



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİTKİSEL ÜRÜNLERDEKİ ELEMENT İÇERİĞİ VE  
ORGANİK KLORLU PESTİSİT KALINTI DÜZEYLERİNİN  
TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Naciye Rabia DEMİR**

**Danışman**

**Prof.Dr. Onur ERDEM**

**Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı**

**Farmasötik Toksikoloji Programı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Şubat 2020**

## TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında/Programında  
Naciye Rabia DEMİR tarafından hazırlanan  
Tıbbi Bitkisel Ürünlerdeki Element İçeriği ve Organik Klorlu Pestisit Kalıntı  
Düzeylerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi  
başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman/Başkan** : Prof.Dr. Onur ERDEM  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı  
Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye** : Doç.Dr. Aylin ÜSTÜNDAĞ  
Ankara Üniversitesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı  
Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye** : Doç.Dr. Merve BACANLI  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı  
Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 04/02/2020  
Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu  
kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Ömer AZAL  
Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Tezin Teslim Edildiği Tarih 10/02/2020

## BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

  
Naciye Rabia DEMİR

04.02.2020

## ÖZET

Bu çalışmada Ankara il sınırları içerisinde farklı bölgelerde yer alan ve aktarlarda tıbbi bitkisel ürün kapsamında pazarlanmakta olan bazı ürünlerdeki toksik metal ve bazı organik klorlu pestisit kalıntı düzeylerinin belirlenmesi, sonuçlar ışığında muhtemel risklerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla halen pazarlanmakta olan 20 farklı tıbbi bitkisel üründe element içeriği ve OKP düzeyleri hassas ileri enstrümental analiz teknikleri kullanılmak suretiyle belirlenmiştir. Element düzeyleri, As (0,764-0,022 mg/kg), Cd (16,17-0,07 µg/kg), Cr (12,34-0,25 mg/kg), Cu (8,50-2,01 mg/kg), Fe (3 136,18-109,84 mg/kg), Pb (1,63-0,10 mg/kg), Se (0,579-0,012 mg/kg), ve Zn (13,60-2,47 mg/kg) olarak bulunmuştur. Organik klorlu pestisit (4,4- DDD, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT,  $\alpha$ -BHC,  $\beta$ -BHC ve  $\gamma$ -BHC) kalıntısına rastlanmamıştır. DSÖ standartlarına göre Cd, Cr ve Fe miktarları yüksek çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tıbbi Bitki, Toksik Metal, Organik Klorlu Pestisit, GC-ECD, ICP-MS

## ABSTRACT

In this study, it is aimed to determine toxic metal and some organic chlorinated pesticide residues in some products which are marketed in medical herbal product in different regions within Ankara province and to evaluate the possible risks from toxicological point of view. For this purpose, elemental content and OCP levels were determined by using advanced instrumental analysis techniques in 20 different medicinal plant products that are currently marketed. The concentrations of the elements are as follows, As (0.764-0.022 mg/kg), Cd (16.17-0.07 µg/kg), Cr (12.34-0.25 mg/kg), Cu (8.50-2.01 mg/kg), Fe (3 136.18-109.84 mg/kg), Pb (1.63-0.10 mg/kg), Se (0.579-0.012 mg/kg), and Zn (13.60-2.47 mg/kg). Organochlorine pesticide (4,4- DDD, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT, α-BHC, β-BHC and γ-BHC) residues weren't found. According to WHO standards, Cd, Cr and Fe amounts were high.

**Keywords:** Herbal Medicine, Toxic Metal, Organochlorine Pesticide, GC-ECD, ICP-MS

## TEŞEKKÜR

Çalışma süresi boyunca beni destekleyen Gülhane Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof.Dr. Yalçın ÖZKAN' a,

Çalışmamın ilk gününden son gününe kadar bilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve beni hep destekleyen, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı tez danışmanım Prof.Dr. Onur ERDEM'e,

Her zaman ve her konuda desteklerini gördüğüm Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Merve BACANLI'ya ve doktora öğrencisi Uzm. Ecz. Serdar ÇETİNKAYA'ya

Çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Ulusal Halk Sağlığı Toksikoloji Laboratuvarı'nda görevli Neslihan BOZKURT'a ve Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde görevli Tevfik Bülent AKSAKAL'a,

Çalışmalarım boyunca bana destek olan ve birçok konuda yardımlarını gördüğüm Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi akademik ve idari personeline,

Hayatımın her döneminde her zaman yanımda olan, karşılaştığım tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, sevgisi ve desteğini esirgemeyen en büyük destekçim olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Son olarak bu zorlu süreçte desteklerime olan ve adlarını bu sayfaya sığdıramayacağım tüm arkadaşlarım ve büyüklerime sonsuz teşekkürler.

Bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi (Bilimsel Araştırma Projesi 2019/092) tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xv
RESİMLER LİSTESİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tıbbi Bitkiler.....	3
2.1.1. Türkiye’de Tıbbi Bitkilerle İlgili Mevzuat.....	5
2.2. Metaller.....	6
2.2.1. Metal Toksisitesinin Etki Mekanizmaları.....	9
2.2.2. Metal Toksititesini Etkileyen Faktörler.....	10
2.3. Toksik Metaller.....	11
2.3.1. Kurşun (Pb).....	11
2.3.1.1. Kurşunun Emilimi ve Metabolizması.....	12

2.3.1.2.	Kurşun Toksisitesi .....	12
2.3.2.	Arsenik (As) .....	13
2.3.2.1.	Arseniğin Emilimi ve Metabolizması .....	14
2.3.2.2.	Arsenik Toksisitesi .....	14
2.3.3.	Kadmiyum (Cd).....	15
2.3.3.1.	Kadmiyumun Emilimi ve Metabolizması.....	15
2.3.3.2.	Kadmiyum Toksisitesi .....	16
2.3.4.	Krom (Cr).....	18
2.3.4.1.	Kromun Emilimi ve Metabolizması .....	18
2.3.4.2.	Krom Toksisitesi.....	19
2.4.	Esansiyel Biyoelementler .....	20
2.4.1.	Demir (Fe).....	20
2.4.1.1.	Demirin Emilimi ve Metabolizması .....	20
2.4.1.2.	Demir Toksisitesi .....	21
2.4.2.	Bakır (Cu).....	23
2.4.2.1.	Bakırın Emilimi ve Metabolizması.....	24
2.4.2.2.	Bakır Toksisitesi .....	25
2.4.3.	Çinko (Zn).....	25
2.4.3.1.	Çinkonun Emilimi ve Metabolizması .....	26



2.4.3.2.	Çinko Toksisitesi .....	27
2.4.4.	Selenyum (Se) .....	28
2.4.4.1.	Selenyumun Emilimi ve Metabolizması .....	29
2.4.4.2.	Selenyum Toksisitesi .....	29
2.5.	Pestisitler .....	30
2.5.1.	Pestisitlerin Tarihçesi .....	31
2.5.2.	Türkiye’de Pestisit Kullanımı ve Yasal Mevzuat .....	33
2.5.3.	Pestisitlerin Sınıflandırılması .....	34
2.5.3.1.	Etkili Madde Gruplarına Göre Pestisitler .....	34
2.5.4.	Pestisitlerin Çevresel Etkileri .....	35
2.5.5.	Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri .....	36
2.6.	Organik Klorlu Pestisitler .....	37
2.6.1.	Difenilalfatikler (Diklorodifeniletan) .....	38
2.6.1.1.	DDT’nin Emilimi ve Metabolizması .....	39
2.6.1.2.	DDT’lerin Toksisitesi .....	39
2.6.2.	Hekzaklorosikloheksan (HCCH) ve İzomerleri .....	41
2.6.2.1.	BCH’nin Emilimi ve Metabolizması .....	41
2.6.2.2.	BCH’nin Toksisitesi .....	41
2.7.	Tıbbi Bitkiler .....	42

2.7.1. Ada ayı ( <i>Salvia fruticosa</i> L.) .....	42
2.7.2. Aynısefa ( <i>Calendula officinalis</i> L.) .....	43
2.7.3. Altınotu ( <i>Helichrysum</i> ) .....	43
2.7.4. Biberiye ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.) .....	44
2.7.5. Civanperçemi ( <i>Achillea millefolium</i> L.) .....	44
2.7.6. oban ökerten ( <i>Tribulus terrestris</i> ) .....	45
2.7.7. Defne ( <i>Laurus nobilis</i> L.) .....	45
2.7.8. Ebegümece ( <i>Malva sylvestris</i> L.) .....	46
2.7.9. Hatmi ( <i>Althaea officinalis</i> ) .....	47
2.7.10. İhlamur ( <i>Tilia spp.</i> ) .....	47
2.7.11. Isırgan Otu ( <i>Urtica dioica</i> L.) .....	48
2.7.12. Kedi Otu ( <i>Valeriana officinalis</i> L.) .....	49
2.7.13. Kekik ( <i>Thymus sp.</i> ) .....	49
2.7.14. Mayıs Papatyası ( <i>Matricaria chamomilla</i> ) .....	50
2.7.15. Meyankökü ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) .....	50
2.7.16. Nane ( <i>Mentha piperita</i> L.) .....	51
2.7.17. Oğulotu ( <i>Melissa oficinalis</i> L.) .....	51
2.7.18. Sarı Kantaron ( <i>Hypericum perforatum</i> L.) .....	52
2.7.19. Sinameki ( <i>Cassia anqustifolia</i> ve <i>Cassia acutifolia</i> ) .....	53

2.7.20. Yeşil Çay ( <i>Camellia Sinensis L.</i> ) .....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	55
3.1. Gereçler .....	55
3.1.1. Deneşlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	55
3.1.2. Deneşlerde Kullanılan Cihaz ve Gereçler .....	56
3.2. Yöntem .....	56
3.2.1. Örneklerin Analize Hazırlanması .....	57
3.2.1.1. Metal Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması .....	57
3.2.1.2. Organik Klorlu Pestisit Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması .....	59
3.2.2. Standartların Hazırlanması .....	60
3.2.2.1. Metal Analizleri İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması .....	60
3.2.2.2. Pestisit Analizleri İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması .....	66
3.2.3. Geri Kazanım, Teşhis ve Tayin Sınırları .....	71
3.2.3.1. Geri Kazanım .....	71
3.2.3.2. Teşhis ve Tayin Sınırları .....	71
4. BULGULAR .....	73
4.1. Metallere Ait Bulgular .....	73
4.1.1. Arsenik .....	75
4.1.2. Bakır .....	75

4.1.3. Çinko .....	76
4.1.4. Demir.....	76
4.1.5. Kadmiyum.....	77
4.1.6. Krom.....	77
4.1.7. Kurşun .....	78
4.1.8. Selenyum.....	78
4.2. Pestisitlere Ait Bulgular .....	79
4.2.1. Organik Klorlu Pestisitlerin Nitel ve Nicel Tayini.....	79
4.2.2. Organik Klorlu Pestisitlere Ait Bulgular.....	80
5. T.ARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	89
7. KAYNAKLAR.....	91
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ .....	105

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. As analizi kalibrasyon grafiği .....	61
Şekil 3.2. Cu analizi kalibrasyon grafiği .....	61
Şekil 3.3. Zn analizi kalibrasyon grafiği .....	62
Şekil 3.4. Fe analizi kalibrasyon grafiği.....	63
Şekil 3.5. Cd analizi kalibrasyon grafiği.....	63
Şekil 3.6. Cr analizi kalibrasyon grafiği.....	64
Şekil 3.7. Pb analizi kalibrasyon grafiği .....	65
Şekil 3.8. Se analizi kalibrasyon grafiği.....	65
Şekil 3.9. $\alpha$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği.....	66
Şekil 3.10. $\beta$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği.....	67
Şekil 3.11. $\gamma$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği .....	67
Şekil 3.12. 2,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği .....	68
Şekil 3.13. 4,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği .....	68
Şekil 3.14. 4,4'-DDD analizi kalibrasyon grafiği.....	69
Şekil 3.15. 2,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği .....	70
Şekil 3.16. 4,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği .....	70
Şekil 4.1. Bitkilerde bulunan As miktarları (mg/kg).....	75
Şekil 4.2. Bitkilerde bulunan Cu miktarları (mg/kg) .....	75

Şekil 4.3. Bitkilerde bulunan Zn miktarları (mg/kg).....	76
Şekil 4.4. Bitkilerde bulunan Fe miktarları (mg/kg).....	76
Şekil 4.5. Bitkilerde bulunan Cd miktarları (µg/kg).....	77
Şekil 4.6. Bitkilerde bulunan Cr miktarları (mg/kg).....	77
Şekil 4.7. Bitkilerde bulunan Pb miktarları (mg/kg).....	78
Şekil 4.8. Bitkilerde bulunan Se miktarları (mg/kg).....	78
Şekil 4.9. Analizi yapılan OKP'lerin GC-ECD kromatogramı.....	79

## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan tıbbi bitkisel ürünler .....	57
Çizelge 3.2. LOD ve LOQ değerleri .....	71
Çizelge 4.1. Metallere ait sonuçlar .....	74
Çizelge 4.2. OKP'lerin alıkonma zamanları .....	80



## RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. Asitle dijesyon işlemi.....	58
Resim 3.2. ICP-MS cihazı.....	58
Resim 3.3. Pestisit analizine hazırlık aşamaları.....	59





## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>1-CTR1</b>	: Özel Bakır Taşıma Proteinleri
<b>AB</b>	: Avrupa Birliği
<b>Al:</b>	: Alüminyum
<b>ALA</b>	: $\delta$ -Aminolevunilik Asit
<b>As</b>	: Arsenik
<b>ATP</b>	: Adenintrifosfat
<b>ATP7A</b>	: Cu-Taşıyan P-tipi ATPaz
<b>ATP7B</b>	: Homolog Cu-Taşıyan ATPaz
<b>ATSDR</b>	: Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı
<b>Be</b>	: Berilyum
<b>BHC</b>	: Benzen Heksa Klorür
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Cd</b>	: Kadmiyum
<b>Cd</b>	: Kadmiyum
<b>Co</b>	: Kobalt
<b>Cr</b>	: Krom
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Cu/Zn-SOD</b>	: Cu/Zn-Süperoksit Dismutaz

<b>DDD</b>	: Dikloro Difenil Drikloroetan
<b>DDT</b>	: Dikloro Difenil Trikloroetan
<b>DMT1</b>	: Divalent Metal Taşıyıcı 1
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FAO</b>	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
<b>Fe</b>	: Demir
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>HCCH</b>	: Hekzaklorosikloheksan
<b>Hg</b>	: Cıva
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HNO<sub>3</sub></b>	: Nitrik Asit
<b>HO1</b>	: Hem Oksijenaz1
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>Mn</b>	: Manganez
<b>Mo</b>	: Molibden
<b>MRLs</b>	: Maksimum Residue Limits
<b>M.S.</b>	: Milattan Sonra
<b>MT</b>	: Metalotiyonin

<b>Na</b>	: Sodyum
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	: Sodyum Sülfat
<b>NAG</b>	: N-Asetil- $\beta$ -D-Glukosaminidaz
<b>Ni</b>	: Nikel
<b>NTBI</b>	: Transferrin Bağlı Olmayan Demir
<b>OKB</b>	: Organik Klorlu Bileşikler
<b>Pb</b>	: Kurşun
<b>PTFE</b>	: Politetrafloroetilen
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SAM</b>	: S-adenosilmetiyonin
<b>S</b>	: Kükürt
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>Sn</b>	: Kalay
<b>TEEP</b>	: Tetraetilpirofosfat
<b>TGK</b>	: Türk Gıda Kodeksi
<b>Zn</b>	: Çinko
<b>ZnO</b>	: Çinko Oksit

## 1. GİRİŞ

Tıbbi bitkisel ürünler; gıda, ilaç ve kozmetik endüstrisi gibi birçok alanda kullanımını olan ve insanlık tarihinin başından itibaren benzer amaçlarla kullanılagelen ürünlerdir. Söz konusu ürünlerin önemli bir kısmı doğadan doğrudan elde edilmekte bir kısmı da kültür şeklinde üretilmektedir. Tıbbi bitkilerin en çok merak uyandıran ve araştırılan özellikleri ise tedavi amaçlı kullanılmalarıdır. Bitkilerle tedavi; doğal tedavi, tamamlayıcı tedavi, geleneksel tedavi gibi farklı isimlerle dünyanın birçok ülkesinde kullanılmakta olan tedavi yaklaşımıdır (1).

Bitkilerin hastalıkların tedavisi amacıyla kullanımını ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılık gösterebilmektedir ve gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun yaklaşık %80'i tedavi için tıbbi bitkisel ürünleri kullanmaktadır. Söz konusu tedavi edici ürünlerin tüm dünyada kullanımının artma eğiliminde olduğu ve önümüzdeki yıllarda bu şekilde devam edeceği bilgisi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da paylaşılmaktadır (2).

Tıbbi bitkisel ürünler doğadan elde edilen ve kullanım itibarıyla da doğal ürünleri ifade etmelerine rağmen çevresel etkenler, endüstriyel faaliyetler, insan kaynaklı faktörler ve jeolojik duruma bağlı olarak insan sağlığı açısından bazı önemli riskleri de taşıyabilmektedir. Söz konusu riskler bitkiye topraktan ve çevreden gelebilen, insan ve diğer canlıların sağlığı açısından riskler oluşturabilecek kimyasal nitelikteki kirlenici bileşiklerden oluşmaktadır. Bu duruma neden olabilen en önemli kirleniciler ise 'Toksik Metaller (Cıva-Hg, Arsenik-As, Kadmiyum-Cd, Krom-Cr, Kurşun-Pb, Alüminyum-Al gibi)' ve çevrede kalıcılık özellikleri yüksek olan 'Organik Klorlu Pestisitler (OKP)' den oluşmaktadır (3,4). Gerek belirtilen toksik metaller gerekse OKB'ler çevrede kalıcılığı yüksek olan, zaman içerisinde birikme özelliğine sahip bileşiklerdir. Bu nedenle besin zincirinin en üstünde yer alan insanlar, söz konusu kimyasallara çok daha yüksek dozlarda maruz kalırlar. Belirtilen kimyasallar kanser başta olmak üzere birçok metabolik hastalığa, ilave olarak bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkilere neden olabilmektedir (5,6).

Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (Agency for Toxic Substances and Disease Registry-ATSDR) tarafından hazırlanan öncelikler listesi insanların en fazla maruz kalma sıklığı ile toksisite bakımından önceliğe işaret eden kimyasallardan oluşmaktadır. Söz konusu liste incelendiğinde ilk on içerisinde As, Pb, Cd ve Hg gibi toksik metallerin yer aldığı, ilave olarak aynı listenin yine üst sıralarında dikloro difenil trikloroetan (DDT), aldrin, klordan gibi OKP'lerin yer aldığı görülmektedir (7).

Burada belirtilen toksik metalleri diğerlerinden ayıran en önemli özellikleri toprakta ve suda doğal olarak bulunabilmeleri, doğal yollar ile parçalanmalarının mümkün olmamasıdır. Bu durum doğadaki kalıcılık özellikleri için de belirleyici olmaktadır. Uzun yıllar boyunca antropojenik veya jeolojik olarak doğaya salınan toksik metaller, hava, su ve toprakta dağılarak çevrenin kirlenmesine sebep olurlar. Kalıcı OKP'ler ise çevrede kalıcılık özellikleri son derece yüksek olan, parçalanması uzun yıllar sürebilen ve buna bağlı olarak da gıda yoluyla çok daha yüksek derişimlerde insan ve diğer canlıların maruz kalmasına yol açabilen tehlikeli bir kimyasal madde grubudur. Kalıcı OKP'ler, geçmişte, tarımda pestisit maddesi olarak yaygın şekilde kullanılmış bir kimyasal madde grubudur. Günümüzde ise halen çeşitli endüstriyel faaliyetler veya işlemler esnasında yan ürün olarak çevreye bırakılabilmektedir (8).

Bu çalışmada Ankara'da aktarlarda tıbbi bitkisel ürün kapsamında pazarlanmakta olan bazı ürünlerdeki toksik metal ve bazı organik klorlu pestisit kalıntı düzeylerinin belirlenmesi, sonuçlar ışığında muhtemel risklerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla halen pazarlanmakta olan 20 farklı tıbbi bitkisel üründe Pb, As, Cr ve Cd gibi toksik metaller yanında, Bakır (Cu), Çinko (Zn), Demir (Fe) ve Selenyum (Se) gibi esansiyel metallerin ölçümü sağlanmış ilave olarak 4,4'-dikloro difenil dikloroetan (DDD), 2,4'-dikloro difenil dikloroetilen (DDE) , 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT,  $\alpha$ -BHC (benzen hekza klorür) ,  $\beta$ -BHC ve  $\gamma$ -BHC organik klorlu pestisitlerin düzeyleri de hassas ileri enstrümental analiz teknikleri kullanılmak suretiyle belirlenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TIBBİ BİTKİLER

Bitkiler bilinen tarihten çok önceki zamanlardan beri tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar. Uzun yıllar boyunca edinilen deneyimler sonucunda bitkilerin belirli hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. (9). Bu sebeble de bitkilerle tedavi bütün dünyada değişik kültürler tarafından benimsenmekte ve kullanılmaktadır. Yirminci yüzyılda tıp ve ilaç biliminin gelişmesine rağmen, günümüzde ilaçların pahalı olması ve ilaç üretiminde kullanılan sentetik ürünlerin bazı zararlarının meydana gelmesi, insanların hastalıkları yeniden bitkisel ürünlerle tedavi etmesine sebep olmuş ve organik bitkilerle tedavi, tekstil ve gıda konusunda yeni arayışlar başlamıştır (10).

Dünyada sayısı 750 000 – 1 000 000 arasında olduğu tahmin edilen bitki türünün 500 000 kadarı tanımlanıp isimlendirilmiştir. Her yıl 2 000 civarında yeni tohumlu bitki türü tanımlanmaktadır. DSÖ raporuna göre, dünyada tıbbi amaçlarla kullanılan yaklaşık 70 000 bitkinin 21 000 kadarı ilaç sanayinde kullanılmaktadır. Ülkemizde birçoğu doğal olarak yetişen türlerin yalnızca 1000 kadarı tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Ülkemizde 200'den fazla Farmakopeye kayıtlı bitki bulunmaktadır. (11).

Arkeolojik çalışmalara göre, bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı yaklaşık 60 000 yıl öncesine dayanmaktadır. Bu durum Eski Taş Çağına kadar uzandığını göstermektedir. Eski Çin yazıları ve Mısır papirüslerinde bulunan bilgiler sayesinde bitkilerin tıbbi kullanımlarının milattan önce 3 000'li yıllarda başladığı bilinmektedir. Bazı kültürler (örneğin Afrika ve Kızılderili gibi) bitkileri şifa ayinlerinde kullanırken, diğer bazı kültürler (Ayurveda ve Geleneksel Çin Tıbbı gibi) bitkisel tedavilerin kullanıldığı geleneksel tıp sistemlerini geliştirmiştir. Yapılan çalışmalar, dünyanın değişik bölgelerinde aynı maksat için aynı ya da benzer pek çok bitkinin tedavi amaçlı kullanıldığını göstermektedir (12).

Günümüzde geleneksel tedavi yöntemlerine olan ilginin artması nedeniyle tıbbi bitkiler giderek önem kazanmaktadır. Yapılan son araştırmalara göre hem endüstrileşmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde nüfusun büyük çoğunluğunun modern tıbbı rağmen tıbbi bitkileri ve geleneksel tedavi yöntemleriyle kendi kendini tedavi etme şeklini tercih ettikleri görülmektedir. DSÖ raporları, dünya nüfusunun %80'inin sağlık için genel olarak geleneksel tıbbı güvendiğini ortaya koymuştur (13).

Bitkilerin tedavi amacı ile kullanımı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde toplumun % 80' i tedavi için bitkilerden yararlanmaktadır. Asya, Orta Doğu ve Afrika gibi bölgelerde bulunan bazı az gelişmiş ülkelerde bu oran % 95'i bulmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde ise daha düşüktür. Almanya'da % 40-50, ABD'de % 42, Avustralya'da % 48 ve Fransa'da % 49'dur. Ancak kullanımlarının az olmasına rağmen Almanya, ABD, Japonya ve İngiltere'de tıbbi bitkilerin önemli ticaret merkezleri bulunmaktadır. DSÖ tarafından tüm dünyada gelecek yıllar içerisinde bitkilerle tedavinin daha da artacağı öngörülmektedir (14).

Son yıllarda ilaç endüstrisinin gelişmesiyle artan sentetik ilaç üretimi beraberinde kullanımı sonucu meydana gelen ciddi yan etkiler ve bunların yol açtığı tıbbi ve ekonomik sorunları da getirmiştir. Ayrıca endüstrileşmiş ülkelerin çevre kirliliğini önlemek amacıyla çevresel dengeyi koruyucu yaklaşımları ve doğal ilaçların yani bitkilerin etkin ve aynı zamanda yan etkisi olmadığı düşüncesi gibi nedenler faktörler sonucunda bitkilerle tedavi tekrar yaygınlaşmıştır (15,16). Bu durum doğal olarak tıbbi bitkilere olan istek ve talebin de artmasına yol açmıştır. Bununla birlikte hızlı şehirleşme, endüstrileşme ve nüfus artışı ile yeşil alanlar tahrip olmaktadır (10,17). Bazı tıbbi bitkiler tarlalarda yetişirken, bazıları ise doğa ile iç içe bulunan endüstriyel bölgelerde, yol kenarlarında ve kirli su yataklarının etraflarında yetişmektedir. Bu bölgelerden toplanan tıbbi bitkiler son kullanıcıya ulaştırılana kadar pek çok işlemde geçmekte ve bazen kimyasallar ile kontamine olmaktadır. Bu da kalitenin düşmesine ve hatta bitkinin zararlı hale gelmesine yol açmaktadır. Bu nedenden dolayı son kullanıcıya ulaşan bitkilerin belirli dönemlerde rastgele bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir (18). Tıbbi bitkilerin kontaminasyon kaynakları

biyotik (bakteri, mantar, virüs) ve abiyotik (toksik metaller, pestisit, fungusit, insektisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, poliklorlu bifeniller, dioksin ve difuranlar ve diğer organik bileşikler) olabilmektedir (19). Söz konusu kontaminasyon kaynakları bitkiye topraktan ve çevreden gelebilen, insan ve diğer canlıların sağlığı açısından riskler oluşturabilecek kimyasal kirletici bileşiklerden oluşmaktadır.

Bu kirleticiler arasında bulunan toksik metaller ve OKP doğal ve bozulan sistemlerde düşük derişimlerde bulunan ve yeterli derişimlerde buldukları zaman canlı organizmalarda toksik etki gösteren kimyasallardır. Bu nedenle besin zincirinin en üstünde yer alan insanlar, söz konusu kimyasallara çok daha yüksek dozlarda maruz kalırlar. Belirtilen kimyasallar kanser başta olmak üzere birçok metabolik hastalığa, ilave olarak bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

### **2.1.1. Türkiye’de Tıbbi Bitkilerle İlgili Mevzuat**

Ülkemizde tıbbi bitkiler için özel bir mevzuat bulunmamaktadır. Tarım ve Orman Bakanlığı’nın 29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği ile 25.11.2016 ve 29899 sayılı Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği gıdalarda bulunabilen belirli bulaşanların maksimum limitlerini belirlemektir.

Tıbbi bitkisel ürünler ile ilgili düzenlemeler, 06.10.2010 tarih ve 27721 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan “*Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği*”ne dayanmaktadır. Buna göre; insan sağlığını koruyucu, tedavi edici etkileri olan ve geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel preparatların ruhsatlandırma yetkisi Sağlık Bakanlığı’na verilmiştir. Bu yönetmelik ile geleneksel bitkisel tıbbi ürünlere ruhsat almak, konvansiyonel ilaçlarla ilgili ruhsat yönetmeliği ile karşılaştırıldığında, daha kolay hale getirilmiştir. Ancak, Sağlık Bakanlığı tarafından bitkisel ilaçlara uygulanan uzun ruhsatlandırma süreci nedeniyle, tıbbi bitkisel ürünlerin ruhsatı için üreticiler, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığına başvurarak, “*gıda takviyesi*” adı altında ruhsat almayı tercih etmektedir. Bu durum bitkisel ürünlere yoğun talep gösteren Türk tüketicilerin kaliteli bitkisel ilaca ulaşılabilirliği açısından çeşitli sıkıntıları doğurmaktadır (20).



Yararlı etkileri düşünülerek kullanılan tıbbi bitkisel ürünler, içerdiği zararlı kimyasallar sebebiyle sağlık açısından riskler taşıyabilmektedir. Toksik metaller ve organik klorlu pestisitlerin, ekosistemi oluşturan tüm canlılarda birikmesi, buna bağlı olarak organizmadaki tespit edilebilir düzeylerinin önemli seviyelere yükselmesi belirtilen kimyasalların kanser, metabolik hastalıklar ve ani ölümler ile ilişkilendirmelerine neden olmaktadır (7).

## 2.2. METALLER

Metal sözcüğü, elektrik ve ısıyı ileten ve kesitleri gümüş gibi olan maddelere verilen isimdir. Doğada bu kapsamda alkali metallerden başlayıp ağır metallere kadar değişken kimyasal özellikler bulunduran metaller bulunmaktadır (21). Metallerin hepsi doğal olarak oluşur ve insan uğraşısı ile ne oluşturulabilir ne de yok edilebilir. Metallerin insanlar tarafından kullanımı havada, suda, toprakta ve besinlerdeki metallerin çevresel düzeylerini etkilemektedir (5).

Birçok metalin insanlarda ciddi toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar başlıca toksik metaller (ör. kurşun ve kadmiyum), esansiyel metaller (ör. çinko ve bakır), tıbbi kullanımı olan metaller (ör. platin ve bizmut), gelişmekte olan teknolojideki metaller dahil ikincil toksik metaller (ör. indiyum ve uranyum), toksik metalloidler (ör. arsenik ve antimon) ve bazı metalik olmayan toksik elementlerdir (ör. selenyum ve florür) (5).

Ağır metalin terminolojik olarak kesin bir tanımını yapmak mümkün değildir (22). Hem atomik kütlesine hem de metalin yoğunluğuna bakılmaksızın toksik metal, ağır metal olarak tanımlanabilir (23). Ancak tanımlamak için pek çok durumda yoğunluk kullanılır ve yoğunluğu  $5 \text{ g/cm}^3$  den fazla olan metaller ağır metal olarak tanımlanır (22).

Pek çok toksik ağır metal hayvan ve bitkiler için toksik olmalarının yanında mikro besin maddesi olan elementlerdir. Söz konusu metallerin toksik etkileri metale ve organizmaya göredeğişiklik gösterebilmektedir (24,25).

Metallerin yoğunlukları üzerinden çevre ve insan üzerindeki etkilerini tanımlanmak veya gruplandırmak, metallerin yoğunlukları onların biyolojik etkilerini tanımlamakta oldukça eksik kalmaktadır. İnsan vücudundaki her doku, sıvı, hücre ve organda dengede bulunması, element ve minerallerin insan sağlığını korumada temel öğeler olduğunu göstermektedir (26,27).

Sayısız kullanım yerine sahip olan elementler biyolojik açıdan üç gruba ayrılır;

1. Esansiyel elementler: Canlının yaşamını sürdürebilmesi için mutlaka gerekli olan elementlerdir. Bunlar; kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg)' dur.

2. Geçiş elementleri: Düşük derişimlerde esansiyel olan, fakat yüksek derişimlerde toksik etkiye yol açan elementlerdir. Bunlar; demir (Fe), bakır (Cu), kobalt (Co), manganez (Mn), çinko (Zn), molibden (Mo), krom (Cr)'dur.

3. Eser elementler (metaloitler): Genellikle, metabolik aktivite için gerekli olmayan ve oldukça düşük derişimlerde dahi toksik etkiye yol açan elementlerdir. Bunlar; kadmiyum (Cd), arsenik (As), cıva (Hg), kurşun (Pb), kalay (Sn), selenyum (Se), berilyum (Be)' dur (27).

Bazı elementler; enzim, vitamin ve hormonların yapısında bulunarak, sindirim emilim ve metabolizmada birçok basamakta kullanılırlar. Ayrıca kemik, diş gibi yapılarda bulunarak tamamlayıcı parçalar olarak yer alırlar (28). Doğada bulunan Cd, Cr<sup>+6</sup>, Hg ve Pb gibi toksik metaller, organizmalar için gerekli olmayıp, çok düşük miktarları bile toksikite gösterirken; "iz" veya "eser" elementlerden olan Cu, Cr<sup>+3</sup>, Fe, Mn, Mo, Zn ve Ni gibi toksik metaller organizmalar için belli bir doza kadar gereklidir (4,29).

Toprak, su, hava ve gıda maddelerinin saflığını yitirmesine sebep olan toksik ağır metallerin kaynakları; volkanik patlama, deprem, sel taşkınları gibi doğal afetler (jeolojik kaynağından), endüstriyel atıklar, kentsel oluşumlar, tarımsal ve ulaşım gibi antropojenik (insan kaynaklı) sebepler olarak iki şekilde sıralanabilir (30).

Endüstriyel faaliyetler, motorlu taşıtların egzozları, boyalar, metallerin katalizör olarak kullanılmaları, kentsel atıklar, tarımda kullanılan gübre ve ilaçlar, maden yatakları ve işletmeleri ile volkanik faaliyetler gibi etmenler toksik metallerin canlı ortamında artmasına neden olan etmenlerin başında gelmektedir (3,31,32). Kimyasal yan ürünler, partiküller ve tozlar; hava, toprak ve suların kontamine olmasına yol açmaktadır. Günümüzde, doğrudan kirlenme etkisi altında olmayan ortamlarda bile, özellikle metal tuzlarına ve petrol kalıntılarına rastlanmaktadır (33). Bu nedenle toksik metal birikiminin yakın takibini yapmak gerekir. Bunun için birçok endüstrilemiş ülkeler bu konu ile ilgili değişik izleme programlarını takip etmektedirler. Son yıllarda uygun fiyatlarla, geniş alanlar üzerinde etkili olabilen ve toksik ağır metal birikimlerini gözlemleyebilecek biyolojik monitörlerle yapılan araştırma metodları kullanılmaktadır (34).

Toprağın yüzeyinde bulunan yüksek yoğunluklardaki kanalizasyon suyu içeren çamurlu sulardaki toksik metaller, özellikle Pb, Zn, Ni ve Cu gibi, gıda zinciri kapsamına taşınabilir, bu tür atıkların yüksek miktarda toksik metaller barındırması sebebiyle, canlıların sağlığı ve üretilen gıdalar üzerinde ciddi bir tehdit oluşturabilirler (35).

Toksik metaller okyanusun yüzeyinde bulunan sulara mevcut olup bu sular buharlaşınca içinde bulunan metaller atmosfere karışmaktadır. Yerleşim yerlerine yakın yerlerde kirlilik, kanalizasyon çıkışlarıyla bir olur ancak endüstrinin bulunduğu yerlerde bu oran daha da artmaktadır (36). Birçok açıdan zehirlenme etkisi mevcut ağır metaller bazı ortamlardan çevreye dağılmakta ve bu sebeple çevre sorunlarının en başında yer almaktadır (5).

Çevreye yayılan ve insanlara ciddi sağlık tehlikeleri yaratan ağır metal kirliliği dünyaya yayılmıştır. Sanayi devrimi ve ekonomik küreselleşmeden bu yana, çevresel kirlenici çeşitliliği, sayısız antropojenik kaynak ile katlanarak artmıştır. Bu nedenle, gıda güvenliğinin çeşitliliği ve ortaya çıkan sorunları, özellikle insan sağlığı ile ayrılmaz birliği olan küresel bir endişe haline gelmiştir (37,38).

Pek çok toksik metal canlılar için düşük miktarlarda besin maddesi olsa da metale ve organizmaya göre değişkenlik gösteren toksisiteleri bulunmaktadır (24,25).

### **2.2.1. Metal Toksisitesinin Etki Mekanizmaları**

Metallerin toksik etkileri, her metal ve dokunun özelliğine göre değişmektedir (39). Kimyasal olarak iyonik formdaki metaller çok reaktif olabilir ve çok çeşitli biyolojik sistemi etkilemektedirler. Genellikle toksik etkilerini, biyokimyasal süreçlerin gerçekleştiği yani enzimlerin bulunduğu hücre membranlarında ve organellerde göstermektedirler (5).

Biyolojik olarak önemli enzimlerin inhibisyonu, metal toksisitesinin önemli mekanizmalarından biridir. Toksik metaller, esansiyel aminoasitlerin karboksil, histidil veya sülfidril gruplarına yüksek affinite gösterirler. Bunun sonucunda bu grupları içeren proteinleri inhibe ederek enzimatik veya yapısal fonksiyonların bozulmasına neden olurlar. Mesela Hg sülfidril grubu içeren birçok enzimi inhibe ederken, Hg ve Pb, sodyum-potasyum adenozin trifosfataz ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP'az) enzimini inhibe ederler (5,39).

Bazı toksik metaller, enzimin aktif bölgesinde bulunan esansiyel elementleri taklit ederek toksik etki gösterirler. Örnek olarak, Pb-Ca benzer metabolizması ile merkezi santral sistemini etkilemesi, Fe ve Zn'nin yerine bağlanarak hem metabolizmasını etkilemesi, metilcıva gibi organometalik komponentlerin aynı zamanda biyolojik kimyasallar gibi hareket ederek, aminoasitler veya organik anyon taşıyıcılarla taşınması verilebilir (39).

Toksik (esansiyel olmayan) elementlerin, redoks döngüsüne girme kabiliyetleri ve reaktif oksijen türlerini (ROS) üretme kabiliyetleri ya da hasarlı mitokondri tarafından fazla ROS üretiminin bir sonucu olarak oksidatif stres koşullarını indüklediği gösterilmiştir. Örneğin, Pb; ROS üretebilir ve benzer şekilde, As maruz kalan hücrelerde muhtemelen element iyonunun proteinlerin tiyol gruplarına bağlanabilme ve mitokondriyal geçirgenliğin bozarak mitokondriyal hasara neden olmasının bir sonucu olarak mitokondriden artmış ROS oluşumu gözlenmiştir (40).

Toksik metaller, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu dâhil olmak üzere epigenetik değişikliklere katkıda bulunmaktadır. Örneğin, Cd; mitokondride ROS indüksiyonu yoluyla hem gen transkripsiyonunu hem de translasyonu etkileyebilir. Bu, hücrel redoks homeostazının bozulmasına neden olarak reaktif sisteinler ile karakterize edilen geniş bir transkripsiyon faktörü setini etkiler. Toksik olmayan kadmiyum dozlarına maruz kalan insan hücre çizgilerinin gen ekspresyonunun kapsamlı analizi, hücre korumasının indüklendiğini ve metalotiyonin (MT), antioksidan ve ısı şok proteinleri gibi hasar kontrol genlerinin doğruluğunu teyit etti ve sinyalleşme ve metabolizmada genlerde yer alan birkaç diğer değişikliği ortaya çıkardığı gözlenmiştir (41). Ayrıca, As; DNA gen promoterlerinin hipermetilasyonunu indükler. As'ye kronik maruz kalma aynı zamanda S-adenosilmetiyonin (SAM) tükenmesinden ve histon H3 metilasyonunun değişmesine bağlı olarak DNA'da metilasyon kaybına neden olabilir. Spesifik histon metilasyonlarının değiştirilmesi, hem gen susturma hem de aktivasyon işaretlerini temsil eder. As transplasental aktiviteye sahip bir kanserojendir ve birkaç çalışma, erişkinlikte çok daha sonra tümör oluşumunu etkileyebilecek doğum öncesi maruz kalmanın ardından genetik programlamanın değiştiğini bildirmektedir (40).

### **2.2.2. Metal Toksikitesini Etkileyen Faktörler**

Metallerin toksisitelerinde doğada buldukları bileşik şeklinin ve oksidasyon basamağının etkisi önem göstermektedir. Organik formda bulunan metal bileşiklerinin (alkil kurşun ve alkil cıva bileşikleri gibi), anorganik formda bulunan metal bileşiklerine göre (kurşun asetat, cıva-2-klorür gibi) daha çok toksik olmaları bu durumun en güzel örneklerinden biridir (39).

Kişisel faktörler, diyet veya diğer metallere maruz kalma metalin toksisitesini etkileyebilir. Yaşmetal toksisitesini değiştiren faktörlerden biridir. Örneğin çocuklar ve yaşlılar metal toksisitesine yetişkinlerden daha duyarlıdır. Diyetle alınan C vitamini, Pb ve Cd emilimini azaltarak bu metallerin toksik etkilerini düşürür. Elementlerin organizmadaki (moleküler, hücre, doku ve organdaki) biyolojik seviyesi, besinlerden, çevreden veya endüstride toksik metale maruz kalma ile değişebilir. Örneğin yüksek miktarda Zn'ye maruz kalma sonucunda Cu eksikliği görülür. Cd

zehirlenmesi sonucunda ortaya çıkan barsak nekrozu, yeterli seviyede Zn alımı ile engellenebilir. Pb zehirlenmesi, Cu ve Ca gibi birçok esansiyel element ile yarışarak doku düzeylerini değiştirir (39).

## **2.3. TOKSİK METALLER**

### **2.3.1. Kurşun (Pb)**

Yumuşak, dövülebilir nitelikte bir metaldir. Doğada, organik ve inorganik formda bulunur. Organik Pb, uçucudur, bu nedenle gıda maddelerini ve içme suyunu kontamine ederken, inorganik Pb ise atmosferde partiküller halinde bulunur. Bu nedenle organik Pb inorganik Pb'na göre canlı yaşamına daha fazla etki etmektedir (6,42,43).

Kurşun ve türevleri asırlardır insanlar tarafından yaygın bir şekilde kullanılan ve bu nedenle çevre kirlenmesinde önemli rol oynayan endüstriyel toksik maddelerdir (6). Hem endüstride yaygın kullanılması hem de çevrede geniş alanlara yayılması, söz konusu metali çevresel ve mesleki açıdan mühim bir maruz kalma etkeni yapmaktadır (44). Benzin bileşiminde kullanılan Pb'un aşamalı olarak kaldırılması boya, lehim ve su borularından kurşunun çıkarılması sonucu maruziyet kaynakları azaltılmıştır (5).

İnsanlarda günlük Pb alım miktarı 20-400 mg arasında değişmektedir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) ile DSÖ işbirliği ile oluşturulan uzmanlar komitesi kurşun için geçici olarak tolere edilebilen haftalık alım miktarını (PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake) 3 000 mg olarak belirlemiştir. Ancak, çocuklar için bu miktarının yarısı güvenli sınır olarak kabul edilmiştir (45). Ayrıca Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından Pb “Grup 2B (muhtemel insan kanserojeni)” olarak sınıflandırılmıştır (46).

### 2.3.1.1. Kurşunun Emilimi ve Metabolizması

Kurşun, gastrointestinal ya da solunum yolu ile emilirken, organik Pb ayrıca deri yolu ile de vücuda alınır. Yetişkinlerde emilim %10-15 oranında iken çocuklarda bu oran %45-50 olarak bulunmuştur. Dolaşıma katılan Pb'un, %90'ı eritrositlere bağlanır. Pb daha sonra yumuşak dokulara (karaciğer, beyin, böbrek) ve kemiğe dağılır. Pb'un vücuttan atılımı oldukça yavaştır; kandan 30 gün, kemiklerden 27 yılda atılır. Pb'a kronik süreli maruziyet sonucunda kalınması halinde yumuşak dokularda ve parankimal organlarda dağılım gösterse de genel olarak kemik ve dişlerde depolanır. Biriken Pb'un yaklaşık %94'ü diş ve kemiklerde bulunur. Pb'un vücuttan atılımı %70 oranında idrarla, daha düşük oranlarda feçes, saç, tırnak, anne sütü ve terle olmaktadır (6,44,47).

### 2.3.1.2. Kurşun Toksisitesi

Kurşuna maruz kalmaya bağlı nörotoksik etkiler; santral ve periferik etkileri oluşturan ensefalopati, periferik nöropati, segmentel minelinizasyon ve aksonal dejenerasyondan oluşmaktadır. Çocuklar, merkezi sinir sistemi etkilerine önemli derecede hassastır ve şiddetli ensefalopati vakaları sonucunda felç görülebilir. Pb; glutamerjik, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler dâhil beyinde hemen hemen her nörotransmitter sistemi etkiler. Bütün bu sistemler nöronal iletişimde, bilişsel fonksiyon, öğrenme ve hafıza için hücrel mekanizmalarda önemli bir rol oynar (6,42,48).

Kurşun idrarda porfirinler, koporfirinler,  $\delta$ -aminolevunilik asit (ALA) ve çinko-protoporfirinlerin artışı ile anemi arasında değişen çoklu hematolojik etkileri vardır. En duyarlı etkileri  $\delta$ -aminolevunilik asit dehidrataz ve ferroşelatazın inhibisyonudur. Pb bu enzimlerin sülfidril (-SH) gruplarıyla yarışarak kanda ve idrarda, hem öncül maddelerinin anormal derişimleri ortaya çıkar. Bu durum kurşun zehirlenmesinde tanı amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca pirimidin 5'-nükleotidaz enziminin çalışmasını bozarak alyuvarlar içindeki pirimidin nükleotidlerini artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda eritrositler olgunlaşamaz ve anemi görülür.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompasının aktivitesini bozarak ve eritrositlerin zar yapısına zarar vererek, eritrositlerin yaşam sürelerinin azalmasına sebep olmaktadır (5,6,49).

Böbrekte işlevlerinde hasar, kurşunun böbrek üzerindeki başlıca etkilerindedir. Yetişkinlerde 100 µg/ml, çocuklarda ise 80 µg/ml kan kurşun düzeylerinde ciddi böbrek hasarları tespit edilmiştir. Pb, anneden plasentaya ve fetüse geçtiği için maruz kalma sonucunda, embriyonik organ gelişimi ve bilişsel gelişimde geriliğe sebep olmaktadır. Ayrıca kadın ve erkek üreme sistemi üzerinde de kurşunun etkileri vardır. Erkeklerde, kan Pb düzeyi 40-50 µg/dl iken, hiperspermi, teratospermi ve hipogonadizm görülmektedir (45).

Kurşun zehirlenmesinde tanı, kan kurşun düzeylerinin ölçülmesi ile konulur. Ciddi Pb zehirlenmelerinde, kanda 80 µg/dl'nin üzerinde Pb ölçülür. Kronik maruziyetlerde ise kan Pb düzeyi, 30-70 µg/dl arasında gözlemlenir. Pb'un vücutta birikmesi sonucunda yüksek tansiyon, hemoglobin biyosentezinde aksama gibi hematolojik bozukluklar; IQ skorlarında azalma, sinir iletiminde yavaşlama, zekâ geriliği, hafıza kaybı, öğrenme sorunları ve anti sosyal davranışlar gibi nörolojik belirtiler; karın ağrıları, iştahsızlık ve kabızlık gibi gastrointestinal sorunlar ortaya çıkmaktadır. Pb'a maruz kalanlarda kemik tümörleri, osteoporoz gibi bozukluklar ve böbrek hasarından kaynaklanan renal problemler de görülmektedir (45).

### **2.3.2. Arsenik (As)**

Arsenik, bilinen en toksik metallerden biridir ve yer kabuğunda en yaygın olarak bulunan 20. elementtir (46). Kimyasal olarak metal ve ametal özelliği gösterdiği için, yarı metal (metalloid) olarak sınıflandırılır (7).

Arsenik bileşikleri anorganik ve organik olmak üzere gruplandırılabilirler. Organik As türlerinden bazıları metillenmiş türleri olan monometil arsenik asit ve dimetil arsenik asit, inorganik As türleri ise arsenat ve arsenittir. As'in toksik etkileri toksisitesi kimyasal yapısı ile ilişkilidir ve çoğunlukla çözünebilir inorganik As türleri organik As türlerine göre daha toksiktir. İnorganik As, organik As'e göre 100 kat, arsenit de arsenattan 60 kat daha toksiktir (6).

Arseniğe maruz kalma, hem insan faaliyetlerine hem de doğal faaliyetlere bağlı nedenlerle gerçekleşmekte ve devam etmektedir. Doğal nedenlerle maruz kalma, volkanik faaliyetler ve yeraltı suları ile olmaktadır. Doğal nedenlerin haricinde sigara



kullanımı, ahşap koruma, kontamine yiyeceklerin ve yakıtların kullanılması ile de maruziyet meydana gelmektedir (21). Mesleki maruziyet ise pestisitler ile diğer tarımsal ürünlerin üretiminde ve eritme endüstrisinde olmaktadır. Gıdaların, özellikle deniz ürünlerinin günlük arsenik alımında önemli bir payı bulunmaktadır (5).

### **2.3.2.1. Arseniğin Emilimi ve Metabolizması**

Vücuda sindirim, solunum ve cilt yoluyla alınır. İnorganik As gastrointestinal emilim hızı çok yüksekken, organik As bileşiklerinin emilim hızı daha azdır. Karaciğerde metilasyona uğrayarak monometil ve dimetilarsinik asitlerin oluşumuna yol açmaktadır. Başta böbrekler olmak üzere değişik yollardan elimine olmaktadır. Vücuttan tamamen atılmaları için yaklaşık 3-4 hafta geçmesi gerekmektedir (5,6,47).

Arsenik, vücutta karaciğer, böbrek, akciğer ve kalp gibi birçok organda depolanmaktadır. Bu bölgelerden atılımı hızlı olmasına rağmen keratine olan afinitesi sebebi ile saç, tırnak, deri gibi keratinden zengin dokularda birikir. Daha düşük miktarlarda ise sinir ve kas dokusunda birirmektedir. Kronik As maruziyeti sonucunda, keratindeki sülfidril gruplarına bağlanarak tırnak, saç ve ciltte depolanır (45).

### **2.3.2.2. Arsenik Toksisitesi**

Arsenik bileşiklerinin yüksek dozlarda (70-180 mg) alınması ölümcül etkilere neden olmaktadır. Bulantı, kusma karın ağrısı gibi gastrointesnital yan etkilerin yanında hipertansiyon, taşikardi, şok gibi kardiyovasküler etkiler görülür. Periferik sinir sisteminde duyu kaybı en yaygın görülen nörolojik etkidir ve aksonların Wallerian dejenerasyonuna neden olmaktadır. Anemi, lökopeni ve granülositopeni meydana gelir ve geri dönüşümlüdür (5,6,47). Kronik entoksikasyon pek çok sistem ilgilendiren etkilerle ortaya çıkar; yorgunluk ve halsizlik, gastroenterit, lökopeni ve anemi, duyuusal ağırlıklı periferik nöropati, hepatik transaminaz yüksekliği ve periferik vasküler yetmezlik gelişir. Kronik maruz kalmada deri hedef organdır. Cilt lezyonları yıllara göre kademeli olarak ortaya çıkar. Hiperpigmentasyon, hiperkeratozis, cilt kanseri squamoz hücre karsinomu, Bowen's hastalığı ve bazal hücre karsinomu olarak ortaya çıkar (5,6,47,50).

### 2.3.3. Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum sülfür cevherlerinde çinko ve kurşunla birlikte bulunur. Element formu Fe, Cu, Zn gibi elementlerin korozyonuna karşı kaplamalarda, kurşunla alaşım şeklinde kablo kaplamalarda, boya ve cam üretiminde, nükleer reaktörlerde nötron alıcısı olarak, Ni-Cd pili yapımında, insektisit üretiminde ve plastiklerde stabilizatör olarak kullanılmaktadır (39,47).

Kadmiyum içeren ürünler nadiren yeniden kullanılır, ancak sıklıkla evsel atıklarla birlikte atılır, böylece özellikle atık yakılırsa çevreyi kirletir. Endüstriyel emisyonlar ve gübre ve lağım çamurlarının tarım alanlarına uygulanması da dâhil olmak üzere doğal ve antropojenik Cd kaynakları, toprakların kirlenmesine ve insan tüketimi için yetişen mahsul ve sebzelerde artan kadmiyum alımına neden olabilir (22). Cd, suda daha çözünür olması nedeniyle Cd<sup>+2</sup> halinde deniz canlıları ve bitkiler tarafından biyolojik sistemlere alınır ve canlılarda birikirler. Kabuklu deniz ürünleri, hayvan karaciğer ve böbrekleri, Cd'un yüksek dozlarına maruz kalmaları halinde yapılarında biriktirirler. Sigara kullanımı Cd maruziyetine önemli faktörlerden biridir (5).

Kadmiyum için inhalasyon yolu mesleki ortamlarda ciddi bir yoldur. Cd maruziyeti nedeniyle potansiyel risk taşıyan meslek mensupları; Zn-Pb cevherlerinin arıtılmasında, demir ve çimento üretiminde, fosil yakıtların yakılmasında, boya pigmentlerinin üretilmesinde çalışanlardır (5,6).

#### 2.3.3.1. Kadmiyumun Emilimi ve Metabolizması

Kadmiyum, gastrointestinal ve solunum yolları ile vücuda alınır. Vücuda alındıktan sonra dolaşıma katılır ve böbrek, karaciğer gibi dokularda depolanır (51,52). Bağırsaklar yoluyla, %5-8'si kadar emilir. Ca emiliminde rol oynayan proteinin eksikliğinde ince bağırsaklardan emilimi artar. Kümülatif (biriken, birikime meyilli) bir zehirdir. Ayrıca eritrositlerde ve kemik dokusunda da birikir. Böbreklerdeki değişimi yaş ilerledikçe (50 yaşa kadar) artar. Vücutta yarılanma ömrü 19-38 yıl gibi çok uzun sürebilmektedir. Birikim yerlerinde metalloiyonein (Cd, Zn ve Hg ile birleşen düşük molekül ağırlıklı protein) ile bağlanmış haldedir. Uzun süreli mauz

kalmada dolaşımındaki Cd'un %90'ı kan hücrelerine ve kısmen metallotiyoneine ve hemoglobine bağlanmaktadır. Serumdaki kadmiyum ise metallotiyoneinle değil, daha yüksek molekül ağırlıklı proteinlerle bağlanır. Yaşla birlikte vücutta biriken Cd artarken, atılım miktarı değişmez. Başlıca idrarla atılırken, çok az miktarda dışkı, ter, süt ve saçlarla da atılmaktadır (39).

### **2.3.3.2. Kadmiyum Toksisitesi**

Kısa süreli mazruz kalma sonucunda kusma, kanlı diyare, poliüri, dizüri, nefes darlığı, göğüs ağrısı, aşırı yorgunluk, irritabilite, baş ağrısı ve baş dönmesi görülür (6,53). Daha sonrasında inhalasyon yoluyla maruz kalındıysa pulmoner ödem; oral olarak maruz kaldıysa akut böbrek yetmezliği görülür (47).

Kadmiyum oldukça yüksek buhar basıncına sahiptir. Endüstride Cd buharlarına ve Cd bileşiklerinin aerosollerine, tozlarına maruziyet sonucunda solunum yolu ile vücuda alınmaktadır (39). İnsanlarda Cd'un oluşturduğu obstrüktif akciğer hastalığı başlangıçta yavaş olabilir ve kronik bronşitten, alt solunum yollarında ilerlemiş fibrozisten ve beraberinde amfizeme yol açan alveol hasarından kaynaklanabilir. Nefes darlığı, azalmış vital kapasite ve artmış rezidüel hacmi nedeni ile akciğer fonksiyonu azalır (5).

Kadmiyumun seçici olarak başlıca hedefi, MT ve antioksidan bileşenleri de dâhil olmak üzere tiyol (SH) içeren hücresel moleküllere olan afinitesine dayanmaktadır. Cd-MT kompleksi, MT'nin yüksek oranda eksprese edildiği hepatositler ve böbrek hücrelerinde oluşturulur ve birikir ve ROS aşırı üretilmesi ve hücresel antioksidan bileşenlerin tükenmesi yoluyla hepatorenal toksisiteye neden olur (54,55). Bu olaylar ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, ATP tükenmesi, lipid peroksidasyonu, protein açılımı, doğrudan DNA parçalanması ve sonunda apoptotik yolların başlatılmasını içeren oksidatif strese neden olur (56).

Kadmiyuma maruz kalma böbrek hasarına neden olabilir. Tübül hücrelere ve glomerüllere hasar verir ve genellikle düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin [ $\beta$ 2-mikroglobulin ve  $\alpha$ 1-mikroglobulin (protein HC gibi)] veya enzimlerin [N-Asetil- $\beta$ -D-glukosaminidaz (NAG) gibi] artan bir atılımı ile kanıtlanan genellikle bir tübül

fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu lezyonlar ilk túbüler hücre nekrozundan ve dejenerasyonundan kaynaklanır, dokular arasındaki enflamasyon ve fibrozisi geliştirir. Túbüler hasarın geri dönüşümlü olduğu ileri sürülmüştür, ancak kadmiyumun neden olduğu túbüler hasarın gerçekte geri döndürülemez olduğuna dair çok büyük kanıtlar vardır (5,22).

Kadmiyum mitokondrial fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Cd'nin mitokondri üzerindeki toksisitesi, mitokondrial iç zarın geçirgenliğinin artmasından daha çok, karaciğer hücrelerinde glutasyon miktarını artırmasına ve glutasyon-peroksidaz aktivitesini azaltmasına bağlanmaktadır (57).

Kadmiyum karaciğerde, hücreler arasında iletişimde önemli rol oynayan bağlantıları bozmaktadır. Böylece Cd, karaciğerde hücrel homeostasisi bozarak, hücreleri apoptozise, nekroza ve hücrel proliferasyona sürüklemektedir (58,59). Yapılan çalışmalarda Cd'nin, karaciğerde hücrel yapıda, ışık ve elektron mikroskopik görünümünde değişikliklere yol açtığı ve subkronik hepatik nekroza neden olduğu gösterilmiştir (53).

Uzun süreli maruz kalma sonucunda oksidatif stres ve tiyol tüketimine bağlı olarak doku hasarında meydana gelir. Cd protein ve enzimlerin yapısında bulunan sülfidril gruplarına afinite gösterir, lipit peroksidasyona ve glutasyonun kullanılmasına sebep olarak, hücre düzeyinde hasar oluşturur (13). Cd'nin glutasyona olan yüksek bağlanma kapasitesi, safra ile elimine olabilen glutasyon kompleksleri oluşturur. Ayrıca Mn-süperoksit dismutaz, Cu/Zn süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri inhibe ederek antioksidan mekanizmaların işlevlerini bozarlar (72).

Kadmiyum toksisitesi kalsiyum metabolizmasını etkiler ve muhtemel kalsiyum kaybı ile ilişkili kemik ağrısı, osteomalazi ve/veya osteoporoz dâhil iskelet değişimleri ile ilgilidir. İnsanlarda epidemiyolojik çalışmalar kadmiyuma maruz kalan çocuklarda ve yetişkinlerde anormal davranışlar ve/veya zekâ geriliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. İnsanlarda inhalasyon yoluyla mesleki Cd maruziyeti daha çok akciğer kanseri ile belirgin biçimde ilişkili olmaktadır (5).

Kadmiyum karsinojenik etkiler bakımından IARC tarafından Grup 2A'da yani "muhtemel insan karsinojeni" olarak değerlendirilmektedir (41).

#### **2.3.4. Krom (Cr)**

Krom, dünyadaki en bol yedinci elementtir. Cr, Cr<sup>+2</sup> ile Cr<sup>+6</sup> arasında değişen birçok oksidasyon basamağına sahiptir. Cr, doğal olarak petrol ve kömürün yanması, ferro kromat refrakter malzemeden petrol, pigment oksidanlar, katalizör, krom çeliği, gübreler, petrol kuyusu sondajı ve metal kaplama tabakhanelerinde oluşur. Antropojenik olarak ise lağım ve gübrelerle çevreye salınır (60,61).

Krom metalurji, galvanik, boya ve pigment üretimi, tabaklama, ağaç koruma, kimyasal üretim ve kâğıt hamuru ve kâğıt üretimi gibi sektörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu endüstriler, krom kirliliğinde biyolojik ve ekolojik türler üzerinde olumsuz etkisi olan önemli bir rol oynamaktadır (61).

Krom glikoz metabolizmasına giren bir elementtir. Cr eksikliği diyabet gelişimi ve ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Kroma bağlı kimyasal özellikler ya da yaşam riski kromun oksidatif formuna bağlıdır. Cr<sup>+6</sup> ve Cr<sup>+3</sup> oksidatif formların çok farklı özellikleri vardır. Cr<sup>+6</sup>'nın Cr<sup>+3</sup>'e redüksiyonu ile proteinler, lipidler, DNA, RNA, plazma transferrin gibi hücresel elemanlardan elektron alır (50).

##### **2.3.4.1. Kromun Emilimi ve Metabolizması**

Cr<sup>+6</sup> bileşiklerinin emilimi (%2-10), Cr<sup>+3</sup> bileşiklerinden (%0.5-2) daha fazladır. Cr<sup>+6</sup> biyolojik membranlardan sülfat ve fosfat taşıyıcıları aracılığıyla kolaylıkla geçmekteyken daha az çözünen Cr<sup>+6</sup> bileşikleri pasif difüzyon ve fagositozla absorblanmaktadır (50). İn hale olan Cr bileşiklerinin absorpsiyonu alveolar hücre membranları boyunca akciğerlerde gerçekleşir. Dermal emilim; kimyasal formuna, taşıyıcıya ve derinin bütünlüğüne bağlıdır. Konsantre potasyum kromat deride kimyasal yanmalara neden olabilir ve emilimi kolaylaştırır (5).

Krom deri, akciğer, kas ve yağ dokusunda birikir. Retikuloendotelial sistem, karaciğer, dalak, testis ve kemik iliğinin Cr<sup>+3</sup>'e karşı afinitesi vardır. Cr<sup>+6</sup> ise daha çok

kırmızı kan hücrelerine bağlanır. Başlıca atılım yolu %80 idrarladır fakat feçesle de atılabilir (39).

#### **2.3.4.2. Krom Toksisitesi**

Düşük düzeylerde Cr'a maruziyet sonucunda, deride iritasyon ve gastrointestinal sistemde ülser meydana gelir. Kronik maruziyet sonucunda böbreklerde ve karaciğerde ayrıca dolaşım ve sinir sisteminde hasara yol açar (6).

Cr<sup>4+</sup> aşındırıcıdır ve diğer cilt yüzeylerinde kronik ülserasyonun yanı sıra, nazal septumun kronik ülserasyonuna ve perforasyonuna neden olabilir. Cilt eritemi, kaşıntı, ödem, papül ve yara izlerini indükleyen tip IV alerjik reaksiyonu olan kişiler arasında alerjik kontakt dermatit ortaya çıkarır (5).

Farklı in vitro ve in vivo deneylerden elde edilen sonuçlar, kromat bileşiklerinin, DNA hasarını birçok farklı yoldan indükleyebildiğini ve DNA eklentilerinin oluşumuna, kromozomal anormalliklerin, kardeş kromatid değişimlerinin, DNA replikasyonunda ve DNA transkripsiyonunda değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir (31,62).

Cr<sup>6+</sup> bileşikleri, IARC tarafından Grup 1 yani "insan karsinojeni" olarak sınıflandırmıştır. Özellikle krom üretimi ve pigment endüstrilerinde heksavalent krom bileşiklerine mesleki maruz kalma, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Cr<sup>6+</sup> hücrelere girdiğinde, çeşitli hücre içi indirgeyiciler ile reaktif krom türlerine dönüştürülür. İndirgeme işlemi sırasında, krom-DNA katkıları, DNA-protein çapraz bağları, DNA iplik kopmaları ve okside edilmiş DNA bazları dâhil olmak üzere çeşitli genetik lezyonlar üretilebilir. Cr<sup>6+</sup> bileşikleri ayrıca hücre içi indirgeme işlemi sırasında diğer hücresel bileşenlerle reaksiyona girer. Reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olabilir, protein sentezini inhibe edebilir ve DNA replikasyonunu durdurabilirler. Cr<sup>6+</sup> ayrıca p53 sinyal yolunun bozulmasına, hücre döngüsü durmasının, apoptozun, DNA hasarı onarımının girişimine ve neoplastik transformasyona neden olabilir. Tüm bu etkiler, krom karsinogeninde bütünlük bir rol oynayabilir (5).

İnhale krom bileşikleri vücutta birçok dokuya nüfuz edebilir ve bu nedenle akciğer dışındaki bölgelerde kansere neden olma potansiyeline sahiptir. Biriken kanıtlar kemik, prostat, hematopoetik sistem, mide, böbrek ve idrar kesesi kanserleri ile  $Cr^{+6}$  ya maruz kalma arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Ayrıca,  $Cr^{+6}$  bileşiklerinin içme suyuna maruz bırakılması, tüsüz fare modelinde UV kaynaklı cilt kanserini artırır (5).

## 2.4. ESANSİYEL BİYOELEMENTLER

### 2.4.1. Demir (Fe)

Demir yer kabuğunda en çok rastlanan elementler arasında yer almakta olup iletken bir elementtir. Kolay elektron alıp vererek değerlilik değiştirir ve oksijen ile birleşerek canlıların aerobik solunum olaylarında yer alır. Biyolojik sistemlerde Fe başlıca ferröz (+2) ve ferrik (+3) olarak bulunur (63).

Demirin hemen hemen tüm canlılar için önemi yadsınamaz; oksijen taşınması, enerji üretimi, DNA sentezi ve hücre solunum için demir gereklidir. Örneğin Fe, oksijeni akciğerlerden periferik dokuya taşıyan ve ardından karbondioksiti akciğerlere geri taşıyan bir oksijen taşıyıcısı olan hemoglobinin bir bileşenidir. Aynı şekilde, demir, kas dokusuna oksijen sağlayan bir oksijen depolama proteini olan miyoglobinin bir bileşenidir. Aynı zamanda, aşırı demir, demirin çeşitli oksidasyon durumlarında bulunabilmesi nedeniyle toksik olabilir. Fe'nin redoks döngüsü kabiliyeti, proteinlere, DNA'ya ve lipitlere zarar verebilecek olan hidroksil veya lipit radikallerinin oluşumunu kolaylaştırabilir. Bu gibi durumlarda dokularda Fe birikimi hayatı tehdit etmektedir. Buna karşılık olarak, hem sentezi ve gelişmekte olan alyuvarlarda hemoglobin oluşumu için Fe depolarının yetersiz kalması anemiye neden olmaktadır (64,65).

#### 2.4.1.1. Demirin Emilimi ve Metabolizması

İnorganik, hem-olmayan demir, yumurta ve sebzeler gibi birçok gıdada bulunur ve on iki bağırsak enterositleri tarafından emilir. Ferri redüktaz, divalent metal

taşıyıcı 1 (DMT1) tarafından hücrel membrandan taşınmadan önce hem olmayan demiri  $Fe^{+2}$ 'ye indirger. Kırmızı etlerde bulunan hem demirin emilimi tam olarak anlaşılmamıştır. Hem demiri emildikten sonra sitozole taşınır ve hem oksijenaz1 (HO1) tarafından salınır. Aşırı hücre içi demir, depolama proteiniolan ferritinde depolanır. Ferritin aşırı demiri oksidize eder ve ferrihidrit olarak depolar. Enterositlerin ferritinde tutulan Fe, birkaç gün sonra bağırsak epitel hücrelerinin kaymasından dolayı kaybolur. Günlük sitozolik Fe, bazolateral Fe salgılayan ferroportin tarafından plazmaya verilir. Dolaşıma enterositlerden demir salınımı ferrooksidaz gerektirir. Plazmada  $Fe^{+3}$ , ferrik demir için iki bağlanma yerine sahip olan transferrine bağlı dolaşır. Transferrin iki önemli fonksiyona sahiptir: toksik radikallerin oluşumunu sınırlar ve hücrelere Fe verir. Sağlıklı insanlarda, yaklaşık transferrinin 1/3'ü Fe ile doyurulur. Sağlıklı erişkinlerde Fe derişimleri yaklaşık 14 - 32  $\mu\text{mol/L}$  olup, neredeyse tüm sirkülasyon demirleri Transferrine bağlanır. Aşırı Fe yükü durumunda, transferrin bağlı olmayan demir (NTBI) birikir. NTBI'nin aşırı Fe yükü ile ilişkili patolojiye büyük ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (64,66).

Vücuttaki toplam Fe'nin %60-70'i alyuvarlardaki hemoglobinin yapısında bulunmaktadır. Transferrin günde ortalama 30 mg demir taşır. Bunun %80'i kemik iliğinde gerçekleşen alyuvarların hemoglobin sentezinde kullanılır. Alyuvarların ömrü yaklaşık 120 gündür. Yaşlanan alyuvarlar retikuloendotelyal sistem makrofajlarınca fagosite edilir. Hemoglobin eritrositten ayrılarak oksijenaz-1 enzimi tarafından katabolize edilir ve demir makrofaj içinde tetra-pirol halkasından ayrılarak dolaşıma katılır. Geriye kalan Fe ise özellikle karaciğer hücrelerince depolanır (67).

Demir depoları, özellikle hemoglobin üretimi için hücrel Fe ihtiyacını karşılamak için bir rezervuar görevi görür. Eritrosit imhası ve üretimi çoğu demir cirosundan sorumludur. Karaciğer kökenli küçük bir peptid olan Hcpidin, eritropoezise cevaben Fe emilimini modüle eder. Fe, gastrointestinal sistemden atılır (5,68).

#### **2.4.1.2. Demir Toksisitesi**

Demir dumanları genel olarak demir oksit içerir ve aşırı inhale edilmesi durumunda akciğerlerde birikerek radyolojik değişimlere yol açar. Radyolojik görüntü



pnömokonyoz benzeri silikozis gibi olmasına karşın fibrozis yoktur. Demiroksit inhalasyonu sonucu gelişen radyolojik görünümüne siderozis veya Fe pnömokonyozu adı verilmiştir. Siderozis fibrozise neden olmadığından dolayı benign kabul edilir (92).

Aşırı Fe yüklenmesinden kaynaklanan kronik Fe toksisitesi nispeten yaygın bir sorundur. Vücutta aşırı miktarda Fe birikmesinin üç temel yolu vardır. İlk olarak kalıtsal hemokromatoz, Fe'nin bağırsak kanalından anormal şekilde emilimine bağlıdır. İkinci olası aşırı Fe yükü nedeni diyet yoluyla veya oral Fe preparatlarından aşırı alımdır. Fe yükünün ortaya çıkabileceği üçüncü durum, bir tür refrakter aneminin tekrarlanan kan transfüzyonlarıdır ve transfüzyonel siderosis olarak adlandırılır (5).

Hemokromatoz, en yaygın genetik aşırı Fe yükü bozukluğudur ve hepsi ferroportin/hepsidin düzenleyici eksenini etkileyen birkaç gende mutasyonlar meydana getirir. Bu bozukluğun temel özelliği, diyet ile alınan Fe'nin aşırı emilimi ve karaciğerde, kalpte, pankreasta, endokrin bezlerinde, dokuda ve eklemlerde birikmesidir (64).

Emilen Fe, proteine bağlanamadığında çok sayıda zararlı serbest radikal oluşur, bu da memeli hücrelerinde ve biyolojik sıvılarda Fe derişimini ciddi şekilde etkiler. Bu dolaşımdaki bağlanmamış Fe, gastrointestinal sistemde ve biyolojik sıvılarda aşındırıcı etkisiyle hasara neden olur. Bu serbest Fe; kalp, karaciğer ve beyin hücrelerine nüfuz eder. Serbest Fe tarafından oksidatif fosforilasyonun bozulması nedeniyle, Fe, hidrojen iyonları salgılayan ferrik demire dönüştürülür ve böylece metabolik asitliği artırır. Serbest demir ayrıca, mitokondriye, mikrozoamlara ve diğer hücrel organellere ciddi zararlar veren lipid peroksidasyonuna yol açabilir (69,70).

Hücrelerde Fe toksisitesi, hücrel oksidasyonu ve azaltma mekanizmalarını ve bunların mitokondri ve lizozomlar gibi hücre içi organellere karşı toksisitelerini içeren Fe aracılı doku hasarına yol açmıştır. Demir hidrojen serbest radikalleri DNA'ya saldırarak hücrel hasara, mutasyona ve malign transformasyonlara neden olmakta ve bu da bir dizi hastalığa neden olmaktadır (70,71).

Aşırı Fe, karaciğer, kalp, pankreas ve endokrin bezleri gibi hayati organlarda demir birikmesine yol açar. Bu, proteinlere, DNA'ya, hücre zarlarına zarar veren ve

hücre ölümüne yol açabilen hidroksil veya lipit radikallerinin oluşumunu artırır. Tedavi edilmeden bırakıldığında, kronik aşırı Fe yükü karaciğer sirozu, kanser, hipogonadizm, artrit, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği, retina dejenerasyonu, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, Huntington) ve erken ölüm riskini artırır (63).

#### **2.4.2. Bakır (Cu)**

Bakır esansiyel bir element olup çevrede yaygın olarak bulunur. Fe ve Zn'den sonra vücutta en fazla miktarda bulunan üçüncü iz elementtir. Yetişkin vücudunda 80-100 mg Cu bulunur (96).

Genel popülasyon açısından en önemli maruziyet kaynakları yiyecek, içecek ve içme sularıdır. Endüstride Cu maruziyeti temel olarak eritme işlemlerinde, kaynaklarda veya ilgili faaliyetlerde, madencilik endüstrisinde veya metal dumanlarında solunumla alınan partiküllerden kaynaklanmaktadır. Genel popülasyonda, yüksek Cu seviyelerine maruz kalma, bakırlı su tesisatından veya bakır kaplı tencerelerden metalin yiyecekleri kontamine etmesiyle oluşabilir. Sudaki aşırı Cu düzeyleri, çevre için önemli bir risk faktörüdür ve bu durum endokrin bozucu etkiler yanında balıklardaki diğer toksik etkilerle ilişkili olabilir (5).

Bakır, vücudun diğer fonksiyonları açısından gerekli olmasının yanında özellikle saç, deri, kemik ve bazı iç organların da esas bileşeni olarak görev yapmaktadır. Cu, yağ asitleri, aminoasitler ve vitaminlerin metabolizmadaki tepkimelerin de esansiyel olarak kullanılmakta olup, yetişkin bireylerde ortalama 50-120 mg bulunmaktadır. Metalloenzimlerin yapısına katılan Cu, insan metabolizmasında biyokatalizör olarak birçok biyolojik yolda kullanılmaktadır. Sitokrom c oksidaz, Cu/Zn-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD), dopamin β-hidroksilaz, urat oksidaz, süperoksit dismutaz, serüloplazmin ve tirozinaz en çok bilinen Cu metalloenzimleridir. Alyuvarların üretimi için gerekli olan ve hematopoezde Fe ile birlikte rol oynar. Cu, vücutta bütün organ ve dokularda bulunmakta ancak karaciğerde diğer organlara göre çok daha yüksek miktarlarda bulunur. Bunun yanında kalp, beyin, mide, bağırsağın değişik bölümlerinde yüksek oranlarda yer alır (45,72).

Yüksek dozlarda toksik etkiler göstermesine rağmen, esansiyel bir besin maddesi olan Cu biyoelementi ince bağırsaklardan emilerek vücuda alınır. Dolaşıma katıldıktan sonra serum albüminine ve aminoasitlere zayıf bir bağla bağlanarak bütün vücuda dağılır. Cu-albümin ve Cu-histidin bileşikleri halinde karaciğere gelir ve seruloplazmin sentezinde kullanılır. Plazmada bulunan Cu miktarın yaklaşık %90'ı metalloproteinlere ve seruloplazmine bağlı olarak bulunur (45).

#### **2.4.2.1. Bakırın Emilimi ve Metabolizması**

Vücutta emilimi esas olarak kimyasal formuna bağlıdır; yüksek oranda çözünür Cu bileşikleri kolayca emilir. Cu'nun bağırsak lümeninden emilimini engelleyen ve aynı zamanda genel biyoyararlanımını azaltan faktörler; Cu'nun intralüminal çözünürlüğünü azaltarak ya da mukoza boyunca Cu taşıyan enzimlerle rekabet ederek etkilerini gösterirler. Zn ve Cd ise Cu absorpsiyonunun en güçlü inhibitörleridir. Buna karşılık, yüksek düzeyde protein alımı Cu biyoyararlanımını artırır (72).

Bakır emilimi ince bağırsakta ya difüzyonla ya da 1-DMT1 ya da özel bakır taşıma (1-CTR1) taşıma proteinleri kullanılarak gerçekleştirilir. İnsan hücrelerinde Cu, birkaç hücre bölmesinde kullanılır ve hücre içi dağılımı, metabolik taleplere ve hücre ortamındaki değişikliklere cevap olarak düzenlenir.  $Cu^{+2}$  dan  $Cu^{+}$  iyonlarına indirgeme, hücre zarları boyunca taşınması için gereklidir. CTR1 iki hücre bölgesinde bulunur: plazma zarında ve hücre içi veziküllerde. Bu iki bölme arasındaki CTR1 dağılımı hücreye özgüdür. Bağırsak enterositlerinde CTR1 ile apikal membran boyunca taşınan Cu, ATP7A'ya (Cu-taşıyan P-tipi ATPaz) yerleştirilir ve ana Cu depolama organı olan karaciğere taşınması için portal dolaşıma pompalanır. Karaciğerde, böbreklerde, plasentada ve meme bezinde, bazolateral plazma zarında yüksek oranda CTR1 bulunur ve Cu'yu dolaşımdan hücre içine alır (73,74).

ATP7A, Cu'yu plasenta ve kan-beyin engeli de dâhil olmak üzere diğer birçok polarize hücre katmanları boyunca hareket ettirmede, uygun fetüs gelişimi ve özellikle de beyin için yeterli Cu derişimini sağlamak için önemli bir rol oynar. ATP7A, Cu'nun Golgi cisimciğindeki yeni proteinlere verilmesi için de önemlidir. Karaciğerde ve diğer bazı dokularda, homolog Cu-taşıyan ATPaz (ATP7B), seruloplazmin üzerine Cu yüklemek için önemlidir. ATP7B ayrıca aşırı Cu yükünü safra içine hareket ettirerek

doku aşırı yüklenmesini önler. Cu atılımı, neredeyse sadece dışkı ile yapılır. İdrar atılımı ihmal edilebilir (72).

#### **2.4.2.2. Bakır Toksisitesi**

Bakır, biyolojide önemli bir unsur olmasına rağmen, aynı zamanda potansiyel olarak tehlikeli olabilir ve düzensizliği, karaciğer ve böbrek hasarı, anemi, immünotoksisite ve gelişimsel toksisite dâhil olmak üzere birçok olumsuz sağlık etkisinin gelişmesine yol açabilir (75).

Cu, ağır metal iyonu olarak, ROS oluşumunu katalize eder ve enzim aktivitelerinin lipid peroksidasyonu ve nükleer proteinler ve DNA ile reaksiyona girmesi yoluyla tükenmesi yoluyla hücrel hasara neden olur (72).

Kronik Cu toksisitesi, öncelikle karaciğerde (karaciğer sirozu olarak) hemoliz bölümleriyle ve bağışıklık sistemi bozuklukları ile kendini gösterir. Renal tübüllerin, beynin ve diğer organların zararları eşlik eden diğer semptomlardır ve koma, karaciğer nekrozu, dolaşımdaki çöküntü ve ölüme kadar ilerleyebilirler (72).

Vücutta Cu birikimine neden olan sebeplerden biri de genetik hastalıklardır. Wilson hastalığı ATPaz ATP7B genindeki mutasyonun neden olduğu otozomal resesif bir bozukluktur. ATP7B, Cu'nun vücuttan atılımında görevli olan Cu pompasıdır ve Wilson hastalığında bu mekanizma çalışmadığı için vücutta toksik düzeyde Cu birikimi meydana gelir (76).

Serum Cu derişimleri tümör gelişimi, büyüklüğü, oluşumu, ilerlemesi ve tekrarı ile ilişkilidir ve malign tümörlerin genellikle daha yüksek Cu derişimlerine sahip oldukları söylenebilir (77).

#### **2.4.3. Çinko (Zn)**

Çinko, toprakta, suda, havada ve hemen hemen tüm yiyeceklerde bulunan, mavimsi beyaz renkte ve parlak bir geçiş elementidir. Biyolojik sistemlerde yalnız  $Cu^{+2}$  olarak bulunur (78).

Çinko, yalnızca insanlar için değil, aynı zamanda tüm organizmalar için mühim bir eser elementtir. 300'den fazla enzimin ve daha fazla sayıda diğer proteinin yapısında bulunan Zn, insan sağlığı açısından oldukça önemli bir rol oynamaktadır. İdeal nükleik asit ve protein metabolizmasının yanı sıra hücre büyümesi, bölünmesi ve işlevlerinin aksamadan devam edebilmesi için ortamda kâfi miktarda Zn bulunması gerekir (78).

Çinkoya başlıca maruziyet daha çok kömür ve atık madde yakılması, maden faaliyetleri, demir-çelik işleme sanayisinden kaynaklanmaktadır. Düşük kaynama sıcaklığına sahip oluşu, metal üretiminde belirleyici bir etkidir. Kimyasal açıdan aktiftir ve diğer metallerle kolayca alaşım yapabilir. Metalin bu özelliği endüstride birçok alaşımın ve bileşiğin üretiminde kullanılmasını sağlar (79). Zn'nin %50'sinden fazlası demir veya çeliği galvanizleme işleminde kullanılmaktadır. Çinko beyazı veya çin beyazı olarak bilinen çinko oksit (ZnO), boya pigmenti olarak plastiklerde, kozmetiklerde, fotokopi ve duvar kâğıtlarında, yazıcı mürekkeplerinde, seramiklerde, kauçuk sanayiinde, gübrelerde kullanılmaktadır. Tıpta kullanımı ise dermal ürünler, antiseptikler, insülin preparatların bileşiminde olmasıyla sağlanır (80,81).

Çinko vücut için esansiyel bir element olan Zn, çoğunlukla diyetle vücuda alınır. Diyetle Zn alımı günlük 5,2 ile 16,2 mg arasında değişmektedir. Aynı zamanda metal içerikli kaplarda saklanan içeceklerin içinde ve içme suyunda da bulunur. Havada söz konusu metalin düzeyi ise oldukça az ve kararlı orandadır (110).

#### **2.4.3.1. Çinkonun Emilimi ve Metabolizması**

Gastrointestinal sistemden emilimi homeostatik olarak düzenlenir. Alınan Zn'nin yaklaşık %20 ile %30'u emilir. Bağırsak lümeninden çinko alımı, pasif difüzyon ve çinko transferaz (ZnT) gibi çinko-özümlenmiş transmembran taşıyıcılar yoluyla taşıyıcı aracılı bir işlemi içerir. Amino asitler, pikolinik asit ve prostaglandin E2 amino asitler, pikolinik asit ve prostaglandin E2 çinko emilimini artırabilirken, çinkonun intestinal emilimi diyet lifleri, kalsiyum ve fosforla azaltılabilir (5).

Çinko vücutta birçok dokuya dağılır. İnsan vücudunun toplam Zn içeriğinin çoğu kasta (% 60) bulunurken kemikte, cilt ve saçta, karaciğerde ve pankreasta da yer

almaktadır. En yüksek Zn derişimleri prostat, pankreas, karaciğer ve böbrekte bulunur. Plazmada bulunan metal ise albümine (% 60-% 80),  $\alpha$ 2-makroglobulin ve transferrin'e bağlanır. Zn hem idrar hem de dışkı ile atılır (5,78).

Karaciğer Zn dengelenmesinde önemli bir rol oynar. Zn karaciğerden vücuda dağılırken, glukokortikoidler, bakteriyel endotoksinler ve sitokinler metalin plazma düzeyini düşürür. Zn'nin hücre içindeki metabolizması, alımında ve taşınmasında bu işlemlerle görevli proteinler ile düzenlenir. Zrt-Iry-tip Protein (ZIP) hücre içerisine Zn alınmasında görevli ike, ayrıca yedi ayrı tip ZnT proteini taşınmasında görev alır. Zn'nin hücreler arası bölümlerde dağılmasında ise metalloproteinler gibi proteinler rol oynar (82).

Çinko, etkili bir MT sentezi indükleyicisidir ve MT, bağırsak hücrelerine doyurulduğunda çinko emilimini azaltır. MT ayrıca hücrede Zn için önemli bir depolama deposudur. Karaciğer MT derişimi, adrenokortikotropik hormon ve paratiroid hormonu ve Zn metabolizmasını etkileyen çeşitli uyarılar gibi hormonal faktörlerden etkilenir. Prostatta yüksek Zn derişimi, muhtemelen metali içeren enzim asit fosfataz içeriği ile ilgilidir (5,83).

#### **2.4.3.2. Çinko Toksikitesi**

Çinkonun fizyolojik ihtiyacı ile toksik dozu arasında geniş bir sınır vardır. Pb veya As gibi diğer elementlerle mukayese edildiğinde Zn göreceli olarak toksik değildir. Fakat oral olarak fazla miktarlarda Zn alınması durumunda toksik reaksiyonlar görülebilmektedir (84).

Çinkoya solunum yoluyla maruz kalma genellikle imalat işçilerinde galvanizleme gibi endüstriyel işlemler sırasında gerçekleşir. İlave olarak, duman bombaları ZnO veya çinko klorür içerir. Zn içeren dumanın inhale edilmesinin bilinen en yaygın toksik etkisi, çoğunlukla çinko oksidin solunmasından kaynaklanır. Bu akut sendromun belirtileri ateş, kas ağrısı, bulantı, yorgunluk ve göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum bozukluklarını içerir. Oral yoldan maruz kalma durumunda, gastrointestinal sistem, vücuda dağılmadan önce, alınan Zn'den doğrudan etkilenir.

Mide bulantısı ve kusma, epigastrik ağrı, karın krampları ve diyare gibi semptomlar ortaya çıkar (78,85).

Kronik Zn alımları (günde 150-450 mg) düşük Cu durumu, değişmiş Fe fonksiyonu ve düşük bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Düşük Zn dozlarına (günde 60 mg) uzun süre maruz kalmanın ardından, semptomlar genel olarak azalmış bir diyet Cu emiliminden kaynaklanır, bu da eritrosit sayısı azalmış veya hematokritin azalması gibi erken Cu eksikliği belirtilerine yol açar (5).

Çok sayıda enzim ve protein için temel bir kofaktör olarak, Zn eksikliği, antioksidan enzim Cu-Zn/SOD'un aktivitesini değiştirerek hücre zarlarına zarar veren aşırı serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Oksidanlar tarafından salınan aşırı Zn eksitotoksik beyin hasarı sırasında meydana gelen fazla, toksik serbest Zn'nin beyne salınması, Alzheimer hastalığının daha sonraki gelişimine zemin hazırlayan bir faktör olabilir (5).

Beslenme ile aşırı Zn alımı, ekzokrin pankreasın hasarı ilişkilidir. Pankreatik  $\beta$ -hücre adacıklarının salgı granüllerinde çinko birikiminin büyük miktarlarda olması nedeniyle, belirli koşullar altında salınan Zn adacık hücrelerinin işlevini veya canlılığını etkileyebilir ve  $\beta$ -hücresi ölümüne neden olabilir (5,86).

#### **2.4.4. Selenyum (Se)**

Doğada ve biyolojik sistemlerde değişik kimyasal formlarda bulunur. Ancak daha çok selenat ( $Se^{+6}$ ), selenit ( $Se^{+4}$ ), selenid ( $Se^{+2}$ ) ve elemental selenyum ( $Se^0$ ) olarak ortaya çıkar. Yiyecekler söz konusu metal için iyi bir kaynaktır. Deniz mahsulleri (özellikle karides), et, süt ürünleri ve tahıllar diyet bakımından zengin Se kaynaklarıdır. Nehir suyunda Se seviyeleri çevresel ve jeolojik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Kömürün ve diğer fosil yakıtların yanması, havadaki Se bileşiklerinin başlıca kaynaklarıdır (5).

Selenyum, birçok enzimin yapısına kofaktör olarak görev alır. Tiroid hormonunun ve immün sistemin düzenlenmesi ile antioksidan enzim savunması gibi organizmada pek çok yolakta görev almaktadır. Glutasyon peroksidaz (GP) enziminin

yapısında bulunması ve bu enzimin etkinliği için gerekli bir element olmasından dolayı Se insan metabolizması için önemli elementlerdendir. GP, hücrede meydana gelen, hücre yapısını bozan ve hücre zarına zarar veren lipid peroksidlerini suya dönüştürerek, serbest radikalleri yok eder. Elementin bir diğer özelliği, toksik metallerin etkilerini ortadan kaldırmasıdır. Deniz ürünlerinde Hg veya Hg nin organik formu olan metilcıva Se ile birlikte bulunur, mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber Cd ve Hg 'nın toksik etkilerini önlediği bulunmuştur (87,88).

#### **2.4.4.1. Selenyumun Emilimi ve Metabolizması**

Oral yolla uygulanan selenit ve selenatlar kolaylıkla ve %80 oranında absorbe olurken elementel Se ve selenidler neredeyse hiç çözünmezler ve zayıf absorpsiyon gösterirler. Çözünürlükleri düşük olduğundan dolayı bu formları inert Se bileşikleri olarak dikkate alınabilir. S, Pb, As, Ca ve Fe<sup>+3</sup> gibi bazı elementler söz konusu elementin emilimini azaltır. Se en çok karaciğer ve böbreklerde olmak üzere birçok dokuda birikir. Se plasentadan fôtusa ve aynı zamanda süte de taşınmaktadır. Sütteki Se düzeyi diyetle alınan miktara bağlıdır. Kırmızı kan hücrelerindeki Se, GP'la ilişkilidir ve buradaki miktarı plazmadan üç kat daha konsantredir. Se başlıca idrar ve feçesle atılır (5).

Glutasyon peroksidaz, selenyum bağımlı bir enzimdir, glutasyonu kullanarak peroksidleri azaltır ve sonuçta membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitleri oksidanlardan ve serbest radikal hasarından korur. GP homolog tetramer yapısında olup, molekül başına dört Se atomu taşır. Se enzimin aktif bölgesinde selenosistein içinde selenol şeklinde bulunur (5,39).

#### **2.4.4.2. Selenyum Toksisitesi**

Metale inhalasyon, oral veya dermal yolla yüksek dozda maruz kalınabilir. Bu etkiler akut, subkronik veya kronik etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek dozlarda solunum yolu veya oral yoldan alınan Se sistemik etkiler oluşturur; immünolojik, kardiyovasküler, dermatolojik, oftalmolojik, nörolojik, reproduktif, gelişimsel, genotoksik ve karsinogenik zıt etkilere ve ölüme dek giden bir tabloya neden olabilir (89).



Selenyum bileşiklerine oral akut maruziyette en belirgin etki taşikardidir. Bunun dışında miyokardiyal bozukluklar, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak hasar, miyokardiyel multifokal lezyonlar ve aritmi görülebilir. Yüksek doz Se maruziyeti ile güçsüzlük hissi, saç ve tırnak deformasyonu ve kaybı; bulantı, kusma ve mide ağrısı gibi gastrointestinal etkiler, hepatoselüler dejenerasyon ve dalakta konjesyon bildirilmiştir. Se toksisitesinin tipik belirtilerinden biri olan nefeste sarımsak kokusu, dimetil selenide temasın bir göstergesidir (90).

Ayrıca Se okside mesleki maruz kalma ile gecikmiş akciğer ödeme neden olur ve selenyum oksitin göze sıçraması derhal tedavi edilmezse kimyasal konjonktivite neden olabilir. Se tozu ile cilt teması tahriş edici bir dermatite neden olurken selenyum oksit alerjik bir kontakt dermatite neden olabilir. Selenyum oksit ve selenyum oksiklorür ayrıca cilt yanıklarına neden olabilir. Göz kapaklarının alerjisi, selenyum dioksit tozuna maruz kalan işçilerde belgelenmiştir. Tırnakların serbest kenarı altındaki selenyum dioksitin delinmesi ağırlı bir paronişi ile sonuçlanır (91).

## 2.5. PESTİSİTLER

'Pest' kavramı; ürünlere, insanlara ve hayvanlara hasar veren canlıları tanımlamak için kullanılır. Ürünlere, insanlara, çevreye ve/veya sağlığa zarar veren 'pest' olarak ifade edilen organizmaları uzaklaştıran, engelleyen, zararlarını hafifleten ve/veya yok eden kimyasal ve biyolojik maddelere de pestisit denir (92).

Tarımsal üretimi arttırmak ve beslenme ihtiyacını karşılamak amacıyla, tarım ürünlerini hastalık, zararlı ve yabancı otlardan korumak, kalitesini ve verimi arttırmak için tarım zararlıları ile kimyasal mücadele yöntemlerini uygulamak zorunluluk olmuştur. Bu yöntemlerin başında ise tarım ilaçlarının (pestisitler) kullanıldığı kimyasal mücadeledir. Çünkü kimyasal mücadele, etkinliğinin yüksek olması sayesinde kesin ve hızlı sonuç verir (92).

Pestisitlerin büyük bir çoğunluğu uygulama alanında bulunan bitki, toprak ve su ortamında uzun süre bozulmadan kalabilen, dayanıklı olmalarından dolayı canlıların bünyesinde birikebilen kimyasallardır. İdeal bir pestisit;

- İstenmeyen zararlıyı kontrol edebilmesi,
- Hedef alınmayan canlıya zarar vermemesi yani seçici olması,
- Uygun bir zaman sürecinde ekolojik olarak kabul edilebilir ürünlere dönüşmesi,
- Uygulama alanında kalabilmesi,
- Çevrede birikme potansiyelinin olmaması gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir (93).

Pestisitler, kullanılmaları ile hem halk sağlığı hem de açlıkla mücadelede gıdaların korunması bakımından ekonomik yararlar sağlamaktadır. Diğer taraftan geniş bir alanda bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmesine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadır. Ayrıca bazıları selektif olarak kullanıldıkları canlı türü için toksik olurken (selektif ytoksik), bir kısmı da insanlara zarar verebilirler (39). Diğer yandan, pestisitler potansiyel hastalık yapıcı organizmalar, böcekler, yabancı otlar vb. istenmeyen organizmaların etkilerini durdurması ve zirai ürünlerin verimini arttırmaları sebebiyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Pestisitlerin yararları ve zararları arasında dengenin sağlanabilmesi için bu ürünlerin izin verilen sınırlar dâhilinde, bilinçli ve doğru kullanımı son derece önemlidir (94).

### **2.5.1. Pestisitlerin Tarihçesi**

Bitkisel ürünlere zarar veren böcekler ve hastalık etmenleri ile insanlığın savaşı milattan önceki yıllara kadar uzanmaktadır. Bu etmenler arasında, zararlı böceklerin bitkisel ürünlerde sebep olduğu tahribatlara ait ilk kayıtlar eski Mısır, İbrani ve Yunan literatüründe yer aldığı belirtilmektedir (95).

Yunan doktor Dioscorides (M.S. 40-90), sülfür ve arseniğin toksik özelliklerini bilmekteydi. Milattan sonra 900'de Çinlilerin bahçe zararlılarına karşı arsenik sülfür kullandığına ilişkin kayıtlar bulunmaktadır. Zararlıların yol açtığı sorunlara karşı ilk ilaçlı mücadeleye 1600'lü yıllarda başlandığı aktarılmaktadır. 1669 yılı, batı dünyasında insektisit olarak arsenik'in kullanılması kayıtlarda ilk zararlı ile mücadele olarak kabul edilir. Aynı yüzyılda daha sonra bitki bitleri için insektisit olarak tütün

kullanımından bahsedilmiştir. 1800'lerin erken dönemlerinde fungusit özelliği bilinen bakır bileşikleri kullanılmıştır. Karbon disülfürün 1854'den beri fumigant olarak kullanıldığı aktarılmaktadır. Mısırlılarda ve Romalılarda bir zehir olarak bilinen Hidrosiyanik asit 1877'de fumigant olarak kullanılmış (5,95).

Bitki hastalıklarına karşı ilaçlı mücadelenin milat tarihi olarak 1882 yılı gösterilebilir. Bu tarihte Fransız bilim adamı Millardet tarafından Bağ mildiyözüsüne karşı geliştirilen Bordo bulamacı (kireç-bakır sülfat karışımı), bu alanda bilim dalına kazandırılan en önemli keşif olarak kabul edildiği söylenmektedir. 1930'lı yıllara kadar daha çok anorganik (bakır bileşikleri, arsenik, vb) ve bitkisel kaynaklı (*Nicotiana tobacum*, *Strychnos nux vomica* gibi) maddeler pestisit olarak kullanılmaktadır. 1930'lı yıllardan itibaren kimyasal maddelerinin sentezlenmeye başlanması ile birlikte alkil tiyosiyanat insektisitleri, ditiyokarbamat fungusitleri, etilen bromür, karbon fumiganları gibi etken maddelerin geliştirildiği bilinmektedir (39).

1940'tan sonra pestisit sentezinde organik kimyadan yararlanılmış, DDT ve diğer iyi bilinen insektisit ve herbisitler keşfedilmiştir. DDT ve tifüs salgınlarının ve özellikle sıtmanın kontrolünde yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılmıştır. DDT ile birlikte, diğer klorlu hidrokarbon böcek ilaçları geliştirildi. 1940'lı yılların başlarında, İngiltere ve Fransa'daki bilim insanları, 1825 yılında Faraday tarafından ilk kez güçlü bir insektisit olarak sentezlenen ilk olarak lindan olarak bilinen heksaklorosikloheksanın gama izomerini keşfettiler. 1940'lı yılların ortalarından itibaren, klordan, heptaklor, aldrin ve dieldrin de dâhil olmak üzere diğer bazı klorlu böcek öldürücüler ticari hale getirildi. Organofosforlu insektisitler ilk kez 1930'ların sonunda Almanya'da sentezlendi. İlki, tetraetilpirofosfat (TEEP), 1944'te pazara sunuldu, ancak sulu çözeltideki dengesizliği nedeniyle çok az başarılı oldu. Karbamatlar sadece 1950'lerin başında böcek ilacı olarak tanıtıldı. Piretrum otu ve ekstraktları birkaç yüzyıl boyunca kullanılmasına rağmen, piretrinler sadece 1910 ve 1924 yılları arasında pestisit olarak kullanıldı ancak daha sonra, 1970'li yılların başlarında, sentetik piretroidlerin gelişmesine yol açtı. Son birkaç yılda, başka birçok böcek ilacı sınıfı da (örneğin avermektinler, neonikotinoidler, N-fenilpirazoller,

diamitler) geliştirilmiştir. Son 60 yılda, herbisit olarak kullanılan yüzlerce başka kimyasal maddenin gelişimi de görülmüştür (5).

### **2.5.2. Türkiye’de Pestisit Kullanımı ve Yasal Mevzuat**

Ülkemizde tarım zararlıları ile mücadele ve zayıfların engellenmesi için pestisitlerin önümüzdeki yıllarda geniş bir kullanım alanı olacağı kuşkusuzdur. Bununla beraber, pestisit kullanımının artması sonucunda gıdalarda, toprak, su ve havada kullanılan pestisit kendisi ya da metabolik artıkları kalabilmektedir. Bu kalıntılar sonucunda hedef olmayan canlılar ve çevre üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir (96).

Türkiye’de pestisitler 1945’lerde tarım zararlılara karşı kullanılmaya başlanmış ve 1960-1970 yılları arasında kullanılan pestisit miktarı oldukça artmıştır. 1979’da pestisit kullanımına kısıtlamalar getirilmiş ve 1983’ten günümüze kadar kullanımları sınırlanarak, azaltılmıştır (96).

Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda, pestisitlerin ve kalıntılarının zararlarının tespit edilmesiyle hem dünyada hem de Türkiye’de bazı pestisitlerin kısıtlanması veya kontrollü kullanımı, bazılarının ise kullanımlarının yasaklanması ve ruhsatlarının iptali kararı alınmıştır. 1971 ve 1989 yılları arasında BHC, heptaklor, DDT, endrin, aldrin, dieldrin, toksafen, lindan ve klordan içeren organik klorlu ile Hg içerikli pekçok pestisit kullanımı yasaklanmıştır. Ancak bu kalıcılığı daha yüksek olan ve ekolojik olarak daha toksik olan endosülfan kullanımının artmasına neden olmuştur (97). Ayrıca yasaklanmalarına rağmen DDT, toksafen ve BHC illegal olarak kullanılmış olup, 1990 ile 1995 yılları arasında özellikle insan ve hayvan parazitlerine karşı BHC uygulanmıştır (96).

Stockholm Sözleşmesi’nin 2004 yılında yürürlüğe girmesiyle kalıcı organik kirleticilerin doğaya ve insan sağlığına etkileri üzerindeki ilgi artmıştır. Türkiye 2005 yılında resmi olarak Stockholm Sözleşmesi’ni kabul etmiştir. Bu sözleşmenin getirdiği sorumluluklar arasında bu kimyasalların üretimini ve kullanımını yasaklama, ulusal eylem planları hazırlama, bu kimyasalları içeren cihazları ve atıkları çevresel açıdan en uygun teknoloji ile 2025 yılı sonuna kadar bertaraf etme faaliyetleri bulunmaktadır

(98). Rotterdam Sözleşmesi'ne de Türkiye 2005 yılında taraf olmuştur. Bu sözleşme bazı çevre ve insan sağlığına tehlikeli kimyasalların, çevreye uyumlu biçimde kullanılmaları, verecekleri zararlardan korunmayı veya kullanımlarının yasaklanmalarını içerir. Stockholm Sözleşmesi'nin ilk aşamasında sözü edilen 12 kalıcı organik kirleticinin 9 tanesi tarımda kullanılan pestisitlerdir. 2010 ve 2011 yıllarında listeye eklenen 10 yeni kalıcı organik kirleticinin 4 tanesi pestisit olarak kullanılan maddelerdir. Rotterdam Sözleşmesi'nde ise listelenen 36 tehlikeli kimyasaldan 26 tanesi pestisit olarak kullanılmaktadır. Aldrin, klordan, dieldrin, heptaklor, heksaklorobenzen, toksafen, lindan ve DDT her iki sözleşmede ortak olarak yasaklanmış olan pestisitler'tir (99).

Türkiye'de pestisitlerin aktif maddelerinin, parçalanma ya da reaksiyon ürünlerinin gıdalarda olabilecek maksimum limit değerleri ile ilgili 25/8/2014 tarihli ve 29099 sayılı Resmî Gazete'de Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği yayımlanmıştır.

### **2.5.3. Pestisitlerin Sınıflandırılması**

Pestisitler etkili oldukları canlı türlerine göre farklı isimlendirilirler. Pestisitleri kimyasal özelliklerine göre gruplandırmak zor olduğu için çoğunlukla etkili oldukları canlılara göre sınıflandırılırlar.

#### **2.5.3.1. Etkili Madde Gruplarına Göre Pestisitler**

- Herbisitler (bitki öldürücüler)
- Fungisitler (mantar öldürücüler)
- Rodentisitler (kemirgen öldürücüler)
- Nematositler (yuvarlak solucan öldürücüler)
- Mollusitler (yumuşakça öldürücüler)
- Algisitler (alg öldürücüler)

- Akarasitler (akar öldürücüler)
- Avidler (kuşları kaçırmak için kullanılır)
- Aktraktanlar (çekiciler)

İnsektisitler, fungusitler ve herbisitle ryaygın olarak kullanılan pestisit türleridir. Kimyasal yapıları göz önünde tutularak sınıflandırıldığında, organik klorlu ve organik fosforlu pestisitler geniş yer tutmaktadırlar (93).

#### **2.5.4. Pestisitlerin Çevresel Etkileri**

Pestisitler ciddi çevresel ve halk sağlığı sorunlarına yol açar. Bu sorunlar insanlarda pestisitlere bağlı zehirlenmeler, balık ve kuş ölümleri, yararlı hayvanların yok olması, pestisit direnci gelişmesi, pestisit kalıntıları nedeniyle su ve besinlerin kontaminasyonu, bazı tarımsal ürünlerin istem dışı yok olmasıdır (100). İdeal olarak bir pestisit sadece yok edilmesi istenen canlıda etkili olması, diğer canlılarda ve insanlarda hiçbir toksik etki göstermemesi istenir, ancak gerçekte pestisit olarak kullanılan hiç bir madde seçici değildir, insan dâhil çevreyi paylaşan diğer yaşam biçimlerine de çeşitli derecelerde toksiktir (101).

Pestisitlerle çevresel kirlilik kaynakları suya doğrudan uygulama, yüzey akarsuları, atmosferik taşınma, yer altı suların kirliliği, endüstriyel atıkların evde kullanımı ve uygulanan bitki sularına salınım, atıkları çevreye boşaltmadır. Rüzgârla akarsulara, evsel atıklarla veya endüstriyel atıklarla taşınırlar ve yüzey suları içinde veya süspand maddelere adsorbe halde bulunurlar. Su kirliliğinin temel kaynağı, suya doğrudan uygulamanın yanında tarlalardan ve otlaklardan tarımsal akıştır. Su ve biyotik (alg ve diğer sucul organizmalar) ve abiyotik materyaller arasındaki madde dağılımı ekosistemde belli bir dinamik halindedir. Pestisitlerin atmosferik taşınması havayla sürüklenme, uygulama bölgesinden buharlaşma veya rüzgar erozyonu ve toz oluşumudur. Bu tip taşınma örneğin DDT'nin global ölçekte çevreye yayılmasıyla sonuçlanmıştır. Pestisitlerin stabilitesi ve diğer fiziksel özellikleri, hayvan türlerine olan zararı belirlerler. Maddenin yağda çözünürlük derecesi, toprak emilimi ve hayvanlardaki biyoakümülyasyonunu belirleyen faktörlerden biridir. Pestisitlerin

kimyasal yapısı stabilitelerini ve doğadaki kalıcılıklarını belirler. DDT, dieldrin ve endrin gibi pestisitler çevrede/doğada yıllarca kalıcıdır ve sucul ve karasal ekosistemlerin ikisine de ciddi derecede zararlıdır. Pestisitlerin neden olduğu çevre kirliliği dünyadaki ciddi sorunlardan biridir. Ülkelerin yasal düzenlemelerindeki boşluklara, tüketicilerdeki bilinç eksikliğine, araştırmalardaki veri yetersizliğine ve besinlerde kalıntı izleme programlarının etkinliğindeki aksamalara bağlı olarak bu risk artabilmektedir (101).

### **2.5.5. Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri**

Pestisit kalıntılarının alınması genellikle üretim yerlerinde, ilaç hazırlama, ilaçlama sırasında, laboratuvar çalışmalarında ve ilaçlı gıdaların tüketilmesi ile ortaya çıkmaktadır. İlaçlı ürünlerin tüketilmesi ile meydana gelen maruziyet yaygın olarak gözükmemektedir. Pestisit kalıntısı, ağız, solunum veya deri yolu ile bünyeye alındıktan sonra toksik etkisini göstermektedir. Pestisit toksikolojik durumuna göre etkisi de farklı olmaktadır (95).

Vücuda giren pestisit kalıntısı, enzimler ile reaksiyona girer. Böylelikle kimyasal yapısında farklılıklar oluşur. Pestisit özelliğine göre canlılarda çeşitli reaksiyonlar ile farklı bileşiklere, metabolitlerine dönüşür. Oluşan metabolitler dışarı atılabilir veya depolanabilir. Vücuda depolanan kimyasallar değişik oranlarda toksik etki oluşturmaktadır. Sinir sisteminden bağışıklık sistemine kadar farklı toksik etki yapmaktadır. Toksikiteyi belirleyen önemli etkenler pestisit kimyasalın özelliği, alınan doz, miktarı ve bireyin duyarlılığıdır (102).

Pestisitlerin sağlık etkilerini, kısa süreli ve uzun süreli etkiler olmak üzere iki başlık altında incelemek mümkündür. Pestisitlerin akut toksik etkilerini fark etmek kolaydır. Fakat kronik etkiyi fark etmek oldukça zordur (95).

Akut etki, pestisidin bir seferde ve yüksek miktarda vücuda alınan tek dozunun emilmesinden sonra ilacın ani zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. Akut zehirlenmeler, genelde dikkatsiz kullanımlar sonucu meydana gelmektedir. Pestisitlerin akut etkileriyle baş ağrısı, mide bulantısı, irritasyon, dermatite, sistemik emilime bağlı olarak ölüm görülmektedir (95,103).

Pestisit kalıntıları ile kontamine olan bitkisel veya hayvansal ürünlerin tüketilmesiyle meydana gelen zehirlenmeler “Sekonder Toksik Etkiler” olarak belirtilmiştir. Bunlara genelde “kronik zehirlenmeler” denilmektedir. Kronik etkiye uzun süreli düşük miktardaki pestisitlerin çevreden, gıdadan ve sudan alınmasıyla kronik etki yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Kronik zehirlenmeyle, değişik kanser tipleri, akciğer hastalıkları, üreme bozuklukları, beyinde hasar, karaciğer ve böbrekte nefrozlar oluşmaktadır. Sinir, dolaşım, gastrointestinal ve solunum sistemlerinde, iç salgı bezlerinde, deri ve gözlerde çeşitli hasarlar meydana geldiği belirtilmektedir (103,104). Ayrıca, pestisitlere maruz kalmanın endokrin sistemi, üreme sistemini ve embriyonik gelişimi bozduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Endokrin bozulması, infertiliteye ve yavrularda hormonal dengesizlikler ve eksik cinsel gelişim, bozulmuş beyin gelişimi, davranış bozuklukları ve diğerleri de dâhil olmak üzere çeşitli doğum kusurlarına ve gelişimsel kusurlara neden olabilir. Bağışıklık sisteminin bozulması, sinir sisteminin bozulması, hücrelerde DNA hatalarına neden olarak mutasyona sebep olma, canlı organizmanın ölümü olarak sıralamak mümkündür (95,103).

## **2.6. ORGANİK KLORLU PESTİSİTLER**

Kimyasal yapılarında yüksek oranda klor içeren, oldukça kararlı ve aromatik halka içeren pestisitler OKP olarak adlandırılırlar. Kimyasal yapısı bu şekilde olan pestisitler;

- Diklorodifeniletan,
- Klorlu siklodien,
- Klorlu benzen (BHC gibi) ve sikloheksan yapısında olanlar olmak üzere üç ana sınıfta toplanmıştır (39).

Tarımda kullanılan yapısında klor bulunan ilk sentetik organik pestisit türü OKP’lerdir. Bu pestisitler kimyasal yapıları gereği oldukça dayanıklıdırlar ve yağda iyi çözünürken, suda çözünmezler (96). Kimyasal yönden kararlı olmaları ve yağda çok iyi çözünmeleri nedeniyle bu bileşikler vücuda alındıklarında yavaş metabolize olurlar ve lipitçe zengin dokularda birikme eğilimine sahiptirler. Bu birikim, besin zincirini yoluyla insanları kolayca etkileyebilir. Bu pestisitlerin kullanımı, 1970'lerin



başlarında çoğunlukla gelişmiş ülkelerin hükümetleri tarafından yasaklanmış olmasına rağmen, dünyanın bazı bölgelerinde zararlı organizmalara karşı güçlü ve geniş spektrumlu etkileri nedeniyle hala kullanılmaktadır (105).

### 2.6.1. Difenilifatikler (Diklorodifeniletan)

**DDT (Diklorodifeniltrikloroetan):** 1847 yılında Alman bir lisansüstü öğrencisi olan Othmar Zeidler tarafından sentezlenen ilk OKP bileşiğidir. Ancak giyeceklerdeki güvelere karşı uzun süre etkili insektisit özelliği 1938 yılında Dr. Paul U. Müller tarafından keşfedilmiştir. DDT, sıtma veya tifüs gibi hastalıkları taşıyan ve tarım ürünlerine zarar veren böceklere karşı mücadelede kullanılır (106).

DDT veya DDT'ler kavramı izomerlerini (p,p'-DDT ve o,p'-DDT) ve DDT'nin doğada parçalanma ürünlerini (p,p'-DDE, o,p'-DDE, p,p'-DDD ve p,p'-DDD) de içerir. DDT miktarı ifade edildiğinde esasında söz konusu 6 bileşiğin toplam miktarı anlaşılmalıdır (106).

1995 yılı itibariyle DDT'nin kullanılması 59 ülkede yasaklanmış, aynı zamanda 20 ülkede kullanımına katı sınırlamalar getirilmiştir. Bunlara ek olarak üreticilerin gönüllü olarak üretimi durdurduğu ve DDT'nin hiç kullanılmadığı ülkeler de mevcuttur. Ne yazık ki hala kullanılmasına izin veren 13 ülke bulunmaktadır (107). 1940'lı yıllardan itibaren yaklaşık 4.5 milyon ton DDT üretildiği tahmin edilmektedir. Üretilen DDT'nin, tarımsal amaçlarla 2,6 milyon tonunun, sıtma ve tifüse karşı halk sağlığını korumak amacıyla 1,5 milyon tonunun ve diğer amaçlarla 0.4 milyon tonunun kullanıldığı düşünülmektedir (108). Diğer OKP'lere göre DDT oldukça uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için kalıcılığı yüksektir. Çevrede bulunan DDT miktarında, kullanımına yasak ve sınırlamalar getirilmesiyle 1960'ların sonlarından itibaren düşüş gözlenmiştir (106).

**DDE (diklorodifenildikloroetilen):** DDT'nin vücutta parçalanması ile oluşur. Genellikle vücudun metabolizması sonucunda DDT'nin atılımı için uygulanan işlemler sebebiyle meydana gelir (106).

**DDD (1,1-dikloro-2,2-bis(p-klorofenil)etan):** Bazı canlılarda DDT'nin metabolizması neticesinde meydana gelir (106).

#### **2.6.1.1. DDT'nin Emilimi ve Metabolizması**

Vücuda giren DDT gastrointestinal sistemden kısmen ve yavaş emilir. Süt gibi lipitçe zengin gıdalarla birlikte alınması emilimini artırır. Havada aerosol veya toz şeklinde bulunması nedeniyle solunum sistemi tarafında da vücuda alınır. Deriden emilimi çözücüye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Emülsiyon halinde deriden miktar emilir ancak toz veya kristal formunda ise deriden emilimi yoktur. İnsanlarda DDT ile akut zehirlenmelere nadiren görülür. DDT, alkol, kerozen, sıvı yağ, dimetilftalat gibi çözücüler içinde uygulandığında deriden emilimi artar (109).

DDT emildikten sonra kacaraciğer tarafından DDE' ye metaboziye edilir. Metabolizasyon hızı oldukça düşüktür. DDT'deki alifatik klorlardan birinin hidrojenle yer değiştirilmesisonucunda ile DDD ortaya çıkar. Metabolizma sırasında pek çok işlemden sonra DDA'ya (bis(klorofenil asetik asit)) dönüşür (110).

DDT'nin in vitro ortamda deklorinasyonu sonucunda DDE oluşturulmuştur. İnsektisit olarak aktif değildir ancak kalıcılığı ve dayanıklılığı yüksektir. Kararlı yapısı nedeni ile çevre açısından toksik etkileri bulunur. Bazı metabolik yollarda in vivo olarak da oluşabilen DDE yağ dokusunda birikir. Memelilerde DDT'nin esas metabolik yolu DDD' ye dönüşmesidir. DDD insektisit olarak aktiftir. Vücutta birçok metabolik yoldan (deklorinasyon, hidrojenasyon, hidroliz, dehidrojenasyon, oksidasyon) sonra polar metabolit DDA'ya dönüşür. DDA konjugatları halinde idrar ve feçesle birlikte atılır. Az miktarda DDT feçes ve sütle metabolize olmadan atılır (39).

#### **2.6.1.2. DDT'lerin Toksisitesi**

Akut zehirlenme durumunda ortaya çıkan başlıca semptomlar; dil, dudak ve yüzde kısmi felç, uyarılara karşı aşırı hassasiyet, huzursuzluk, denge bozukluğu, baş ağrısı, kusma, tremor, konvüzyonlardır. Belirtiler, yüksek dozun alınmasından 6-24

saat sonra çıkar. İnsanlar için akut zehirlenme için ortalama dozun yaklaşık 10 mg/kg olduğu belirtilmektedir (109).

DDT ve benzeri insektisitlere maruziyette en belirgin etki periyodik titremeler ve nöronlarda tekrarlayan deşarjlardır. Nöron membranında, DDT membrandan potasyum taşınmasını azaltır. DDT sodyum iyonlarının geçtiği porları da etkiler. Bu kanallar normal olarak açılır, repolarizasyon sırasında sinir hücresi aksonundan dışarıya sodyumun aktif transportu engellenerek yavaşça kapanır. DDT, sinir hücresinin repolarizasyonunda hayati önem taşıyan adenozin trifosfatazi (ATPaz) (özellikle Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaz ve Ca<sup>2+</sup>-ATPaz) inhibe eder. Ayrıca DDT, nörotransmitterlerin internöronal salınması için gerekli olan kalsiyum iyon taşınmasını yaparak sinirlerde kalsiyum aracısı olan kalmodulini inhibe eder. Bütün bu inhibisyon olayları depolarizasyonun görülme oranını azaltır ve tamamen depolarize nöronda bir yanıtı neden olmayacak kadar küçük uyarılara karşı nöronların duyarlılığı artar. DDT'nin yüksek oral dozuna maruz kalan insanlarda ve hayvanlarda dilde, dudaklarda ve yüzde parestezi, korku, dış uyaranlara (ışık, dokunma, ses) aşırı duyarlılık, çabuk öfkelenme, bas dönmesi ve vertigo, titreme, tonik ve klonik konvülsiyonlar görülür. Semptomlar yüksek dozlara maruziyetten birkaç saat (6-24 saat) sonra ortaya çıkar (111).

DDT'ye düşük derişimde kronik maruziyet, hafif belirtilere neden olur. Hafif ve yüksek ölümcül olmayan doza maruziyet sonrasında veya subakut veya kronik oral alımın ardından, ana patolojik değişiklikler karaciğer ve üreme organlarında ortaya çıkar. Memeli karaciğerinde sitokromu P450 (CYP) 2B ve 3A enzimlerini indükler ve morfolojik değişiklikler olarak hepatositlerde ve mitokondri gibi subselüler organellerde hipertrofi, düz endoplazmik retikulumda proliferasyon ve inklüzyon yapılarının oluşması, yüksek derişimde maruziyeti takiben sentrolobüler nekrozis ve hepatik tümör insidansında artma görülür (5,111).

Kapsamlı bir şekilde çalışılmasına rağmen, DDT veya metabolit DDE'sinin insan kanseri riskini arttırdığına dair ikna edici bir kanıt yoktur. Temel olarak hayvan verilerine dayanarak DDT, Uluslararası Kanser Araştırmalar Ajansı (IARC) tarafından "olası insan kanserojeni (Sınıf 2B)" olarak sınıflandırılır (46).

## 2.6.2. Hekzaklorosikloheksan (HCCH) ve İzomerleri

Bu pestisit benzen heksaklorür (BHC) olarak da bilinir, beş tane izomeri vardır (alfa, beta, gama, delta ve teknik BCH). Gama izomeri (lindan) temel insektisit bileşenidir (112). 1948 ile 1997 yılları arasında çevreye 10 milyon ton BCH yayıldığı tahmin edilmektedir (113).

Lindan, BCH'nin saf izomerinin adı olup, diğer izomerlerin insektisit özellikleri ya yoktur ya da daha düşüktür. Pigment sentezinde, herbisit üretiminde kullanıldıkları gibi organik çözücü üretiminde yan ürün olarak meydana gelebilir. Günümüzde lindan hala kullanılırken, diğer izomerler teknik olarak artık kullanılmamaktadır. 1970 ile 1993 yılları arasında dünyada toplam 720.000 ton lindan kullanıldığı belirtilmiştir. BCH'nin çevreye ve canlılara etkisi DDT'ye benzemekle beraber toksik etkileri izomerlere göre bazı değişiklikler gösterir (39).

### 2.6.2.1. BCH'nin Emilimi ve Metabolizması

Benzen heksaklorür, sindirim sistemi, solunum sistemi ve deri yoluyla organizmaya alınır. Lipofilik bir bileşik olarak BCH, lipitler açısından zengin dokular arasında dağılır (114).

Memelilerde, BHC, hepatik CYP sistem ile pentaklorofenole yavaşça metabolize edilir, glutatyon (GSH) ile konjüge edilir ve pentaklorobenzen oluşturmak üzere penta-tlorofenol'e dönüştürülür veya indirgenerek diklorin elde edilir. Diğer metabolitler arasında düşük klorlu (pentaklorobenzen ve tetraklorobenzen), klorofenoller (2,3,6,6-tetraklorofenol, 2,3,5,6-tetraklorofenol, 2,3,4-triklorofenol ve 2,4,6- triklorofenol) ve tiyofenoller bulunur. Pentaklorofenol daha sonra tetraklorohidrokinona dönüştürülür. Değişmeyen BHC ve metabolitleri idrar, safra ve dışkı ile atılır. BHC, anne sütü ile bebeğe geçer (114,115).

### 2.6.2.2. BCH'nin Toksisitesi

BHC izomerlerinin solunum yolu ile vücuda alınması ile insanlarda halsizlik, hormonlarında ve kan tablosunda değişiklikler görülmüştür. Lindana maruz kalma

sonucunda memelilerde uyarılma, tremor, konvüzyon gibi sinir sisteminde bozukluklar, bunun yanında, solunum yetmezliği, ataksi ve felç görülmüştür (109).

$\alpha$ -BHC ve  $\beta$ -BHC kan basıncını arttırarak bradikardiye neden olurlar. Merkezi sinir sisteminin stimülasyonu sonucu aşırı uyarılma ve konvüzyon oluşturur.  $\gamma$ -BHC göz, burun, boğaz ve deri irritasyonu yapmazken,  $\alpha$ -,  $\beta$ - izomerleri irritasyon yapar.  $\gamma$ -BHC diğer izomerlerine göre deriden daha çok emildiği için daha toksiktir (109).

Teknik BHC'un günlük 100 mg/kg/g tekrarlanan dozlarına deri yoluyla maruziyet neticesinde sıçanlarda hiperkeratoz, tremör, epidermal Hücrelerin deformasyonu, kollagen liflerin esnekliğini kaybettiği gözlemlenmiştir. Maruziyet süresi ile meydana gelen deri lezyonlarının arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (109).

## **2.7. TIBBİ BİTKİLER**

### **2.7.1. Ada Çayı (*Salvia fruticosa* L.)**

*Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasına ait, cinsi *Salvia* olan, hoş kokulu ve sağlık için şifalı bir bitki türüdür. Ülkemizde genellikle Akdeniz yöresinde ılıman iklimde yetişmektedir. Sivri yapraklı ve yeşil renkli griye çalan bir renktedir. Ada çayı yumuşak yapılı ve tatlımsı bir tadı bulunmaktadır. Acımtırak ve etrafa aromatik bir koku saçarlar. Bu bitkinin boyu 35-75 cm arasında değişebilmektedir (30).

Ada çayı bitkisi eter yağları (sineol, borneol, pinen) içeren, tanen, fumarik asit, glikozid, reçine, irsol asidi, asparagin, flavon, oleanol asidi gibi çeşitli maddeler içermektedir (30).

Anayurdu Akdeniz Havzası ile Kuzey Afrika bölgeleridir. Ülkemizde ise, Ege ve Akdeniz bölgelerinin kıyı kesimlerinde yetişir (116). Akdeniz kıyılarında az da olsa yabancı türlere rastlanmaktadır (117).

Adaçayı terlemeyi önleyici, antispazmotik, safra söktürücü, uyarıcı, antiseptik, yara iyileştirici olarak kullanılır (118).

### 2.7.2. Aynısefa (*Calendula officinalis L*)

Çayırlarda doğal olarak yetişen 15-20 cm boyunda olan bitki bahçelerde süs olarak da yetiştirilir. Sarı-turuncu renkli, büyük dilsî çiçekler bulunur. Meyvesi yay gibi kıvrık ve 3 ayrı şekildedir. Türkiye'nin birçok yerinde yetişen bitki, çiçekçiler tarafından daha çok nergis veya susi adıyla bilinir (119).

Aynısefa çiçeğinin bileşiminde uçucu yağ, flavonoidler, saponinler, karotenoidler, kalendulin, steroidler, polisakkaritler glikozitler, caratinoid, xantophyl, acı maddeler, müsilaj, flavonlar ve organik asitler bulunur (120).

Anti-enflamatuar, antibakteriyel, antifungal, yara iyileştirici olarak kullanılır. Safra salgılarını artırır. Krampları çözer, lenf sistemini temizler, adet kanamalarını artırır (121).

### 2.7.3. Altınotu (*Helichrysum*)

Altınotu Asteraceae familyasına mensuptur ve tanımlanan 600 türü bulunmaktadır (122). Bu cinsin Türkiye'de bilinen 27 türü olup, 15 türü endemik olarak bulunmaktadır. Bu bitkiler yıllık, çok yıllık, çalı veya otsu halinde olabilmekte ve 90 cm'e kadar büyüyebilmektedir (123).

Altınotunun içeriğinde alan eterik yağ, flavonlar ve flavon glikozitleri, sterinler, acı maddeler, tanenler, boya maddeleri, reçine, karotin, C ve P vitaminleri ile kumarin bulunmaktadır. Bu maddeler pek çok alanda kullanılmaktadır (124).

Altınotu genellikle stres bozukluklarına karşı ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (125,126). Altınotu türleri anti-enflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, diüretik özelliklerinin yanında mide, karaciğer ve safra bezi hastalıklarının tedavisi için çay şeklinde halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Altınotu, içerdiği flavonoidlerden dolayı halk hekimliğinde yaygın olarak tercih edilmiştir (127,128).

#### 2.7.4. Biberiye (*Rosmarinus officinalis L.*)

Türkçe kuşdili, hasalbal ve akpüren gibi farklı isimlerle anılan biberiye (*Rosmarinus officinalis L.*) Lamiaceae familyasından önemli bir tıbbi ve aromatik bitkidir (129). Biberiye bitkisi 50-100 cm yükseklikte, çalı görünüşte, her dem yeşil, çiçekleri soluk mavi renkli çok yıllık bir bitkidir (118).

Akdeniz'e özgü olan hoş kokulu ince yapraklı bir bitki türüdür. Biberiye bitkisinde kafeik asit, karnosik asit, oleanolik asit, rosmarinik asit, ökaliptol, rosmanol, ögenol ve luteolin bulunmaktadır (130). Biberiye bitkisinin sekonder metabolitlerinin etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda biberiyenin antikanser (131), insektisit, antimikrobiyal ve antioksidan (132,133) etkileri olduğu belirtilmiştir.

#### 2.7.5. Civanperçemi (*Achillea millefolium L.*)

Halk arasında adi merkep ketesi, akbaşlı, barsama otu, beyaz civanperçemi, binbir yaprak otu, kandil çiçeği, marsama otu, yara otu olarak da bilinen civanperçemi, Asteraceae familyasına ait olan bir bitkidir (118).

Kuzey ve Doğu Anadolu başta olmak üzere, ülkemizin her yöresinde yetişmektedir. Yol kenarlarında yetişmektedir. Her türlü toprakta yetişebilen, sıcak ve soğuğa dayanıklı yol bitkisidir. Yol kenarlarında yetişebildiği gibi 2000-2700 m yükseklikte dahi yetişebilen ve boyu 1 m'ye ulaşabilen bir bitkidir. Saplarının üst kısımları yetiştikleri yüksekliğe göre az veya çok kıllıdır. Yaprakları buruşuk, uzun ve parçalıdır. Çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Çiçekleri beyaz ve pembe renkli olup, dalın ucunda bulunur ve toplu halde şemsiye görünümündedir. Güzel ve kuvvetli bir kokusu vardır (118).

Bileşiminde bulunan acı madde ve papatyaya göre daha az miktarda azulen bulunur. Bileşiminde yer alan başlıca maddeler; şamuzelen, bornoel, pinen, sabinen, kâfur, artemisiaketon, sineol, tanen, reçine, organik asitler, alkoloitler, flavonoidler, çeşitli mineraller (fosfor, potasyum), inülin, asparajin ve C vitamindir (134,135).

Safra rahatsızlıklarında, iştah açıcı, idrar arttırıcı, gaz söktürücü, yara tedavi edici, kan durdurucu, dismonere ağrılarında analjezik ve antienflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Sinirleri kuvvetlendirdiği de bilinmektedir. Avrupa'da ise halk arasında şeker rahatsızlıklarına karşı kullanılır, mide ve soğuk algınlığında civanperçemi şarabı içilir. Genel olarak tüketimi çay, su, banyo ve tentür halindedir (136,137).

#### **2.7.6. Çoban Çökerten (*Tribulus terrestris*)**

Çoban çökerten (*Tribulus terrestris*) Zygophyllaceae familyasına ait bir türdür. Halk arasında demir diken, çarık diken ve deve çökerten olarak da bilinir. Genellikle doğada yabani olarak yetişmektedir. 15-80 cm boyunda, bir yıllık otsu, sürünücü ve çiçekleri küçük ve açık sarı renklidir. Toprak üzerinde yatay olarak büyür. Meyveleri boynuz şeklinde yapılara sahip yaklaşık 10 mm çapındadır (118).

Çoban çökerten, saponinler, flavonoidler, alkaloidler, yağ asitleri ve amino asitler bakımından zengindir. Genellikle göz hastalıkları, göğüs sıkışması veya ağrı, hipoinmünite, serebral hastalıkların ve kanser tedavisinde kullanılır. Ek olarak, antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuvar, antielmantik, analjezik ve antispazmolitik olmak üzere pek çok etkisi vardır (138).

#### **2.7.7. Defne (*Laurus nobilis L.*)**

Lauraceae familyası içerisinde bulunan Akdeniz defne (*Laurus nobilis L.*)'si yuvarlak uçlu, sık dallanma gösteren dioik bir ağaçtır. Genellikle ağaçcık forma sahip olup 10-15 m'ye kadar boylanabilmektedir. Taze sürgünleri ilk olarak yeşil renkte olurken, daha sonra siyahımsı kırmızı renkli ve tüsüz bir görünüm alır. Gövdesi koyu gri ya da siyaha yakın bir kabuk rengine sahiptir. Kök ve kütük sürgünü verme kabiliyeti yüksektir (139).

Akdeniz ikliminin göstergesi olan defnenin anavatanı Akdeniz Havzası, Anadolu ve Balkanlar'dır. Başta Türkiye olmak üzere Yunanistan, Yugoslavya, Romanya, İtalya, Fas, İspanya, Portekiz, Fransa, Libya'nın doğu sahili, Suriye,



Cezayir, Kaliforniya, Akdeniz Adaları, Meksika, Kırım ve Kanarya adalarında yayılış gösterirler (140).

Defne başta genetik faktör olmak üzere sürgünlerin olgunlaşma süresi, hasat zamanı ve yetiştirildiği bölge gibi etmenlerle beraber %0,20 ile %2,51 oranında uçucu yağ içermektedir. Uçucu yağ içeriğinde bulunan 1,8-sineol (okaliptol), sabinen,  $\alpha$ -terpinil asetat, eigenol,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen gibi kimyasal maddeler kalitesini belirleyen en önemli etmenlerdir. Yaprığın bileşiminde %1-4 arasında uçucu yağ, tanen ve acı maddeler bulunmaktadır (141).

Defne yapraklarının antibakteriyel, analjezik, antiseptik, antidiyabetik, gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında, migreni engelleyici, halsizlik, menstrüasyon düzensizlikleri, romatizma ve uykusuzluk hastalıklarına iyi geldiği değişik araştırmalarla ortaya konmuştur (118).

### **2.7.8. Ebegümeçi (*Malva sylvestris L.*)**

Malvaceae familyasına ait 120 cm yüksekliğe kadar ulaşabilen, bienal veya çok yıllık otsu bir bitkidir. Yaprakları küçük, palmat damarlı ve 3-7 loblu, uzun saplıdır, gençken çok tüylüdür. Çiçekleri 3-5 cm kadar, korolla pembe renkli morumsu damarlı, petaller sepallerin iki katı boydadır. Avrupa, Asya ve yurdumuzda yaygındır (119,142).

Bitkinin tüm kısımları müsilaj açısından zengindir. Ayrıca yapısında malvin, 8-hidroksiflavonoid glukuronidler, malvidin, terepenoidler ve fenolik türevler, asidik polisakkaritler de bulunmaktadır (142).

Bitki antiseptik, yatıştırıcı, yumuşatıcı ve soğutucudur ve akciğer hastalıkları, blefarit, apseler, iltihaplanma, boğaz ağrısı, kronik bronşit, sarılık, boğulma, idrar akıntıları ve akrep sokması için kullanılır. Çiçekler ve olgunlaşmamış meyveler boğmacayı tedavi etmek için etkilidir (142).

Yaprakları ağız ağrılarında, solunum ve sindirim sistemi tahriş ve iltihaplarında kullanılır. Tansiyon düşürücü ve adet sancılarını dindirici olarak çayı içilir.

Yapraklarından hazırlanan lapa çıban açıcı ve yara iyileştirici olarak deriye uygulanır (118,143).

### **2.7.9. Hatmi (*Althaea officinalis*)**

Malvaceae familyasına ait bir olan hatmi çiçeği, *Althaea* cinsidir ve genellikle ılıman bölgelerde yayılış göstermektedir. Dünyada Asya, Avrupa ve Amerika'da dağılım gösteren hatmi çiçeğinin 20 kadar türü mevcuttur. Bunlardan *Althaea officinalis* L. (tıbbi hatmi) ülkemizde de doğal ortamda bulunan ve tıbbi bitki olarak en yaygın kullanılanıdır. Bu tür 2 m kadar yükselebilen, yumuşak tüylü, çok yıllık otsu bir bitkidir (118,144).

Bileşiminde müsilaj, uçucu yağ ve sabit yağ taşımaktadır. Hatmi yumuşatıcı ve tahriş giderici etkileri sebebiyle, ağız ve boğaz iltihaplarında, gastritte, öksürükten ileri gelen solunum yolu tahrişlerinde, cilt yaralarında yumuşatıcı, dolayısıyla tahriş giderici olarak kullanılabilir. Hatmi balgam söktürür, nezle ve öksürükle ilgili şikâyetleri giderir. Hatminin bir diğer etkisi de idrar artırıcı olmasıdır. Ayrıca yumuşatıcı etkisi idrar yolları tahrişlerinden kaynaklanan ağrılarda faydalı olmaktadır (118,145).

### **2.7.10. İhlamur (*Tilia spp.*)**

İhlamur; ihlamurgiller (Tiliaceae) familyasından *Tilia* cinsini oluşturan ağaç türlerinin ortak adıdır. İhlamur ağaçları boyları 30 metreye ulaşabilen, yaprak döken, Haziran-Temmuz aylarında sarımsı beyaz renkli hoş kokulu çiçekler açan, sık dallı, sıkı ve ince yapılı, geniş tepeli ağaçlardır. Çiçekleri sarkık durumlar halinde olup, durumlar birlikte büyüdükleri ağımsı damarlı uzun dil şeklinde soluk yeşil renkli brakte yaprakları taşımaktadır (119). Ülkemizde bulunan ihlamur türleri arasında en geniş yayılışa sahip olan *T. tomentosa* Batı Karadeniz ve Marmara bölgesinde yaygın olarak görülmektedir. *T. rubra* DC. kuzey kesimlerde daha sık görülmekte, ülkemizde daha seyrek bulunmakta olan *T. platyphyllos* Scop. ise, Kuzeydoğu Anadolu, Isparta, Kazdağı ve Kuşadası'nda yetişmektedir (146,147).

Ihlamur çiçeklerinin temel bileşenleri arasında flavonoidler (kemferol, mirisetin, kuersetin), fenolik asitler (Kafeik asit, klorojenik asit, p-kumarik asit) , uçucu yağlar (limonen, farnesol, terpinen), fitosteroller, organik asitler, tanenler, müsilaj, mineraller, niasin ve C vitamini yer almaktadır (148).

Ihlamurun kurutulmuş çiçekli brakteleri bitki çayı olarak tüketilmekte, balgam sökücü, yatıştırıcı, terletici, idrar söktürücü olarak halk tıbbında kullanım alanı bulmaktadır. Bileşiminde bulunan müsilajdan dolayı göğüs yumuşatıcı, flavonoidlerden dolayı idrar söktürücü etki göstermektedir. Soğuk algınlığı ve bununla ilintili öksürük için kullanılabilceği onaylanan ıhlamur çiçeklerinin, nezle, soğuk algınlığı, öksürük, hipertansiyona karşı ve huzursuzluk giderici olarak kullanılmaktadır (147,149).

#### **2.7.11. Isırgan Otu (*Urtica dioica L.*)**

Urticaceae familyasından *Urtica dioica L.*, ısırgan otu olarak bilinen çok yıllık bir bitkidir. Dünya’da ılıman ve tropik bölgelerde geniş çapta dağılmıştır (150). Otsu ve çok yıllık bir bitkidir. Bitki 1 metre yüksekliğe ulaşabilen, yaprakları koyu yeşil renkli, dişli kenarlı, saplı ve yakıcı tüylüdür. Bitkinin tedavi amaçlı genellikle yaprakları kullanılmaktadır (118).

Bitki, fitosteroller, saponinler, flavanoidler, tanenler, steroller, yağ asitleri, karotenoidler, klorofiller, proteinler, amino asitler ve vitaminler dâhil olmak üzere farklı tıbbi öneme sahip organik bileşik içerir. Bitkiden rapor edilen bileşikler beta-sitosterol, trans- ferulik asit, erusik asit, ursolik asit, skopoletin, rutin, kuersetin ve p-hidroksilbenzalkol'dür (150).

Başta kalp ve damar hastalıkları için, antioksidan, böbrek taşları ve kemik sağlığı, anti mikrobiyal, anti ülser ve ağrı kesici özelliklere sahiptir ayrıca başta kalp ve damar tedavisinde, böbrekler için, üst solunum sisteminde ve kemik sağlığı için de faydalı bir bitki türüdür (30).

### 2.7.12. Kedi Otu (*Valeriana officinalis L.*)

Kedi Otu, Valerianaceae familyasına ait olan ve boyu 1,5 m yüksekliğe erişebilen, çok yıllık bir bitkidir. Yapraklar basit veya pinnat parçalı, uzun saplı ve gövdede karşılıklı dizilmiştir. Türkiye’de yaygın olarak yetişen bir bitkidir (119).

Kökleri ve rizomlarında seksiterpenler ve valepotriatlar olmak üzere iki ana bileşen bulunmaktadır. Uçucu yağında bulunan seskiterpenler; valerenik asit ve diğer türevleri, valeranon, valeranal ve kessil esterleri iken valepotriatlar; valtrat, didrovaltrat, asevaltrat ve izovaleroksihidroksivaltrattır. Ayrıca flavonoidler, triterpenler, lignanlar ve alkaloidler gibi birçok bileşen vardır (151).

Sakinleştirici, orta derecede uyku verici, spazm çözücü, adale gevşetici, gaz söktürücü, tansiyon düşürücü özellikleri vardır. Sık sık uyanma ve hafif uyuma, huzursuzluk ve sinirsel nedenlerle uyuyamamaya karşı, uyku kalitesini artırmak için kullanılır (116).

### 2.7.13. Kekik (*Thymus sp.*)

Tymus (Lamiaceae) türlerinin kurutulmuş çiçekli ve yapraklı dallarıdır. Tymus türleri pembe veya beyaz çiçekli, küçük yapraklı, kuvvetli kokulu, çok yıllık bitkilerdir (122). Bu genusun yurdumuzda 40 kadar türü yetişir. *T. vulgaris* Güney Avrupa, Amerika ve diğer ülkelerde de yetişen, Türkiye’de kültürü yapılan, 20-30 cm boyunda yarıçalı, sürünücü bir bitkidir. Yapraklar lanseolattan. ovata kadar, 4-12 mm, her iki yüzü de gri-yeşil, sapsız ve kuvvetli kekik kokuludur (152).

Kekik türleri uçucu yağ olarak timol ve karvakrol taşır. Flavonoid ve saponozitlerle timol ve karvakrolün etkisi desteklenir. Drog mide-bağırsak bozukluklarında; bronşit, boğmaca, kuru öksürükte ekstre, tentür veya infüzyon şeklinde kullanılır. Antibakteriyel, ekspektoran etkileri de belirgindir (152).

Ülkemizde kekik adı altında *Origanum* (Mercanköşk türleri) türlerinden elde edilen drogun satışı yapılmaktadır. Eterli uçucu yağ; thymol (%50 civarında), karvakrol tanen ve flavonlar içerir. Öncelikle baharat olarak kullanılır (118).

#### 2.7.14. Mayıs Papatyası (*Matricaria chamomilla*)

*Matricaria chamomilla* (Tıbbi Papatya, Mayıs papatyası) Asteraceae (Compositae) familyasından olup, bu familya bitkilerinin çoğu otsu, az bir kısmı çalı veya ağaçtır. Familya 1 000'e yakın cins ve 20 000'e yakın türü ile çiçekli bitkilerin en zengin familyasıdır. Drog olarak bitkinin çiçekleri kullanılır. Bu tür 20-50 cm yükseklikte, çok dallı, yaprakları parçalı, tüysüz, çiçekleri küçük başlar (kapitulum) şeklinde, bir yıllık otsu bitkidir (152).

Tıbbi papatya flavanoit (başlıca apigenin, luteolin, krisoeriol, rutin, jaseidem), uçucu yağ (bisabolol a, bisabolol b, bisabolon oksit, farnesen, spatulenol, kamazulen, disikloeter) taşır. Ayrıca kumarin (umbelliferon ve herniarin), 5-4'-dihidroksi 6,7,3,3'-tetrametoksi flavon, apigenol, luteolol, patuletol-7-glukoz bulunur (119).

Genellikle, antispazmodik, stomaşik, uyarıcı ve yara iyi edicidir, karın ağrılarında, gargara halinde boğaz ağrılarında kullanılır. Öksürük, bronşit, soğuk algınlığı gibi üst solunmu yolları hastalıklarında kullanılır (119,152).

#### 2.7.15. Meyankökü (*Glycyrrhiza glabra L.*)

Geçmişten günümüze gelinceye kadar tıbbi olarak en fazla kullanılan bitkilerden biri olan meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*), Fabaceae (Baklagiller) familyasından, 30- 60 cm boyunda, tüylü yapraklı, mavimsi mor çiçekli, çok yıllık bir bitkidir. *G. glabra* ve varyeteleri, her çeşit toprakta yetişebilen, toprak ve iklim şartlarına dayanıklı bir bitki olmakla birlikte verimli ve nemli topraklarda çok daha iyi gelişim göstermektedir. Ülkemizde de meyan kökü genelde nehir kıyılarında yaygın olarak görülmektedir. Bitkinin yaygın olarak kullanılan kök kısmı yumuşak lifli bir yapıya sahip olup ortalama 40-60 cm derinliğe uzanmaktadır. Kökün kabuk rengi koyu veya açık kahve, iç kısmı ise sarı renktedir (118).

Meyan kökünün içeriğini şeker, nişasta, pektin, polisakkaritler, gamlar, amino asitler, triterpen saponinler, sterol, flavonoid, zambak, reçine, mineral tuzlar, tanninler, proteinler, uçucu yağlar ve glikozitler gibi maddeler oluşturmaktadır. Meyan kökünün en aktif bileşeni glikozit yapısında olan glisirrizik asittir (118).

Mukolitik, antitüsif ve ekspektoran etkilidir, saponinlerden, özellikle de glisirizirik asitten dolayı bakteriyostatik ve antiviral etki gösterir. Oral yoldan yumuşatıcı olarak boğaz ağrılarında, ekspektron olarak bronşiyal hastalıklarda ve soğuk algınlığında, peptik ve duodonal ülserde koruyucu olarak ve tedavi amacıyla kullanılır (152).

#### **2.7.16. Nane (*Mentha piperita L.*)**

Nane Lamiaceae türünün gölgede kurutulmuş yapraklarıdır. Bu tür 30-90 cm yükseklikte, kuvvetli kokulu, hemen hemen tüsüz, gövde ve dalları genellikle kırmızımtırak renkli, çok yıllık otsu bitkidir. Yapraklar dişli kenarlı, üzeri buruşuk, saplı ve koyu yeşil renklidir. Kuzeybatı ve Batı Anadolu'da başta olmak üzere her yerde yetişir (118).

Nane, C ve A vitamini bakımından oldukça zengindir. Ayrıca içeriğinde yüksek oranda potasyum, protein, folik asit, kalsiyum, çinko, demir ve lifler bulunur. İçeriğinde % 1 ile 3 civarında mentol, menton, fenoller, tripterin, flavonoidler, ve tanenler içeren uçucu özelliği olan yağ taşırlar (118).

Nane solunum yolları sorunlarını gidermekte çok etkilidir. Soğuk algınlığına, bronşite ve astıma iyi gelir. İçerdiği esansiyel yağlar antiseptik ve ağrı kesici özelliktedir. Balgam sökücüdür, ağız kokusunu önlemede, sindirim sisteminde biriken gazları gidermede destekleyici olarak kullanılmaktadır. İçerdiği yüksek antioksidan nedeniyle hücre hasarını önlemektedir (118).

#### **2.7.17. Oğulotu (*Melissa officinalis L.*)**

*Melissa officinalis L.*, (Lamiaceae, Labiatae) türünün taze veya kurutulmuş yaprakları kullanılır. Bu tür 20-150 cm yükseklikte, tüylü, çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Yaprakları basit, dişli ve kenarlıdır. Anadolu'nun dış kısımlarında ve Akdeniz bölgesinde yetişmektedir (118).

Oğulotunun bileşiminde tanen ve uçuğu yağ bulunur. Uçucu yağı, monoterpenik hidrokarbonlar ve oksijen taşıyan terpenlerin oluşturduğu belirlenmiştir. Diğer ana bileşenler olarak hidroksisinnamik asit türevleri önemli yer

tutmaktadır. Rosmarinik asit ve daha az miktarlarda olmak üzere p-kumarik, kafeik ve klorojenik asitler bu grup etkin maddelerin bileşenleri olarak kabul edilir (153).

Oğul otu stresi azaltmakta ve sinirleri yatıştırarak migren, baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, uykusuzluk, sara (epilepsi) ve sinir krizlerinde olumlu etkisinin olduğu bilinir. İnsanı ferahlatarak depresyon, melankoli, huzursuzluk ve iç sıkıntısını gidermesine yardımcı olur. Kan şekeri ve tansiyonu düşürdüğü bildirilmektedir. Soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve nefes darlığına karşı faydalı olduğu bilinmektedir. Mide ve bağırsak gazlarını ve ağrılarını tedavi eder. Beyin damarlarını açıp ve hafızayı güçlendirdiği ve ayrıca hazmı kolaylaştırıcı etkileri ile hazımsızlığa karşı oldukça faydalı olduğu bilinmektedir (154).

#### **2.7.18. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum L.*)**

*Hypericum* cinsi Clusiaceae familyası ve Hypericoideae alt familyasına dâhil olup ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Sarı kantaron, bin bir delik otu, kanotu, kılıç otu, koyun kıran, kuzu kıran, mayasıl otu ve yaraotu gibi yöresel isimlerle bilinmektedir. Drog olarak kurutulmuş çiçekli dalları kullanılır. Bu tür 30-80 cm boyda, tüsüz, çok yıllık ve otsudur. Yaprakları karşılıklı ve sapsız; çiçekler dalların ucunda ve 5 parçalıdır (118).

Sarı kantaronunda; flavonoidler (hiperosit, kersetin, kerseritin), naftodiantronlar (hiperisin ve psödohiperisin), asilfloroglukaninler (hiperforin ve adihforin), proantosiyeninler, prosiyaninler, tanenler, uçucu yağ, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözünür bileşikler (organik asitler, peptitler ve polisakaritler) bulunur (155).

Bitki son zamanlarda çok sayıda prelinik ve klinik çalışmalarla gösterildiği gibi, zayıf veya orta dereceli depresyon formlarında etkili bir alternatif tedavi olarak çok popüler hale gelmiştir. Farmakolojik çalışmalar çoğunlukla antidepresan aktivitesine odaklanmış olsa da, bazı çalışmalar bu bitkisel bitki tarafından üretilen diğer biyoaktiviteleri belgelemiştir. Sarı kantaron üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, anksiyolitik, sedatif, nootropik, antissizofrenik ve antikonvülsan aktivitelere dikkat çekmiş aynı zamanda antibakteriyel, antiviral ve anti-enflamatuar aktivitesi olduğu gösterilmiştir (155).

### 2.7.19. Sinameki (*Cassia angustifolia* ve *Cassia acutifolia* )

Bazı Cassia (Leguminosae ) kurutulmuş yaprakçıklarıdır. Tropiklerde yetişen, pennat yapraklı ağaçlardır. Bu türler genellikle 60-100 cm yüksekliğe ulaşabilen, sarı çiçekli, çift tüysü yapraklı ve çalı görünümünde bitkilerdir. Kuzeydoğu Afrika ve Arabistan'da çöl ve dağlar doğal olarak yetişmektedir. *C. acutifolia* Del.; genellikle Sudan ve Kartum bölgesinde bulunur. Bu türden elde edilen drog İskenderiye sinamekisi (Folia Sennae Alexandriane) ismini alır. Yaprakçıklar 2-4 cm uzunlukta ve 0,5 cm kadar genişlikte, grimsi yeşil renkli ve her iki yüzüde ince tüylüdür. *C. angustifolia* Vahl.; Arabistan ve Somali'de yabani olarak bulunur. Hindistan'da yetiştirilmektedir. Bu türden elde edilen drog Hindistan sinamekisi (Folia Sennae Tinnevely) ismini alır. Yaprakçıklar 3-5 cm uzunluk ve 0,7-0,8 cm genişlikte, sarımsı yeşil renkli ve neredeyse tüsüzdür. Her iki bitkinin yaprakları Folia Sennae (sinameki yaprağı) adı altında kullanılır (118).

*C. angustifolia* ve *C. acutifolia* bitkileri özellikle antron, antrakinon ve glikozitleri açısından oldukça zengin fitokimyasal bileşime sahiptirler. Serbest veya glikozit halinde antrasen türevleri olan sennozit A ve sennozit B içerir (118).

Özelliklerinden en belirgin faydası müshil etkisi oluşturulması bu sebeple kabızlığı ortadan kaldırmasıdır. Ayrıca bağırsakların yumuşamasını da sağlar. İştah kesmesi özelliğiyle fazla kiloları vermede kullanılabilir. Sinameki bitkisi kullanılarak hazırlanan losyonlar veya kremler hemoroit tedavisi için ve cilt hastalıklarından olan egzamanın tedavisi için de kullanılmaktadır. Kolonoskopi işlemi yapılmadan önce bağırsakların temizlenmesi zorunlu olduğundan, bu işlem öncesinde kullanılabilir. Bağırsakların sindirimini rahatlatma etkisi nedeniyle bağırsak ve mide hazımsızlıklarını iyileştirir ve ortadan kaldırır (152).

### 2.7.20. Yeşil Çay (*Camellia Sinensis* L.)

*Camellia Sinensis* L., çaygiller (Theaceae) familyasının bir üyesidir. Çay bitkisi tropik ve subtropik iklimlerde, tercihen hafif asitli topraklarda yetişmektedir. Çay bitkisi 9 metre genişliğinde bodur bir ağaçtır (156).



Siyah çayla aynı bitkiden (*Camellia sinensis*) üretilen yeşil çayın siyah çaydan farkı işleme tekniğinden ileri gelmektedir. Yaş çay yaprakları yeşil çay üretiminde siyah çay üretimine oranla daha az işlem görür, taze ve yeşil rengini nispeten korur (157). Yeşil çay, çay yapraklarının fermentasyona uğratılmadan yani yeşil çayın başlıca fenolik bileşiklerini oluşturan kateşinlerin enzimatik oksidasyonuna müsaade edilmeden üretilen çay çeşididir (158).

Yeşil çaydaki en önemli bileşenler polifenoller özellikle de flavonoidlerdir. Epikateşin epigallokateşin, epikateşingallat ve epigallokateşingallat yeşil çaydaki dört asıl flavonoiddir. Ayrıca, polifenol, kafein, serbest aminoasit, magnezyum, potasyum, karbonhidrat, protein, kalsiyum, mangan ve alüminyum bulunmaktadır (159).

Çay veya çay polifenollerinin hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite gibi patolojik durumlarda kullanımı için çeşitli kardiyovasküler etkiler tanımlanmış; çay polifenollerine antioksidan, antitrombojenik, antiinflamatuvar, hipotansif ve hipokolesterolemik etkileri olduğu gösterilmiştir. Düzenli çay tüketimi ile kardiyovasküler riskin azaldığı yönünde birçok çalışma vardır (156). Ayrıca oksidatif stresle azaltarak antioksidan ve antikanser etkileri bulunmaktadır (158).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. GEREÇLER

##### 3.1.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Nitrik Asit (HNO<sub>3</sub>) (%65) (Merck, Almanya)
- Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (%30) (Sigma-Aldrich, Almanya)
- Pb standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Cd standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- As standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Cr standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Fe standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Cu standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Zn standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Se standart çözeltisi (Merck, Almanya)
- Alfa-BHC standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- Beta-BHC standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- Gama-BHC standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- 2,4'-DDE standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- 4,4'-DDE standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- 4,4'-DDD standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- 2,4'-DDT standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- 4,4'-DDT standart çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)
- Asetonitril (Merck, Almanya)
- Siklohegzan (Merk, Almanya)
- Susuz Sodyum Sülfat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Merck, Almanya)
- Pestisit Standart Çözeltisi (Dr. Ehrenstorfer, Almanya)

### 3.1.2. Deneylerde Kullanılan Cihaz ve Gereçler

- İndüktif Eşleşmiş Plazma -Kütle Spektrometresi (ICP-MS) (ThermoFisher Scientific iCAP TQ, Amerika Birleşik Devletleri)
- Gaz Kromatografisi-Elektron Yakalama Dedektörü (ECD) (Agilent 7890B, Amerika Birleşik Devletleri)
- Mikrodalga fırın (Milestone Ethos Up, Almanya)
- Vorteks Cihazı (Velp, İtalya)
- Döner Buharlaştırıcı (Evaporatör) (Büchi R-215, İsviçre)
- Baharat Öğütücü (Blue House BH259CG, Türkiye)
- Yatay Karıştırıcı (Nüve BM-101, Türkiye)
- Numune yoğunlaştırıcı (VLM Eva 1 VIS, Almanya)
- Vakum Manifoldu (Agilent, Amerika Birleşik Devletleri)
- Otomatik pipet
- Santrifüj tüpü 15 ml.
- Polipropilen tüp 10 ml.
- Pipet Uçları
- Vial
- 0.45 µm politetrafloroetilen (PTFE) Filtre
- 0.22 µm PTFE Filtre
- Helyum Gazı Tüpü
- Argon Gazı Tüpü

### 3.2. YÖNTEM

Mevcut tez çalışmasında ülkemizde geleneksel tedavilerde kullanılan ve Ankara'da aktarlarda satılan üç farklı markaya ait toplam 20 tıbbi bitkisel ürünlerde bazı toksik metal ve mineral besin elementlerinin miktarları ile bazı OKP bileşiklerinin kalıntı düzeyleri analiz edilmiştir. Marka seçilirken sabit üç farklı marka bulunmasına çalışılmış olmakla birlikte bu tüm ürünlerde sağlanamamıştır. Örnekleri oluşturan her bitkiye ait üç farklı markanın temin edilmesi sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan örnek tıbbi bitkisel ürünler Çizelge 3.1.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan tıbbi bitkisel ürünler

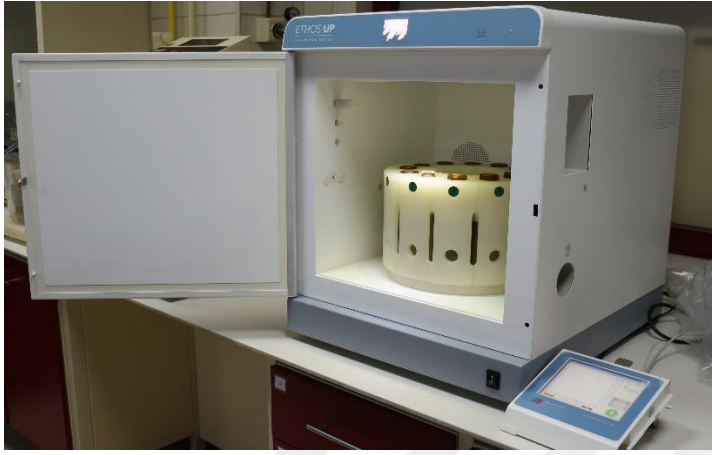
Bitki Adı	Latince Adı
Ada Çayı	<i>Salvia fruticosa L.</i>
Altınotu	<i>Helichrysum arenarium L.</i>
Aynısefa	<i>Calendula officinalis L.</i>
Biberiye	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>
Civanperçemi	<i>Achillea millefolium L.</i>
Çoban Çökerten	<i>Tribulus terrestris</i>
Defne	<i>Laurus nobilis L.</i>
Ebegümece	<i>Malva sylvestris L.</i>
Hatmi	<i>Althaea officinalis L.</i>
Ihlamur	<i>Tilia sp.</i>
Isırgan Otu	<i>Urtica dioica L.</i>
Kedi Otu	<i>Valeriana officinalis L.</i>
Kekik	<i>Thymus sp.</i>
Mayıs Papatyası	<i>Matricaria chamomilla</i>
Meyankökü	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>
Nane	<i>Mentha piperita L.</i>
Oğulotu	<i>Melissa officinalis L.</i>
Sarı Kantaron	<i>Hypericum perforatum L.</i>
Sinameki	<i>Cassia anqustifolia ve Cassia acutifolia</i>
Yeşil Çay	<i>Camellia Sinensis L.</i>

### 3.2.1. Örneklerin Analize Hazırlanması

#### 3.2.1.1. Metal Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması

Bitki örneklerinden 0,5'er gram tartılarak teflon hücrelere (vessel) konuldu. Her bir örneğe 8 ml %65 HNO<sub>3</sub> (Merck), 2 ml %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Merck) ilave edildikten sonra, Millestone marka mikrodalga fırında kademeli olarak önce 200°C dereceye kadar 15 dakika, 200°C derecede 15 dakika bekleme ve son olarak 20 dakika soğuma ile asitle dijesyon işlemi yapıldı. (Resim 3.1.) Hücreler mikrodalgadan sonra oda sıcaklığında su banyosunda 20 dakika soğumaya bırakıldı. Hücreler ultra saf su ile yıkanarak 15 ml'lik falcon tüplere 10 ml'ye tamamlandı. 0.45 µm PTFE filtreden süzülerek polipropilen tüplere konuldu.

Arsenik, Cd, Cr, Cu, Fe, Pb, Se, Zn için standart çözeltilerin hazırlanmasında Merck marka 1000 ppm'lik referans standart çözeltiler kullanılmıştır. Kalibrasyonlar ile örneklerdeki element düzeylerinin tayini amacıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi'nde yer alan ThermoFisher Scientific marka ICP-MS (Resim 3.2.) cihazı ile analizlerin gerçekleştirilmesi sağlanmıştır.



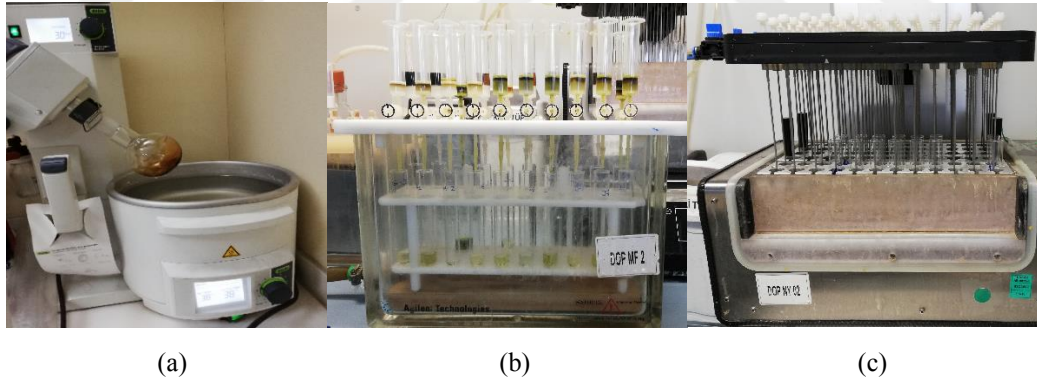
Resim 3.1. Asitle dijesyon işlemi



Resim 3.2. ICP-MS cihazı

### 3.2.1.2. Organik Klorlu Pestisit Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması

Tıbbi bitkisel ürün örnekleri baharat öğütücüsünde parçalandıktan sonra 5'er gram tartılarak 250 ml'lik erlenmayer içerisine konuldu. 50 ml asetonitril (Merck) ilave edildikten sonra 1 dk boyunca elle çalkandı. Daha sonra 2 saat boyunca yatay çalkalayıcıda ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon işleminden sonra kaba filtreden süzülde. Süzölen örneklere 0,5 gram susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek 2 dk çalkalandı. Numuneler 250 ml'lik balonlara konularak evaporatörde kuruluğa kadar uçuruldu [Resim 3.3. (a)]. Balondaki kalıntı asetonitril ile çözümlenerek cam tüplere alındı. 500 g sorbent içeren Florisil kolondan (6 ml) vakum manifoldu kullanılarak temizleme işlemi yapıldı [Resim 3.3. (b)]. Kuruluğa kadar azot gazı altında uçuruldu [Resim 3.3. (c)]. Kalıntı 1 ml sikloheksan da çözüldü. 0.22 µm PTFE filtreden süzölerek amber renkli viallere aktarıldı. Dr. Ehrenstorfer marka 10 ppm'lik referans standart çözeltileri kullanılarak hazırlanan standart çözeltiler ile OKP'lerin tayin işlemleri için Agilent marka GC-ECD cihazı ile analizleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkez Laboratuvarlarında yapıldı.



Resim 3.3. Pestisit analizine hazırlık aşamaları

OKP'lerin analizi için literatür bilgilerinin ve yayınlanmış prosedürlerin de yardımıyla bir GC analiz yöntemi kuruldu. Uygulanan GC-ECD yönteminde cihazın koşulları aşağıdaki şekliyle düzenlenmiştir:

Enjektör sıcaklığı: 200 °C

Enjeksiyon miktarı: 2 µL, splitless

Detektör sıcaklığı: 300 °C

Başlangıç sıcaklığı: 65 °C

Sıcaklık programı:

a) 65 °C (0.5 dk bekleme)

b) 25 °C/dk artış hızı ile 200 °C'ye

b) 20 °C/dk artış hızı ile 250 °C'ye (1 dk bekleme)

c) 25 °C/dk artış hızı ile 290 °C'ye (6 dk bekleme)

Kolon: 30 m TG-5MS (30 mx0.25 mmx0.25 µm)

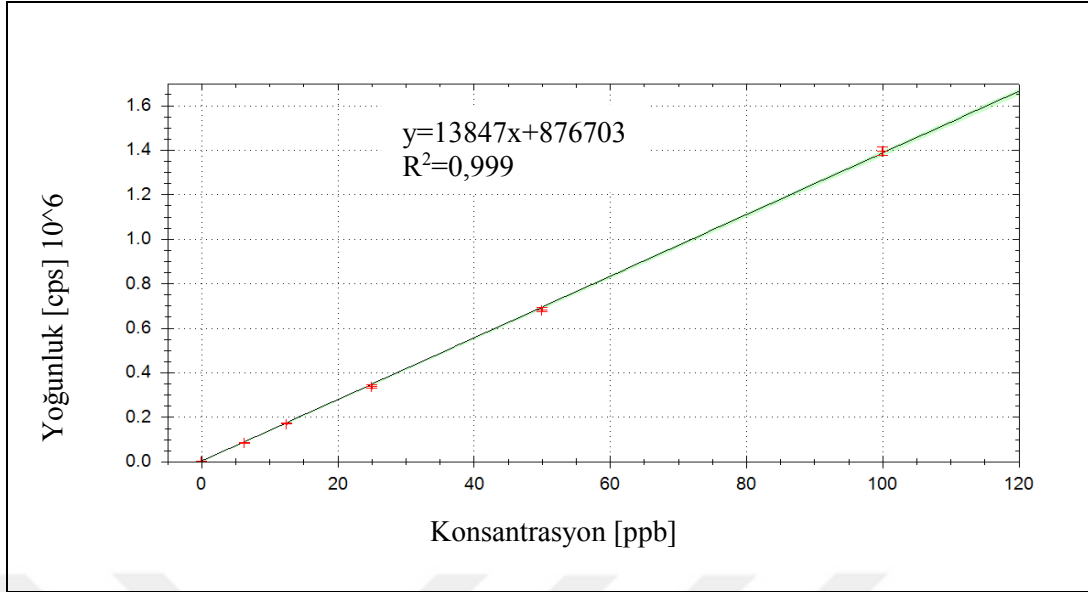
Taşıyıcı gaz: Azot

Gaz akış hızı: 60 ml/dk

### 3.2.2. Standartların Hazırlanması

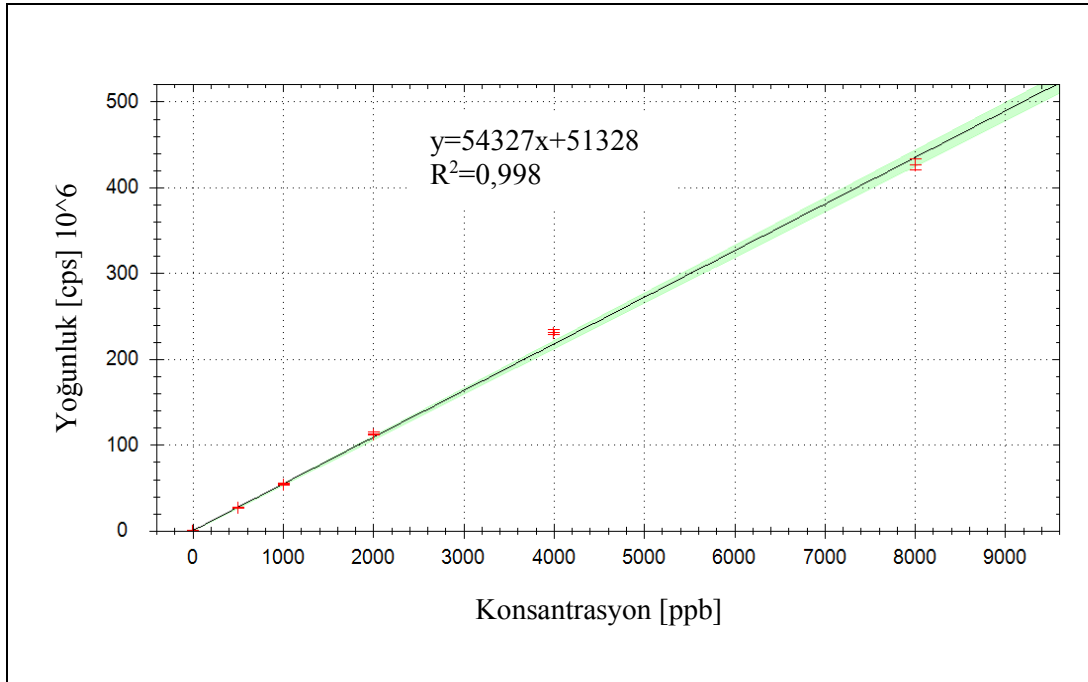
#### 3.2.2.1. Metal Analizleri İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması

**Arsenik Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart As çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 200 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (100 µg/L, 50 µg/L, 25 µg/L, 12,5 µg/L ve 6,25 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. As analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. As analizi kalibrasyon grafiği

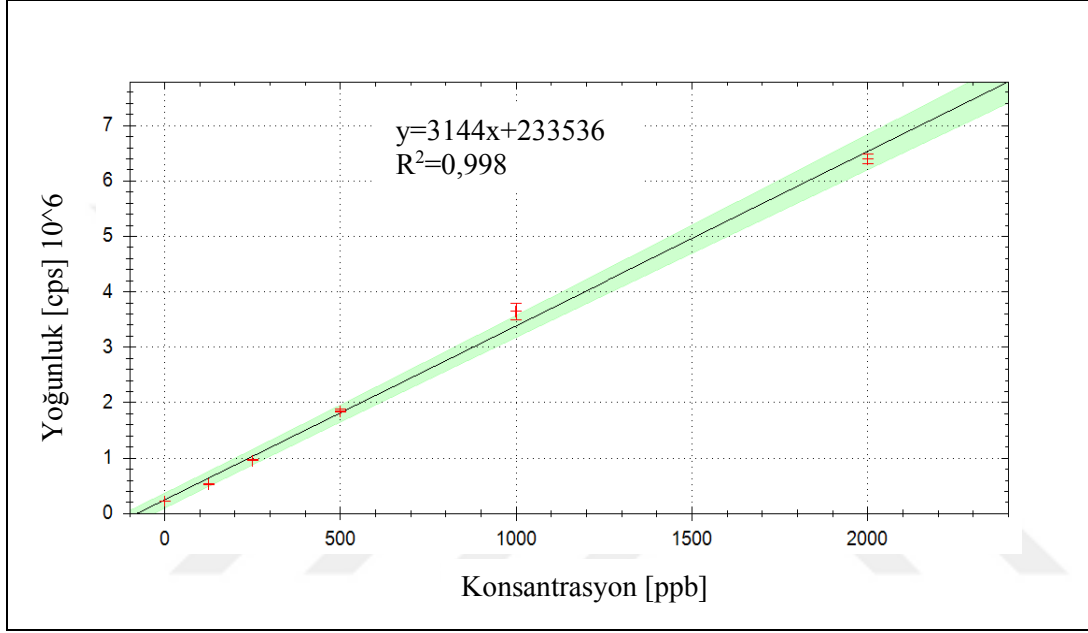
**Bakır Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Cu çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 16 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (8 mg/L, 4 mg/L, 2 mg/L, 1 mg/L ve 0,5 mg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Cu analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Cu analizi kalibrasyon grafiği

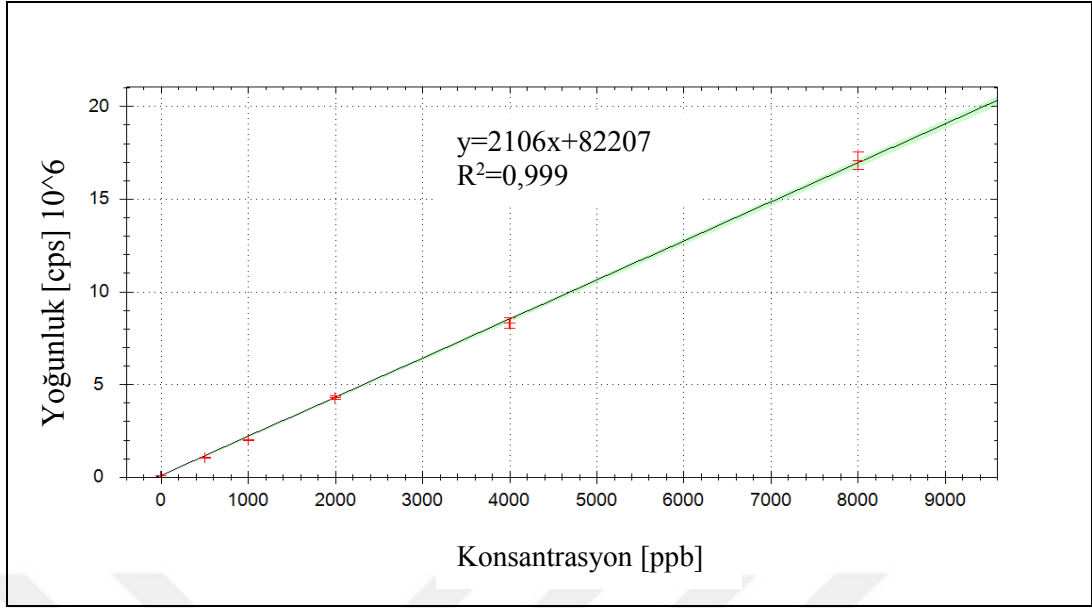


**Çinko Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Zn çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 4 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (2 mg/L, 1 mg/L, 0,5 mg/L ve 0,25 mg/L ve 0,125 mg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Zn analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.3.'te gösterilmiştir.



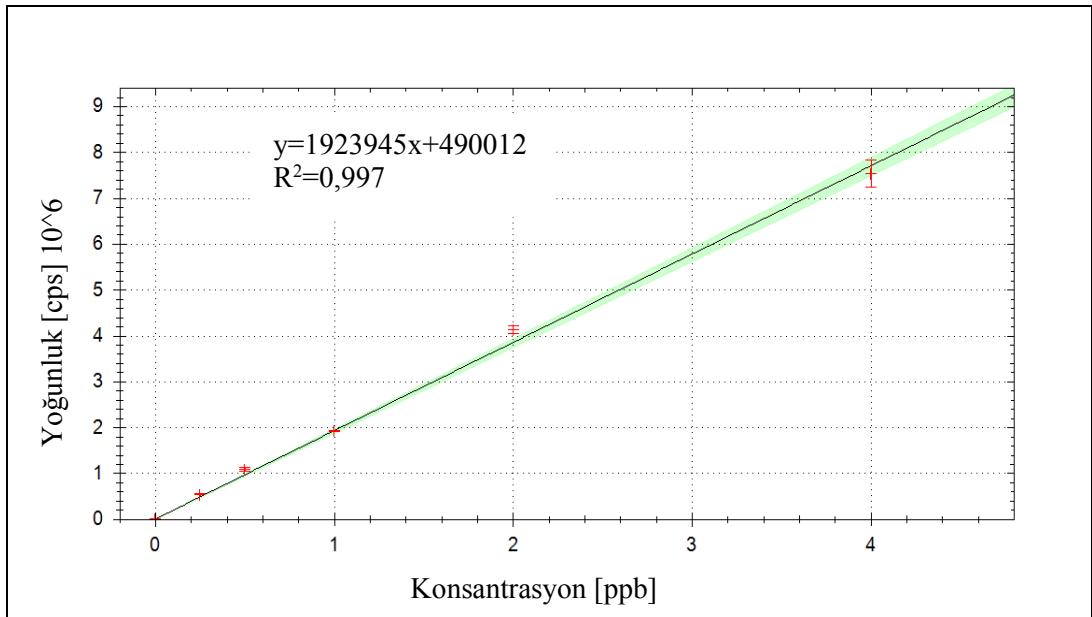
Şekil 3.3. Zn analizi kalibrasyon grafiği

**Demir Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Fe çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 16 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart (8 mg/L, 4 mg/L, 2 mg/L, 1 mg/L ve 0,5 mg/L) derişim çözeltisi ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Fe analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.4.'te gösterilmiştir.



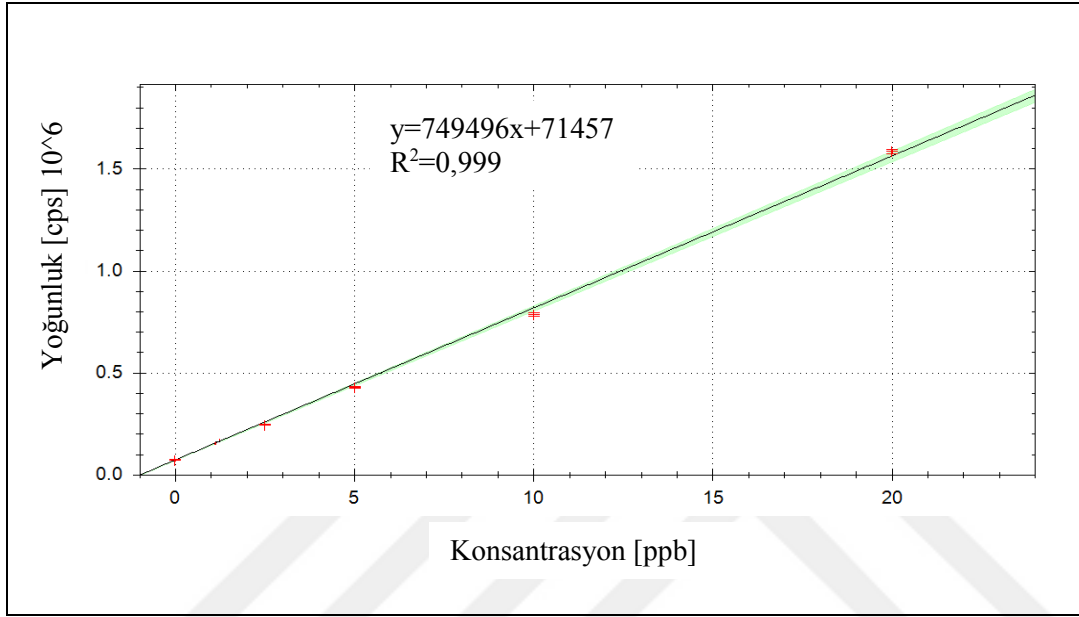
Şekil 3.4. Fe analizi kalibrasyon grafiği

**Kadmiyum Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Cd çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 8 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (4 µg/L, 2 µg/L, 1 µg/L, 0,5 µg/L ve 0,25 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Cd analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.5.'te gösterilmiştir.



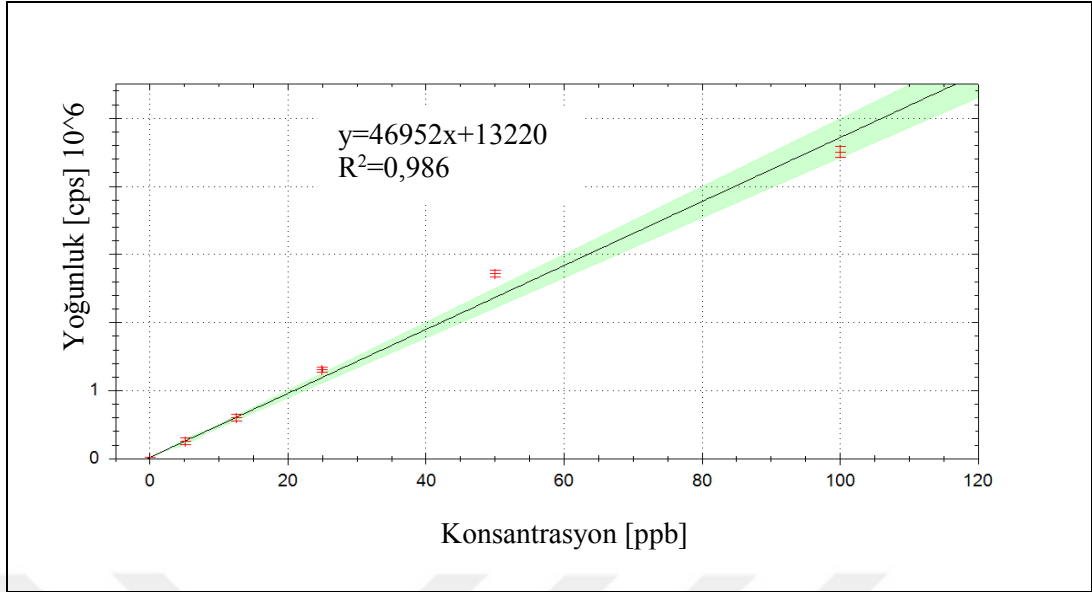
Şekil 3.5. Cd analizi kalibrasyon grafiği

**Krom Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Cr çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 40 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (20 µg/, 10 µg/L, 5 µg/L, 2,5 µg/L ve 1,25 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Cr analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.6.'da gösterilmiştir.



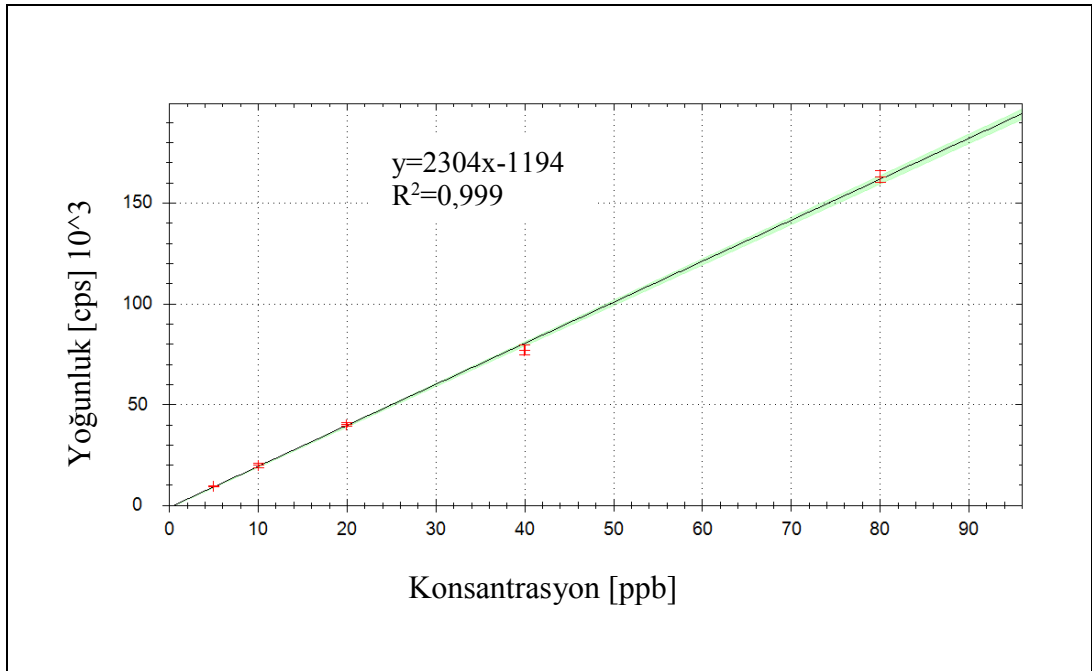
Şekil 3.6. Cr analizi kalibrasyon grafiği

**Kurşun Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1g/L standart Pb çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 200 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 5 standart derişim çözeltisi (100 µg/L, 50 µg/L, 25 µg/L, 12,5 µg/L ve 6,25 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Pb analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Pb analizi kalibrasyon grafiği

**Selenyum Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Merck marka 1 g/L standart Se çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 160 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart (40 µg/L, 20 µg/L, 10 µg/L ve 5 µg/L) derişim çözeltisi ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Ortam gazı olarak yüksek saflıkta argon kullanıldı. Se analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.8.'de gösterilmiştir.



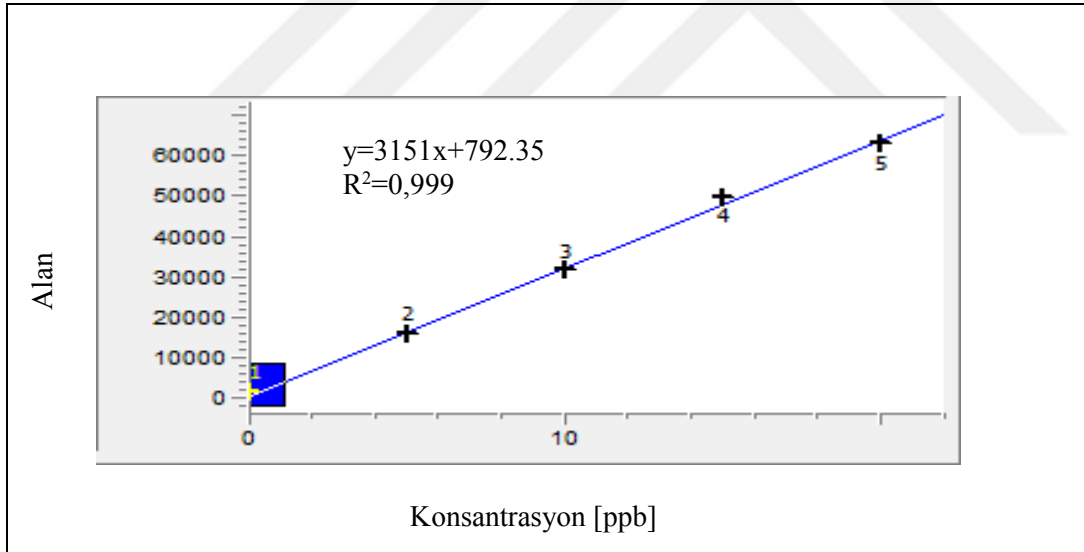
Şekil 3.8. Se analizi kalibrasyon grafiği

### 3.2.2.2. Pestisit Analizleri İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Kalibrasyon grafiklerinin hangi aralıkta çizileceğinin tespiti için öncelikle, analiz edilecek numune çeşitlerine göre etken maddelerin maksimum kalıntı limitleri incelenmiştir. Buna göre kalibrasyon grafikleri her seviyede 3 nokta olacak şekilde oluşturulmuştur.

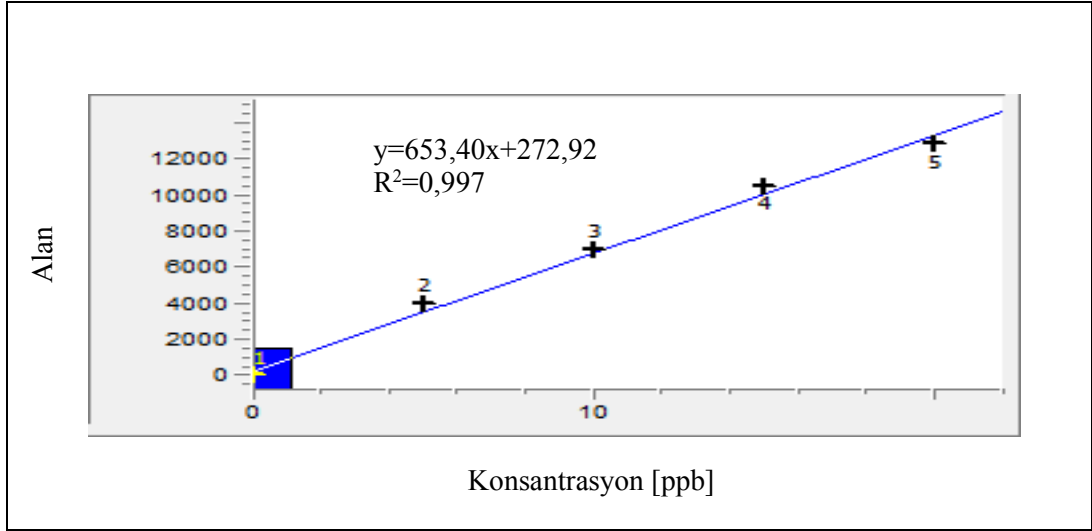
Kalibrasyon eğrilerinde pestisit-matriks etkileşimi de dikkate alınmış ve kalibrasyon standartları matrikse eklenerek hazırlanmıştır.

**Alfa-Hekzaklorohegzan Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L  $\alpha$ -BHC standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20  $\mu$ g/L, 15  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L ve 5 /L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.  $\alpha$ -BHC analizi kalibrasyon grafiğı örneğı Şekil 3.9.'da gösterilmiştir.



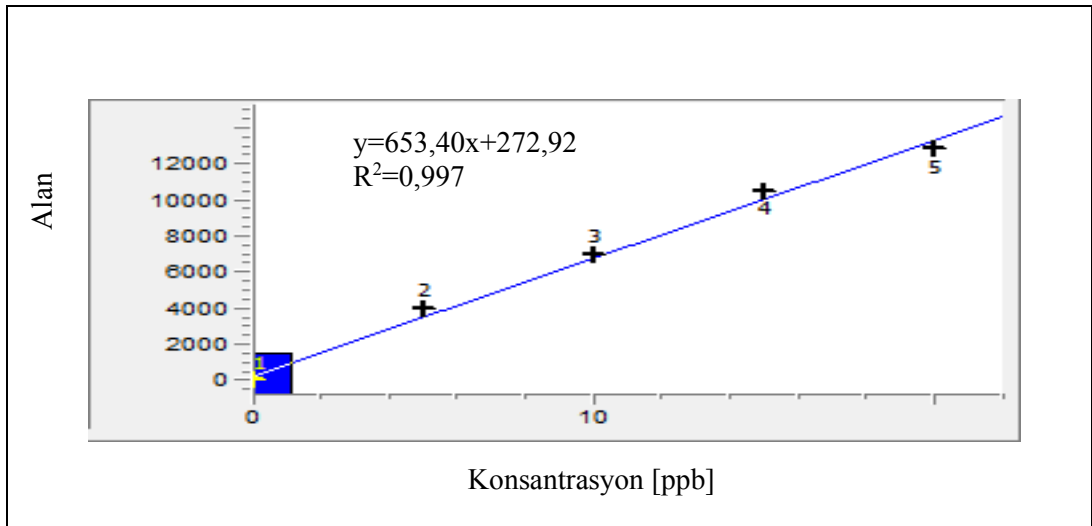
Şekil 3.9.  $\alpha$ -BHC analizi kalibrasyon grafiğı

**Beta-Hekzaklorohegzan Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L  $\beta$ -HCH standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20  $\mu$ g/L, 15  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L ve 5  $\mu$ g /L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.  $\beta$ -HCH analizi kalibrasyon grafiğı örneğı Şekil 3.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.10.  $\beta$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği

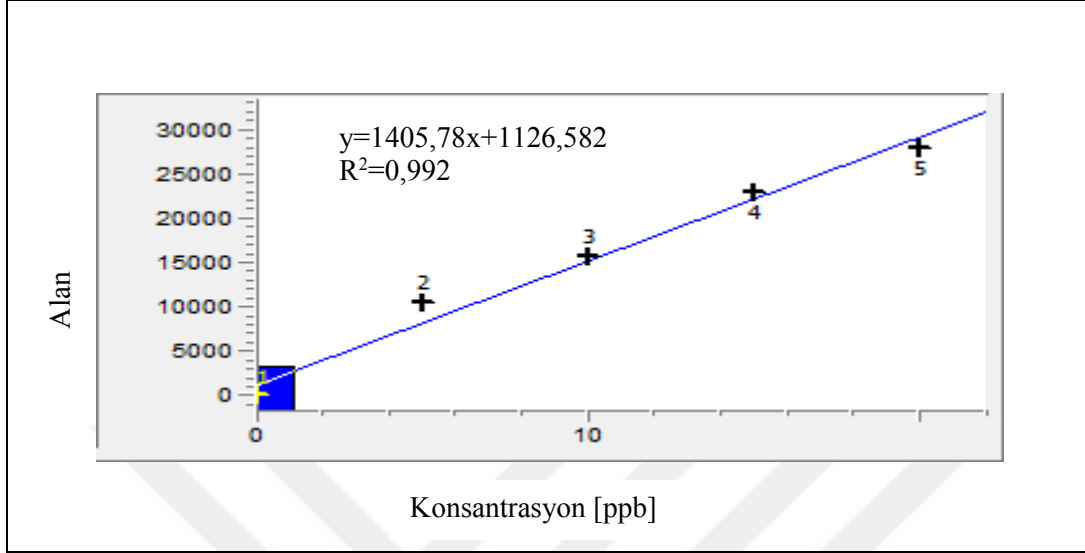
**Gama-Hekzaklorohegzan Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L  $\gamma$ -BHC standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20  $\mu$ g/L, 15  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L ve 5  $\mu$ g/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.  $\gamma$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11.  $\gamma$ -BHC analizi kalibrasyon grafiği

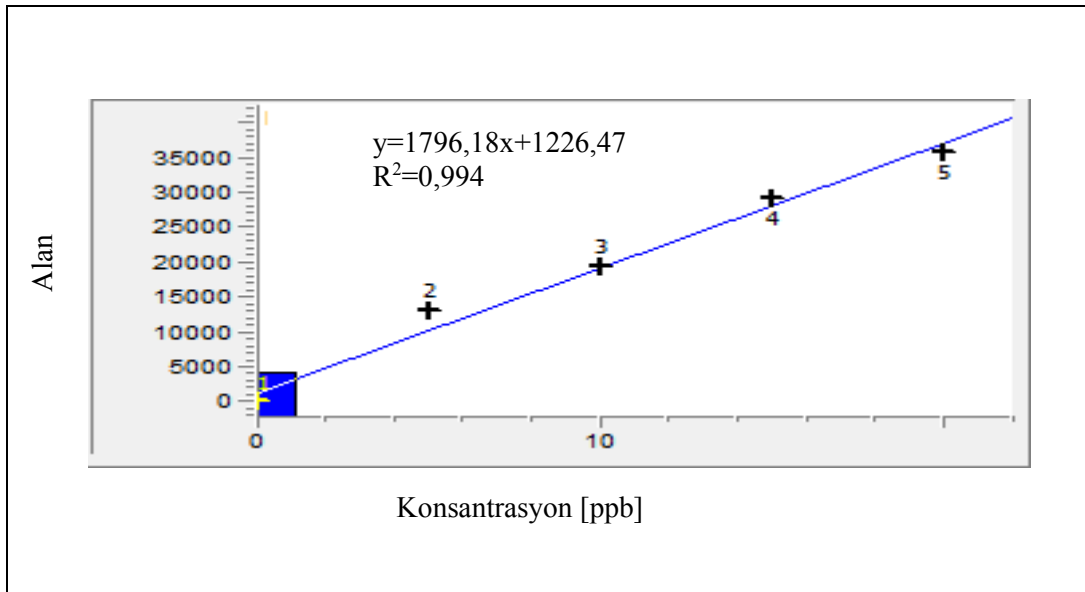
**2,4'-DDE Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L 2,4'-DDE standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20  $\mu$ g/L, 15  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L, 10

$\mu\text{g/L}$  ve  $5 \mu\text{g/L}$  ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. 2,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.12.'de gösterilmiştir.



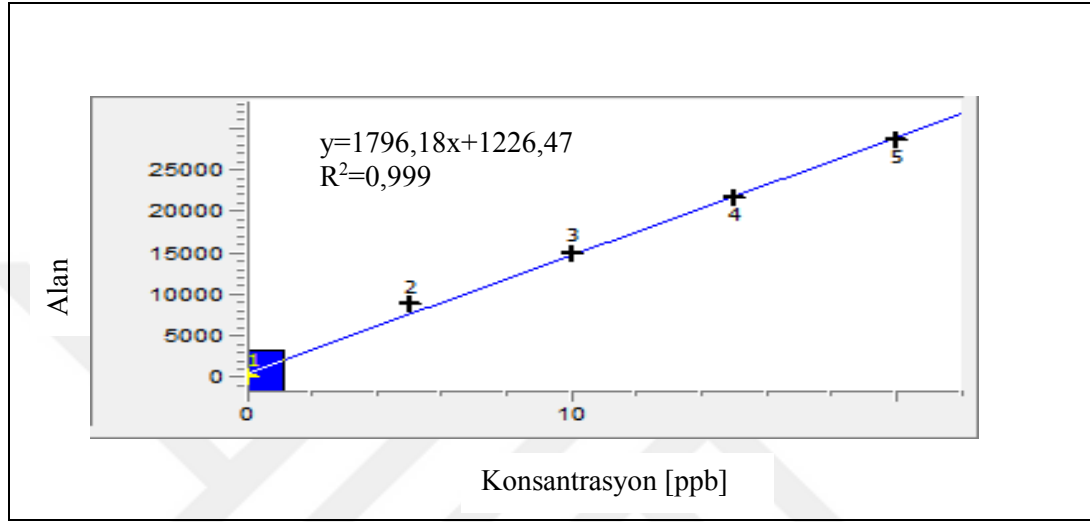
Şekil 3.12. 2,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği

**4,4'-DDE Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka  $10 \text{ mg/L}$  4,4'-DDE standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için  $1 \text{ mg/L}$  ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi ( $20 \mu\text{g/L}$ ,  $15 \mu\text{g/L}$ ,  $10 \mu\text{g/L}$  ve  $5 \mu\text{g/L}$ ) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. 4,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.13.'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13. 4,4'-DDE analizi kalibrasyon grafiği

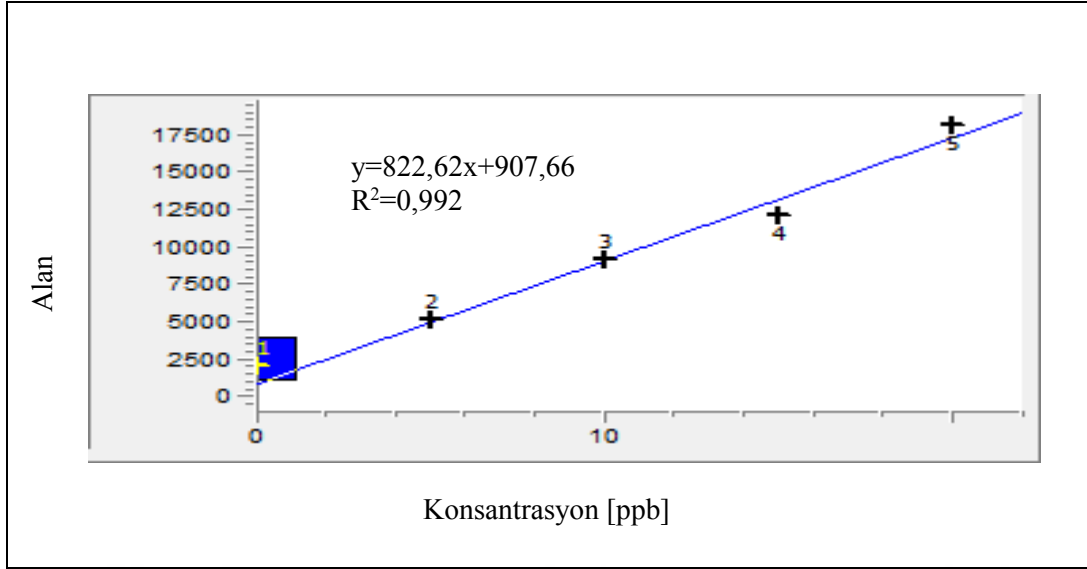
**4,4'-DDD Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L 4,4'-DDD standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20 µg/L, 15 µg/L, 10 µg/L ve 5 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. 4,4'-DDD analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.14.'te gösterilmiştir.



Şekil 3.14. 4,4'-DDD analizi kalibrasyon grafiği

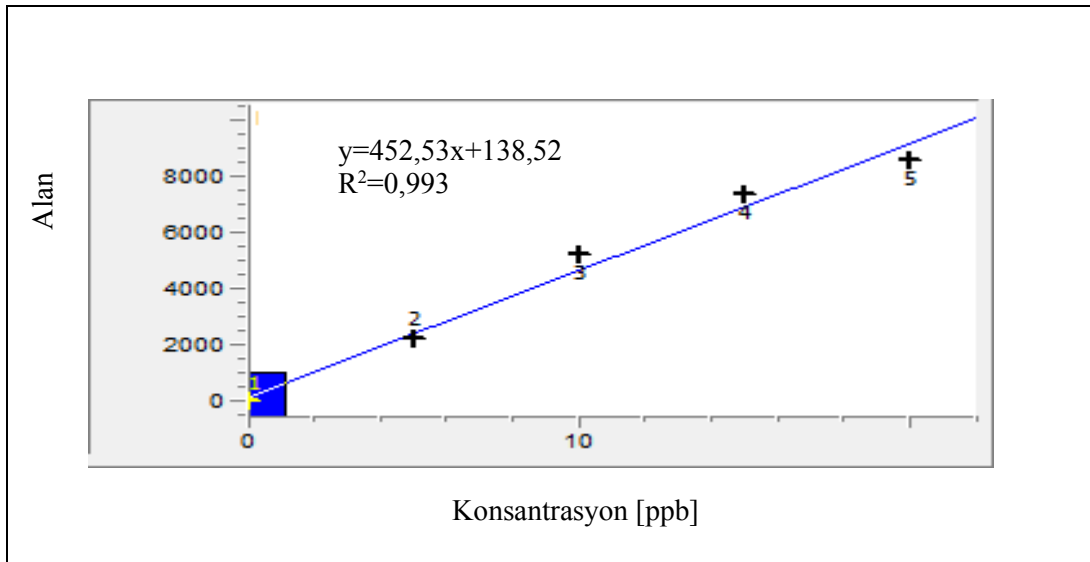
**2,4'-DDT Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L 2,4'-DDT standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20 µg/L, 15 µg/L, 10 µg/L ve 5 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. 2,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.15.'te gösterilmiştir.





Şekil 3.15. 2,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği

**4,4'-DDT Analizi:** Bitki örneklerinin analizi için Dr. Ehrenstorfer marka 10 mg/L 4,4'-DDT standart çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1 mg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 4 standart derişim çözeltisi (20 µg/L, 15 µg/L, 10 µg/L ve 5 µg/L) ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. 4,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.16.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.16. 4,4'-DDT analizi kalibrasyon grafiği

### 3.2.3. Geri Kazanım, Teşhis ve Tayin Sınırları

#### 3.2.3.1. Geri Kazanım

Ekstraksiyon işleminde geri kazanımı hesaplamak amacıyla kör bitki örneğine 5 µg/L'lik derişimde standart eklenmiş ve 10 örnekte ekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Geri kazanım  $\alpha$ -HCH için %89,  $\beta$ -HCH için %92,  $\gamma$ -HCH için %85, 2,4'-DDE için %90, 4,4'-DDE için %97, 4,4'-DDD için %85, 2,4'-DDT için %83 ve 4,4'-DDT için %98 olarak hesaplanmıştır.

#### 3.2.3.2. Teşhis ve Tayin Sınırları

Analizi yapılacak her bir madde için teşhis limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ) değerleri hesaplanmıştır. LOD ve LOQ değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. LOD ve LOQ değerleri

	LOD (µg/kg)	LOQ (µg/kg)
Arsenik	0,044	0,145
Bakır	0,117	0,386
Çinko	0,861	2,841
Demir	2,816	9,293
Kadmiyum	0,000	0,000
Krom	0,053	0,175
Kurşun	0,067	0,221
Selenyum	0,187	0,617
$\alpha$ -BHC	0,840	2,799
$\beta$ -BHC	0,810	2,700
$\gamma$ -BHC	0,414	1,380
2,4'-DDE	1,070	3,567
4,4'-DDE	1,009	3,363
4,4'-DDD	1,322	4,406
2,4'-DDT	1,523	5,075
4,4'-DDT	0,731	2,436

## 4. BULGULAR

### 4.1. METALLERE AİT BULGULAR

Örneklerin hazırlanması bölümünde bahsedilen şekilde hazırlanan bitkilerin As, Cd, Cr ve Pb toksik metallerinin ve Cu, Fe, Se ve Zn esansiyel metallerinin miktarları ThermoFisher marka ICP-MS cihazı ile üç paralel çalışma yapılarak belirlenmiştir. Metal ölçümlerine ait toplu sonuçlar Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

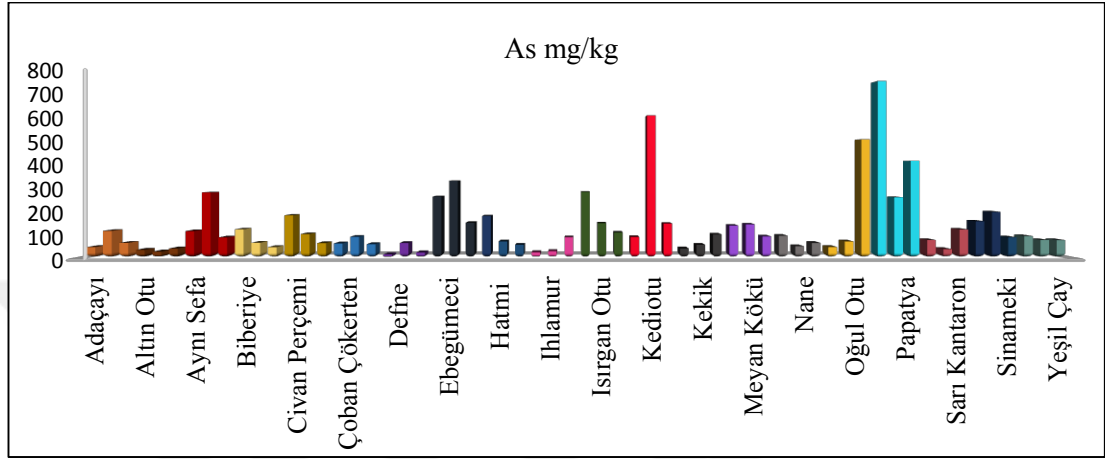


Çizelge 4.1. Metallerle ait sonuçlar

Bitki Adı	As mg/kg	Cd µg/g	Cr mg/kg	Pb mg/kg	Cu mg/kg	Fe mg/kg	Se mg/kg	Zn mg/kg
Adaçayı-1	0,045±0,003	0,06±0,00	0,84±0,01	0,41±0,00	2,74±0,03	314,10±9,29	0,059±0,001	6,84±0,39
Adaçayı-2	0,116±0,005	0,18±0,00	2,45±0,08	1,63±0,00	3,64±0,10	853,26±13,35	0,067±0,000	10,73±0,41
Adaçayı-3	0,063±0,001	0,11±0,00	1,13±0,03	1,09±0,01	3,73±0,17	385,86±13,35	0,057±0,001	8,21±0,26
Altın Otu-1	0,033±0,002	1,29±0,04	0,48±0,01	0,13±0,00	5,12±0,22	181,81±0,34	0,115±0,003	14,19±0,19
Altın Otu-2	0,025±0,001	0,78±0,01	0,17±0,01	0,10±0,00	5,55±0,13	142,54±2,35	0,043±0,001	8,64±0,50
Altın Otu-3	0,039±0,000	0,34±0,01	0,82±0,01	0,27±0,01	6,88±0,05	352,02±5,38	0,043±0,002	11,03±0,98
Aynı Sefa-1	0,115±0,007	0,30±0,00	1,85±0,02	0,64±0,00	6,18±0,17	1 212,40±8,66	0,118±0,000	9,09±0,38
Aynı Sefa-2	0,283±0,015	0,28±0,00	3,55±0,06	0,94±0,02	7,62±0,72	2 257,12±31,26	0,117±0,003	11,05±1,40
Aynı Sefa-3	0,087±0,005	0,25±0,00	1,30±0,05	0,57±0,00	6,08±0,11	829,07±15,85	0,090±0,004	6,82±0,05
Biberiye-1	0,122±0,006	0,12±0,00	0,69±0,02	0,81±0,03	4,07±0,05	420,54±4,74	0,092±0,005	11,54±0,32
Biberiye-2	0,063±0,003	0,09±0,01	1,18±0,03	1,39±0,05	4,70±0,24	287,51±5,57	0,056±0,002	8,82±0,64
Biberiye-3	0,044±0,000	0,22±0,00	0,57±0,01	0,32±0,00	3,41±0,12	317,36±9,99	0,050±0,006	8,00±0,27
Civan Perçemi-1	0,183±0,009	1,42±0,04	0,57±0,01	0,28±0,01	5,92±0,09	201,07±1,85	0,047±0,001	11,86±0,43
Civan Perçemi-2	0,102±0,001	0,20±0,01	0,49±0,00	0,18±0,01	6,41±0,38	232,63±11,83	0,022±0,001	11,96±0,76
Civan Perçemi-3	0,062±0,001	0,47±0,00	0,43±0,01	0,19±0,01	5,06±0,18	152,53±3,48	0,024±0,001	6,74±0,45
Çoban Çökerten-1	0,061±0,002	0,77±0,01	0,98±0,03	0,40±0,01	2,74±0,01	431,30±5,09	0,244±0,004	7,83±0,23
Çoban Çökerten-2	0,090±0,004	0,44±0,01	1,31±0,02	0,14±0,00	4,27±0,13	405,85±6,57	0,258±0,003	10,80±0,80
Çoban Çökerten-3	0,058±0,000	0,85±0,05	0,26±0,01	0,08±0,00	3,52±0,11	257,92±3,15	0,090±0,001	5,06±0,32
Defne-1	0,013±0,000	0,06±0,00	0,31±0,01	0,41±0,01	2,83±0,13	109,84±1,10	0,019±0,001	13,38±0,65
Defne-2	0,063±0,002	0,24±0,01	0,34±0,01	0,32±0,00	2,89±0,11	196,57±1,07	0,014±0,000	9,77±0,39
Defne-3	0,022±0,001	0,78±0,01	0,34±0,01	0,32±0,01	2,22±0,10	155,28±3,67	0,020±0,002	6,54±0,53
Ebegümeçi-1	0,265±0,017	0,19±0,01	1,58±0,04	0,53±0,00	6,31±0,21	987,55±13,47	0,96±0,006	10,13±0,50
Ebegümeçi-2	0,333±0,015	0,18±0,01	0,91±0,00	0,34±0,01	5,77±0,20	848,02±10,94	0,266±0,013	12,35±1,59
Ebegümeçi-3	0,151±0,006	0,23±0,01	0,86±0,02	0,31±0,00	5,01±0,15	506,72±6,01	0,159±0,003	13,08±1,02
Hatmi-1	0,180±0,001	0,13±0,00	0,65±0,01	0,27±0,00	4,76±0,12	387,49±5,68	0,034±0,001	8,42±0,45
Hatmi-2	0,069±0,004	0,10±0,00	0,65±0,02	0,44±0,01	5,30±0,04	390,06±2,74	0,013±0,002	9,36±1,09
Hatmi-3	0,055±0,000	0,44±0,00	0,34±0,01	0,09±0,00	2,22±0,07	278,80±3,12	0,044±0,002	4,79±0,11
Ihlamur-1	0,022±0,000	0,30±0,00	0,29±0,01	0,13±0,00	7,22±0,23	165,88±2,03	0,021±0,007	6,46±0,18
Ihlamur-2	0,027±0,001	0,16±0,00	0,36±0,01	0,19±0,00	8,34±0,16	209,42±19,04	0,018±0,000	8,77±0,31
Ihlamur-3	0,087±0,003	0,08±0,00	0,30±0,01	0,14±0,00	4,02±0,15	198,92±5,13	0,042±0,006	8,08±1,08
İsrırgan Otu-1	0,286±0,012	0,18±0,00	1,03±0,04	0,21±0,00	4,25±0,02	664,66±5,30	0,063±0,003	8,31±0,42
İsrırgan Otu-2	0,149±0,007	0,29±0,01	1,12±0,05	0,22±0,00	1,79±0,08	849,74±19,06	0,089±0,005	4,51±0,13
İsrırgan Otu-3	0,108±0,002	0,24±0,01	1,10±0,03	0,44±0,00	2,52±0,14	800,81±9,99	0,061±0,003	5,94±0,25
Kediotu-1	0,088±0,000	0,05±0,00	0,02±0,00	0,51±0,01	4,18±0,02	17,57±0,04	0,006±0,000	5,37±0,65
Kediotu-2	0,616±0,032	0,12±0,01	4,47±0,07	1,00±0,03	4,48±0,28	3 136,18±49,40	0,0064±0,001	7,98±0,60
Kediotu-3	0,147±0,006	0,04±0,00	0,36±0,01	0,24±0,00	1,53±0,02	189,96±3,21	0,012±0,008	2,16±0,13
Kekik-1	0,038±0,001	0,40±0,01	1,33±0,04	0,35±0,01	3,63±0,15	417,12±4,63	0,068±0,003	10,17±0,90
Kekik-2	0,055±0,000	0,17±0,01	0,89±0,03	0,40±0,01	2,57±0,08	478,66±7,37	0,070±0,001	4,51±0,10
Kekik-3	0,100±0,003	0,17±0,00	1,81±0,03	0,59±0,02	4,07±0,19	777,68±7,53	0,073±0,003	8,42±0,85
Meyan-1	0,139±0,001	0,30±0,00	8,73±0,10	0,28±0,01	4,32±0,04	1 699,81±22,10	0,041±0,006	3,80±0,14
Meyan-2	0,144±0,001	0,12±0,00	12,34±0,20	0,50±0,02	4,86±0,06	2 334,19±14,60	0,041±0,002	3,87±0,42
Meyan-3	0,091±0,003	0,07±0,00	2,67±0,06	0,20±0,00	4,18±0,10	916,85±22,45	0,014±0,001	2,42±0,21
Nane-1	0,094±0,003	0,13±0,00	1,32±0,03	0,30±0,01	5,71±0,32	686,57±6,49	0,057±0,001	8,26±1,19
Nane-2	0,048±0,001	0,08±0,00	0,64±0,02	0,28±0,01	5,85±0,23	390,75±9,71	0,042±0,001	9,03±0,66
Nane-3	0,063±0,001	0,11±0,00	0,57±0,01	0,13±0,00	5,40±0,23	327,08±7,04	0,151±0,008	6,22±0,35
Oğul Otu-1	0,045±0,001	0,12±0,00	0,67±0,03	0,19±0,00	4,94±0,12	362,37±12,82	0,085±0,002	7,88±0,41
Oğul Otu-2	0,070±0,002	0,12±0,01	0,73±0,02	0,37±0,01	6,74±0,16	534,45±11,26	0,133±0,007	10,67±0,86
Oğul Otu-3	0,513±0,020	0,24±0,02	1,49±0,01	0,37±0,01	3,07±0,18	808,61±9,88	0,162±0,009	4,69±0,27
Papatya-1	0,764±0,021	1,02±0,02	3,31±0,06	1,06±0,02	8,16±0,10	1 964,48±26,55	0,054±0,001	12,56±0,57
Papatya-2	0,262±0,008	0,52±0,00	0,73±0,01	0,27±0,01	6,42±0,09	290,22±0,62	0,063±0,003	10,34±0,53
Papatya-3	0,420±0,023	0,60±0,01	0,97±0,01	0,30±0,00	4,78±0,22	391,09±10,43	0,057±0,002	8,27±0,26
Sarı Kantaron-1	0,075±0,000	3,04±0,12	0,25±0,01	0,22±0,00	8,50±0,28	94,03±0,82	0,019±0,002	13,60±0,54
Sarı Kantaron-2	0,036±0,001	16,17±0,12	0,54±0,01	0,33±0,01	8,27±0,31	214,52±15,00	0,024±0,002	14,50±0,84
Sarı Kantaron-3	0,121±0,001	0,69±0,01	1,06±0,02	0,41±0,01	7,07±0,10	581,93±1,42	0,76±0,002	12,91±0,60
Sinameki-1	0,157±0,004	0,15±0,00	0,56±0,01	0,18±0,00	2,01±0,07	581,63±16,47	0,455±0,0029	1,65±0,06
Sinameki-2	0,198±0,007	0,13±0,00	0,57±0,01	0,23±0,00	2,25±0,11	547,46±7,95	0,579±0,027	2,47±0,32
Sinameki-3	0,087±0,006	0,14±0,01	0,94±0,05	0,41±0,01	2,28±0,08	704,46±28,20	0,280±0,006	5,15±0,38
Yeşil Çay-1	0,093±0,003	0,43±0,01	0,82±0,02	1,53±0,01	6,89±0,15	329,52±0,86	0,079±0,003	6,15±0,05
Yeşil Çay-2	0,075±0,006	0,41±0,02	0,95±0,02	1,37±0,04	6,02±0,10	300,17±10,42	0,067±0,001	5,59±0,26
Yeşil Çay-3	0,075±0,002	0,43±0,02	0,82±0,02	1,07±0,02	5,80±0,21	922,33±7,50	0,072±0,004	5,78±0,40

#### 4.1.1. Arsenik

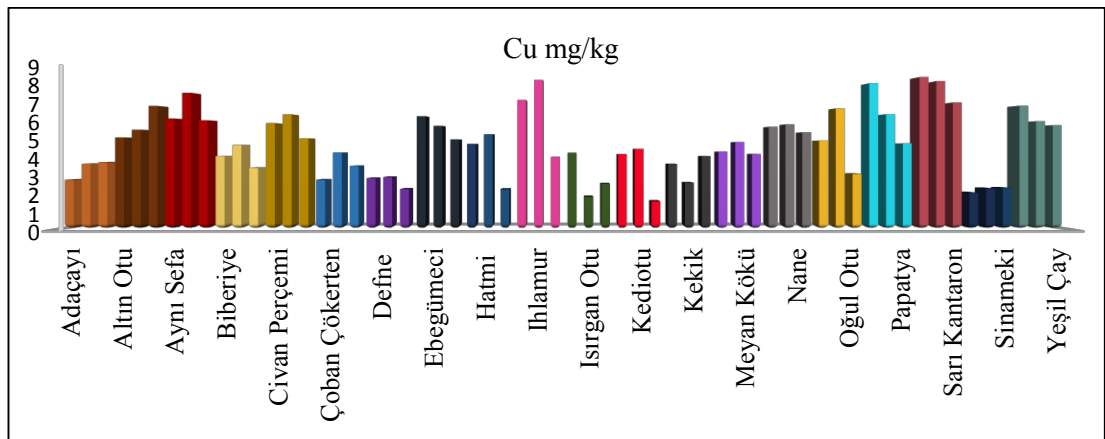
Yapılan analizler neticesinde As miktarı en yüksek Papatya bitkisinin 1 numaralı markasında, en düşük Defne bitkisinin 1 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan As miktarları Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Bitkilerde bulunan As miktarları (mg/kg)

#### 4.1.2. Bakır

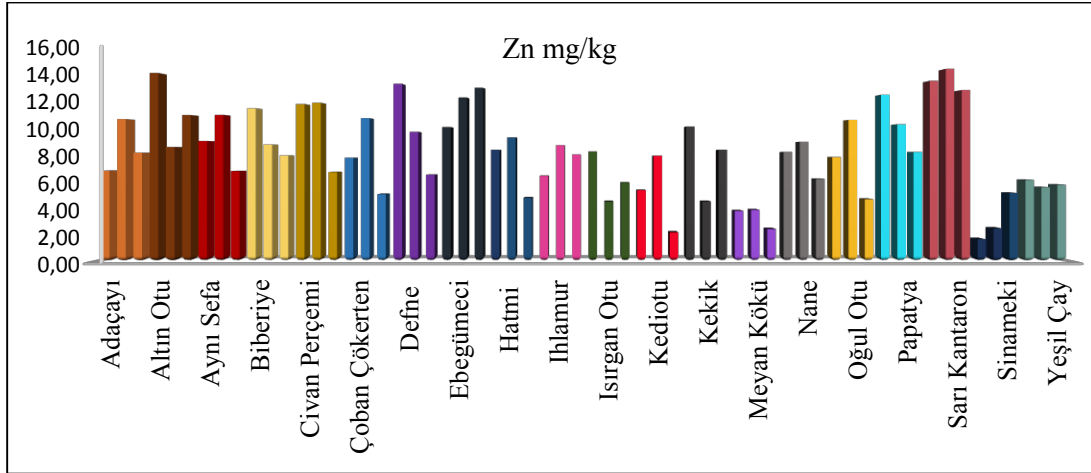
Yapılan analizler neticesinde Cu miktarı en yüksek Sarı Kantaron bitkisinin 1 numaralı markasında, en düşük Kedi otu bitkisinin 3 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Cu miktarları Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Bitkilerde bulunan Cu miktarları (mg/kg)

### 4.1.3. Çinko

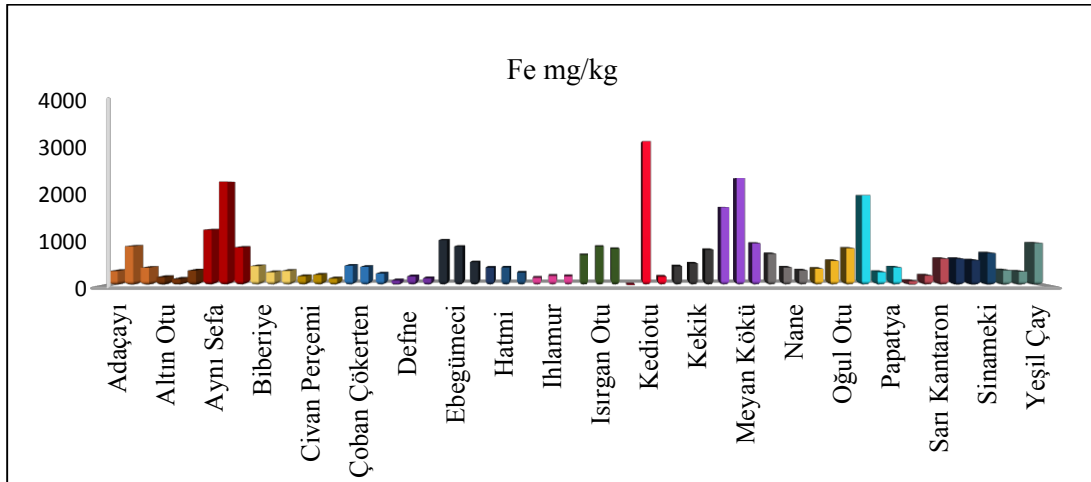
Yapılan analizler neticesinde Zn miktarı en yüksek Sarı Kantaron bitkisinin 2 markasında, en düşük Sinameki bitkisinin 1 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Zn miktarları Şekil 4.3.'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Bitkilerde bulunan Zn miktarları (mg/kg)

### 4.1.4. Demir

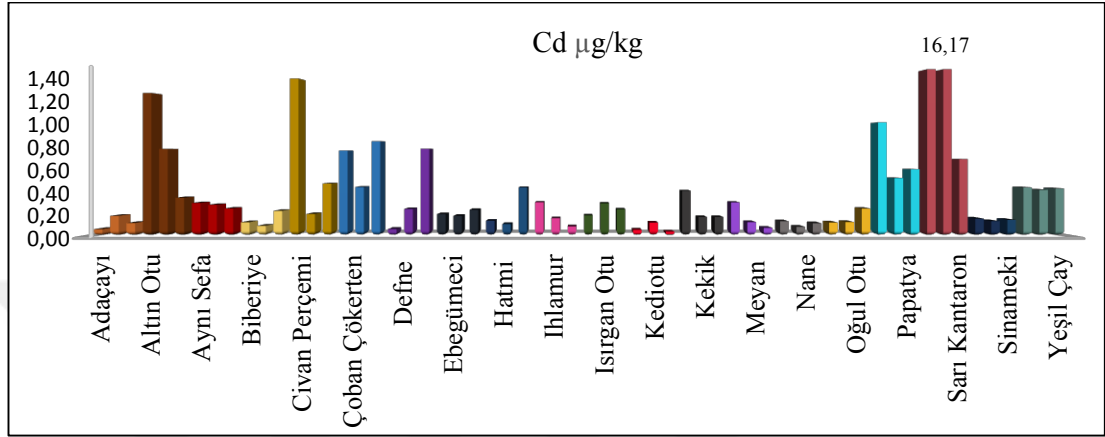
Yapılan analizler neticesinde Fe miktarı en yüksek Kedi otu bitkisinin 2 markasında, en düşük Kedi otu bitkisinin 1 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Fe miktarları Şekil 4.4.'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Bitkilerde bulunan Fe miktarları (mg/kg)

#### 4.1.5. Kadmiyum

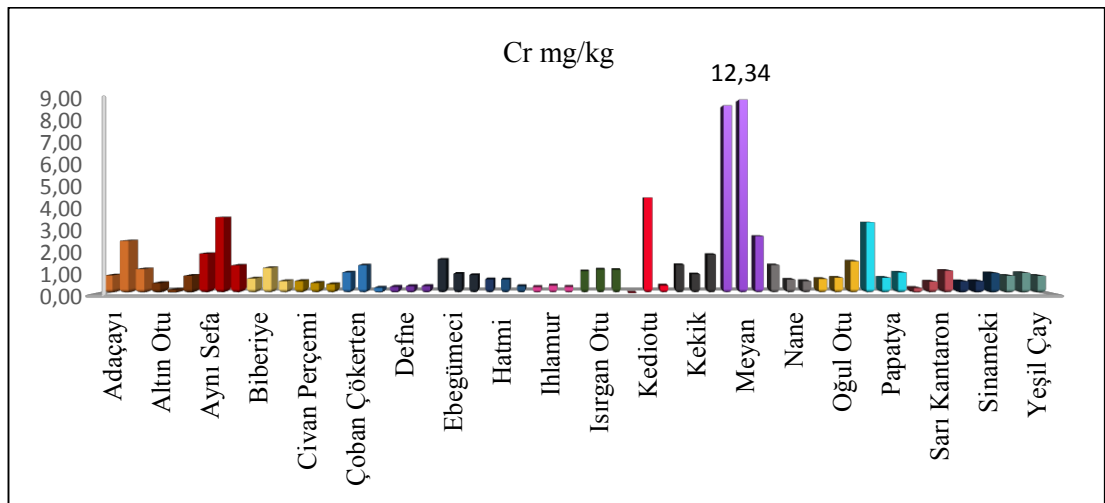
Yapılan analizler neticesinde Cd miktarı en yüksek Sarı Kantaron bitkisinin 2 markasında, en düşük Kedi otu bitkisinin 3 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Cd miktarları Şekil 4.5.'te verilmiştir.



Şekil 4.5. Bitkilerde bulunan Cd miktarları (µg/kg)

#### 4.1.6. Krom

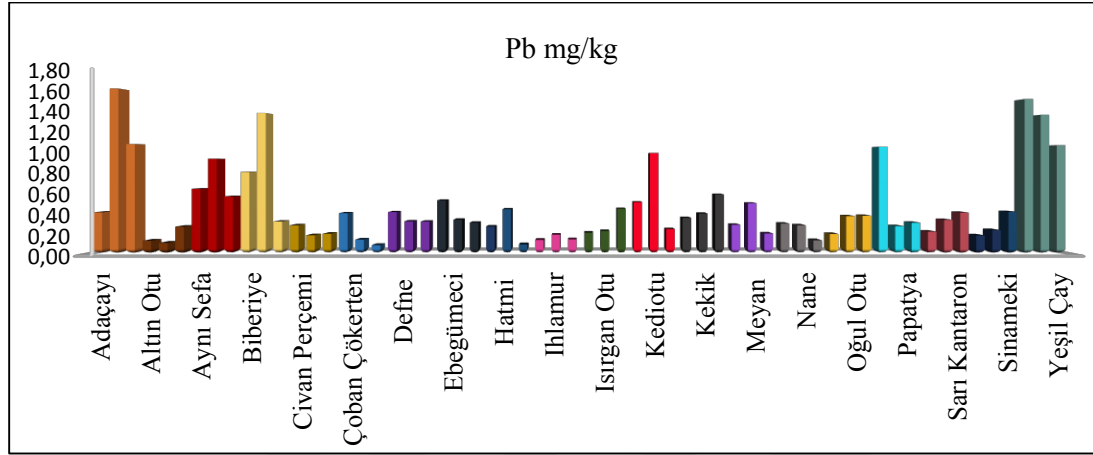
Yapılan analizler neticesinde Cr miktarı en yüksek Meyan bitkisinin 2 markasında, en düşük Kedi otu bitkisinin 1 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Cr miktarları Şekil 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Bitkilerde bulunan Cr miktarları (mg/kg)

#### 4.1.7. Kurşun

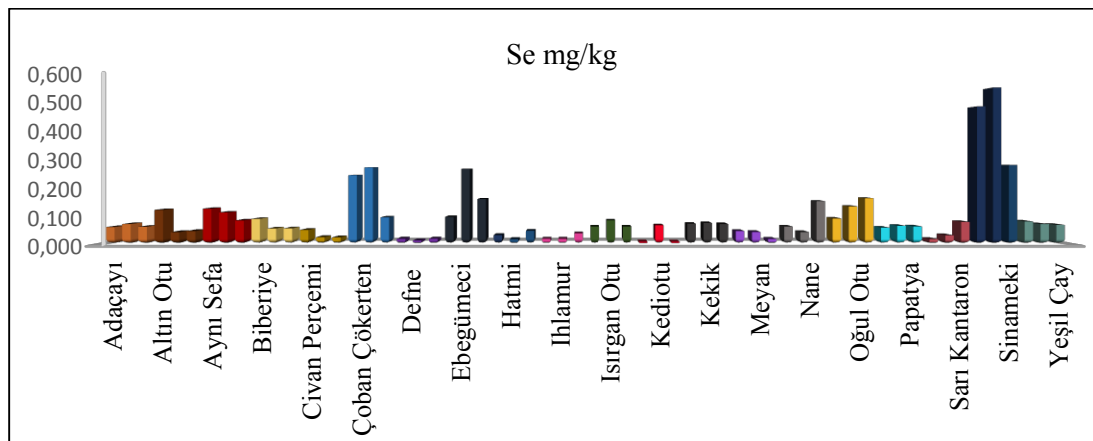
Yapılan analizler neticesinde Pb miktarı en yüksek Adaçayı bitkisinin 2 markasında, en düşük Çoban Çökerten bitkisinin 3 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Pb miktarları Şekil 4.7.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Bitkilerde bulunan Pb miktarları (mg/kg)

#### 4.1.8. Selenyum

Yapılan analizler neticesinde Se miktarı en yüksek Sinameki bitkisinin 2 markasında, en düşük Kedi otu bitkisinin 1 numaralı markasında bulunmuştur. Bitkilerde bulunan Se miktarları Şekil 4.8.'de verilmiştir.



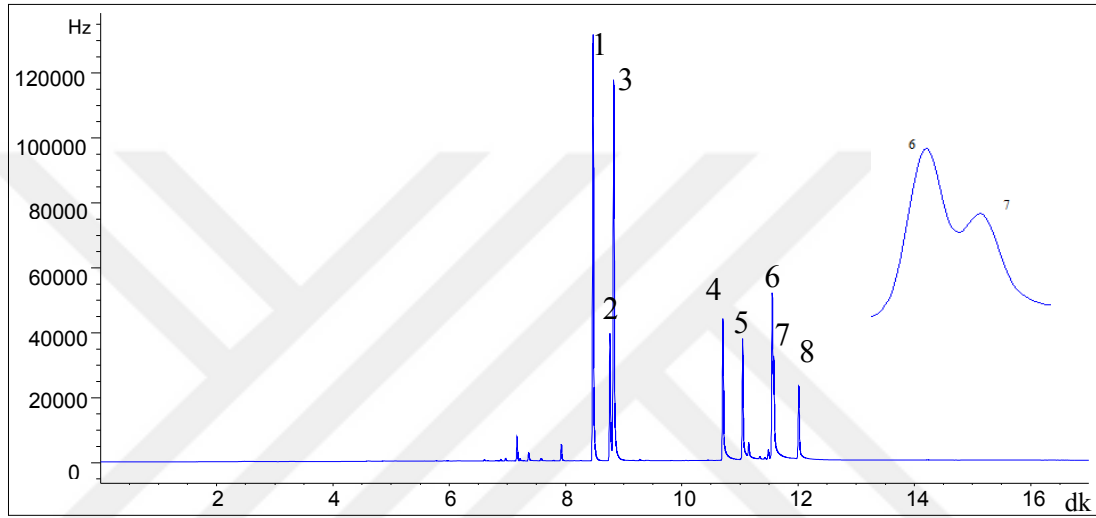
Şekil 4.8. Bitkilerde bulunan Se miktarları (mg/kg)



## 4.2. PESTİSİTLERE AİT BULGULAR

### 4.2.1. Organik Klorlu Pestisitlerin Nitel ve Nicel Tayini

Standart OKP'lerin gaz kromatografi elektron yakalama dedektöründe elde edilen kromatogramı Şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Analizi yapılan OKP'lerin GC-ECD kromatogramı (1,  $\alpha$ -BHC; 2,  $\beta$ -BHC; 3,  $\gamma$ -BHC; 4, 2,4'-DDE; 5, 4,4'-DDE; 6, 4,4'-DDD; 7, 2,4'-DDT; 8, 4,4'-DDT)

Belirtilen kromatografik koşullarda analizini yapacağımız organik klorlu pestisit izomer ve metabolitlerinin alıkonma zamanları Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. OKP'lerin alıkonma zamanları

OKP Bileşigi	Alıkonma Zamanı (dk)
$\alpha$ -BHC	8.469
$\beta$ -BHC	8.761
$\gamma$ -BHC	8.824
2,4'-DDE	10.704
4,4'-DDE	11.044
4,4'-DDD	11.552
2,4'-DDT	11.567
4,4'-DDT	12.009

#### 4.2.2. Organik Klorlu Pestisitlere Ait Bulgular

Örneklerin hazırlanması bölümünde bahsedilen şekilde hazırlanan bitkilerin  $\alpha$ -BHC,  $\beta$ -BHC,  $\gamma$ -BHC, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 4,4'-DDD, 2,4'-DDT ve 4,4'-DDT miktarları GC-ECD cihazı ile belirlendi.

Yapılan analizler sonucunda analiz edilen tüm tıbbi bitkisel ürünlerde herhangi bir OKP bileşigi tespit edilemedi.

## 5. TARTIŞMA

Doğadan toplanıp kurutulmuş tıbbi bitkisel ürünler metal ve pestisitler bakımından kontamine olabilmektedir. Bitkilerde bulunan bu kirleticilerin farklı derişimlerde bulunması, bitkinin türüne, kullanılan kısma toprak içeriğine, su kirliliğine, hava kirliliğine, endüstriyel faaliyetlere ve gübrelerin yanı sıra pestisitler gibi diğer kimyasalların kullanımına da bağlı olduğu görülmektedir.

Zararsız olduğu düşüncesiyle halk tarafından yaygın bir şekilde kullanılan tıbbi bitkilerin kalitesinin tespiti, içerdikleri kimyasal toksiklerin düzeylerinin belirlenmesi tüketiciler açısından oldukça önemlidir. Bu durumun sağlanması söz konusu hedef kimyasallar açısından toksikolojik bakımdan risk değerlendirmenin sağlıklı bir şekilde oluşturulmasını sağlaması yanında konuyla ilgili regülasyonların oluşturulması bakımından da oldukça değerlidir.

Bu bakış açısıyla gerçekleştirilen tez çalışmamızda toplumun birçok farklı kesimi tarafından tüketimleri artmakta olan bazı tıbbi bitkisel ürünlerde toplum sağlığı açısından üzerinde önemle durulan bazı toksik metal düzeyleri yanında kalıcı özellikleri nedeniyle tüm dünyada üzerinde yoğun çalışmaların devam ettiği bazı OKP bileşiklerinin kalıntı düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla doğada uzun süre kaldıkları bilinen OKP bileşikleri ile As, Cd ve Pb gibi toksik metallerin yanı sıra insanlar ve bitkiler için esansiyel olan Fe, Cu ve Zn gibi elementlerin düzeyleri hakkında bilgi edinmek için bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında Ankara'da bulunan aktarlarda halen satılmakta olan tıbbi bitkisel ürünlerden en sık kullanımı söz konusu olan; ada çayı, altınotu, aynısefa, biberiye, civanperçemi, çoban çökerten, defne, ebegümece, hatmi, ıhlamur, ısırgan otu, kedi otu, kekik, mayıs papatyası, meyankökü, nane, oğulotu, sarı kantaron, sinameki yeşil çay örneklerinden ve her birinden üç farklı markanın temin edilmesi sağlanmıştır. Tüm tıbbi bitkisel ürün örnekleri analiz özgülüğü ile uyumlu şekilde ön işlemlere tabi tutulduktan sonra toksik metal (As, Cd, Cr ve Pb) ve mineral elementler (Fe, Cu, Zn ve Se) ile OKP ( $\alpha$ -BHC,  $\beta$ -BHC,  $\gamma$ -BHC, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE,

4,4'-DDD, 2,4'-DDT ve 4,4'-DDT) düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ICP-MS ve GC-ECD cihazlarıyla analize tabi tutulmuştur.

İncelenen tıbbi bitkilerde As miktarları en fazla papatya-1 ( $0,764\pm 0,021$  mg/kg), kediotu-2 ( $0,616\pm 0,032$  mg/kg) ve oğul otu-3 ( $0,513\pm 0,020$  mg/kg), en düşük defne-1 ( $0,013\pm 0,000$  mg/kg), defne-3 ( $0,022\pm 0,001$  mg/kg) ve ıhlamur-1 ( $0,022\pm 0,000$  mg/kg) bitkilerinde bulunmuştur. Ayrıca çalışılan yirmi tıbbi bitkisel üründeki As derişimleri DSÖ tarafından ham tıbbi bitki örneklerinde belirlenen 5 mg/kg referans derişim değerinden düşük olduğu belirlenmiştir (160). ATSDR, As için akut ve kronik minimal risk seviyelerini sırasıyla 0,005 mg/kg/gün, 0,0003 mg/kg/gün olarak belirlemiştir (161).

İncelenen tıbbi bitkilerde Cu miktarları en fazla sarı kantaron-1 ( $8,50\pm 0,28$  mg/kg), sarı kantaron-2 ( $8,27\pm 0,31$  mg/kg) ve ıhlamur-2 ( $8,34\pm 0,16$  mg/kg), en düşük ısırgan otu-2 ( $1,79\pm 0,08$  mg/kg), kediotu-3 ( $1,53\pm 0,02$  mg/kg) ve sinameki-1 ( $2,01\pm 0,07$  mg/kg) bitkilerinde bulunmuştur. Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği Cu'nun eser miktarı 3.0-12 mg/kg'dır (117). Bitkilerde bulunan bakır derişim değerinin 20 mg/kg'ın üzerinde olması durumunda toksik etkiler görölmeye başlanır (162). Bakırın bitki kuru maddesinde 15-30 mg/kg'dan fazla oluşu toksik etkiye neden olmaktadır (163). Çalışmamız sonucunda bitkilerin bakır içeriklerinin normal değerlerde olduğu görölmüştür. ATSDR, Cu için minimal risk seviyesini 0,01 mg/kg/gün olarak belirlemiştir (161).

İncelenen tıbbi bitkilerde Zn miktarları en fazla sarı kantaron-1 ( $13,60\pm 0,54$  mg/kg), sarı kantaron-2 ( $14,50\pm 0,84$  mg/kg) ve sarı kantaron-3 ( $12,91\pm 0,60$  mg/kg) , en düşük sinameki-1 ( $1,65\pm 0,06$  mg/kg), kediotu-3 ( $2,16\pm 0,13$  mg/kg) ve sinameki-2 ( $2,47\pm 0,32$  mg/kg) bitkilerinde bulunmuştur. Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği Zn'nin eser miktarı 20-100 mg/kg'dır (117). Çalışmamız sonucunda bitkilerin Zn içeriklerinin normal değerlerde olduğu görölmüştür. ATSDR, Zn için minimal risk seviyesini 0,3 mg/kg/gün olarak belirlemiştir (161).

İncelenen tıbbi bitkilerde Fe miktarları en fazla kediotu-2 ( $3\ 136,18\pm 49,40$  mg/kg), meyan-2 ( $2\ 334,19\pm 14,60$  mg/kg) ve aynı sefa-2 ( $2\ 257,12\pm 31,26$  mg/kg), en düşük kediotu-1 ( $17,57\pm 0,04$  mg/kg), sarı kantaron-1 ( $94,03\pm 0,82$  mg/kg) ve defne-1

(109,84±1,10 mg/kg) bitkilerinde bulunmuştur. Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği demirin eser miktarı 50-200 mg/kg'dır (117). Çalışma sonucunda defne, altınotu ve ıhlamur bitkileri dışında diğer tüm tıbbi bitkisel ürünlerin üç markasında da Fe miktarlarının mevcut literatür bilgisine göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte demirin günlük alım miktarı 15 mg/gün olarak belirlenmiştir (164). Tıbbi bitkilerle yapılan bir araştırmada 10 dk'lık demleme süresi ile suya geçen Fe elementinin bitkide bulunana oranı yaklaşık %10 bulunmuştur (165). Bu nedenle aşırı tüketimden uzak durulmalıdır.

İncelenen tıbbi bitkilerde Cd miktarları en fazla sarı kantaron-2 (16,17±0,12 µg/kg), sarı kantaron-1 (3,04±0,12 µg/kg) ve civan perçemi-1 (1,42±0,04 µg/kg), en düşük kediotu-3 (0,04±0,00 µg/kg), adaçayı-1 (0,06±0,00 µg/kg) ve meyan-3 (0,07±0,00 µg/kg) bitkilerinde bulunmuştur, Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği Cd eser miktarı 0.05-0.5 mg/kg'dır. Cd'nin toprakta 3 mg/kg, bitki kuru maddesinde ise 1 mg/kg'dan fazla oluşu toksik etkiye neden olmaktadır (117). WHO tarafından tıbbi bitki örneklerinde belirlenen 0,3 mg/kg derişim değerinden düşük olduğu görülmüştür (160).

İncelenen tıbbi bitkisel ürünlerdeki Cr düzeyleri en fazla meyan kökü-2 (12,34±0,20 mg/kg), meyan kökü-1 (8,73±0,10 mg/kg) ve kediotu-2 (4,47±0,07 mg/kg), en düşük kediotu-1 (0,02±0,00 mg/kg), altın otu-2 (0,17±0,01 mg/kg) ve sarı kantaron-1 (0,25±0,01 mg/kg) bitkilerinde gözlenmiştir. Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği Cr'nin eser miktarı 0,1-0,5 mg/kg'dır. Ana materyale bağlı olmakla birlikte Cr'nin toprakta 5-100 mg/kg, bitki kuru maddesinde ise 100 mg/kg'dan yüksek oluşu toksik etkiye neden olmaktadır (117). Günlük tavsiye edilen alım miktarı 0,05-0,2 mg/kg'dır (164). Çalışmamız sonucunda bitkilerin krom içeriklerinin altın otu-2 (0,17±0,01 mg/kg) ve sarı kantaron-1 (0,25±0,01 mg/kg) hariç diğer tıbbi bitkisel ürünlerdeki Cr miktarlarının günlük tavsiye edilen alınması gereken miktara göre yüksek olduğu belirlenmiştir.

İncelenen tıbbi bitkisel ürünlerdeki Pb miktarları en fazla adaçayı-2 (1,63±0,00 mg/kg), yeşil çay-1 (1,53±0,01 mg/kg) ve biberiye-2 (1,39±0,05 mg/kg), en düşük çoban çökerten-3 (0,08±0,00 mg/kg), hatmi çiçeği-3 (0,09±0,00 mg/kg) ve altınotu-2

(0,10±0,00mg/kg) bitkilerinde gözlenmiştir. Bitkilerin bünyesinde bulundurabileceği Pb'nin eser miktarı 0,1-0,5 mg/kg'dır. Pb miktarı toprakta 15-40 mg/kg aralığında bulunur, toprakta bulunan kurşun derişimi 150 mg/kg'ı geçmediği sürece insan ve bitki sağlığı açısından tehlike oluşturmaz. Ancak 300 mg/kg'ı geçmesi durumunda potansiyel olarak insan sağlığı açısından tehlike oluşturur (117). Çalışılan bütün bitkilerde Pb miktarı DSÖ tarafından belirlenen 10 mg/kg değerini geçmedikleri gözlenmiştir (2).

İncelenen tıbbi bitkilerde Se miktarları en fazla sinameki-2 (0,579±0,027 mg/kg), sinameki-1 (0,455±0,0029 mg/kg) ve sinameki-3 (0,280±0,006 mg/kg), en düşük kediotu-1 (0,006±0,000mg/kg), kediotu-2 (0,0064±0,001 mg/kg) ve kediotu-3 (0,012±0,008 mg/kg) bitkilerinde gözlenmiştir. ATSDR, selenyum için minimal risk seviyesini 0,005 mg/kg/gün olarak belirlemiştir (161).

Konuyla ilgili yapılan benzer bir çalışmada İzmir semt pazarlarından farklı satıcılardan temin edilen 11 adet kuru üzüm örneklerinde tespit edilen pestisitlerin Türk Gıda Kodeksi (TGK) ve Avrupa Birliği (AB) Maksimum Residue Limiti (MRLs)'ne göre değerlendirilmesi neticesinde, numunelerin %27,27'si kalıntısız bulunurken, %72,73'ü pestisitle bulaşık olduğu bildirilmiştir. Yine semt pazarlarından temin edilen taze üzüm örneklerinde tespit edilen pestisitler, TGK ve AB MRLs'ne göre değerlendirilmiş, %26,66'sı kalıntısız bulunurken, %73,33'ü pestisit kalıntısı bulunmuştur (166).

Tokat yöresinde üretilen salamuralık asma yapraklarında pestisit kalıntı düzeylerinin tespit edildiği diğer bir çalışmada, 11 fungusit ve 12 insektisit etken maddesine rastlanmıştır. Yaprak örneklerinin % 50,0'sinde pestisit, % 41,6'sında ise Cu kalıntı miktarları MRL değerlerinin üzerinde çıkmıştır (167).

Konya'da yerel pazarlar ve marketlerden alınan üzüm ve çileklerde, pestisit kalıntılarının LC-MS/MS ve GC-MS ile belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada değerlendirilen yaş üzüm numunelerinde toplam ürünün %38'inde pestisit kalıntısına rastlanmamış ancak %10'unda bir adet pestisit kalıntısı, %20'sinde 2 adet pestisit kalıntısı, %10'unda 3 adet pestisit kalıntısı, %11'inde 4 adet pestisit kalıntısı, %9'unda

5 adet pestisit kalıntısı, %2'sinde 6 ve 7 adet pestisit kalıntısı bulunduğu tespit edilmiştir (168).

Konya'da yerel pazarlardan ve marketlerden elde temin edilen, 63 adet elma, armut ve ayva örneklerinde, 203 adet pestisit kalıntı düzeyleri araştırılmıştır. Analizler LC-MS/MS ve GC-MS cihazlarında yapılmıştır. Numunelerdeki kalıntı miktarları, TGK'nin tolerans değerleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, toplam numunenin % 68'in de en az bir pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, bir elma numunesinde kullanımı tamamen yasak olan Thiabendazol (TGK tolerans değeri 10 µg/kg)'un 15 µg/kg, diğer bir elma numunesinde ise 6 µg/kg düzeylerinde olduğu; yine iki ayva numunesinde kullanımı yasak olan Chlorpyrifos'un 8.0 ve 5.0 µg/kg düzeylerinde olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında bir armut numunesinde de Amitraz 147 µg/kg bulunmuştur. Bu değer TGK'nde yer alan tolerans değerinin (50 µg/kg) yaklaşık 3 katı düzeyde olduğu tespit edilmiştir (169).

Farklı çay örneklerinde yapılan bir çalışmada; Al, Cd, Cr, Cu, Fe, Ni ve Pb elementlerinin derişimleri analiz edilmiştir. Bu sonuçlar bitkideki diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Al derişimi tüm çay örneklerinde oldukça yüksek çıkmıştır. Diğer en yüksek derişim Fe elementinde görülmektedir. Cd ise hemen hemen tüm çaylarda yok denilecek kadar az miktardadır (165).

Konya'da sert çekirdekli meyve türlerinden toplam 89 adet numunede, 203 adet pestisit kalıntı düzeyleri araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, bir kayısı numunesinde 281 µg/kg Amitraz düzeyinin TGK'nde bulunmasına izin verilen tolerans değerinin (50 µg/kg) yaklaşık 6 katı olduğu; bir kiraz numunesinde kullanımı yasak olan Monocrotophos pestisitinin 26 µg/kg düzeyinde olduğu, bir vişne numunesinde de kullanımı yasak olan Chlorpyrifos pestisitinin 5 µg/kg düzeyinde bulunduğu, bir şeftali numunesinde 929 µg/kg düzeyinde bulunduğu gösterilmiştir. Chlorpyrifos pestisitinin TGK'nde belirtilen tolerans değerinin (200 µg/kg) oldukça üzerinde olup, yaklaşık 5 katı bir değerde olduğu tespit edilmiştir (170).

Wu ve arkadaşları tarafından, Çin'deki farklı ticari kaynaklardan alınan *Artemisia annua* L. (pelinotu)'nun bitkisel preparatlarında toksik metal

kontaminasyonunun araştırıldığı çalışmada ölçülebilir miktarlarda Cu, Pb, As, Hg, Cd, Cr, Mn, Ni ve Al tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, ürünlerin % 94,20, %100, %97,10, %91,30 ve % 94,20'sinin Çin'de Cu, Pb, As, Hg ve Cd ile ilgili geleneksel ilaçların kalite gerekliliklerine uygun olduğu bulunmuştur (171).

Colombiyada Martínez ve arkadaşları tarafından; elma, yıldız meyvesi, yoyomo ve papaya meyvelerinde 35 pestisit kalıntı analizi yapılmıştır. Bazı örneklerde klorpirifos, klorpirifos-metil, fenitrothion ve difenilamin gibi pestisitler tespit edilmiştir (172).

Türkiye'de kullanılan papatya (*Matricaria chamomile* L.), rezene (*Foeniculum vulgare*), ıhlamur (*Tilia vulgaris*), ısırğan otu (*Urtica dioical*), kuşburnu (*F.Rosa caninae*), adaçayı (*Salvia officinalis*) ve sinameki çayı (*Cassia anqustifolia*) şifalı bitkilerinde 14 mineral ve eser element (Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Pb, Sr ve Zn) analizi yapılmıştır. Şifalı bitkilerin mineral ve eser element içeriği ve infüzyonları geniş bir değişkenlik göstermiştir. Bununla birlikte, infüzyonlardaki elementlerin dağılımı yüksek değildir ve özellikle Cd, Co, Cr ve Pb için sıfırdır (164).

Çalışmada elde ettiğimiz tüm sonuçlar yukarıda detaylı şekilde verilmiş olan mevcut literatür bilgisi temelinde bir bütün olarak değerlendirildiğinde ülkemizde yetiştirilmekte olan ve tez çalışmasına konu olan tıbbi bitkisel ürünlere yönelik aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması uygun olacaktır;

- İncelenen tıbbi bitkisel ürün örneklerinde toksik element kontaminasyonu açısından halk sağlığını tehdit edecek düzeyde önemli bir tespit yapılamadığı,
- İncelenen ürünlerde incelenen OKP bileşiklerine yönelik bir kalıntıya rastlanmadığı, dolayısıyla söz konusu bileşikler bakımından ürünlere yönelik tehlikeli bir durumun oluşmadığı değerlendirilmiştir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz tez çalışmasının bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Bunlardan birisi sınırlı bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmesidir. Diğer ise örneklem bakımından ülkemizin özellikle endüstriyel faaliyetler bakımından kirlilik düzeyi yüksek bölgelerinden bir örneklemin sağlanamamış olmasıdır. Bu açıdan



bakıldığından analizler sonucunda tespit edilen düzeylerin daha geniş bir örneklem yanında ülkemizin genelini yansıtacak düzeyde bir kapsamda gerçekleştirilmesi belirtilen konunun daha net anlaşılmasına da katkı sunacaktır. Bu durumun sağlanması yaygın kullanımı söz konusu olan tıbbi bitkisel ürünlerle ilgili regülasyonların güncellenmesi ve dolayısıyla halk sağlığının korunmasını da sağlamlaştıracı bir unsur olacaktır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan sağlığı ve gelişimi için büyük önem taşıyan gıda güvenliği ve hijyen, farklı ülkeler ve ilgili uluslararası kurumlar için de kaygı nedeni olan büyük bir sorundur. DSÖ, uluslararası halk sağlığı planlarının ilk sıralarında gıda güvenliğine yer vermiştir. Bu kapsamda, gıda ürünlerinde bulunan toksik element ve pestisitler, gıda güvenliğinde risk oluşturmaktadır.

Son günlerde tıbbi bitkisel ürünlere verilen önem, sağlığıya faydalı olduğu ileri sürülerek artmaktadır. Tıbbi bitkisel ürünler, yapılarında pek çok temel ve faydalı öğeler içermektedir. Ancak endüstri ve sanayi atıkları, madenler, hava, su ve topraktan kontamine olan bu ürünler dikkatli kullanılmadığı takdirde insan vücudunda metal ve pestisit birikmesine neden olup kronik zehirlenmelere ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle tıbbi bitkisel ürünlerdeki element içeriği ve pestisit kalıntılarının belirlenmesi ile insan sağlığına zararlı faktörlerin tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması, bitki kaynaklı ürünlerin güvenliğini arttırmada çok önemlidir.

Bu çalışmanın, Türkiye’de kullanılan tıbbi bitkisel ürünlere element içeriklerinin ve organik klorlu pestisit seviyelerinin periyodik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra, bu tıbbi bitkisel ürünlerin güvenliği ve kalitesinin sürekliliği için bir örnek teşkil edeceğine inanmaktayız.

## 7. KAYNAKLAR

1. Demirezer LÖ. Bitkilerin Tıpta Kullanılması Konusundaki Sorumluluklarımız. In: Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. Zeytinburnu, İstanbul; 2010. p. 87–88.
2. WHO. Quality control methods for medicinal plant materials World. 1998.
3. Petrova S. Biomonitoring study of air pollution with *Betula pendula* Roth. *Ecol Balk* [Internet]. 2011;3(1):1–10.
4. Van Der Ent A, Baker AJM, Reeves RD, Pollard AJ, Schat H, Van Der Ent A, et al. Hyperaccumulators of metal and metalloid trace elements: Facts and fiction.
5. Casarett LJ, Doull J. Casarett&Doull's Toksikolojinin Temelleri. 3. Baskı. Klaassen CD, Watkins III JB, editors. Ankara: Nobel Tıp Kıtapevleri; 2017.
6. Dökmeçi İ. Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kıtapevleri; 2001.
7. ATSDR [Internet]. [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp90-c3.pdf>
8. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Pestisitler. Çevre Sağl. Ankara; 1997.
9. Colombo ML, Dalfrà S, Scarpa B. The origin and the tradition of European herbalism for human wellness: From the roots of an ancient approach to modern herbalism. *Med J Nutrition Metab*. 2011;4(3):173–9.
10. Lubbe A, Verpoorte R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Ind Crops Prod*. 2011;34(1):785–801.
11. Kaya A. Tıbbi Bitkiler Ve Etnobotanik Çalışmalar. In: Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. İstanbul; 2010. p. 11–18.
12. Uzun MB, Aykaç G, Özçelikay G. Bitkisel Ürünleri Yanlış Kullanımı ve Zararları. *Lokman Hekim Derg*. 2014;4(3):1–5.
13. Özbey A. Tıbbi Bitkilerde Pestisit Kalıntıları ve Bazı Proseslerin Kalıntı Düzeylerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi; 2003.
14. Acıbuca V, Bostan Budak D. Dünya'da ve Türkiye'de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Çukurova Tarım Gıda Bil Der*. 2018;33(1):37–44.
15. Güzelşemme M. Antakya'da kullanılan Tıbbi Bitkiler ile Yabani Gıda Bitkileri. Mustafa Kemal Üniversitesi; 2014.
16. Policepatel SS, Manikrao VG. Ethnomedicinal plants used in the treatment of skin diseases in Hyderabad Karnataka region, Karnataka, India. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(11):882–886.
17. Ozyigit II, Vardar F, Yasar U, Akinci S. Long-Term Effects of Aluminum and Cadmium on Growth, Leaf Anatomy, and Photosynthetic Pigments of Cotton. *Commun Soil Sci Plant Anal*. 2013;44(21):3076–3091.

18. Ríos JL, Recio MC. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):80-4.
19. Broholm MM, Hunkeler D, Tuxen N, Jeannotat S, Scheutz C. Stable carbon isotope analysis to distinguish biotic and abiotic degradation of 1,1,1-trichloroethane in groundwater sediments. *Chemosphere.* 2014;108:265-73.
20. Sarınca Y. Ankara İli Etimesgut Bölgesinde Hastaların Tıbbi Bitkisel Ürünler Bakış Açılarının Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi; 2012.
21. Bakar C, Baba A. Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1 Tıbbi Jeoloji Çalıştayı. Ürgüp/NEVŞEHİR; 2009. p. 162-185.
22. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167-182.
23. Singh R, Gautam N, Mishra A, Gupta R. Heavy metals and living systems: An overview. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(3):246-253.
24. Farooq M, Anwar F, Rashid U. Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area. *Pakistan J Bot.* 2008;40(5):2099-2106.
25. Zaier H, Ghnaya T, Ben Rejeb K, Lakhdar A, Rejeb S, Jemal F. Effects of EDTA on phytoextraction of heavy metals (Zn, Mn and Pb) from sludge-amended soil with *Brassica napus*. *Bioresour Technol.* 2010;101(11):3978-3983.
26. Güven A, Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Timur S. Metallerin Çevresel Etkileri -III [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: [http://www.metalurji.org.tr/dergi/dergi138/d138\\_6471.pdf](http://www.metalurji.org.tr/dergi/dergi138/d138_6471.pdf)
27. Frey B, Stemmer M, Widmer F, Luster J, Sperisen C. Microbial activity and community structure of a soil after heavy metal contamination in a model forest ecosystem. *Soil Biol Biochem.* 2006;38(7):1745-1756.
28. Soetan KO, Olaiya CO, Oyewole OE. The importance of mineral elements for humans , domestic animals and plants : A review. *African J Food Sci.* 2010;4(May):200-222.
29. Metali F, Salim KA, Burslem DFRP. Evidence of foliar aluminium accumulation in local, regional and global datasets of wild plants. *New Phytol.* 2012;193(3):637-649.
30. Tekin E. Diyarbakır Aktarlarında Satılan Bazı Tıbbi Bitkilerdeki As, Cd, Hg Ve Pb Elementlerinin İcp-MS ile Tayini. Dicle Üniversitesi; 2019.
31. Ozaki H, Watanabe I, Kuno K. As, Sb and Hg distribution and pollution sources in the roadside soil and dust around Kamikochi, Chubu Sangaku National Park, Japan. *Geochem J.* 2004;38(5):473-484.
32. Suzuki K, Yabuki T, Ono Y. Roadside *Rhododendron pulchrum* leaves as bioindicators of heavy metal pollution in traffic areas of Okayama, Japan. *Environ Monit Assess.* 2009;149(1-4):133-141.
33. Furlani E, Aneggi E, De Leitenburg C, Maschio S. High energy ball milling of titania and titania-ceria powder mixtures. *Powder Technol [Internet].* 2014 [cited 2019 Nov 5];254:591-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2014.01.075>
34. Osman AGM, Kloas W. Water Quality and Heavy Metal Monitoring in Water, Sediments, and

- Tissues of the African Catfish *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822) from the River Nile, Egypt. *J Environ Prot* (Irvine, Calif). 2011;01(04):389–400.
35. Stalikas CD, Chaidou CI, Pilidis GA. Enrichment of PAHS and heavy metals in soils in the vicinity of the lignite-fired power plants of West Macedonia (Greece). *Sci Total Environ*. 1997;204(2):135–146.
  36. Cotté-Krief MH, Guieu C, Thomas AJ, Martin JM. Sources of Cd, Cu, Ni and Zn in Portuguese coastal waters. *Mar Chem*. 2000;71(3–4):199–214.
  37. Clarke BO, Smith SR. Review of “emerging” organic contaminants in biosolids and assessment of international research priorities for the agricultural use of biosolids. *Environ Int*. 2011;37(1):226–247.
  38. Rai PK, Lee SS, Zhang M, Tsang YF, Kim KH. Heavy metals in food crops: Health risks, fate, mechanisms, and management. *Environ Int* [Internet]. 2019;125(November 2018):365–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.067>
  39. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No.:73; 2005.
  40. Dorne JLCM, Kass GEN, Bordajandi LR, Amzal B, Bertelsen U, Castoldi AF, et al. Human risk assessment of heavy metals: principles and applications. *Met Ions Life Sci*. 2011;8:27–60.
  41. Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238:272–279.
  42. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda Asemptomatik Kurşun Zehirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Derg*. 2002;33(3):197–204.
  43. Okcu M, Tozlu E, Kumlay AM, Pehlivan M. Ağır Metallerin Bitkiler Üzerine Etkileri. *Alinteri*. 2009;17(B):14–26.
  44. Erickson L, Thompson T. A Review of a Preventable Poisoning: Pediatric Lead Poisoning. *J Spec Pediatr Nurs*. 2005;10(4):171–182.
  45. Özbolet G, Tuli A. Ağır Metal Toksikitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2016;25(23783):502–521.
  46. Iarc Monographs On The Identification Of Carcinogenic Hazards To Humans. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> Erişim Tarihi:11.11.2019
  47. Kosnett MJ. Poisoning and Drug Overdose. 7.Edition. Olson KR, editor. The McGraw-Hill Companies; 2012.
  48. Hu H, Shih R, Rothenberg S, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: Measuring dose and consideration of other methodologic issues. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):455–462.
  49. Alfvén T, Järup L, Elinder C-G. Cadmium and Lead in Blood in Relation to Low Bone Mineral Density and Tubular. *Source Environ Heal Perspect*. 2002;110(7):699–702.
  50. Hoffman R, Nelson L, Howland MA, Lewin N, Flomenbaum N, Goldfrank L. Goldfrank’in Toksikolojik Aciller El Kitabı. 1. Baskı. Editörleri Ç, Satar S, İkizceli İ, editors. ADANA: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.

51. Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biomaterials*. 2010;23:783–792.
52. Wu KC, Liu JJ, Klaassen CD. Nrf2 activation prevents cadmium-induced acute liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263:14–20.
53. Karmakar R, Bhattacharya R, Chatterjee M. Biochemical, haematological and histopathological study in relation to time-related cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *BioMetals*. 2000;13:231–239.
54. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238:215–220.
55. Nair AR, DeGheselle O, Smeets K, Van Kerkhove E, Cuypers A. Cadmium-induced pathologies: Where is the oxidative balance lost (or not)? *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):6116–6143.
56. Abdeen A, Abou-Zaid OA, Abdel-Maksoud HA, Aboubakr M, Abdelkader A, Abdelnaby A, et al. Cadmium overload modulates piroxicam-regulated oxidative damage and apoptotic pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26:25167–25177.
57. Al-Nasser IA, Al-Nasser I. Cadmium Hepatotoxicity and Alterations of the Mitochondrial Function. *J Toxicol Clin Toxicol* [Internet]. 2000 [cited 2019 Nov 20];38(4):407–13.
58. Hyder O, Chung M, Cosgrove D, Herman JM, Li Z, Amin &, et al. Cadmium Exposure and Liver Disease among US Adults. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1265–1273.
59. Jeong S-H, Habeebu SSM, Klaassen CD. Cadmium Decreases Gap Junctional Intercellular Communication in Mouse Liver. *Toxicol Sci*. 2000;57:156–166.
60. Mohanty M, Patra HK. Effect of Ionic and Chelate Assisted Hexavalent Chromium on Mung Bean Seedlings (*Vigna radiata* L. wilczek. var k-851) During Seedling Growth. *J Stress Physiol Biochem*. 2013;9(2):232–241.
61. Ghani A. Effect of chromium toxicity on growth, chlorophyll and some mineral nutrients of brassica juncea L. *Egypt Acad J Biol Sci*. 2011;2(1):9–15.
62. O'Brien T, Xu J, Patierno SR. Effects of glutathione on chromium-induced DNA crosslinking and DNA polymerase arrest. *Mol Cell Biochem*. 2001;222:173–182.
63. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986–1995.
64. Chifman J, Laubenbacher R, Torti S V. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2014;844:221–225.
65. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(9):833–840.
66. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2010;1800(8):783–792.
67. Ponka P, Tenenbein M, Eaton JW. Iron. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals*. Academic Press; 2015. p. 879–902.
68. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter

- ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2005;1:191–200.
69. Albretsen J. The toxicity of iron, an essential element. *Vet Med.* 2006;101(2):82–90.
70. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(2):60–72.
71. Grazuleviciene R, Nadisauskiene R, Buinauskiene J, Grazulevicius T. Effects of elevated levels of manganese and iron in drinking water on birth outcomes. *Polish J Environ Stud.* 2009;18(5):819–825.
72. Pavelková M, Vysloužil J, Kubová K, Vetchý D. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Ces a Slov Farm.* 2018;67:143–153.
73. Moriya M, Ho Y-H, Grana A, Nguyen L, Alvarez A, Jamil R, et al. Copper is taken up efficiently from albumin and 2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295:708–21.
74. Kim H, Son H-Y, Bailey SM, Lee J. Deletion of hepatic Ctr1 reveals its function in copper acquisition and compensatory mechanisms for copper homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:356–64.
75. Bonham M, O’connor JM, Hannigan BM, Strain JJ. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *British Journal of Nutrition* (2002), 87, 393–403.
76. Ariöz C, Li Y, Wittung-Stafshede P. The six metal binding domains in human copper transporter, ATP7B: molecular biophysics and disease-causing mutations. *BioMetals.* 2017;30:823–40.
77. Zowczak M, Iskra M, Paszkowski J, Manczak M, Torlinski L, Wysocka E. Oxidase activity of ceruloplasmin and concentrations of copper and zinc in serum of cancer patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15:193–6.
78. Plum LM, Rink L, Hajo H. The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):1342–65.
79. Segawa H, Sakurai H, Izumi R, Hayashi T, Yano T, Shibata S. Low-temperature crystallization of oriented ZnO film using seed layers prepared by sol-gel method. *J Mater Sci* (2011) 46:3537–3543.
80. Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: Back to the future. *Dermatol Ther.* 2003;16(2):106–13.
81. Kartal G, Güven A, Kahvecioğlu Ö, Timur S. Metallerin Çevresel Etkileri -II [Internet]. Available from: [http://www.metalurji.org.tr/dergi/dergi137/d137\\_4651.pdf](http://www.metalurji.org.tr/dergi/dergi137/d137_4651.pdf)
82. Maret W. Cellular Zinc and Redox States Converge in the. *J Nutr.* 2003;133:1460–1462.
83. Krężel A, Maret W. Dual nanomolar and picomolar Zn(II) binding properties of metallothionein. *J Am Chem Soc.* 2007;129(35):10911–10921.
84. Hayırlıoğlu MF. Ovaryum Kisti ve Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Hastalarda Serum Çinko Düzeylerinin Araştırılması. Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2017.

85. Nriagu J. Zinc Toxicity in Humans. *Encycl Environ Heal*. 2011;(c):801–807.
86. Cai L, Li X-K, Song Y, Cherian M. Essentiality, Toxicology and Chelation Therapy of Zinc and Copper. *Curr Med Chem*. 2005;12(23):2753–27563.
87. Kangalgil M, Yardimci H. Selenyumun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri ve Diyabetes Mellitusla İlişkisi. *Bozok Tıp Derg*. 2017;7(4):66–71.
88. Şimşek A, Sarı F, Artık N. Selenyumun İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknol Derg*. 2004;251:245–251.
89. Lenz M, Lens PNL. The essential toxin: The changing perception of selenium in environmental sciences. *Sci Total Environ*. 2009;407:3620–3633.
90. Erkekoğlu ÜP. Selenyum Eksikliği Olan ve Selenyum Suplementasyonu Yapılan Sıçanlarda Di-2-(Etilhekzil)Ftalat'ın Reprodüktif Toksisitesinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi; 2009.
91. Anonim 2003. Safety and health in the non-ferrous metals industries. Genova; 2003.
92. US EPA O. Basic Information about Pesticide Ingredients] <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients>. Erişim Tarihi: 24.11.2019
93. Kumbur H, Özer Z, Özsoy HD. Tarım İlaçlarının (Pestisitlerin) Çevresel Etkileri ve Mersin İlinde Kullanım Düzeyleri. In: Kırnak H, Atlı A, Özden M, editors. GAP IV Tarım Kongresi. Şanlıurfa; 2005. p. 702–707.
94. Şensoy Gazioğlu Rİ, Ersayar L, Doğan A. Van İlinde Satılmakta Olan Yaş ve Kuru Üzümler İle Salamura Asma Yapraklarında Pestisit Kalıntı Miktarlarının Belirlenmesi. *YYÜ TAR BİL DERG (YYU J AGR SCI)*. 2017;27(3):436–446.
95. Elmastaş A. Yaş Meyve Sebze Ürünlerinin Çeşitli Koşullarda Pestisit Kalıntılarının LC - MS/MS ve GC- MS/MS ile Analizlerinin Kantitatif Tayini. Dicle Üniversitesi; 2018.
96. Gönül Doğu HŞ. İçme Sularında Klorlu Pestisitlerin Karbon Nanotüplerle Adsorpsiyonu. Pamukkale Üniversitesi; 2018.
97. Kolankaya D. Organochlorine pesticide reidues and their toxic effects on the environment and organisms in Turkey. *Int J Environ Anal Chem*. 2006;86(1–2):147–160.
98. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Çevresel Etkenlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hastalıklar. 1st ed. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 1994.
99. İstanbulluoğlu H, Tekbaş ÖF. Kalıcı organik kirleticiler (KOK) . *Den Biyol Derg*. 2013;70(3):163–174.
100. Aktumsek A, Kara H, Nizamlioglu F, Dinc I. Monitoring of Organochlorine Pesticide Residues in Pikeperch. *Environ Technol*. 2002;23(4):391–394.
101. Karaca M. Sucul Sistem Canlılarında Organoklorlu Prstisistlerin Analizi ve AntioksidanEnzim Aktivitelerinin Biyogösterge Amaçlı Uygulanması. Ege Üniversitesi; 2010.
102. Anonim 2012. Çevre Sağlığı Pestisitler. 850CK0054 ed. Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı; 2012.



103. Lozowicka B. Health risk for children and adults consuming apples with pesticide residue. *Sci Total Environ.* 2015;502:184–198.
104. Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, et al. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: Results from the French phytoner study. *Environ Health Perspect.* 2001;109(8):839–844.
105. Bulut S, Akkaya L, Gök V, Konuk M. Organochlorine Pesticide Residues in Buttur and Kaymak in Afyonkarahisar, Turkey. *J Anim Vet Adv.* 2009;9(22):2797–801.
106. Yatağan M. Afyonkarahisar'daki Barajlardan Mevsimsel Olarak Avlanan Bazı Ekonomik Balık Türlerinde Organoklorlu Pestisit Kalıntılarının Araştırılması. Afyon Kocatepe Üniversitesi; 2008.
107. Bidleman TF, Macdonald R, Stow J. Canadian Arctic Contaminants Assessment Report II. Canada; 2003.
108. Li YF, Macdonald RW. Sources and pathways of selected organochlorine pesticides to the Arctic and the effect of pathway divergence on HCH trends in biota: A review. *Sci Total Environ.* 2005;342(1–3):87–106.
109. Dağlıoğlu N. İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Organoklorlu Pestisitlerin Kalıntı Düzeylerinin Tesbiti. Çukurova Üniversitesi; 2009.
110. López-Carrillo L, Torres-Arreola L, Torres-Sánchez L, Espinosa-Torres F, Jiménez C, Cebrián M, et al. Is DDT Use a Public Health Problem in Mexico? *Enviromental Heal Perspect.* 1996;104(6):584–8.
111. Rogan WJ, Chen A. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet* 2005; 366: 763–773.
112. Hoffman DJ, Barnett AR, Burton GA, Cairns J, J. *Handbook of Ecotoxicology.* 2003.
113. Li YF. Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: From 1948 to 1997. *Sci Total Environ.* 1999;232(3):121–58.
114. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Hexachlorobenzene as a persistent organic pollutant: Toxicity and molecular mechanism of action. *Pharmacological Reports.* 2017.
115. Mehmood Z, Williarson MP, Kelly DE, Kelly SL. Metabolism Of Organochlorine Pesticides: The Role Of Human Cytochrome P450 3A4. *Chemosphere.* 1996;33(4):759–769.
116. Saraç ME. Doğanın Şifalı Eli. İstanbul: Doğan kitap; 2011.
117. Turan Ş. Ülkemizde Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Tıbbi Bitkilerin Yapraklarında Ağır Metal Ve Mineral Besin Element İçeriklerinin Tayini. Marmara Üniversitesi; 2014.
118. Baytop N. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kİtapevleri; 1999.
119. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik.* Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:93; 2007.
120. Başer KHC. Ayn ı safa. Bağbahçe. 2009;(Ocak-Şubat):22–23.

121. Deniz L, Serteser A, Kargıoğlu M. Uşak Üniversitesi ve Yakın Çevresindeki Bazı Bitkilerin Mahalli Adları ve Etnobotanik Özellikleri. *AKÜ Fen Bilim Derg.* 2010;01:57–72.
122. Aiyegoro OA, Okoh AI. Preliminary phytochemical screening and In vitro antioxidant activities of the aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10(21):1–8.
123. Sümbül H, Göktürk RS, Düşen OD. A new endemic species of *Helichrysum* Gaertn. (Asteraceae-Inuleae) from south Anatolia. *Bot J Linn Soc.* 2003;141(2):251–254.
124. Şen N, Kayacı G. Altın Otu Bitkisinden (*Helichrysum arenarium*) Tanen ve Kumarinin Kimyasal Kompozisyonu. Selçuk üniversitesi, Fen Fakültesi Fen Derg. 2016;42(2):226–31.
125. Mathekga ADM. Antimicrobial activity of *Helichrysum* species and the isolation of a new phloroglucinol from *Helichrysum caespitium*. ProQuest Dissertations and Theses. University of Pretoria; 2001.
126. Lourens ACU, Reddy D, Başer KHC, Viljoen AM, Van Vuuren SF. In vitro biological activity and essential oil composition of four indigenous South African *Helichrysum* species. *J Ethnopharmacol.* 2004;95:253–258.
127. Süzgeç-Selçuk S, Birteksöz AS. Flavonoids of *Helichrysum chasmolyticum* and its antioxidant and antimicrobial activities. *South African J Bot.* 2011;77:170–174.
128. Sala A, Recio MC, Schinella GR, Máñez S, Giner RM, Ríos JL. A new dual inhibitor of arachidonate metabolism isolated from *Helichrysum italicum*. *Eur J Pharmacol.* 2003;
129. Begum A, Sandhya S, Ali SS, Vinod KR, Reddy S, Banji D. An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2013;12(1):61–73.
130. Rafael De Oliveira J, Esteves S, Camargo A, Dias De Oliveira L. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:5
131. Valdés A, Simó C, Ibáñez C, Rocamora-Reverte L, Ferragut JA, García-Cañas V, et al. Effect of dietary polyphenols on K562 leukemia cells: A Foodomics approach. *Electrophoresis.* 2012;33(15):2314–2327.
132. Hussain AI, Anwar F, Ali S, Chatha S, Jabbar A, Mahboob S, et al. *Rosmarinus Officinalis* Essential Oil: Antiproliferative, Antioxidant And Antibacterial Activities. *Brazilian J Microbiol.* 2010;41:1070–1078.
133. Jordán MJ, Lax V, Rota MC, Lorán S, Sotomayor JA. Effect of bioclimatic area on the essential oil composition and antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. *Food Control* 2013;30: 463–468.
134. Mohamed DA, Hanfy EA, Fouda K. Evaluation of Antioxidant, Anti-inflammatory and Anti-arthritic Activities of Yarrow (*Achillea millefolium*). *J Biol Sci.* 2018;18:317–328.
135. Applequist WL, Moerman DE. Yarrow (*Achillea millefolium* L.): A Neglected Panacea? A Review of Ethnobotany, Bioactivity, and Biomedical Research. *Econ Bot.* 2011;65(2):209–225.
136. Ali SI, Gopalakrishnan B, Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phyther Res.* 2017;31(8):1140–1161.

137. Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;75:77-87.
138. Tian C, Chang Y, Zhang Z, Wang H, Xiao S, Cui C, et al. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. *Heliyon*. 2019;5:1–11.
139. Karık Ü, Çiçek F, Oğur E, Tutar M, Ayas F. Türkiye’de Yayılış Gösteren Defne (*Laurus nobilis* L.) Populasyonlarının Meyve Özellikleri. *ANADOLU, J AARI*. 2016;26(1):1–16.
140. Parmak H. Tohumdan Çimlenen Akdeniz Defnesi (*Laurus nobilis* L.) Bitkisinin in vitro Koşullarda Fidan Üretimi. *Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi*; 2019.
141. Gölükçü M, Tokgöz H, Turgut DY. Defne ( *Laurus nobilis* ) Uçucu Yağ Bileşimi Üzerine Distilasyon Süresinin Etkisi. *Food Heal*. 2018;4(1):37–42.
142. Mustafa A, Ali M. New Steroidal Lactones and Homomonoterpenic Glucoside from Fruits of *Malva Sylvestris* L. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(3):393–401.
143. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *J Ethnopharmacol*. 2001;75:95–115.
144. Shah SMA, Akhtar N, Akram M, Shah PA, Saeed T, Ahmed K, et al. Pharmacological activity of *Althaea officinalis* L. *J Med Plants Res*. 2011;5(24):5662–5666.
145. Çolak C. Ülkemizde Geleneksel Tedavilerde Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Tıbbi Bitkilerin Kök Ve Çiçeklerinde Ağır Metal Ve Mineral Besin Element Tayini. *Marmara Üniversitesi*; 2014.
146. Can N. Tekirdağ’da Satışa Sunulan Ihlamur (*Tilia* spp.) ve Kuşburnu (*Rosa canina*) Örneklerinin Aflatoksinler açısından İncelenmesi. *Namık Kemal Üniversitesi*; 2016.
147. Toker G, Baser KHC, Kürkçüoğlu M, Özek T. The composition of essential oils from *Tilia* L. Species growing in Turkey. *J Essent Oil Res*. 1999;11(3):369–74.
148. Oniszczyk A, Wójtowicz A, Oniszczyk T, Olech M, Nowak R, Wojtunik K, et al. Extruded corn gruels containing linden flowers: quantitation of phenolic compounds and selected quality characteristics. *Open Chem*. 2015;13:1209–1217.
149. Fitsiou L, Tzakou O, Hancianu M, Poiata A. Volatile Constituents and Antimicrobial Activity of *Tilia tomentosa* Moench and *Tilia cordata* Miller Oils. *J Essent Oil Res*. 2007;19:183–185.
150. Joshi BC, Mukhija M, Kalia AN. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *Int J Green Pharm*. 2014;(October-December):201–209.
151. Nandhini S, Narayanan KB, Ilango K. *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(1):36–41.
152. Demirezer LÖ. *Tedavide Kullanılan Bitkiler “FFD Monografları.”* 1. Baskı. Ankara: MN Medikal& Npbei Tıp Kitapevi; 2007.
153. Brendler T, Wyble C, Hamid M, Nathan J, Potter JC, Rodgers K, et al. *PDR for Herbal Medicines*. Second Edi. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company; 2000.

154. Öztekin Karaman R. Karabaş (Lavandula stoechas) ve Melisa (Melissa officinalis L.) Bitki Ekstrelerinin Hamsi (Engraulis encrasicolus) Filetosu Üzerindeki Antimikrobiyal ve Antioksidan Etkilerinin İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi; 2015.
155. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. J Ethnopharmacol. 2017;200:136–146.
156. Yıldız S, Eriş S, Duruhan S, Yücel Polat N. Yeşil Çay Ve Fitoterapide Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları İçin Kullanımı. 2013;47–53.
157. Müezzinoğlu N. Yeşil Çayın Fenolik ve Mineral Madde İçerikleri Üzerine Üretim Yöntemi, Hasat Dönemi ve Demleme Süresinin Etkisi. Atatürk Üniversitesi; 2011.
158. Saeed M, Naveed M, Arif M, Kakar MU, Manzoor R, Abd El-Hack ME, et al. Green tea (Camellia sinensis) and L-theanine: Medicinal values and beneficial applications in humans—A comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2017;95(July):1260–1275.
159. Xu Y quan, Chen S qin, Shen D yu, Yin J feng. Effects of Chemical Components on the Amount of Green Tea Cream. Agric Sci China. 2011;
160. WHO. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geno; 2007.
161. ATSDR. Minimal Risk Levels (MRLs). 2019.
162. Yılmaz R, Sakcalı S, Yarcı C, Aksoy A, Öztürk M. Use of Aesculus hippocastanum L. as a biomonitor of heavy metal pollution. Pakistan J Bot. 2006;38(5):1519–1527.
163. Alaoui-Sossé B, Genet P, Vinit-Dunand F, Toussaint ML, Epron D, Badot PM. Effect of copper on growth in cucumber plants (Cucumis sativus) and its relationships with carbohydrate accumulation and changes in ion contents. Plant Sci. 2004;166(5):1213–1218.
164. Başgel S, Erdemoğlu SB. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. Sci Total Environ. 2006;359:82–89.
165. Bedir N. Açık Ve Paket Çaylarda Bulunan Ağır Metallerin İcp-Oes İle Analizleri. Sakarya Üniversitesi; 2010.
166. Tatlı Ö. Ege Bölgesine Özgü Bazı Yaş Meyve, Sebze ve Kurutulmuş Gıda Ürünlerinde Pestisit Kalıntı Düzeylerinin Tespiti. Çukurova Üniversitesi; 2006.
167. Özata K. Tokat Yöresinde Üretilen Salamuralık Asma Yapraklarında Pestisit Kalıntı Düzeylerinin Belirlenmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2012.
168. Ersoy N, Tatlı Ö, Özcan S, Evcil E, Coşkun LŞ, Erdoğan E, et al. Üzüm ve Çilekte Pestisit Kalıntılarının LC-MS/MS ve GC-MS İle Belirlenmesi. Selçuk Tarım ve Gıda Bilim Derg. 2011;25(2):70–80.
169. Ersoy N, Tatlı Ö, Özcan S, Evcil E, Coşkun LŞ, Erdoğan E. Konya'da Halkın Tüketimine Sunulan Bazı Yumuşak Çekirdekli Meyve Türlerinde Pestisit Kalıntı Düzeyleri. Selçuk Tarım ve Gıda Bilim Derg. 2011;25(1):84–89.
170. Ersoy N, Tatlı Ö, Özcan S, Evcil E, Coşkun LŞ, Erdoğan E. Sert Çekirdekli ve Sert Kabuklu Meyve Türlerinde Bazı Pestisit Kalıntıları. Selçuk Tarım ve Gıda Bilim Derg. 2011;25(1):75–

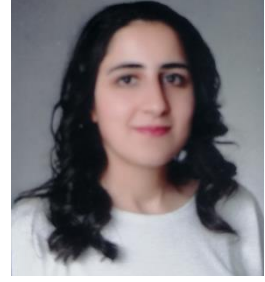
- 83.
171. Wu J, Tan Y, Wang Y, Xu R. Toxic metal contamination in *Artemisia annua* L. herbal preparations from different commercial sources in China. *J Nat Med.* 2011;65:656–661.
172. Varela-Martínez DA, González-Curbelo MÁ, González-Sálabo J, Hernández-Borges J. High-throughput analysis of pesticides in minor tropical fruits from Colombia. *Food Chem.* 2019;280:221–230.



## ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Naciye Rabia DEMİR  
Doğum yeri ve tarihi : Keçiören 08.02.1989  
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti  
Medeni durumu : Bekar  
İletişim adresi ve telefonu : Köşk Mah. Özyurt Cad. 3/6 Keçiören Ankara  
0539 211 65 91  
rdemir892@gmail.com  
Yabancı dili : İngilizce



### II- Eğitimi

Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Keçiören Lisesi	2006

### III- Mesleki Deneyimi

2014-2019 MSB İlaç Fabrikası Müdürlüğü  
2019- devam ediyor Kara Harp Okulu -Eğitim ve Doktrin Komutanlığı

### IV-Bilimsel Etkinlikleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (2019/092)