubu DDT ve/veya DDE kirleticilerinin, Longnecker vd. (2001), Ribas-Fito vd., (2002), Wassermann vd., (1982) Govarts vd., (2018) yaptıkları çalışmalarda erken doğumlarla pozitif ilişki bulmuştur. Ayrıca; Al-Saleh vd. (2012); Kezios vd. (2013), Weisskopf vd. (2005) yaptığı çalışmalarda bu kirleticilerin düşük ağırlıklı bebek doğumları ile arasında korelasyon bulmuştur. Fakat diğer çalışmalar anne ve kordon kanında, anne sütünde DDT miktarındaki artış ile obstetrik komplikasyonlu doğumlarla istatistiksel bir ilişki bulamamıştır (Berkowitz vd., 1996; Bjerregaard and Hansen, 2000; Farhang vd., 2005; Fenster vd., 2006; Garced vd., 2012; Gladen vd., 2003; Govarts vd., 2012; Jusko vd., 2006; Karmaus and Zhu, 2004; Khanjani and Sim, 2006; Pathak vd., 2009; Rogan vd., 1986; Sagiv vd., 2007; Tan vd., 2009). DDE konsantrasyonunun 221 kordon kanı üzerinde incelendiği Belçika’dan bir çalışmada arkan konsantrasyonlarının tiroit hormonu seviyelerinde azalmalara yol açtığı görülmüştür (Dufour vd. 2018). Lopez-Espinosa vd. (2009) çalışmalarında 157 maternal kanda, DDE’nin annelerin tiroit seviyelerini de etkilediğini ortaya koymuştur. Bu da bebeğin nöral gelişimini

etkileyen önemli faktörlerden biri olarak görülmektedir. Bebeğin OCP maruziyeti sebebi ile gelişimini olumsuz etkilediği destekleyen baka bir çalışma da Luo vd. (2017) tarafından Çin’de yürütülmüştür. Wolff vd., (2007) Miranda vd. (2015) aldığı sonuçlarda söz konusu kirleticilerin yeni doğan baş çevresi ile; Al-Saleh vd. (2012) yaptığı çalışmalarda baş-popo mesafesi uzunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hamilelik döneminde PCB-28’e maruziyet, erkek bebeklerde testosteron azalmasına yol açtığı bulunmuştur. Düşük halkalı PCB’lerin maruziyetinin doğum yaşına ve bebeğin kafasının büyüklüğüne ters orantılı; yüksek halkalı onların ise doğru orantılı bir korelasyonla etki ettiği görülmüştür (Tang vd., 2018).

DDT veya DDE kirleticilerinden farklı olarak bir grup bilim adamı PCB kirleticilerine maruziyetin doğumlar üzerine etkilerini incelemişlerdir. Literatürde birçok çalışma gebelik döneminde düşük seviyede PCB maruziyetinin bile obstetrik komplikasyonlu doğumlara sebep olduğunu göstermiştir (Fein vd., 1984; Govarts vd., 2012; Hertz-Picciotto vd., 2005; Karmaus and Zhu, 2004; Kezios vd., 2012; Lamb vd., 2006; Murphy vd., 2010; Patandin vd., 1998; Ribas-Fito vd., 2002; Rylander vd., 2000; Sagiv vd., 2007; Sonneborn vd., 2008; Tan vd., 2009; Wu vd., 2011). Öte yandan aynı kirletici ile maruziyette (PCB) hiçbir anlamlı ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (Berkowitz vd., 1996; Givens vd., 2007; Gladen vd., 2003; Khanjani and Sim, 2006; Konishi vd., 2009; Longnecker vd., 2005; Rogan vd., 1986; Vartiainen vd., 1998; Wolff vd., 2007). Literatürde çok az sayıda çalışma HCB gibi OCP maruziyetini incelemiş, Brucker-Davis vd. (2010), Eggesbo vd. (2009), Fenster vd. (2006), Lopez-Espinosa vd. (2011), Ribas-Fito vd. (2002) kirlilik maruziyeti ve obstetrik komplikasyonlu doğumlar arasında anlamlı ilişki bulmuşken Bjerregaard ve Hansen (2000), Gladen vd. (2003), Khanjani and Sim (2006), Sagiv vd. (2007) anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

Maternal kanda, kordon kanında ve plasental dokuda aynı anda bakılan KOK kirleticilerle ilgili çalışmalar baktığımızda bu yayınların etki faktörü çok yüksek dergilerde basıldığı görülmektedir. Örneğin Vizcaino vd. İspanya’da sürdürülen INMA projesi kapsamında yapılan çalışmaların sonuçlarını yayınlamıştır. Vizcaino vd (2011) 174 anne kanı ve kordon kanında PBDE grubu kirletici seviyelerine bakmış (BDE-47, -99, -153, -154 ve -209), bu kirleticilerin anne ve kordon kanında aynı seviyede olduğunu bulmuştur. Ayrıca bu kirleticilere en az maruziyetin kırsal

kesimdeki gebelerde olduğu tespit etmiştir. Yine Vizcaino vd.'nin (2014) yaptığı diğer bir araştırmada 308 maternal kanda ve kordon kan örneğinde ayrıca 50 plasental doku örneğinde PCB ve PBDE grubu kirleticilerin anneden bebeğe geçmesini değerlendirmiştir. Maternal kanda, kordon kanında ve plasental dokuda bulunan kirletici konsantrasyonlarının birbiri ile arasında korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Sonuç olarak her iki çalışmada da KOK grubu kirleticilerin anne kanından bebeğe geçtiğini göstermiştir. OCP, PCB ve PBDE'lerin bölgesel farklılıklar ve beslenme farklılıkları ile nasıl etkilediğini öngörmek için Grönland'de 207 gebeden alınan kan örneklerinde PCB ve OCP'nin bölgesel olarak değişiklik gösterdiği, PBDE içinse bir değişim olmadığı ortaya konmuştur (Long vd., 2015).

PBDE'ler ve hidroksilleri için yapılan bir çalışmada RNA ve enzimler de incelenerek maternal kandaki PBDE'nin fetüse tahmin edilenden daha çok geçtiği ve etkilerinin daha büyük olduğu söylenmiştir (Zota vd., 2018). Çin'de yapılan bir çalışmada ise gebelikte PBDE maruziyetinin plasenta boyutlarını etkilediği, bu da fetüsün sağlığına olumsuz etkiler yarattığı gösterilmiştir (Zhao vd., 2018). Ding vd., (2017) yaptıkları çalışmalarında PBDE maruziyetinin kordon kanında yüksek tiroit seviyesine neden olduğunu bulmuştur. PBDE'lerin başka bir hormonal bozucu örneğinde ise gebelik döneminde maruziyet yaşayan çocukların büyüdüklerinde ergenliğe giriş sürelerinin bozulduğunu göstermektedir (Harley vd., 2017). Yunanistan'da sürdürülen RHAI projesi kapsamında Vafeiadi vd, (2014) 1117 gebenin kanında PCB grubu kirleticilerin (DDE, DDT, HCB) ve PBDE grubu kirleticilerinin düzeylerini (BDE-47) ölçerek erken doğum eylemi, intrauterine büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlıklı fetüslerin doğurtulması olguları ile ilişkisi olup olmadığını incelemiştir. Gebelik süresince KOK grubu kirleticilere maruz kalınmasının fetüsün gelişimini olumsuz etkilediğini tespit etmişlerdir. PBDE'nin doğumdan sonra 12 ve 24 aylık incelemelerinde BDE-99'un konuşma, BDE-47 sosyal becerilerde nörotoksik etkiler yaptığı Gesell Gelişim Takvimi ile incelenmiştir (Ding vd, 2015). Dahası, Cowell vd. (2015) çocuğun 3-7 yaş aralığında dikkat bozukluğu sorunlarının gebelikte PBDE maruziyeti ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kordon kanında yapılan çalışmalarda PCB-153 gibi grupların bebeklerin endokrin sistemlerinde, beyin gelişiminde bozulmalara triod hormonu seviyelerini düşürmesi

sebebiyle negatif gelişmelere yol açtığı görülmüştür (Debost-Legrand vd. 2016; Soechitram vd., 2017).

Nakamura vd'nin (2008) çalışması anne sütü, maternal kan ve kordon kanı üzerinde yaptıkları çalışmada, doğum sayısının PCB konsantrasyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca 3 matrisin birbirileri arasındaki korelasyonuna baktıklarında maternal kan ve süt arasında benzerlik olduğu görülmüştür. Bunu, maternal kanda ve anne sütünde aynı anda bulunmaya yatkın olan PCB'lerin benzerlik gösterdiğini ifade eden Todaka vd de (2011) desteklemiştir. Doğum sayısının etkisi OCP konsantrasyonları üzerinde de etkili olmaktadır. Zhang vd'nin (2018) yaptıkları çalışmalarında DDE konsantrasyonun ilk kez doğum yapan kadınlarla birden fazla doğum yapan kadınlar arasındaki fetüse transferin farkını DDE, β -HCH ve HCB kirleticileri için ortaya koymuşlardır. Erkek fetüslerin hamilelik sırasında β -HCH maruziyeti sonunda bebeğin doğum ağırlığı arasında negatif ilişki Fang vd. (2019) tarafından ortaya konmuştur. Dişi fetüslerde ise DDE'nin maruziyetinin doğum ağırlığını aynı şekilde etkilediğini Cabrera-Rodríguez vd. (2018) ortaya koymuştur. Ayrıca PCB-28, PCB-52 ve BDE-47 için de cinsiyet farkından dolayı farklı etkiler olduğunu söylemiş, araştırmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Brezilya'nın Rio de Grand Sul eyaletinde 148 kordon kanı üzerinde yapılan çalışmada PCB konsantrasyonlarının annelerin yaşadıkları yere, beslenmesine, sigara kullanma alışkanlıklarına da bağlı olduğunu ortaya koyulmuştur (Mohr vd., 2015). Luo vd.'nin (2016) çalışması beslenmesinin OCP üzerine etkisini domuz, dana ve kuzu eti tüketiminin etkileri ile ortaya koymuştur. Güney İspanya'da yürütülen başka bir çalışmada da Endosulfan türü OCP maruziyetinin kaynakları olarak bunu desteklemektedir ve bebeğin doğum ağırlığını etkilediği gösterilmiştir (Monteagudo vd., 2016).

2 MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Gönüllü Gebelerin Seçimi

Aşağıdaki kriterlere uygun gebeler çalışmaya dahil edilmiştir:

- Gebelik sürecinin başlangıcında (5-10 haftalık)
- 18-35 yaş arasında
- Tekil gebe
- Kronik hipertansiyonu olmayan
- Çalışmaya katılmaya gönüllü
- Tip I Tip II diyabet olmaması

Çalışmaya katılmaya gönüllü gebelere “katılımcı bilgilendirme formu” ve “onama formu” verilerek ve imzalamaları istenmiştir. Daha sonra gebe için demografik bilgilerin sorulduğu ve sağlık durumunun takip edileceği “gebelik takip formu” doldurulmuştur.

2.2. Örneklerin Alınması

Proje kapsamında maternal kan, kordon kanı ve plasental doku örnekleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.B.D. bünyesinde doğum yapan gebelerden alınmıştır. Örnek alma işlemi ile ilgili gerekli izinler proje başvuru aşamasında Kocaeli Üniversitesi /Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan alınmıştır (Protokol No: KOÜ KAEK 2014/252). Her bir gebeden örnek almadan önce konu ile ilgili bilgilendirme yapılmış, beslenme alışkanlıkları ve gebelik geçmişi ile ilgili bilgilerin derlendiği “demografik bilgi anketi” doldurulmuştur. Anket örneği Ek 1’de sunulmuştur. Maternal kan doğum öncesi anneden, kordon kanı ve plasental doku ise doğumdan hemen sonra

doğumhanede alınmıştır. Maternal kan yaklaşık 10 mL, kordon kanı ise 1-2 mL alınmıştır. Maternal kan ve kordon kanı pıhtılaşma yapmayan K2 EDTA’lı tüplerde muhafaza edilmiştir. Doğumun hemen ardından plasental doku üzerinde pıhtılaşma olmaması için serum fizyolojik ile yıkanmış ve plasentanın farklı yerlerinden doku

içerecek şekilde (maternal, fetal kısımlar, kordon ve çevresi) yaklaşık 5 g numune alınmıştır. Anketler ile birlikte örnekler vakit kaybetmeden ön işlem görmesi için Biyokimya laboratuvarına götürülmüştür. Biyokimya laboratuvarında ön işlemler yine vakit kaybetmeden yapılmıştır.

Doğum sonrası elde edilen plasantanın bir parçası polipropilen nonsteril idrar numune kabına alınmıştır ve ivedi şekilde K2 EDTA'lı antikoagülan içeren kan tüplerine alınmış kordon kanı ile birlikte biyokimya araştırma laboratuvarına numune hazırlığı ve uygun saklanması için iletilmiştir. Anne kanı, kırmızı kapaklı boş (serum seperatör jel (SSG) içermeyen) tüpe alınmıştır ve anne anket formu ile birlikte biyokimya laboratuvarına iletilmiştir. Placenta numunesi düz cerrahi makası ve pens yardım ile parçalara ayrılmıştır ve yıkama solüsyonu (İzotonik sodyum klorür %0,9) kandan arındırılana kadar işlem tekrarlanıp, işlem aralarında placenta gaz kompres bez ile kurulanmıştır. Ardından etiketlemesi gerçekleştirilen cam viallere alınmıştır. Homojenizasyon işlemi GC-MS laboratuvarına teslimi gerçekleştirileceği gün yapılmıştır. Önce placenta kuru ağırlık olarak And Analitik Terazisi Gr-200 model hassas terazi tartılmış, ardından ağırlığın 10 katı hacimde PBS (Phosphate buffered saline, PBS P4417, Sigma-Aldrich) ile homojenizasyonun gerçekleştirileceği cam tüpe alınmıştır. IKA Dispersers T 25 digital ULTRA-TURRAX homojenizatör ile 3 dakika 5000 rpm aralıklı buz içeren cam beher ortamında gerçekleştirilmiştir. Hemen ardından santrifüj yapılarak cam viallere alıquotlanmıştır.

Kordon kanı 3300 G gücünde 10 dakika kadar Elektromag M2415 P cihazında santrifüj edildikten sonra supernatant sedimentten ayrılarak 1 mL kadar numune cam vialle alınıp toplam lipid tayini için 200 µL kadar kısmı propilen malzeme 1,5 mL hacimli ependorf tüplere alınmıştır.

Anne serum eldesi için kan numunesinin 20 dakika süre ile pıhtılaşması sağlanmıştır ve berrak serum eldesi için beklemeye alınmıştır. Ardından 3300 G gücünde 10 dakika kadar Elektromag M2415 P cihazında santrifüj edilmiştir.

Verilen santrifüj gücünden santrifüj hızının hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$RCF=1,118 \times 10^{-5} \times r \times n^2 \quad (2.1)$$

RCF yerçekiminin katı olarak maksimum rölatif santrifüj gücünü (G), r dönme merkezinden tüpün dibine kadar olan yatay mesafe (cm), n rotorun dönme hızını (rpm) göstermektedir.

Supernatant sedimentten ayrıldıktan sonra 2 mL kadar numune cam viale alınmıştır. Lipid analizi için geri kalan serum numunesi propilen ependorf tüpüne alınıp tüm numuneler Sanyo Freezer MDF-U7386S -80 °C’de saklanmıştır.

Numunelerin Beckman Coulter AU5821 oto analizörü ile total kolesterol ve trigliserit ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Toplam yağ Phillips vd. (1989)’nin önerdiği aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{Toplam yağ } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = 2,27 \times \text{Toplam Kolesterol } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + \text{Trigliserid } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 62,3 \quad (2.2)$$

Enzimatik, kolorimetri yöntemi kolesterol esterleri, kolesterol esterazın etkisiyle bölünerek serbest kolesterol ve yağ asitleri ortaya çıkarır. Ardından, kolesterol oksidaz kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida oksidasyonunu katalize eder. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidazın varlığında fenol ve 4-aminoantipirinin oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı kinonimin boya oluşmasına neden olur. Oluşan maksimum absorbansın 540-600 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümü ve analizi ile numunede total kolesterol miktarı saptanır.

Kolestrol esterleri CHE → Kolestrol ve fatty asit

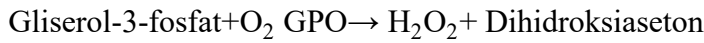
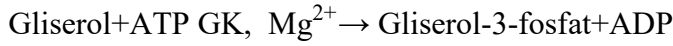
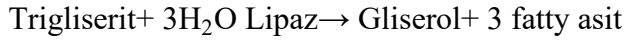
Kolestrol CHO → Kolest-4-en-3-one + H₂O₂

2H₂O₂ + 4-aminoantiprin + fenol peroksidaz → Kırmızı boya + 4H₂O

CHE: Kolesterol esteraz, CHO: Kolesterol oksidaz, Kırmızı boya: Kinonimin

Trigliserit tayini için kullanılan yöntem, Wahlefeld tarafından mikroorganizmalardan alınan lipoprotein lipaz kullanılarak trigliseridlerin gliserole hızlı ve tam hidrolizi ve ardından dihidroksiaseton fosfata ve hidrojen peroksida oksidasyonu kullanılarak yapılan çalışmaya dayanır. Üretilen hidrojen peroksit bundan sonra peroksidazın

katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek mavi boyar madde oluşturur (Trinder sonlanım noktası reaksiyonu). Oluşan mavi boyar maddenin renk yoğunluğu trigliserid konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve 660/800 nm dalga boyunda ışık absorbansındaki artışın fotometrik olarak ölçülmesi sonucu trigliserit miktarı tayin edilir.



GK: Gliserol Kinaz, GPO: Gliserol fosfat oksidaz, Mavi boya: 4-(p-benzokinon-monoimino)-fenazon

Örnekler 15 gün periyotlar halinde taşınabilir sıcaklık yalıtımlı kaplarda GC-MS laboratuvarına getirilmiştir. GC-MS laboratuvarında örnekler ekstraksiyon işlemi ile lipid dokuları parçalanarak kirleticilerin solvente geçmesi sağlanmış ve ardından hedef KOK kirleticileri solventten almak için kolon temizleme işlemi yapılmış ve son olarak örneklerde kirletici konsantrasyonları GC-MS/NCI cihazında kantitatif olarak ölçülmüştür. Bu aşamada yapılan işlemler aşağıda ayrıntıları ile anlatılmıştır.

Çalışmanın analiz kısmında birden fazla metotla denemeler yapılmış ve çıkan geri kazanım değerlerine göre yorumlanarak en iyi sonuç seçilmeye çalışılmıştır. Metotlar genel olarak kullanılan adsorbentin farklılık göstermesiyle, ekstraksiyon prosedüründeki değişiklikler nedeniyle analiz edilebilen kirleticiler konusunda farklılık göstermektedir.

2.3. Ekstraksiyon İşlemi

Ekstraksiyon prosedürü hedef KOK kirleticileri kan serumu ve plasenta homojenatından ayırmak için kullanılan yöntemi ifade etmektedir. Bu yöntemde National Institute of Standards & Technology'nin (NIST) Organic Cotaminants in Fortified Human Serum yöntemi baz alınarak birçok modifikasyon yapılarak en iyi sonuca ulaşılmaya çalışılmıştır (NIST, 2015). Bunlara örnek olarak yöntemde

santrifüj hızı ve süresi belirtilmemiştir ve bunun için 2000-3000 rpm arasında 3-15 dk süreleri arasında denemeler yapılarak en iyi faz ayrımının 2500 rpm hız ve 15 dk süre olduğuna karar verilmiştir.

Başka bir konu ise santrifüj sonrası eklenen konsantre H_2SO_4 saflığı olmuştur. Daha öncesinde analiz seviyesi saflığında H_2SO_4 (Sulfuric acid 95-97% for analysis EMSURE® ISO, Merck) kullanılırken daha sonrasında Suprapur H_2SO_4 (Sulfuric acid 96% Suprapur, Merck) kullanılarak daha iyi bir lipid parçalanması elde edilmiştir. Ayrıca H_2SO_4 eklendikten sonra santrifüj edilmesi konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Santrifüj yapılmış ve yapılmamış örnekler arasında faz ayrımında ve ayrılan fazların berraklığı ile ilgili bir fark olmamış ve H_2SO_4 'ün numune ile temasını arttırmasına bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Numunelere ait ekstraksiyon ile ilgili resimler Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Ekstraksiyon işlemleri.

Başka bir konu da ekstraksiyon için eklenen kimyasalların metotta hangi hacimlerde ekleneceği ve hangi kalitede kimyasallar kullanılacağına karar verilmesidir. Bu nedenle bütün kimyasallar GC'de analize uygun Suprasolv saflık derecesinde kullanılmıştır. Kimyasalların hangi hacimlerde kullanılacağı konusunda birçok deneme yapılmıştır. Öncelikle NIST yönteminde önerildiği gibi örnekleri 10 mL asit ile denatüre edilmiştir. Ancak 10 mL hacim kullanıldığında faz ayrımı çok başarılı olarak gerçekleşmemiştir. Daha sonra asitin örnek hacmi kadar hacimde koyulması denenmiştir. Burada da benzer şekilde iyi bir faz ayrımı gerçekleşmemiştir ve ayrıca üstte kalan supernant kısım her numune için farklı hacimlerde olmuştur. Serumların

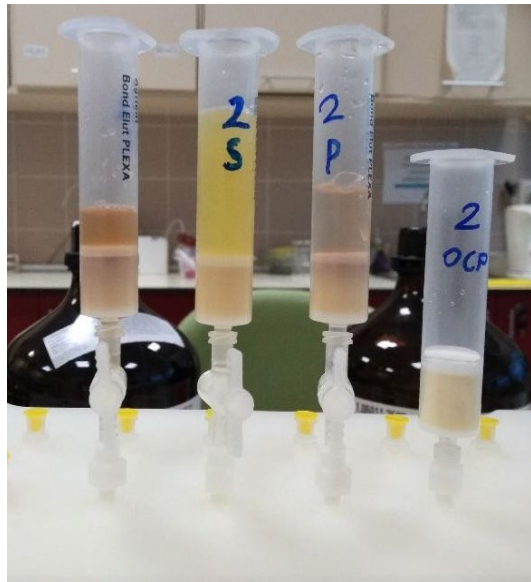
hacmi genel olarak 0,5 mL ile 3 mL arasında değişmektedir (Şekil 2.2). Ancak nihai olarak numune hacminden bağımsız bir şekilde 3 mL hacime karar verilmiştir.



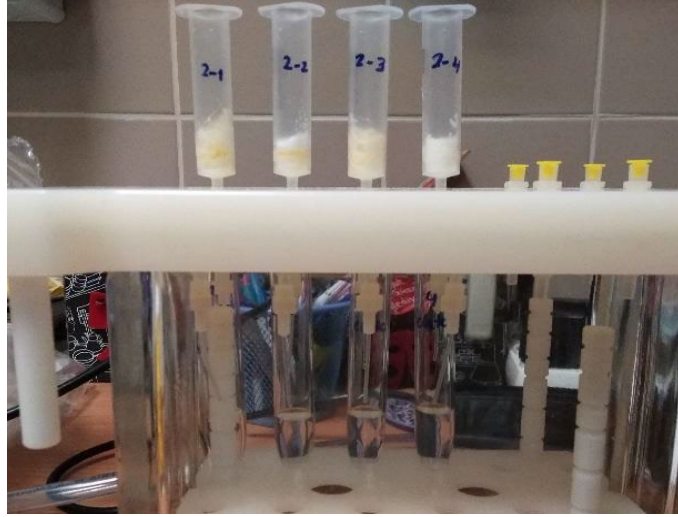
Şekil 2.2. İki farklı vialde kan serumu numuneleri.

2.4. Kartuş Kullanımı

Ekstrakte edilen numuneler sadece kolonlarla değil, kartuşlarla da clean-up işlemi için kullanılmıştır (Şekil 2.3). Kullanılan kartuş (Bond Elute PLEXA,) önerilen metodun lipitten yeterince arındırdığı düşünülmeyişi için GC-MS iyon kaynağına zarar verebilme ihtimalinden dolayı kullanılmamıştır. Şekil 2.4’de ise boş kartuşlara ayrıca doldurulan adsorbentler ile yapılan işlemi göstermektedir.



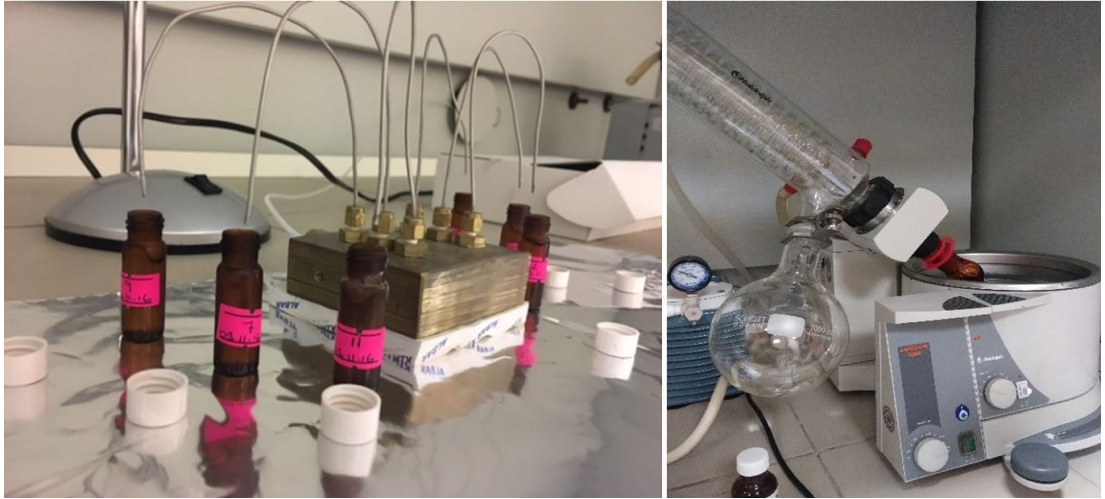
Şekil 2.3. Bond Elute PLEXA kartuş.



Şekil 2.4. Boş kartuşlara doldurulan adsorbentler.

2.5. Hacim Düşürme İşlemleri

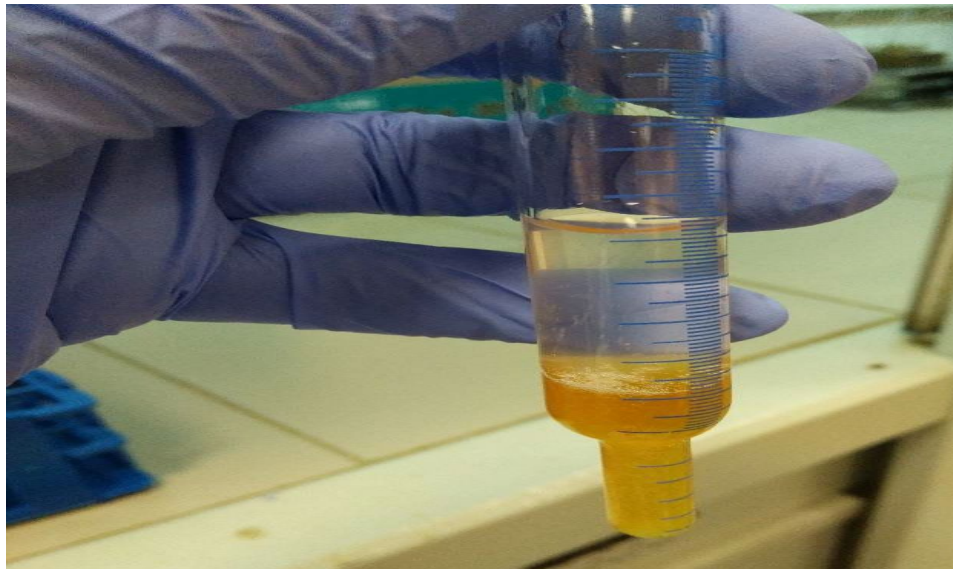
Uygulanan metotların birçoğunda hacim düşürme işlemleri (Şekil 2.5) için dönel buharlaştırıcı kullanılması analitlerin kaybına yol açtığı düşünüldüğünden bir karşılaştırmaya gidilmiş ve hazırlanan şahit numuneler için sadece N_2 gazı altında hacim düşürme, sadece dönel buharlaştırıcı kullanılarak hacim düşürme ve 5 mL'ye kadar dönel buharlaştırıcı ile, ardından 100 μ L'ye kadar N_2 gazı altında hacim düşürme işlemleri uygulanmıştır. Sonuç olarak dönel buharlaştırıcı kullanımının analit kaybına yol açtığı tespit edilmiş ve bütün hacim düşürme işlemleri için sadece N_2 gazı kullanılmıştır.



Şekil 2.5. Dönel buharlaştırıcı ve N_2 purge ile hacim azaltma.

2.6. Florosil-Alümina Clean-up Metodu

Yenisoy-Karakaş vd.'nin (2013) önerdiği metot uygulanmıştır. Numuneler 50 mL'lik cam santrifüj tüplerine alındıktan geri kazanım standartlar enjekte edilip 15 dakika oda sıcaklığında ultrasonik banyoda karıştırıldıktan sonra +4 °C sıcaklıkta gece boyunca bekletilmiştir. Bir sonraki gün soğutucudan çıkarılan numuneler da sıcaklığına geldikten 3 mL formik asit (Suprapur, Merck), hemen ardından da 1:1 hacimsel oranında hazırlanmış n-Hegzan (Suprasolv, Merck) ve metiltert-bütil eter (Suprasolv, Merck) solvent çözeltisinden 3 mL eklenmiştir. Eklemeler yapıldıktan sonra numuneler vortekte 30 saniye tutulmuştur. 30 dakika boyunca aralıklarla kısa süreli vorteks edilerek devam edilmiştir. Sürenin sonunda numuneler 15 dakika boyunca 2500 rpm hızda santrifüj edildikten sonra tüpte oluşan faz ayrımından üstte olan n-Hegzan fazı ayrı bir cam tüpe alınmıştır. Alt faza 3 mL n-Hegzan eklendikten sonra tekrar santrifüj edilir ve oluşan üst faz cam tüpe eklenmiştir. Aynı aşama toplamda üç kez olacak şekilde bir kere daha tekrarlandıktan sonra toplanan üst faz N₂ gazı altında 4 mL'ye düşürülmüştür. Hacim düşürme işleminden sonra kalan lipidin parçalanması için 2 mL konsantre H₂SO₄ (Suprapur, Merck) eklendikten sonra üst faz oluşumu için beklenmiştir (Şekil 2.6). Oluşan üst faz ayrı bir cam tüpe alınarak kalan alt faza 4 mL n-Hegzan eklenerek bir daha üst faz alınmıştır. Aynı aşama bir kere daha tekrarlandıktan sonra numuneler N₂ gazı altında 2 mL'ye düşürülmüştür.



Şekil 2.6. Santrifüj sonrası toplanan üst n-Hegzan fazına eklenen konsantre H₂SO₄ ile lipidlerin tamamen parçalanması

Ekstraksiyonu anlatıldığı gibi tamamlanmış olan numuneler 10 mm iç çaplı, cam kolonlardan geçirilmiştir. Kolonlar cam yünü, florisil, alüminyum oksit ve Na_2SO_4 ile doldurulmuştur. Kullanılan cam yünü n-Hegzan ile 3 defa yıkanarak çeker ocak altında kurumaya bırakılmıştır. Her kolon için 0,1 g cam yünü hassas terazide tartılarak kolonun en altına yerleştirilmiştir. Üzerine 1 g, kül fırınında 400 °C sıcaklıkta 20 saat süre bekleyerek şartlandırılmış Florisil for column chromatography (0,150-0,250 mm, Merck), %1,5 oranında milli-Q Water ile deaktive edilerek eklenmiştir. Üzerine 1 g kül fırınında 400 °C sıcaklıkta 20 saat süre bekleyerek şartlandırılmış Alüminyum Oksit 60 active basic (activity I) particle size (0,063-0,200 mm, Merck), %1,5 oranında milli-Q Water ile deaktive edilerek eklenmiştir.

Topaklanmayı önlemek amacıyla deaktivasyonun yapıldığı cam malzeme ağzı kapalı bir şekilde çalkalanmış ve granül hale geldiğinde 1 saat ışıksız bir ortamda bekletilmiştir. Deaktive edilen adsorbent 12 saat içinde kullanılmıştır. Üzerine de kolon işlemleri sırasında gelebilecek herhangi bir nemi tutması için susuz ve granül halde Na_2SO_4 eklenmiştir. Na_2SO_4 şartlanması için kül fırınında 400 °C sıcaklıkta 20 saat süre bekletilmiştir.

Hazırlanan kolonlar 15 mL n-Hegzan dökülerek yıkaması gerçekleştirilmiştir. Solvent ile adsorbent yatağı arasında 1 cm kaldığında muslukları kapatılan kolonlara numuneler, adsorbent yatağının üstüne yavaşta pastör pipetler yardımıyla döküldükten sonra musluklar açılmıştır (Şekil 2.7).

Solvent ile adsorbent yatağı arasında 1 cm kaldığında muslukları kapatılan kolonlara PCB kirleticilerini almak üzere elute solventi olarak 25 mL n-Hegzan dökülmüştür (fraksiyon 1). Solvent ile adsorbent yatağı arasında 1 cm kaldığında muslukları kapatılan kolonlara OCP kirleticilerini toplaması için 40 mL 1:1 hacimsel oranında hazırlanmış n-Hegzan ve Etil Asetat (Suprasolv, Merck) solventlerinden oluşan karışımdan 40 mL eklenmiştir (fraksiyon 2).

Toplanan elute solventleri %99,999 N_2 gazı altında hacim 1 mL'ye düştükten sonra n-Hegzan ile solvent değişimi yapmak adına toplamda 3 defa 1 mL n-Hegzan ilave edilmiştir. En sonda n-Hegzan fazına geçmiş olan numuneler 100 µL hacime düşürülerek enstrümantal analiz için cam viallere alınmıştır (Şekil 2.8).



Şekil 2.7. Çok sayıda numunenin kolon clean-up işlemi.



Şekil 2.8. GC-MS cihazında analize hazır hale gelen örnekler.

2.7. Enstrümantal Analiz

Örneklerin analizleri Kocaeli Üniversitesi Çevre Mühendisliği bölümünde bu proje kapsamında satın alınan Agilent 6890N GC ve 5973 Inert MSD marka ve modellenli gaz kromatografisi-kütle spektrometresi cihazı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 2.9). Cihaz kalibrasyonu için alınan PCB (Absolute Standards Inc, 100 µg/mL) standartı, OCP (Ultra Scientific, 2000 µg/mL) standartı ve PBDE (AccuStandard, 5 µg/mL) için 5 noktalı kalibrasyon eğrileri hazırlanmış ve GC-MS'e bağlı bulunan bilgisayarda Mass Hunter programına tanımlanmıştır. Standartların içeriği Tablo 2.1'de verilmiştir. OCP için hazırlanan seviyeler 2, 10, 20, 40, 100 ng/mL olarak seyreltilen OCP standartından hazırlanmıştır, OCP standart peak grafiği örneği ve örnek kromatogram Şekil 2.10 ve Şekil 2.11'de verilmiştir.



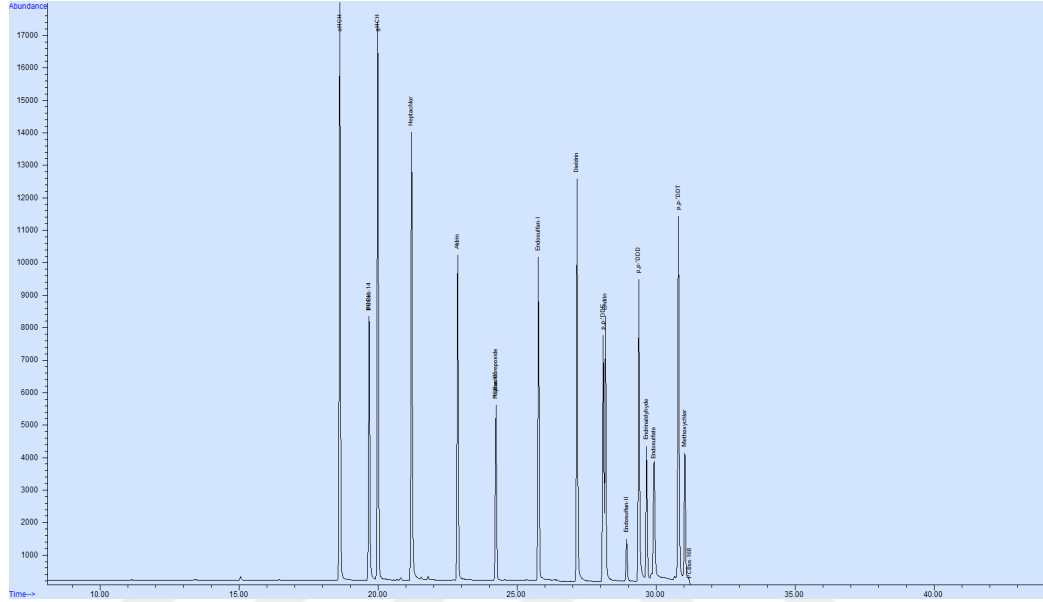
Şekil 2.9. Agilent 6890N GC ve 5973 Inert MSD

Tablo 2.1. Kullanılan kalibrasyon ve geri kazanım standartları

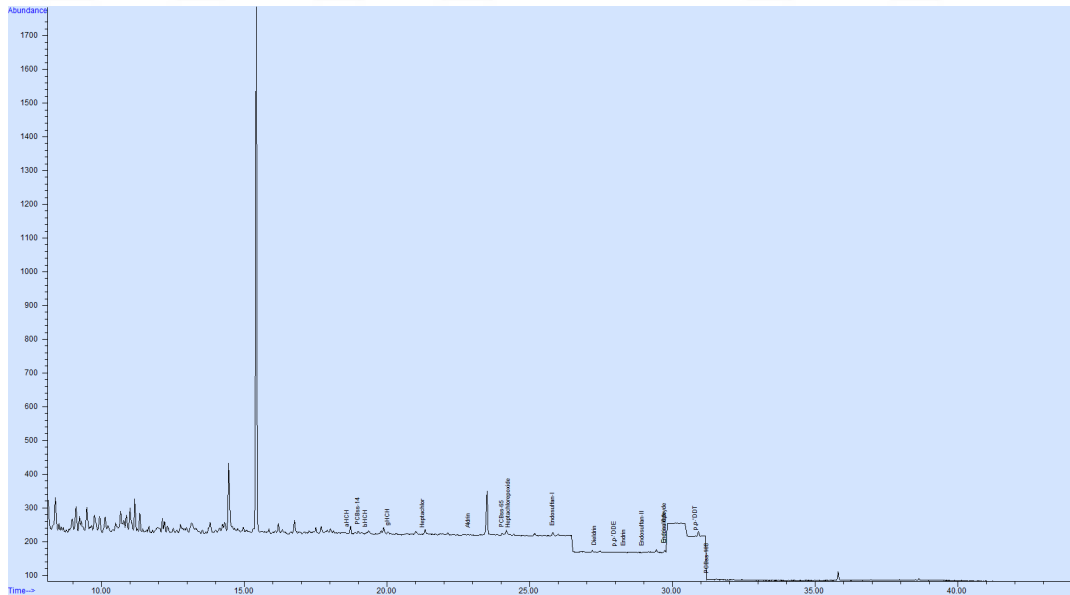
	Kimyasal	Bileşikler	Stok Solüsyon	Ürün Kodu
Kalibrasyon Standartları	PCB	PCB-18, -20, -28, -31, -44, -52, -101, -105, -118, -138, -149, -153, -170, -180, -194	100 µg/mL	Absolute Standard (PCB Congener Mix, 15 components in 1 mL)
	OCP	α-HCH, β-HCH, γ-HCH, Heptachlor, Aldrin, Heptachlorepoxyde, Endosulfan-I, Dieldrin, p,p-'DDE, Edrin, Endosulfan-II, p,p-'DDD, Endrin Aldehyde, Endosulfate, p,p-'DDT, Methoxychlor	2000 µg/mL	Ultra Scientific
	PCB	PCB-14, -65, -168	10 µg/mL	Absolute Standard (PCB Congener Mix, 15 components in 1 mL)
Geri Kazanım Standartları				

Analizler GC-MS sisteminde HP5-MS (30 m, 0.25 mm, 0.25 µm) kolon ile gerçekleştirilmiştir. Cihaz, Kimyasal Etki İyonizasyon (CI) modunda çalıştırılmış ve

taşıyıcı gaz olarak da helyum kullanılmıştır. OCP analizleri için fırın programı 50 °C’de 1 dk bekleme, 25 °C/dk’lık artışla 100 °C’ye çıkıp, beklemeden 5 °C/dk’lık artışla 245 °C’ye çıkıp, beklemeden 30 °C/dk’lık artışla 300 °C’ye çıkıp 2 dk bekleme şeklindedir.



Şekil 2.10. OCP kalibrasyon kromatogramı



Şekil 2.11. OCP numune kromatogramı

Enjeksiyon port sıcaklığı 280 °C’dir. Numuneler splitless modda 2 µL hacminde enjeksiyon sistemi (PAL) ile GC’ye enjekte edilmişlerdir. Kullanılan OCP kalibrasyon standartları Tablo 2.2 verilmiştir.

Tablo 2.2. OCP analizleri için hedef moleküller, geliş süreleri, qualify ve quantify iyonları

OCP	Geliş Süresi (dk)	m/z	Doğrusal Kalibrasyon Aralığı (ng/mL)
α -HCH	18,603	71,73	2-100
β -HCH	19,654	35,71	2-100
γ -HCH	19,969	35, 71, 255	2-100
Heptachlor	21,186	35, 71, 255	2-100
Aldrin	22,85	35, 37	2-100
Heptachlorepoxyde	24,225	35, 37	2-100
Endosulfan-I	25,757	35,37	2-100
Dieldrin	27,142	35, 406, 408	2-100
p,p'-DDE	28,086	35, 37	2-100
Endrin	28,164	35, 37	2-100
Endosulfan-II	28,931	35, 37	2-100
p,p'-DDD	29,364	406, 408	2-100
Endrin Aldehyde	29,647	35, 37	2-100
Endosulfan Sulfate	29,908	35, 294, 380, 267	2-100
p,p'-DDT	30,794	386, 388	2-100
Methoxychlor	31,022	35, 37, 71	2-100

2.8. Veri Kalite Güvencesi

Çalışmada yapılan analizlerin doğruluğunun kontrol edilmesi, örnekleme sırasında veya laboratuvarında kullanılan malzemelerden gelebilecek bir kirliliğin girişim yapıp yapmadığını kontrol etmek için Kalite Güvence/Kalite Kontrol (KG/KK) prosedürü takip edilmiştir. Örnek dışında başka bir malzemedan kirlilik gelmemesi için ekstraksiyon ve analiz işlemleri boyunca cam malzeme ve teflon borular kullanılmıştır. Bütün örnek temizleme işlemlerinde organik malzeme içermeyen laboratuvar deterjanı ve solventler kullanılmıştır. Kolonlarla işlem yapıldıktan sonra

teflon parçalar cam kolondan ayrılmıştır. Kullanılan bütün cam malzemeler önce sıcak saf su ve organik malzeme içermeyen laboratuvar deterjanı ile fırçalanarak yıkanmış ve deiyonize su ile iki defa durulanmıştır. Deiyonize su ile durulanan cam malzemeler ve n-Hegzan ile yeniden yıkanarak sıcaklığı 250 °C'ye getirilip etüvde 6 saat bekletilerek kurutulmuş ve deneylerde kullanılmaya hazır hale getirilmiştir. Kullanılan cam malzemeler hemen yıkanarak örneklerin cam malzeme üzerine adsorplanmasının önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Çalışma boyunca her kolon analiz setinde laboratuvar şahidi kullanılmıştır. Toplam 7 tane şahit toplanmıştır. Arazi şahitlerinde sadece 2 tane PCB tespit edilmiştir. Bunlar; PCB-101 ve PCB-194'tür. Örneklerdeki PCB değerleri ise şahitlerdeki PCB değerlerinden 11 kat (PCB-101) - 39 kat (PCB-194) daha fazla bulunmuştur Ayrıca arazi şahitlerinde 17 OCP standartından 3 tanesine (Endosulfan II, p,p-'DDD ve Methoxychlor) rastlanılmıştır. Örneklerdeki OCP değerleri şahitlerdeki OCP değerlerinden 15 kat (p,p-'DDD) - 41 kat (Methoxychlor) daha fazla bulunmuştur.

Geri kazanım değerleri PCB-14 için %65-98 PCB-65 için %72-109 ve PCB-168 için %89-%124 aralığında hesaplanmıştır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Çalışmaya Katılan Gebelerin Demografik Özellikleri

Çalışmanın amaçlarından biri maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda ölçülen KOK grubu kirleticilerin gebelerin yaşadıkları konum, beslenme alışkanlıkları, sigara içip içmemeleri ile iglilerinin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bu sebeple örnek alınmasına izin verilen gebelere anket soruları sorulmuştur. Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda kirletici ölçülen gebeler 20 ila 42 yaş arasında değişmektedir, ve yaşların medyan değeri 30,5'dur. Çalışmaya katılan gebelerin %35 yaşları 25-29 arasında değişirken, %27'si 30-34 yaş aralığında yine %27'lik kısmı 35 yaş üstüdür. Katılımcılardan genç anne (20-24 yaş arası) olanlar %12 oranındadır. Gebelerin doğum öncesi kiloları için vücut kütle endeksi (BMI) hesaplanmıştır. BMI kişinin kilosunun boyunun karesine bölümü ile hesaplanır. Bu hesaba göre gebelerin %7'si düşük kilolu, %27'si normal kiloda, %29'u fazla kiloludur. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) BMI standartlarına göre gebelerin %28'i obezdir. Araştırmaya katılan gebelerin %31'inin ilk gebeliği, %24'ünün ikinci gebeliği, %14'ünün üçüncü gebeliği be %31'inin dört ve ya daha fazla sayıda gebeliğidir. Sorunlu gebelik geçmişi obstretkik komplikasyonlarla ilişkilendirileceği için ankette ayrıca gebelere daha önce sorunlu gebelik yaşayıp yaşamadıkları ve sorunun ne olduğu sorulmuştur. Gebelerin %38 gibi bir bölümünün daha önce ölü doğum, düşük (abortus), erken doğum, ektopik gebelik gibi sorunlu gebelik geçmişi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin büyük bir kısmı (%67) ev hanımı iken yine büyük bir kısmı (%76) hiç sigara kullanmamıştır. Gebeliği süresince sigara tüketimine devam eden gebelerin oranı %15'dir. Çalışmaya katılan gebelerin beslenme alışkanlıklarına baktığımız zaman hiç süt içmeyen gebe sayısı 27 (%35) iken, haftada bir iki defa ve ya daha az süt tüketen gebe sayısı 25 (%32) her gün süt tüketen gebe sayısı 26 (%33)'dır. Anket verilerinde gebelerin peynir ve yumurta alışkanlıklarının süte göre daha fazla olduğu görülmektedir. Burada sadece 5 (%6) gebe hiç peynir/yumurta tüketmezken gebelerin büyük bir çoğunluğu (57 gebe) her gün yumurta ve süt tüketmektedir. Çalışmanın yapıldığı il Karadeniz ve

Marmara Denizine kıyısında olmasına ve bu sebeple çok fazla balık çeşitliliğine sahip olmasına rağmen gebelerde balık tüketiminin az olduğu görülmektedir. 12 (%17) gebe hiç balık tüketmezken 21 (%27) gebe haftada bir 37(%47) gebe ise nadir balık tüketmektedir. Haftada birden fazla balık tüketen gebelerin sayısı 7 (%9)'dir.

Tablo 3.1. Gebelere ait demografik ve beslenme bilgileri

Kategoriler	n ^a (%)
Yaş	
20-24	9 (%11)
25-29	27 (%35)
30-34	21(%27)
>35	21(%27)
Doğum Öncesi Kilo (BMI) (kg/m²)	
Düşük kilolu (<18,5)	5 (%)7
Normal (18,5≤BMI<25)	28 (%36)
Fazla kilolu (25≤BMI<30)	22 (%29)
Obez (BMI≥30)	21 (%28)
Gebelik Sayısı	
İlk gebelik	24 (%31)
İkinci gebelik	19 (%24)
Üçüncü gebelik	11 (%14)
Dört ve üstü gebelik	24 (%31)
Sorunlu gebelik geçmişi	
Var	30 (%38)
Yok	48 (%62)
Sigara kullanımı	
Hiç içmedi	59 (%76)
Gebelik sebebi ile bıraktı	7 (%9)
İçmeye devam ediyor	12 (%15)
Çalışıyor/Çalışmıyor	
Çalışıyor	11 (%14)
Ev hanımı	67 (%86)
Beslenme Alışkanlığı	
<i>Süt</i>	
Hergün	26 (%33)
Nadir	25 (%32)
Hiç	27 (%35)
Peynir/Yumurta	
Hergün	57 (%73)
Nadir	16 (%21)
Hiç	5 (%6)
Balık Tüketimi	
Hafatada birden fazla	7 (%9)
Haftada bir	21 (%27)
Nadir	37 (%47)
Hiç	13 (%17)

Ankette cevap verilmeyen bilgiler olduğu için rakam her zaman toplam gebe sayısını temsil edememektedir.

Çalışmaya katılan gebelerin doğum ve bebek ile ilgili bilgiler Tablo 3.2’de listelenmiştir. Sezaryen doğumlarının nedenleri arasında; fetal distres (%33,2), mükerrer sezaryen (%18,3), geliş bozuklukları (%16,1), ilerlemeyen doğum (%14,2), makat geliş (%10,3) ve iri bebek (%3,8) geliş olarak sıralanabilir. Bebeklerinin doğum ağırlıklarına bakıldığında 3000-3499 gram ağırlıklı olanların birinci sırada (%25,6), 2500-2999 gram olanlar ikinci sırada (%21,8) ve 2000-2499 gram olanların üçüncü sırada (%20,3) yer almıştır

Tablo 3.2. Doğum ve bebekle ilgili bilgiler

Bilgiler	n (%)
Doğum Şekli	
Müdahaleli Doğum	2 (%3)
Sezeryan	76 (%97)
Bebekğin Cinsiyeti	
Kız	40 (%54)
Erkek	38 (%46)
Bebekğin Doğum ağırlığı	
1000-1499 gr	2 (%2,5)
1500-1999 gr	11 (%14)
2000-2499 gr	16 (%20,5)
2500-2999 gr	17 (%21,8)
3000-3499 gr	20 (%25,6)
3500-3599 gr	9 (%11,5)
>4000 gr	3 (%3,8)
Bebekğin Boyu	
35-39 cm	4 (%5,1)
40-44 cm	12 (%15,4)
45-49 cm	29 (%37,2)
50-54 cm	29 (%37,2)
>55 cm	4 (%5,1)
Bebekğin baş çevresi	
25-29 cm	4 (%5,1)
30-34 cm	38 (%48,7)
35-39 cm	35 (%44,9)
>40 cm	1 (%1,2)

3.2. Örneklerde Kolesterol ve Trigliserid Seviyeleri

Daha önce yapılan çalışmalar, log Kow değeri 4’den büyük olan kimyasalların vücut içinde kompartmanlar arasında geçişi sadece dokuda ya da kanda yağ (kolestrol) miktarından etkilendiğini göstermiştir (Haddad vd., 2000). Numunelerin lipit değerlerine bakıldığı zaman görülmektedir ki trigliserit değerleri 0,01 g/L - 4,19 g/L değerleri arasında değişmekte olup ortalama 0,58 g/L’dir. Diğer yandan kolesterol

değerleri 0,1 g/L - 4,48 g/L arasında değişmekte olup ortalama 0,82 g/L'dir. Kolesterol ve trigliserid üzerinden hesaplanan toplam lipit miktarı ise 63,28 g/L - 626,71 g/L arasında değişmekte olup ortalama 314,15 g/L konsantrasyonundadır.

Hayvanlarda lipit değerleri genetik, beslenme, çevresel faktörler gibi çok geniş çatı altında toplanan faktörlerden etkilenir. Çalışma kapsamında gebeler için doldurulan anket çalışmasında beslenme ve çevresel faktörlere dair bilgiler edinilmektedir. En yüksek trigliserit değerinin bilgileri arasında bir hayvansal gıda olan süt; süt ürünlerinden olan peynir tüketiminin haftada sırasıyla 2 ve 7 defa olduğu görülmektedir. Aynı şekilde kolesterol değerlerinin en yüksekinde de haftada 7 gün süt, 2 gün peynir tüketimi gözlenmektedir. Diğer yüksek değerlerde olan gebeler için de süt ürünü kullanımı gözlenmektedir. Süt ve süt ürünleri hayvansal gıdalar olması dolayısı ile kolesterol ve trigliserid açısından zengin olduğu düşünülmektedir. Bu durumu etkileyen kalıtsal faktörler gibi sebepler de olması nedeniyle bir ilişki gözlenmesi oldukça zordur.

3.3. OCP Seviyeleri

Kantitatif analiz için 17 pestisit belirlenmiş ve analitik olarak yöntem geliştirilmiştir. Ancak hedef olarak belirlenen 17 pestisin toplam 4 OCP kirleticisi numunelerin %20'si ve daha fazlasında gözlemlenebilmiştir. Diğer 13 OCP kirleticileri cihaz tayin sınırının altında kalmıştır. Ölçülen OCP'lerin maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda konsantrasyonları ve birbiri ile ilişkileri aşağıda ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

3.4. Maternal Kan OCP Seviyeleri

Çalışma kapsamında maternal kanda ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri Tablo 3.3'de sunulmuştur. Maternal serumda en yüksek pestisit konsantrasyonu 253 ng/g lipid medyan (en düşük: 18 ng/g lipid, en yüksek: 2158 ng/g lipid) değeri ile p,p'-DDE ölçülmüştür. Ayrıca ölçülen 17 kirletici arasında p,p'-DDE bütün maternal serumlarda tespit edilmiştir. Serumda p,p'-DDT ve ana metaboliti (p,p'-DDE) OCP maruziyetinin değerlendirilmesinde biyomarker olarak kullanılmaktadır (Tseng vd., 2011)

Tablo 3.3. Maternal kanda ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri (ng/g lipid)

Pestisit	Tespit Edilen (%)	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
β -HCH	93	18,15	39,47	26,72	LOD	237
p,p'-DDE	100	253	374	156	18	2158
p,p'-DDD	85	8,50	14,7	9,17	LOD	18,7
p,p'-DDT	90	10,3	15,3	72,4	LOD	194,3

Medyan değeri en yüksek olan ikinci pestisit %93 gebenin kanında tespit edilen β -HCH (medyan değeri: 18.15 ng/g lipid) 'dir. Stockholm sözleşmesinin tavsiyelerine rağmen lindan ilacının üretimi veya depolanmasında atmosfere α -HCH ve β -HCH salınımları devam etmektedir (Ulutaş vd., 2015). Bu sebeple maternal serumda α -HCH ve β -HCH konsantrasyon seviyeleri mevcut maruziyetten kaynaklanabilmektedir. Yasak öncesi HCH'lerin ticari üretimlerinede % 65% α -HCH, %10 β -HCH,% 15% γ -HCH ve %10 diğer izomerler olmasına rağmen çevresel ortamlarda α -HCH'nin kolayca β -HCH'ye dönüşmesi, β -HCH'lerin γ -HCH'lere göre yağ dokuda birikme kabiliyeti 10 -30 kat daha fazla olması ve β -HCH'nin refrakter kimyasal yapısından dolayı biyolojik bozulmaya dayanıklı olmasından dolayı maternal serumda diğer HCH'lere göre yüksek ölçülmüştür(Willet vd., 1998; Fang vd., 2018). β -HCH'ler yavaş metabolizma ve atılım özelliğinden dolayı yağ dokuda birikmeye daha meyillidir ve bu sebeple diğer HCH'lere göre daha toksiktir (Willett vd., 1998). Daha önce yapılan çalışmalarda β -HCH maruziyetinin meme kanserine yakalanma riskini arttırabileceği vurgulanmıştır (Høyer vd., 1998).

Maternal serumda p,p'-DDT medyan değeri 11.3 ng/g lipid değeri ile ölçülen OCP'ler arasında en yüksek ikinci pestisittir. Örneklerin %90'ında DDT tespit edilmiştir. p,p'-DDT kararlı yapısından dolayı doğada uzun süre bozulmadan kalması bu kirleticinin dünyada 70'lerde, ülkemizde ise 1985'de kullanımı yasaklanmasına rağmen hala çevresel matrislerde ve kanda ölçülmesini açıklayabilmektedir. Bunun

yanında p,p'-DDT yasa dışı kullanımının da olabileceğini göstermektedir (Acara, 2004). Ayrıca Yenisoay-Karakaş (2015) tarafından Karadeniz ve Bolu ilinde toprakta 11 OCP ve su örneklerinde 13 OCP ölçülmüştür. Çevresel matrislerde ölçülen pestisitlerin 4,4'-DDT/(4,4'-DDD + 4,4'-DDE) ve 4,4'-DDE/4,4'-DDD oranlarına bakarak yeni kaynaktan mı geldiği yoksa matrisin önceden mi kirlendiği hesaplanmaktadır. Çıkan oranlara göre Bolu'da alınan toprak ve su örneklerinde DDT için olası yeni kaynak ihtimalinden söz edilmiştir. Bu sebeple gebelerin tükettikleri besinlerden ve içtikleri sulardan kaynaklı DDT kirliliğinin olabileceği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda DDT maruziyetinin temel kaynağının besinler hatta özellikle bölgedeki balık tüketiminden kaynaklandığı vurgulanmaktadır (Tsang vd., 2011; Cheung vd., 2007; Kong vd., 2005; Nakata vd., 2005; Chen vd., 2007). Çalışmanın yapıldığı il Karadeniz ve Marmara Denizine kıyısında olmasına ve bu sebeple çok fazla balık çeşitliliğine sahip olmasına rağmen gebelerde balık tüketiminin az olduğu görülmektedir. 12 (%17) gebe hiç balık tüketmezken 21 (%27) gebe haftada bir 37 (%47) gebe ise nadir balık tüketmektedir. Haftada birden fazla balık tüketen gebelerin sayısı 7 (%9)'dir. Balık tüketimi ile DDT konsantrasyonları arasında korelasyona baktığımız zaman zayıf fakat anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r = 0.59$, $p < 0,001$). Gebe sayısının ve balık tüketimi bilgilerinin artması korelasyonu güçlü yapabilecektir. Thang vd., (2011) maternal serumda DDT seviyeleri ile gebe yaşı arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon ($r = -0,44$, $p < 0,05$) bulunmasına rağmen bu çalışmada gebe yaşı ve OCP seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Ölçülen bütün maternal serumlarda p,p'-DDE konsantrasyonu p,p'-DDT konsantrasyonuna göre yüksektir. Düşük seviyeye doğrudan DDT maruziyetini işaret ederken yüksek oran çevresel kararlılığı ve vücutta birikimin olduğunu göstermektedir (Jage and Dharmani, 2003). Bu çalışmada hesaplanan 0.87-21.74 arasındaki değerler DDT'nin vücutta birikmiş olabileceğini işaret etmektedir. Balık tüketimi ile korelasyonun bulunması gebelerin uzun yıllardır balık tüketim alışkanlığının olmasından kaynaklanabilmektedir. Türkiye'de maternal serumda OCP ölçümleri daha önce yapılmadığı için Türkiye'de anne sütünde ve kadın kanı serumunda ölçülen OCP seviyeleri ile karşılaştırma yapılmış ve Tablo 3.4'de kıyaslamalar sunulmuştur. Ulutaş vd. (2015) tarafından İstanbul'da 57 kadın serumu ile yapılan OCP ölçümlerinde bu çalışmada yapılabenzer şekilde en yüksek p,p'-DDE (ortalama konsantrasyon: 24.87 ng/g lipid) pestisit ölçülmüştür. Ancak bu

çalışmada ölçülen p,p'-DDE değerleri ile kıyaslandığında ölçülen konsantrasyonlar arasında 10 ila 18 kat fark olduğu görülmektedir. Bu çalışmada gebe kanı, Ulutaş vd. tarafından yapılan çalışmada 58 sağlıklı kadından alınan serum ölçümü yapılmıştır. Bu sebeple menstrasyonun gebelik süresince durmasından dolayı gebe kanında pestisit birikmesi daha fazla olabilir. Ayrıca sonuçlar toplam lipid ile düzeltme yapıldığından gebelik süresince toplam kolesterol gebelik dışındaki zamanlara göre farklı seviyede olabilir. Yazar düşük p,p'-DDE ölçümünü İstanbul'un metropol olması ve tarım arazisi olmaması ile açıklamıştır. Kocaeli ilinde toplam 342.001 Ha alan içerisinde tarım alanı 92.038 Ha olup, il yüzölçümünün %26,9'unu kapsamaktadır (Kocaeli, 2018). Özellikle Kandıra ilçesinde genel geçim kaynağı tarım ve hayvancılık olup, nüfusun %70'ı geçimini bu faaliyetlerden sağlamaktadır (Kandıra, 2018). Bu çalışmada ölçülen yüksek p,p'-DDE konsantrasyonunun sebebi doğrudan tarımsal faaliyetlere yakın olmaktan dolayı artan çevresel konsantrasyonlar da olabilir. Bu sebeple gebe kanı OCP seviyelerini belirlerken tüketilen ürünlerin de ölçümlerinin yapılması durumu daha net sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilirdi.

Tablo 3.4. Türkiye’de anne sütü ve kadın serumda ölçülen OCP seviyeleri (ortalama ng/g lipid)

Bölge/Numune	α -HCH	β -HCH	γ -HCH	HCB	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	Referans
Kocaeli/ Maternal serum	<LOD	16.3	<LOD	<LOD	374	14.7	39.47	Bu çalışma
İstanbul/ Kadın serum	0.028	2.76	0.039	-	24.87	0.037	0.813	Ulutaş vd., 2015
Antalya/ Anne sütü	0.001	0.15	0.008	0.04	1.06	-	0.26	Çok vd., 2011
Mersin/ Anne sütü	0.0002	0.36	0.0003	0.005	0.33		0.01	Çok vd., 2012

Anne sütünde yapılan çalışma matris farklılığından dolayı bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak anne sütünde Antalya’da yapılan OCP ölçümlerinde en yüksek pestisit benzer şekilde p,p'-DDE ölçmüşken Mersin’de yapılan çalışmada β -HCH ölçülmüştür (Çok vd., 2011; 2012).

Farklı ülkelerde maternal serumda ölçülen OCP konsantrasyonları bu çalışmada ölçülenler ile karşılaştırılmış ve değerler Tablo 3.3’de sunulmuştur. Tabloda Polonya, Portekiz, Hong Kong ve Çin için değerler ng/g lipid birimi ile verilmişken Belçika, Yunanistan ve ABD için ng/mL olarak sunulmuştur. Maternal serumda OCP çalışmaları sınırlı sayıda olduğundan mümkün olan daha kapsamlı kıyaslama yapabilmek için her iki birimde sunulan çalışma verileri tabloda listelenmiştir.

Tablo 3.5’de listelenen çalışmaların hepsinde bu çalışmada olduğu gibi en yüksek OCP kirleticisi p,p'-DDE ölçülmüştür. ng/g lipid birimi olan değerlerin kıyaslamasını yaptığımızda en yüksek p,p'-DDE 1801 ng/g lipid medyan değeri ile Hong Kong’da daha sonra 343 ng/g lipid ölçüm sonucu ile Polonya’da, 294 ng/g lipid seviyesi ile İspanya’da, 231 ng/g lipid değeri ile Çin’de, 253 ng/g lipid sonucu ile bu çalışmada ve 190 ng/g lipid konsantrasyonu ile ABD’de yapılan çalışmada ölçülmüştür (Jaraczewska vd., 2006; Tsang vd., 2011; Vizcaino vd., 2014; Whitehead vd., 2015).

Hong Kong’da yapılan ölçümler hariç diğer ülkelerde yapılan ölçüm sonuçlarının DDE medyan değerleri birbirine benzerlik göstermektedir. Ölçülen OCP’lerin kandaki lipid seviyesi ile düzeltme yapılmadan verilen değerler kıyaslandığı zaman 3,076 ng/mL medyan değeri ile Yunanistan en yüksek seviyede daha sonra 1,56 ng/mL konsantrasyonu ile Belçika ve 0,93 ng/mL ölçüm sonucu ile Portekiz gelmektedir. Ölçüm sonuçları kandaki toplam yağ değerine bölünmediği için sonuçlar arasında farklılık oluşmaktadır (Vafeiadi vd., 2014; Covaci vd., 2002; Lopes vd., 2014).

Bu çalışmada maternal serum medyan değeri 1,78 ng/mL ölçülmüştür. Tablodan da anlaşılacağı gibi Kocaeli’de yaşayan gebelerin p,p'-DDE maruziyeti uzak doğuda yaşayanlardan düşük seviyede, daha çok Avrupa ülkelerinde yaşayan gebelerin kanında bulunan değerlere yakın seviyededir.

Tabloda listelenen toplam 9 çalışmadan 6 tanesinde p,p'-DDT ölçüm sonuçları varken, ya ölçülmediği ya da metot tayin sınırı altında kaldığı için 5 tane β -HCH sonucu ve 2 tane p,p'-DDD ölçüm sonucu paylaşılmıştır. Çin, A.B.D. İspanya ve bu çalışmada β -HCH konsantrasyonunu ikinci en yüksek pestisit olarak ölçülmüşken, Polonya p,p'-DDT ölçülen OCP’ler içinde en yüksek ikinci pestisit olarak beyan etmiştir.

Tablo 3.5. Dünyanın farklı ülkelerinde maternal kanda ölçülen OCP konsantrasyonları ortanca değerleri, ng/mL serum (aralık) [ng/g lipid (aralık)]

Ülke	β -HCH	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	Kaynak
Türkiye	0,14 (LOD-1,32) [18,15 (LOD-237)	1,79 (0,12-20,14) [253 (18-2158)	0,06 (LOD-0,12) [8,5 (LOD-18,7)]	0,08(LOD-0,12) [10,3 (LOD-194,3)	Bu çalışma
Polonya	[<0,5 (<0,5-11,1)]	[343 (29,4-984)]		[20,2 (2,6-112)]	Jaraczewska vd., 2006
Çin	[73,96 (<LOD-348,03)]	[231,05 (<LOD-3196,54)]	[1,42 (<LOD-24,66)]	[17,01 (<LOD-361,52)]	Guo vd., 2014
Hong Kong*		[1801 (1534-2780)]		[133 (ND-183)]	Tsang vd., 2011
Portekiz		0,93 (0,32-2,68)			Lopes vd., 2014
Belçika		1,56 (0,565-20,74)			Covaci vd., 2002
Yunanistan*		3,076 (0,1167-44,4511)			Vafeiadi vd., 2014
A.B.D.	[5,7]	[190]		[4,3]	Whitehead vd., 2015
İspanya	0,13 (ND-1,8) [25,4 (ND-326)]	1,34 (0,23-20,6) [294 (35-3945)]		0,09(LOD-1,28) [17,8 (LOD-219)]	Vizcaino vd., 2014

*Ortalama değer alınmıştır. ND: Not detected.

3.5. Kordon Kanı OCP Seviyeleri

Çalışma kapsamında toplanan kordon kanı numunelerinde ölçülen OPC sonuçları Tablo 3.6'da sunulmuştur. Tabloda örneklerin %20'ye daha fazlasında tespit edilen

OCP'ler listelenmiştir. Örneklerin %20'sinin altında ölçülenler tabloya dahil edilmemiştir. Bu dört pestisit'in toplam konsantrasyonu 10,43 - 1772 ng/g lipid gibi büyük bir aralıkta değişmektedir. Kirletici konsantrasyonlarının bu geniş aralığa sahip olması annelerde maruziyetin farklı düzeylerde olduğunu göstermektedir. Kordon kanında maternal kana benzer şekilde OCP'ler arasında en yüksek konsantrasyona sahip kirletici 161 ng/g lipid medyan değeri ile p,p'-DDE'dir.

Örneklerde p,p'-DDE seviyesi ölçülen toplam pestisitlerin %82,8 - %97,2 aralığında kısmını oluşturmaktadır. Bu pestisiti 12,49 ng/g lipid medyan değeri ile β -HCH ve 12,20 ng/g lipid medyan değeri ile p,p'-DDT takip etmektedir. Maternal serumdan farklı olarak bu β -HCH ve p,p'-DDT kordon kanında hemen hemen aynı seviyede ölçülmüştür. Bunun başlıca sebebi kordon kanında kirleticilerin maternal kandan geçişinin olmasıdır. Kirleticilerin farklı fiziksel/kimsiyal özellikleri olduğundan geçişleri de farklı oranlardadır. Diğer metabolit p,p'-DDD ise örneklerin %85'inde tespit edilmiş ve ölçülen konsantrasyonların medyan değeri 6,89 ng/g lipid'dir.

Tablo 3.6. Kordon kanında ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri

Pestisit	Tespit Edilen (%)	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
β -HCH	87	12,49	21,72	42,21	LOD	195,83
p,p'-DDE	100	160,61	254,32	200,41	10,22	1233,7
p,p'-DDD	85	6,89	8,68	7,65	LOD	16,14
p,p'-DDT	83	12,20	21,34	68,74	LOD	328,67

Kordon kanı OCP seviyeleri literatürle yine konsantrasyon değeri olarak (ng/mL) ve lipid düzeltmesi yapılmış hali ile (ng/g lipid) karşılaştırılmıştır. Böylece literatürde kordon kanı OCP ölçümleri ile yapılmış bütün çalışmalar tabloya dahil edilebilmiştir. Literatürde bu konuda 12 çalışmaya ulaşılmış ve Tablo 3.7'de sunulmuştur.

Bu çalışmaların hepsinde konsantrasyon seviyeleri farklı olsa da p,p'-DDE izomeri diğer OCP'lere göre yüksek bulunmuştur.

Tablo 3.7. Dünyanın farklı ülkelerinde kordon kanında ölçülen OCP konsantrasyonları ortanca değerleri, ng/mL serum (aralık) [ng/g lipid]

Konum	β -HCH	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	Kaynak
Türkiye	0,052 (LOD-0,39) [12,49 (LOD-195,83]	1,06 (0,11-15,06) [160,61(10,22-1233,7)]	0,039 (LOD-0,09) [6,89 (LOD-16,14)	0,05 (LOD-0,102) [12,55 (LOD-328,67)]	Bu çalışma
İspanya	0,05 (0,01-0,68) [16,9 (ND-236)]				Vizcaino vd., 2014
Polonya	[<0,5 (<0,5-7,4)]	[329 (43,9-922)]		[12,0 (1,6-69,3)]	Jaraczewska vd., 2006
Portekiz		0,71 (0,22-2,05)			Lopes vd., 2014
Belçika		0,49 (0,12-2,915)			Covaci vd., 2002
Hong Kong*		[1473 (625-1946)]		[82 (ND-162)]	Tsang vd., 2014
Fransa		0,190 (0,02-12) [46 (2-1042)]			Debost-Legrand vd., 2016
Çin	[8,43 (<0,0003-1900)]	[31,9 (<0,0003-11000)]	[0,2 (<0,0003-4400)]	[0,1 (<0,0003-2100)]	Fang vd., 2018
Çin	<0,08 (ND-8,95)	1,5 (ND-29,78)	<0,08 (ND-6,76)	2,5 (ND-60,81)	Luo vd., 2016
Çin	0,17 (<0,08-6,17)	1,38 (0,65-8,81)	<0,08 (<0,08-0,57)	2,28 (<0,08-38,3)	Luo vd., 2017
İspanya		2,64 (0,10-27,36)		2,56 (0,50-35,19)	Monteagudo vd., 2016
İspanya*	0,12 (ND-1,4) [47 (ND-610)]				Vizcaino vd., 2010

*Ortalama değer alınmıştır. ND: Not detected.

Yapılan çalışmalar, kordon kanında en yüksek p,p'-DDE seviyesinin Hong Kong'da (medyan değeri: 1473 ng/g lipid) ölçülmüşken en düşük seviyenin Çin'de ölçüldüğünü göstermektedir (medyan değeri:31,9 ng/g lipid) (Tsang vd., 2014; Fang vd., 2018). Türkiye'de yapılan çalışmada bulunan p,p'-DDE değeri (medyan değeri:161 ng/g lipid) Polonya'da ölçülen değerlerden oldukça düşük (medyan: 329

ng/g lipid) ancak Fransa (medyan: 46 ng/g lipid) ve Çin’de (medyan: 31,9 ng/g lipid) ölçülen değerlerden yüksektir (Debost-Legrand vd., 2016; Fang vd., 2018). Konsantrasyon ölçümleri ile kıyasladığımız zaman en yüksek kordon kanı p,p'-DDE konsantrasyonu 2,64 ng/L değeri ile İspanya’da ölçülmüş en düşük ise 0,42 ng/L ile Belçika’da tespit edilmiştir (Monteagudo vd., 2016; Covaci vd., 2002). İki farklı Avrupa ülkesinde bu kadar farklı sonuçların görülmesi örneklerin kirletici seviyelerinin coğrafi koşullardan çok tüketilen ve maruz kalınan kirleticilerden etkilenebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada ölçülen p,p'-DDE konsantrasyonu Çin (medyan değeri: 2.64 ng/g lipid) ve İspanya’da (medyan değeri: 2.64 ng/g lipid) ölçülen değerlerden küçük Portekiz (medyan değeri: 2.64 ng/g lipid) ve Polonya’da ölçülen değerlerden (medyan değeri: 2.64 ng/g lipid) yüksektir (Covaci vd., 2002; Lopes vd., 2014; Luo vd., 2016; Monteagudo vd., 2016).

3.6. Plesenta OCP Seviyeleri

Çalışma kapsamında alınan plesenta örneklerinde ölçülen OCP konsantrasyonları Tablo 3.8’de verilmiştir. p,p'-DDE kirleticisi 2,37 - 241,3 ng/g lipid aralığında ve 37,95 ng/g lipid medyan değeri ile en yüksek OCP kirleticisidir. Bütün örneklerde ölçülen toplam OCP’nin %76 - %98.2 ‘lik bölümünü bu kirletici oluşturmaktadır. Maternal OCP değerlendirilmelerinde tartışıldığı gibi DDT pestisitleri için bütün kompartmanlar için en yüksek değere sahip pestisit p,p'-DDE’dir. Bunu 10,71 ng/g lipid medyan değeri ile β -HCH, daha sonra 3,81 ng/g lipid değeri ile p,p'-DDT takip etmektedir. Ölçülen pestisitlerin birbiri ile oranına baktığımızda p,p'-DDE: β -HCH: p,p'-DDT; p,p'-DDD oranları 22,9:6,7:2,5:1 şeklinde sıralanmaktadır. Bu oran maternal kanda 30.2:241:1.51:1 olarak oranlanırken kordon kanında 23,3:1,92:1,79:1 hesaplanmıştır. Her üç kompartmanda da ölçülen OCP’lerin konsantrasyonları farklı oranda. Eğer kirleticiler aynı özelliklere sahip olsalardı bu oranlar üç kompartmanda da aynı olurdu. Her kirleticinin fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olduğundan kordon kanına ve plesentaya geçiş oranları farklı hesaplanmıştır. Bu oranların farklılığının ikinci sebebi olarak farklı bir kaynak maruziyeti de düşünülebilir. Kordon kanı ve plesenta sadece maternal kandan gelen OCP’lerden kirlenmiyor olabilir. Plesenta ve kordon kanı maternal kan dışında başka bir kaynağa maruz kalmış olabilir.

Tablo 3.8. Plasental dokuda ölçülen OCP konsantrasyonları ve istatistiksel değerleri (ng/g lipid).

Pestisit	Tespit Edilen (%)	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
β -HCH	72	10,71	18,65	34,87	LOD	132,09
p,p'-DDE	100	37,95	42,74	94,31	2,37	241,3
p,p'-DDD	61	1,71	3,41	9,64	LOD	23,78
p,p'-DDT	65	3,81	5,97	17,94	LOD	75,56

Bu çalışmada ölçülen kirleticiler ile literatürde yapılan çalışmaların derlemesi Tablo 3.9'de verilmiştir. Placentada OCP ölçümü maternal ve kordon kanında yapılan ölçümler kadar çok değildir. Bu sebeple iki çalışma sonucu ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmada ölçülen 4 kirletici içinde Kore'de Jeong vd.(2018) tarafından yapılan çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur. Ölçülen β -HCH değeri ise İspanya'da ölçülen 18,29 ng/g lipid değerinden düşüktür (Vizcaino vd., 2014).

Tablo 3.9. Dünyanın farklı ülkelerinde plasental dokuda ölçülen OCP konsantrasyonları medyan değerleri, ng/g plasenta (aralık) [ng/g lipid (aralık)].

Konum	β -HCH	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	Kaynak
Türkiye	0,08 (LOD-0,69) [10,71 (LOD-132,09)]	0,39 (0,02-4,83) [37,95(2,37-241,3)]	0,01 (LOD-0,04) [1,71 (LOD-23,78)]	0,03 (LOD-0,06) [3,81 (LOD-75,56)]	Bu Çalışma
Kore	[12,1 (0,37-56,9)]	[33,1 (0,58-131)]	[0,93 (<0,04-9,37)]	[3,1 (<0,04-21,3)]	Jeong vd., 2018
İspanya	0,18 (ND-1,32) [18,9 (ND-136,9)]				Vizcaino vd., 2014

3.7. OCP'lerin Maternal Kan, Kordon Kanı ve Plasental Doku Korelasyonu

Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda OCP oran aralıkları Tablo 3.10'da verilmiştir. OCP'ler için en yüksek konsantrasyon maternal kanda ölçülmüştür. Maternal kan ile kordon kanı arasındaki oran β -HCH için 0,42 - 0,76; p,p'-DDE için 0,49 - 0,87; p,p'-DDD için 0,51 - 1,03; p,p'-DDT için 0,82 - 1,54 aralığında

değişmiştir. Molekül ağırlığı en yüksek olan p,p'-DDT konsantrasyonu kordon kanında maternal kana göre daha yüksek oranda ölçülmüştür. Maternal'dan fetusa geçiş göstergesi olan kordon kanı kirletici seviyeleri p,p'-DDT hariç diğer üç kirletici için oran birin altındadır. Kirleticilerin molekül ağırlığı, yağda çözünme oranı, protein bağı gibi kimyasal özellikleri anneden fetusa geçişi büyük oranda etkileyebilmektedir (Needham vd., 2011). Bu bu dört OCP'nin oktanal su geçiş katsayısı ($\log K_{ow}$) değerini kıyasladığımızda $6,1 (p,p'-DDT) > 6 (p,p'-DDD) > 5,9 (p,p'-DDE) > 3,7 (\beta\text{-HCH})$ olarak sıralanmaktadır (Carrizo vd., 2006). Bu da OCP'ler için anneden fetusa geçişte $\log K_{ow}$ parametresinin etkili olduğunu gösterebilmektedir.

Tablo 3.10. Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokud OCP oranları

	Maternal kan /Kordon kanı	Maternal kan /Plasenta	Kordon kanı/ Plasenta
$\beta\text{-HCH}$	0,69	0,59	1,22
p,p'-DDE	0,72	0,15	4,8
p,p'-DDD	0,81	0,19	4,31
p,p'-DDT	1,21	0,37	3,17

Kirleticilerin molekül ağırlığı, mol hacmi, oluşturduğu halojen bağ sayısı gibi fiziko kimyasal özellikleri ile maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda oranları arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilememiştir. Bu durum kirleticinin maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda geçişleri sırasında oluşan fiziksel-kimyasal dengenin bu özellikler dışında farklı proseslerinde etkisinde kalabildiğini göstermektedir. Vizcanio vd (2014) 'de 494 gebede yaptıkları ölçümle benzer sonuca ulaşmıştır. . Ayrıca fazla numune sayısı olduğunda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar çıkabilecektir.

$\beta\text{-HCH}$, DDT izomeri ve DDT'nin metabolitleri arasında lineer regresyon uygulanmıştır. Veri seti normal dağılım göstermediği için Pearson korelasyon yerine Spearman korelasyonu ile analiz yapılmıştır (Fang vd.2018). Ölçülen 4 pestisit için Spearman korelasyon değerleri Tablo 3.11'de verilmiştir. 4 pestisitinin birbirleri ile korelasyonlarına bakıldığında hepsinin maternal ve kordon kanı arasında anlamlı

korelasyon olduğu görülmektedir. Pozitif korelasyon bu kirleticiler için ortak kaynak olduğunu göstermektedir (Fang vd., 2018). OCP'ler arasında korelasyon en zayıf p,p'-DDT pestisiti için maternal serum ile plesenta arasında iken (0.11), en güçlü korelasyon p,p'-DDE için maternal kan ve kordon kanı arasında hesaplanmıştır ($p<0,001$). 4 pestisit için maternal kan ve kordon kanı arasında daha güçlü bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r=0.48-0.90$). Bu durum annenin maruziyetinden, öncelikli olarak kordon kanının etkilendiğini göstermektedir. Plesenta annenin maruziyetinden daha az etkilenmektedir, fetus için bariyer oluşturmaktadır.

Tablo 3.11. Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda OCP kirleticilerinin Spearman korelasyonu

	Maternal kan/ Plesenta	Maternal kan/ Kordon kanı
β -HCH	0.74**	0.67**
p,p'-DDE	0.81**	0.90** ($p<0,001$)
p,p'-DDD	0.32	0.48*
p,p'-DDT	0.11	0.79**

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında yetmiş sekiz adet gebeden maternal kan, kordon kanı ve plesenta örneği alınmış ve OCP'ler için analizi yapılmıştır. Maternal kan, kordon kanı ve plasental dokuda en yüksek pestisit konsantrasyonu 253 ng/g lipid değeri ile p,p'-DDE ölçülmüştür. Maternal kan ile kordon kanı arasındaki oran β -HCH için 0,42 - 0,76; p,p'-DDE için 0,49 - 0,87; p,p'-DDD için 0,51 - 1,03; p,p'-DDT için 0,82 - 1,54 aralığında değişmiştir. Gebelerin balık tüketimi ile DDT konsantrasyonları arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir. OCP'ler için en yüksek konsantrasyon maternal kanda ölçülmüştür. Maternal kan ile kordon kanı arasındaki oran β -HCH için 0,42 - 0,76, p,p'-DDE için 0,49 - 0,87; p,p'-DDD için 0,51 - 1,03; p,p'-DDT için 0,82 - 1,54 aralığında değişmiştir. Molekül ağırlığı en yüksek olan p,p'-DDT konsantrasyonu kordon kanında maternal kana göre daha yüksek oranda ölçülmüştür. Kirleticilerin kompartmanlar arasındaki oranları, geçişler sırasında oluşan farklı fiziksel-kimyasal proseslerin dağılımında önemli olabileceğini göstermektedir. Ölçülen pestisitlerin birbiri ile oranına baktığımızda p,p'-DDE: β -HCH: p,p'-DDT; p,p'-DDD oranları 22,9:6,7:2,5:1 şeklinde sıralanmaktadır. Bu oran maternal kanda 30,2:241:1,51:1 olarak oranlanırken kordon kanında 23,3:1,92:1,79:1 hesaplanmıştır. Her üç kompartmanda da ölçülen OCP'lerin konsantrasyonları farklı orandadır. Eğer kirleticiler aynı özelliklere sahip olsalardı bu oranlar üç kompartmanda da aynı olurdu. Her kirleticinin fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olduğundan kordon kanına ve plesentaya geçiş oranları farklı hesaplanmıştır. Bu oranların farklılığının birinci sebebi olarak farklı bir kaynak maruziyeti de düşünülebilir. Kordon kanı ve plesenta sadece maternal kandan gelen OCP'lerden kirlenmiyor olabilir. Plesenta ve kordon kanı maternal kan dışında başka bir kaynağa maruz kalmış olabilir.

Bu çalışma ile Türkiye'de ilk defa maternal serum, kordon kanı ve plesenta dokuda OCP'ler ölçülmüştür. Az sayıda numune ile çalışılmasına rağmen kirleticilerin maternal kandan plesentaya geçişleri yorumlanabilmektedir. Bu çalışmanın temel

oluşturduğu daha kapsamlı ve fazla örnek ile ileride yapılacak çalışmalarda daha anlamlı istatistiksel kıyaslamalar yapabilecektir.



KAYNAKLAR

Al-Saleh I., Al-Doush I., Alsabbaheen A., Mohamed Gel D., Rabbah A., Levels of DDT and its Metabolites in Placenta, Maternal and Cord Blood and Their Potential Influence on Neonatal Anthropometric Measures, *Sci Total Environ*, 2012, **416**, 62-74.

Ashdown-Lambert J.R., A Review of Low Birth Weight: Predictors, Precursors and Morbidity Outcomes, *J R Soc Health*, 2005, **125**, 76-83.

Bercovici M., Wassermann B., Cucos D., Pines S.A., Premature Delivery and Organochlorine Compounds: Polychlorinated Biphenyls and Some Organochlorine Insecticides, *Environ Res*, 1982; **28**, 106-12.

Berkowitz G.S., Lapinski R.H., Wolff M.S., The Role of DDE and Polychlorinated Biphenyl Levels in Preterm Birth, *Arch Environ Contam Toxicol*, 1996, **30**, 139-41.

Bi X., Qu W., Sheng G., Zhang W., Mai B., Chen D., Yu L., Fu J., .Polybrominated Diphenyl Ethers in South China Maternal and Fetal Blood and Breast Milk, *Environmental Pollution*, 2006, **144**, 1024-1030.

Bjerregaard P., Hansen J.C., Organochlorines and Heavy metals in Pregnant women from the Disko Bay Area in Greenland, *Sci Total Environ*, 2000, **245**, 195-202.

Boekelheide K., Blumberg B., Chapin R.E., Cote I., Graziano J.H., Janesick A., vd., Predicting Later-Life Outcomes of Early-Life Exposures, *Environ Health Perspect*, 2012, **120**(10), 1353-61.

Brucker-Davis F., Wagner-Mahler K., Bornebusch L., Delattre I., Ferrari P., Gal J., vd., Exposure to Selected Endocrine Disruptors and Neonatal Outcome of 86 Healthy Boys from Nice Area (France), *Chemosphere*, 2010, **81**, 169-76.

Cabrera-Rodriguez R., Luzardo O.P., Almeida-Gonzalez M., Boada L.D., Zumbado M., Acosta-Dacal A., Rial-Berriel C., Henriquez-Hernandez L.A., Association Between Prenatal Exposure to Multiple Persistent Organochlorine Pollutants (POPs) and Growth Indicators in Newborns, *Environmental Research*, 2019, **171**, 285-292.

Cetin B., Odabasi M., Bayram A., Wet Deposition of Persistent Organic Pollutants (POPs) in Izmir, Turkey, *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, **23**(9), 9227-9236.

Chen S., Shi L., Shan Z., Hu Q., Determination of Organochlorine Pesticide Residues in Rice and Human and Fish Fat by Simplified Two-Dimensional gas Chromatography, *Food Chem*, 2007, **104**, 1315-1319.

Cheung K.C., Leung H.M., Kong K.Y., Wong M.H., Residual Levels of DDTs and PAHs in Freshwater and Marine Fish from Hong Kong Markets and Their Health Risk Assessment, *Chemosphere*, 2007, **66**, 460-468.

Cholesterol Kit Prospektüsü Manufactured by: Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821, USA.

Çok I., Mazmanci B., Mazmanci M. A., Turgut C., Henkelmann B., Schramm K. W., Analysis of Human Milk to Assess Exposure to PAHs, PCBs and Organochlorine Pesticides in the vicinityMediterranean City Mersin, Turkey, *Environment International*, 2012, **40**, 63-69.

Çok I., Yelken C., Durmaz E., Uner M., Sever B., Satır F., Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Levels in Human Breast Milk from the Mediterranean city Antalya, Turkey, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2011, **86**, 423-427.

Covaci A., Jorens P., Jacquemyn Y., Schepens P., Distribution of PCBs and Organochlorine Pesticides in Umbilical Cord and Maternal Serum, *The Science of the Total Environment*, 2002, **298**, 45-53.

Cowell W.J., Lederman S.A., Sjödin A., Jones R., Wang S., Perera F.P., Wang R., Rauh V.A., Herbstman J.B., Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Child Attention Problems at 3-7 Years, *Neurotoxicology and Teratology*, 2015, **52**, 143-150.

Darnerud P. O., Lignell S., Aune M., Isaksson M., Cantillana T., Redebj J., Gylmn A., Time Trends of Poly Brominated Diphenyl Ether (PBDE) Congeners in Serum of Swedish Mothers and Comparisons to Breast Milk Data, *Environmental Research*, 2015, **138**, 352-360.

Debost-Legrand A., Warembourg C., Massart C., Chevrier C., Bonvallot N., Monfort C., Rouget F., Bonnet F., Cordier S., Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Organophosphate Pesticides, and Markers of Glucose Metabolism at Birth, *Environmental Research*, 2016, **146**, 207-217.

Ding G., Yu J., Chen L., Wang C., Zhou Y., Hu Y., Shi R., Zhang Y., Cui G., Gao Y., Tian Y., Liu F., Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Thyroid Hormones in Cord Blood, *Environmental Pollution*, 2017, **229**, 489-495.

Ding G., Yu J., Cui C., Chen L., Gao Y., Wang C., Zhou Y., Tian Y., Association Between Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Young Children's Neurodevelopment in China, *Environmental Research*, 2015, **142**, 104-111.

Dufour P., Pirard C., Seghaye M.C., Charlier C., Association Between Organohalogenated Pollutants in Cord Blood and Thyroid Function in Newborns and Mothers from Belgian Population, *Environmental Pollution*, 2018, **238**, 389-396.

Editorial Letter, The Lancet, Vol 381 March 16, 2013.

Eggesbo M., Stigum H., Longnecker M.P., Polder A., Aldrin M., Basso O., vd., Levels of Hexachlorobenzene (HCB) in Breast Milk in Relation to Birthweight in a Norwegian cohort, *Environ Res*, 2009, **109**, 559-66.

Eskenazi B., Bradman A., Castorina R., Exposures of Children to Organophosphate Pesticides and Their Potential Adverse Health Effects, *Environ Health Perspect*, 1999, **107** (3), 409-419.

Fang J., Liu H., Zhao H., Wong M., Xu S., Cai Z., Association of Prenatal Exposure to Organochlorine Pesticides and Birth Size, *Science of the Total Environment*, 2019, **654**, 678-683.

Fang J., Liu H., Zhao H., Xu S., Cai Z., Concentrations of Organochlorine Pesticides in Cord Serum of Newborns in Wuhan, China, *Science of the Total Environment*, 2018, **636**, 761-766.

Farhang L., Weintraub J.M., Petreas M., Eskenazi B., Bhatia R., Association of DDT and DDE with Birth Weight and Length of Gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967, *Am J Epidemiol*, 2005, **162**, 717-725.

Fein G.G., Jacobson J.L., Jacobson S.W., Schwartz P.M., Dowler J.K., Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: Effects on Birth Size and Gestational Age, *J Pediatr*, 1984, **105**, 315-320.

Fenster L., Eskenazi B., Anderson M., Bradman A., Harley K., Hernandez H., vd., Association of in Utero Organochlorine Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population, *Environ Health Perspect*, 2006, **114**, 597-602.

Foster W. G., Gregorovich S., Morrison K. M., Atkinson S. A., Kubwabo C., Stewart B., Teo K., Human Maternal and Umbilical Cord Blood Concentrations of Polybrominated Diphenyl Ethers, *Chemosphere*, 2011, **84**, 1301-1309.

Garced S., Torres-Sanchez L., Cebrian M.E., Claudio L., Lopez-Carrillo L., Prenatal Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) Exposure and Child Growth During the First Year of Life, *Environ Res*, 2012, **113**, 58-62.

Gascon M., Vrijheid M., Martínez D., Ballester F., Basterrechea M., Blarduni E., vd., Prenatal Exposure to Dichlorodiphenyl Dichloroethylene and Infant Lower Respiratory Tract Infections and Wheeze, *Eur Respir J May*, 2012, **39**(5), 1188-1196.

Givens M.L., Small C.M., Terrell M.L., Cameron L.L., Michels Blanck H., Tolbert P.E., vd., Maternal Exposure to Polybrominated and Polychlorinated Biphenyls: Infant Birth Weight and Gestational Age, *Chemosphere*, 2007, **69**, 1295-1304.

Gladen B.C., Shkiryak-Nyzhnyk Z.A., Chyslovska N., Zadorozhnaja T.D., Little R.E., Persistent Organochlorine Compounds and Birth Weight, *Ann Epidemiol*, 2003, **13**, 151-157.

Govarts E., Iszatt N., Trnovec T., de Cock M., Eggesbo M., Murinova L.P., van de Bor M., Guxens M., Chevrier C., Koppen G., Lamoree M., Hertz-Picciotto I., Lopez-Espinosa M.J., Lertxundi A., Grimalt J.O., Torrent M., Goni-Irigoyen F., Vermeluen R., Legler J., Schoeters G., Prenatal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Being Born Small for Gestational Age: Pooled Analysis of Seven European Birth Cohorts, *Environment International*, 2018, **115**, 267-278.

Govarts E., Nieuwenhuijsen M., Schoeters G., Ballester F., Bloemen K., de Boer M., vd., Birth Weight and Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a Meta-Analysis Within 12 European Birth Cohorts, *Environ Health Perspect*, 2012, **120**, 162-70.

Grandjean P., Bellinger D., Bergman A., Cordier S., Davey-Smith G., Eskenazi B., vd., The Faroes Statement: Human Health Effects of Developmental Exposure to Chemicals in Our Environment, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, **102**, 73-75.

Guo H., Jin Y., Cheng Y., Leaderer B., Lin S., Holford T.R., Qiu J., Zhang Y., Shi K., Zhu Y., Niu J., Bassig B.A., Xu S., Zhang B., Li Y., Hu X., Chen Q., Zheng T., Prenatal Exposure to Organochlorine Pesticides and Infant Birth Weight in China, *Chemosphere*, 2014, **110**, 1-7.

Haddad S., Poulin P., Krishnan K., Relative Lipid Content as the Sole mechanistic Determinant of the Adipose Tissue: Blood Partition Coefficients of Highly Lipophilic Organic Chemicals, *Chemosphere*, 2000, **40**, 839-843.

Harley K.G., Rauch S.A., Chevrier J., Kogut K., Parra K.L., Trujillo C., Lustig R.H., Greepspan L.C., Sjödin A., Bradman A., Eskenazi B., Association of Prenatal and Childhood PBDE Exposure with Timing of Puberty in Boys and Girls, *Environment International*, 2017, **100**, 132-138.

Herbstman J.B., Sjödin A., Kurzon M., Lederman S.A., Jones R.S., Rauh V., vd., Prenatal Exposure to PBDEs and Neurodevelopment, *Environ Health Perspect*, 2010, **118**, 712-719.

Hertz-Picciotto I., Charles M.J., James R.A., Keller J.A., Willman E., Teplin S., In Utero Polychlorinated Biphenyl Exposures in Relation to Fetal and Early Childhood Growth, *Epidemiology*, 2005, **16**, 648-656.

Høyer A.P., vd., Organochlorine Exposure and Risk of Breast Cancer. *Lancet*, 1998, **352**, 1816-1820.

Jage K., Dharmani C., Global Surveillance of DDT and DDE Levels in Human Tissues, *Int J Occup Med Environ Health*, 2003, **16**, 7-20.

Jaraczewska K., Lulek J., Covaci A., Voorspoels S., Kaluba-Skotarczak A., Drews K., Schepens P., Distribution of Polychlorinated Biphenyls, Organochlorine Pesticides and Polybrominated Diphenyl Ethers in Human Umbilical Cord Serum, Maternal Serum and Milk from Wielkopolska Region, Poland, *Science of the Total Environment*, 2006, **372**, 20-31.

Jeong Y., Lee S., Kim S., Park J., Kim H.J., Choi G., Choi S., Kim S., Kim S.Y., Kim S., Choi K., Moon H.B., Placental Transfer of Persistent Organic Pollutants and Feasibility Using the Placenta as a Non-Invasive Biomonitoring Matrix, *Science of the Total Environment*, 2018, **612**, 1498-1505.

Jusko T.A., Koepsell T.D., Baker R.J., Greenfield T.A., Willman E.J., Charles M.J., vd., Maternal DDT Exposures in Relation to Fetal and 5-Year Growth, *Epidemiology*, 2006, **17**, 692-700.

Kandıra, <http://www.kandira.gov.tr/ilcemiz>, (Ziyaret tarihi: 12 Kasım 2018).

Karacan S.M., Yavuz-Erdoğan B., Onar A.N., Benzer yapıllı kanserojen maddeler: Poliklorobifeniller ve Organoklorürlü Pestisitlerin Ayrılarak Tayin Edilmeleri, *Türk Hij Den Biyol Derg.*, 2012, **69**(2), 111-119.

Karadeniz H., Yenisoy-Karakaş S., Spatial Distributions and Seasonal Variations Oforganochlorine Pesticides in Water and Soil Samples in Bolu, Turkey, *Environ.Monit. Assess.*, 2015, **187**(3), 94.

Karmaus W., Zhu X., Maternal Concentration of Polychlorinated Biphenyls and Dichlorodiphenyl Dichlorethylene and Birth Weight in Michigan Fish Eaters: a Cohort Study, *Environ Health*, 2004, **3**(1), 1-9.

Kaymak S., Terim A., Pestisit Sektöründe Araştırma ve Geliştirme, *Meyve Bilimi/Fruit Science*, 2015, **2**(1), 27-34.

Kezios K.L., Liu X., Cirillio P.M., Kalantzi O.I., Wang Y., Petreas M.X., vd., Prenatal polychlorinated biphenyl exposure is associated with decreased gestational length but not Birth Weight: Archived Samples from the Child Health and Development Studies Pregnancy Cohort, *Environ Health*, 2012, **11**,49.

Khanjani N., Sim M.R., Maternal Contamination with Dichlorodiphenyltrichloroethane and Reproductive Outcomes in an Australian Population, *Environ Res*, 2006, **101**, 373-379.

Kocaeli, <http://www.kocaeli.gov.tr/tarim> (Ziyaret tarihi: 12 Kasım 2018).

Kong K.Y., Cheung K.C., Wong C.K.C, Wong M.H., The Residual Dynamic of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Organochlorine Pesticides in Fishponds of the Pearl River Delta, South China, *Water Res*, 2005, **39**, 1831-1843.

Konishi K., Sasaki S., Kato S., Ban S., Washino N., Kajiwara J.,vd., Prenatal Exposure to PCDDs/PCDFs and Dioxin-like PCBs in Relation to Birth Weight, *Environ Res*, 2009, **109**, 906-913.

Lamb M.R., Taylor,S., Liu X., Wolff M.S., Borrell L., Matte T.D., vd., Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Postnatal Growth: a Structural Analysis, *Environ Health Perspect*, 2006, **114**, 779-785.

Long O., Skaarup Knudsen A.K., Sloth Pedersen H., Bonefeld-Jorgensen E.C., Food Intake and Serum Persistent Organic Pollutants in the Greenlandic Pregnant Women: The ACCEPT Sub-Study, *Science of the Total Environment*, 2015, **529**, 198-212.

Longnecker M.P., Klebanoff M.A., Brock J.W., Guo X., Maternal Levels of Polychlorinated Biphenyls in Relation to Preterm and Small-for-Gestational-Age Birth, *Epidemiology*, 2005, **16**, 641-647.

Longnecker M.P., Klebanoff M.A., Zhou H., Brock J.W., Association Between Maternal Serum Concentration of the DDT Metabolite DDE and Preterm and Small-for-Gestationalage Babies at Birth, *Lancet*, 2001, **358**, 110-114.

Lopes B., Arrebola J. P., Serafim A., Company R., Rosa J., Olea N., Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) Concentrations in Maternal and Umbilical Cord Serum in a Human Cohort from South Portugal, *Chemosphere*, 2014, **114**, 291-302.

Lopez-Espinosa M.J., Murcia M., Iniguez C., Vizcaino E., Llop S., Vioque J., vd., Prenatal Exposure to Organochlorine Compounds and Birth Size, *Pediatrics*, 2011, **128**, 127-134.

Lopez-Espinosa M.J., Vizcaino E., Murcia M., Llop S., Espeda M., Seco V., Marco A., Rebagliato M., Grimalt J.O., Ballester F., Association Between Thyroid Hormone Levels and 4,4'-DDE Concentrations in Pregnant Women (Valencia, Spain), *Environmental Research*, 2009, **109**, 479-485.

Luo D., Pu Y., Tian H., Cheng J., Zhou T., Tao Y., Yuan J., Sun X., Mei S., Concentrations of Organochlorine Pesticides in Umbilical Cord Blood and Related Lifestyle and Dietary Intake Factors Among Pregnant Women of the Huaihe River Basin in China, *Environment International*, 2016, **92-93**, 276-283.

Luo D., Pu Y., Tian H., Wu W., Sun X., Zhou T., Tao Y., Yuan J., Shen X., Feng Y., Mei S., Association of in Utero Exposure to Organochlorine Pesticides with Thyroid Hormone Levels in Cord Blood of Newborns, *Environmental Pollution*, 2017, **231**, 78-86.

Ma J., Qiu X., Ren A., Jin L., Zhu T., Using Placenta to Evaluate the Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Exposure of Fetus in a Region with High Prevalence of Neural Tube Defects, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, **86**, 141-146.

McCormick M.C., The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Mortality, *N Engl J Med*, 1985, **312**, 82-90.

Miranda M.L., Anthopolos R., Wolkin A., Stapleton H.M., Associations of Birth Outcomes with Maternal Polybrominated Diphenyl Ethers and Thyroid Hormones During Pregnancy, *Environment International*, 2015, **85**, 244-253.

Mohr S., Santos J. S., Schwanz T. G. Wagner R., Mozzaquatro J. O., Lorenzoni A. S., Costabeber I. H., Polychlorinated Biphenyls in Umbilical Cord Serum of Newborns from Rio Grande do Sul state, Brazil, *Clinica Chimica Acta*, 2015, **451**, 323-328.

Monteagudo C., Mariscal-Arcas M., Hera-Gonzalez L., Ibanez-Peinado D., Rivas A., Olea-Serrano F., Effects of Maternal Diet and Environmental Exposure to Organochlorine Pesticides on Newborn Weight in Southern Spain, *Chemosphere*, 2016, **156**, 135-142.

Murphy L.E., Gollenberg A.L., Buck Louis G.M., Kostyniak P.J., Sundaram R., Maternal Serum Preconception Polychlorinated Biphenyl Concentrations and Infant Birth Weight, *Environ Health Perspect*, 2010, **118**, 297-302.

Nakamura T., Nakai K., Matsumura T., Suzuki S., Saito Y., Satoh, H., Determination of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls in Breast Milk, Maternal Blood and Cord Blood from Residents of Tohoku, Japan, *Science of the Total Environment*, 2008, **349**, 39-51.

Nakata H., Hirakawa Y., Kawazoe M., Nakabo T., Concentration and Compositions of Organochlorine Contaminants in Sediments, Soils, Crustaceans, Fishes and Birds Collected from Lake Tai, Hangzhou Bay and Shanghai City Region, *China EnvironPollut*, 2005, **133**, 415-429.

Nanes J. A., Xia Y., Dassanayake R. M. A. P. S., Jones R. M., Li A., Stodgell C. J., Walker C. K., Szabo S., Leuthner S., Durkin M. S., Moye J., Miller R. K., On Behalf of National Children's Study Placenta Consortium, 2014. Selected Persistent Organic Pollutants in Human Placental Tissue from the United States, *Chemosphere*, 2014, **106**, 20-27.

Park H.Y., Hertz-Picciotto I., Petrik J., Palkovicova L., Kocan A., Trnovec T., Prenatal PCB Exposure and Thymus Size at Birth in Neonates in Eastern Slovakia, *Environ Health Perspect*, 2008, **116**, 104-109.

Patandin S., Koopman-Esseboom C., de Ridder M.A., Weisglas-Kuperus N., Sauer P.J., Effects of Environmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Birth Size and Growth in Dutch children, *Pediatr Res*, 1998, **44**, 538-545.

Patel JF., Hartman T.J., Sjodin A., Northstone K., Taylor E.V., Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Fetal Growth in British Girls, *Environment International*, 2018, **116**, 116-121.

Pathak R., Ahmed R.S., Tripathi A.K., Guleria K., Sharma C.S., Makhijani S.D.,vd., Maternal and Cord Blood Levels of Organochlorine Pesticides: Association with Preterm Labor, *Clin Biochem*, 2009, **42**, 746-749.

Phillips D.L., Pirkle J.L., Burse V.W. et al. Arch. *Environ. Contam. Toxicol.* (1989) 18: 495. <https://doi.org/10.1007/BF01055015>.

Ribas-Fito N., Sala M., Cardo E., Mazon C., De Muga M.E., Verdu A., vd., Association of Hexachlorobenzene and Other Organochlorine Compounds with Anthropometric Measures at Birth, *Pediatr Res*, 2002, **52**, 163-167.

Ribas-Fito N., Torrent M., Carrizo D., Júlvez J., Grimalt, J.O., Sunyer J., Exposure to Hexachlorobenzene During Pregnancy and Children's Social Behavior at 4 Years of Age, *Environ Health Perspect*, 2007, **115**, 447-450.

Rogan W.J., Gladen B.C., McKinney J.D., Carreras N., Hardy P., Thullen J.,vd., Neonatal Effects of Transplacental Exposure to PCBs and DDE, *J Pediatr*, 1986, **109**, 335-341.

Rylander L., Stromberg U., Hagmar L., Lowered Birth Weight Among Infants Born to Women with a High Intake of Fish Contaminated with Persistent Organochlorine Compounds, *Chemosphere*, 2000, **40**, 1255-1262.

Sagiv S.K., Tolbert P.E., Altshul L.M., Korrick S.A., Organochlorine Exposures During Pregnancy and Infant Size at Birth, *Epidemiology*, 2007, **18**, 120-129.

Slama R., Ballester F., Casas M.,vd., Epidemiologic Tools to Study the Influence of Environmental Factors on Fecundity and Pregnancy-Related Outcomes, *Epidemiol Rev.*, 2014, **36**, 148-164.

Soechitram S.D., Berghuis S.A., Visser T.J., Sauer P.J.J., Polychlorinated Biphenyl Exposure and Deiodinase Activity in Young Infants, *Science of the Total Environment*, 2017, **574**, 1117-1124.

Sonneborn D., Park H.Y., Petrik J., Kocan A., Palkovicova L., Trnovec T.,vd., Prenatal Polychlorinated Biphenyl Exposures in Eastern Slovakia Modify Effects of Social Factors on Birthweight, *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008, **22**, 202-213.

Tan J., Loganath A., Chong Y.S., Obbard J.P., Exposure to Persistent Organic Pollutants in Utero and Related Maternal Characteristics on Birth Outcomes: a Multivariate Data Analysis Approach, *Chemosphere*, 2009, **74**, 428-433.

Tang M., Yin S., Zhang J., Chen K., Jin M., Liu W., Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyl and Umbilical cord Hormones and Birth Outcomes in an Island Population, *Environmental Pollution*, 2018, **237**, 581-591.

Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Onozuka D., Sasaki S., Miyashita C., Yoshioka E., Yusua M., Kishi R., Iida T., Uchi H., Furue M., Concentrations of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Polychlorinated Biphenyls in Blood and Breast Milk Collected from Pregnant Women in Sapporo City, Japan, *Chemosphere*, 2011, **85**, 1694-1700.

Triglycerides Kit Prospektüsü- Beckman CoulterManufactured by: Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821, USA.

Tsang H.L.,Wu S., Leung C.K.M., Tao S., Wong M.H., Body Burden of POPs of Hong Kong Residents, Based on Human Milk, Maternal and Cord Serum, *Environment International*, 2011, **37**, 142-151.

URL1, [http:// www.zaman.com.tr/ Aile-Saglik_Her-10-Bebekten-Biri-Premature-Doguyor_2184839.html](http://www.zaman.com.tr/Aile-Saglik_Her-10-Bebekten-Biri-Premature-Doguyor_2184839.html) (Ziyaret tarihi 12 Kasım 2018).

Vafeiadi M., Vrijheid M., Fthenou E., Chalkiadaki G., Rantakokko P., Kiviranta H., Kyrtopoulos S.A., Chatzi L., Kogevinas M., Persistent Organic Pollutants Exposure During Pregnancy, Maternal Gestational Weight Gain, and Birth Outcomes in the Mother–Child Cohort in Crete, Greece, *Environment International*, 2014, **64**, 116-123.

Valvi D., Mendez M.A., Martinez D., Grimalt J.O., Torrent M., Sunyer J., vd., Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: a Prospective Birth Cohort Study, *Environ Health Perspect*, 2012, **120**, 451-457.

Vartiainen T., Jaakkola J.J., Saarikoski S., Tuomisto J., Birth Weight and Sex of Children and the Correlation to the Body Burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the Mother, *Environ Health Perspect*, 1998, **106**, 61-66.

Vizcaino E., Grimalt J. O., Lopez-Espinosa M. J., Llop S., Rebagliato M., Ballester F., Polybromodiphenyl Ethers in Mothers and Their Newborns from a Non-Occupationally Exposed Population (Valencia, Spain), *Environment International*, 2011, **37**, 152-157.

Vizcaino E., Grimalt J.O., Fernandez-Somoano A., Tardon A., Transport of Persistent Organic Pollutants Across the Human Placenta, *Environment International*, 2014, **65**, 107-115.

Vizcaino E., Grimalt J.O., Lopez-Espina M.J., Llop S., Rebagliato M., Ballester F., Maternal Origin and Other Determinants of Cord Serum Organochlorine Compound Concentrations in Infants from the General Population, *Environ. Sci. Technol.*, 2010, **44**, 6488-6495.

Wassermann M., Ron Vos L.E., Oren A., Bots M.L., Gorissen W.H.M., Grobbee D.E., Uiterwaal C.S.P.M., Birth Size and Coronary Heart Disease Risk Score in Young Adulthood. The Artherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study, *Eur J Epidemiol*, 2006, **21**, 33-38.

Weisskopf, M.G., Anderson, H.A., Hanrahan, L.P., Kanarek, M.S., Falk, C.M., Steenport D.M., vd., Maternal Exposure to Great Lakes Sport-Caught Fish and Dichlorodiphenyl Dichloroethylene, But not Polychlorinated Biphenyls, is Associated With Reduced Birth Weight, *Environ Res*, 2005, **97**, 149-162.

Whitehead, T.P., Crispo, Smith, S., Park, J.S., Petreas, M.X., Rappaport, S.M., Metayer, C., Concentrations of Persistent Organic Pollutants in California Women's Serum and Residential Dust, *Environ. Res.*, 2015, **136**, 57-66.

WHO, *Guidelines for Drinking Water Quality*, 2nd ed., WHO Library Cataloguing in Publication Data, Geneva, 1996.

Willett K.L., vd., Critical Review Differential Toxicity and Environmental Fates of Hexachlorocyclohexane Isomers. *Environ. Sci. Technol.*, 1998, **32**, 2197–2207.

Wolff M.S., Engel S., Berkowitz G., Teitelbaum S., Siskind J., Barr D.B., vd., Prenatal Pesticide and PCB Exposures and Birth Outcomes, *Pediatr Res*, 2007, **61**, 243-250.

Wu K., Xu X., Liu J., Guo Y., Huo X., In Utero Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Reduced Neonatal Physiological Development from Guiyu, China, *Ecotoxicol Environ Saf*, 2011, **74**, 2141-2147.

Zhang X., Wu X., Lei B., Jing Y., Jiang Z., Zhang X., Fang X., Yu Y., Transplacental Transfer Characteristics of Organochlorine Pesticides in Paired Maternal and Cord Sera, and Placentas and Possible Influencing Factors, *Environmental Pollution*, 2018, **233**, 446-454.

Zhao Y., Song Q., Cao Z., Su X., Hua J., Zhang Y., He X., Umbilical Cord Blood PBDEs Concentrations in Relation to Placental Size at Birth, *Chemosphere*, 2018, **201**, 20-24.

Zota A.R., Mitro S.D., Robinson J.F., Hamilton E.G., Park J.S., Parry E., Zoeller R.T., Woodruff T.J., Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Hydroxylated PBDE Metabolites (OH-PBDEs) in Maternal and Fetal Tissues, and Associations With Fetal Cytochrome P450 Gene Expression, *Environment International*, 2018, **112**, 269-278.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Aslanbaş D., Akyıldız H.B., **Karagöz Kandemir C.**, Evaluation of PAH Levels in Car Parking Dust Sawples, *International Congress of Agriculture, Environment and Health*, Aydın Türkiye, 26-28 October 2018.



ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Kocaeli’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kocaeli’de tamamladı. 2015 yılında Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliğinden mezun oldu. 2016 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini sürdürmektedir.

