



**ANKARA'DA YAŞAYAN İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA
BİSFENOL-A MARUZİYETİNİN BELİRLENMESİ**

Özlem TOPRAK İKİDAĞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2015

Özlem TOPRAK İKİDAĞ tarafından hazırlanan “Ankara’da Yaşayan İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyetinin Belirlenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İsmet ÇOK

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Başkan : Prof. Dr. Sema BURGAZ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye : Prof. Dr. Belma KOÇER GÜMÜŞEL

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 01/12/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Özlem TOPRAK İKİDAĞ

01.12.2015

ANKARA’DA YAŞAYAN İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL-A MARUZİYETİNİN BELİRLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Özlem TOPRAK İKİDAĞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2015

ÖZET

Çevresel kimyasallara maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusu olsa da, bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. BPA endokrin bozucu bileşiklerden biri olup, birçok tüketici ürünüde tüm dünyada yaygın kullanımı nedeniyle günlük yaşamda son 30 yıl içinde önemli bir rol oynamıştır. BPA, zayıf östrojenik aktiviteye sahiptir ve α - ve β - nükleer reseptörlerin her ikisine ve plazma membranında bulunan östrojen reseptörlerine (ER) bağlanabilir. BPA’nın ayrıca tiroid hormon reseptörleri (THR) gibi diğer hormon reseptörleri ile etkileşimi de söz konusudur. Bu etkileşimleri nedeniyle, özellikle çocukluk çağında kalınan BPA maruziyetinin, ileride meydana gelebilecek sağlık problemlerinin oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, obezite gibi birtakım sağlık problemlerinin oluşmasında BPA’nın rolünün aydınlatılması adına çocuklardaki BPA düzeylerini tespit etmek, daha sonra yapılacak çalışmalara zemin hazırlayacaktır. Bu çalışmanın amacı, Ankara ilinde yaşayan 3-6 yaş çocukların (yaş ortalaması: 4.50 ± 1.26) idrarlarında BPA düzeylerini belirleyecek bir ön araştırma yapmaktır. Bu amaçla, spot idrar örnekleri temin edildikten sonra (n: 125; erkekler n: 70, kızlar n: 55), BPA düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi-tekrarlı kütle spektrometresi (HPLC-MS/MS) ile tayin edilmiştir. Çalışmada; çocuklardan alınan idrar örneklerinde BPA-Serbest ($0.0119 \mu\text{g/g}$ kreatinin), BPA-GLU ($0.0627 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve BPA-TOPLAM ($0.1815 \mu\text{g/g}$ kreatinin) konsantrasyonları belirlenmiştir. Ankara’da yaşayan okul öncesi çağı çocuklarından alınan idrar örneklerinin %79’unda BPA-TOPLAM değeri tespit edilmiş olup değerler 0.00 - $1.84 \mu\text{g/g}$ kreatinin aralığındadır. BPA-Serbest ve BPA-GLU konsantrasyonları Erkekler (BPA-Serbest: $0.0144 \mu\text{g/g}$ kreatinin, BPA-GLU: $0.0604 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve Kızlar (BPA-Serbest: $0.0087 \mu\text{g/g}$ kreatinin, BPA-GLU: $0.0657 \mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında karşılaştırılmış ve herhangi bir istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Diğer taraftan Erkekler ($0.1126 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve Kızlar ($0.2693 \mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında BPA-TOPLAM düzeyleri karşılaştırılmış ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Bilim Kodu : 1021

Anahtar Kelimeler : Bisfenol A, Çocuklar, Türkiye, İdrar, HPLC-MS/MS

Sayfa Adedi : 119

Danışman : Prof.Dr.İsmet ÇOK

DETERMINATION OF BISPHENOL A (BPA) EXPOSURE LEVELS IN PRESCHOOL
CHILDREN IN ANKARA

(M. Sc. Thesis)

Özlem TOPRAK İKİDAĞ

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

December 2015

ABSTRACT

There is general concern regarding environmental chemical exposures and the impact these may have on human health, but this is particularly important for vulnerable populations such as infants and children during critical periods of development. Bisphenol A (BPA) is one of the endocrine disrupting chemicals and due to features and widespread usage of BPA in many consumer products all over the world, BPA has played an important role during the last 30 years in our daily life. BPA has weak estrogenic activity and binds both nuclear estrogen receptor (ER) α - and β - and plasma membrane-bound ERs. Moreover, BPA has been shown to interact with other endocrine receptors, e.g., thyroid hormone receptors. Because of these reasons, BPA exposure especially during the childhood is important in terms of health effects that may occur in the future. Also, determination of BPA levels in children, in order to clarify the role of the BPA in health problems such as obesity will lay the groundwork for future studies. The aims of this study was to conduct a preliminary investigation of BPA in urine collected from 3-6 years old children (mean age:4.50 $\pm$ 1.26) living in Ankara. For this purpose, after provided spot urine samples from children (n: 125; Boys n: 70, Girls n:55), BPA levels were determined by the high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Free BPA (0.0119 μ g/g creatinine), BPA β -D-glucuronide (BPA-GLU)(0.0627 μ g/g creatinine) and total BPA(0.1815 μ g/g creatinine) concentrations in the urine samples of children were determined in this study. Total BPA was detected in 79% of spot urine samples of preschool children from Ankara city, with concentrations ranging from 0,00 to 1,84 μ g/g creatinine. Concentrations of Free and BPA-GLU were compared in Boys (Free BPA:0,0144 μ g/g creatinine, BPA-GLU:0,0604 μ g/g creatinine) and Girls groups (Free BPA:0.0087 μ g/g creatinine, BPA-GLU:0.0657 μ g/g creatinine) among themselves, and no statistical significance was obtained ($p>0.05$). On the other hand Total BPA levels were statistically different between Boys (0.1126 μ g/g creatinine) and Girls (0.2693 μ g/g creatinine) groups ($p<0.05$).

Science Code : 1021

Key Words : Bisphenol A, Children, Turkey, Urine, HPLC-MS/MS

Page Number : 119

Advisor : Prof. Dr. İsmet ÇOK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her konuda yol gösteren, her ihtiyaç duyduğumda bilgisini paylaşan ve zamanını ayıran çok kıymetli hocam Prof. Dr. İsmet ÇOK'a,

Tecrübe ve birikimiyle her zaman destek olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sema BURGAZ'a,

Çalışmamızın deneysel kısmının gerçekleştirilmesinde büyük yardımları dokunan Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Dilek BATTAL ve Uzm. Kim. Ayça AKTAŞ'a,

Herşeyden önce dostluğu ve hep yanımda duruşuyla en baştan beri bana destek ve yönlendirici olan değerli hocam Doç. Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL'e,

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı asistanları ve çalışanlarına,

Benimle birlikte bu çalışmanın heyecanını duyarak görevi olmadığı halde örneklerin toplanma aşamasında olağanüstü çaba harcayan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Ateş KARA ve 100.Yıl Anadolu Kız Meslek Lisesi Uygulama Anaokulu sorumlu müdürü Öğrt. Ülker BERKANT'a,

Manevi desteğiyle kalmayıp yardımcı olabileceği her konuda yanımda olan Uzm. Dr. Mehtap BULDAÇ SAVRAN'a,

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu personeli ve çalışma arkadaşlarıma,

Tüm zamanlarda maddi, manevi ve teknik desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ecz. Kemal İKİDAĞ'a,

Tabii ki destekleri olmadan asla yapamayacağım sevgili annem, babam ve tüm aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 115S654).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bisfenol A (BPA).....	5
2.1.1. BPA'nın genel, fiziksel, kimyasal özellikleri.....	8
2.1.2. BPA'nın kullanım alanları.....	9
2.1.3. BPA maruziyet kaynakları	11
2.1.4. BPA' nın biyotransformasyonu	16
2.2. Toksikolojik Bilgiler	18
2.2.1. Akut ve kronik toksisite.....	20
2.2.2. BPA' nın endokrin sistem üzerine etkisi	21
2.2.3. BPA ve diyabet.....	26
2.2.4. BPA-obezite ilişkisi.....	28
2.2.5. BPA'nın mutajenite ve genotoksisite etkisi	30
2.2.6. BPA ve karsinojenite.....	31
2.3. Çocuk-BPA İlişkisi	32
2.3.1. Çocuklarda BPA maruziyetlerinin belirlendiği çalışmalar.....	35
2.4. BPA' ya Yönelik Türkiye ve Diğer Ülkelerdeki Yasal Düzenlemeler	41

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Gereç	45
3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama	45
3.1.2. Laboratuvarda kullanılan araç ve gereçler	46
3.1.3. Laboratuvarda kullanılan kimyasal maddeler	46
3.2. Yöntem	47
3.2.1. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için kalibrasyon standardı hazırlama	47
3.2.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için biyolojik örnek hazırlama	47
3.2.3. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları	48
3.2.4. Kreatinin analizi için kalibrasyon standardı hazırlama	48
3.2.5. Kreatinin analizi için biyolojik örnek hazırlama	48
3.2.6. Kreatinin analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları	49
3.2.7. LC/MS-MS için yöntem validasyonu	49
3.2.8. İstatistiksel analiz	49
4. BULGULAR	51
4.1. Yöntem Kalibrasyonu	51
4.1.1. Doğruluk ve geri kazanım	55
4.1.2. Teşhis ve miktar tayini alt sınırı (LOD, LOQ)	55
4.1.3. Günler arası kesinlik	55
4.2. Sonuçlar	58
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85
EKLER	109
EK-1. Etik Kurul Kararı	110

Sayfa

EK-2. Anket Formu.....	114
ÖZGEÇMİŞ.....	119



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Özellikleri açısından polikarbonat (PC) ve polipropilen (PP) karşılaştırma çizelgesi	6
Çizelge 2.2. BPA'nın genel fiziksel ve kimyasal özellikleri	8
Çizelge 2.3. BPA kullanımı ile ilgili özet çizelge.....	10
Çizelge 2.4. Geri Dönüşüm Kodları için Hammadde Sembolleri	10
Çizelge 2.5. Farklı matrislerde tespit edilen BPA konsantrasyonları	14
Çizelge 2.6. Yetişkinler tarafından değişik kaynaklardan alınan BPA miktarları.	15
Çizelge 2.7. Çocuklar tarafından değişik kaynaklardan alınan BPA miktarları.	16
Çizelge 2.8. Hayvan deneylerinden elde edilen LD ₅₀ değerleri.....	20
Çizelge 2.9. Endokrin Bozucu Kimyasallara Örnekler.....	22
Çizelge 2.10. BPA-Diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar	27
Çizelge 2.11. Çocuklarda BPA-Obezite ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar.....	30
Çizelge 2.12. Çocukların maruziyetlerinin yaş gruplarına göre incelenmesi	34
Çizelge 2.13. Avrupa ayrıntılı olmak üzere, bazı ülkelerde yiyeceklerle vücuda alınan günlük ortalama BPA miktarları.	34
Çizelge 2.14. Sağlık otoritelerince belirlenen, çocuklarda beslenme yoluyla tahmini günlük ortalama maruziyet miktarları.	34
Çizelge 2.15. Çeşitli ülkelerde çeşitli çocuk gruplarında farklı maruziyet-BPA ilişkisi.	35
Çizelge 2.16. Çocukların BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar	37
Çizelge 3.1. İdrar numunesi alınan deneklerin özellikleri	45
Çizelge 3.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU Analizi İçin LC/MS-MS Çalışma Koşulları	48
Çizelge 3.3. Kreatinin Analizi İçin LC/MS-MS Çalışma Koşulları	49
Çizelge 4.1. Analizi yapılan BPA-GLU, BPA-SERBEST ve İ.S. Alıkonma Zamanları	51

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU teşhis sınırı ve miktar tayini alt sınırı sonuçları.....	55
Çizelge 4.3. BPA-SERBEST için validasyon parametreleri	56
Çizelge 4.4. BPA-GLU için validasyon parametreleri	57
Çizelge 4.5. 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU VE BPA-TOPLAM değerleri ve Kreatinin ile düzeltilmiş değerleri.....	58
Çizelge 4.6. Kız ve erkek çocuklarda elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU ve BPA-TOPLAM değerleri.....	62
Çizelge 4.7. Kızlar ve erkeklerden elde edilen BPA-TOPLAM değerlerinin karşılaştırılması	63
Çizelge 4.8. Kızlar ve erkeklerde saptanan ortalama BPA- SERBEST değerlerinin karşılaştırılması.....	64
Çizelge 4.9. Kızlar ve erkeklerdeki ortalama BPA-GLU değerlerinin karşılaştırılması	64
Çizelge 4.10. Çalışma grubundaki çocukların fast-food tüketme alışkanlıklarının BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi.....	64
Çizelge 4.11. Fast-food tüketme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.12. Plastik kaplı gıda maddesi alma alışkanlığının- BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.13. Plastik kaplı gıda maddesi alınması alışkanlığının BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.14. Mikrodalga fırında plastik kapta yemek ısıtma alışkanlığının BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi.....	66
Çizelge 4.15. Ambalaj ve etiket kullanma talimatına dikkat etme durumunun BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	66
Çizelge 4.16. Çocuklardaki dolgu diş varlığının değerlendirilmesi BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	66
Çizelge 4.17. Alınan plastiğin kalitesinin BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	67
Çizelge 4.18. Alınan plastiğin kalitesi açısından bazı grupların BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması	67

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.19. Alınan oyuncanın yapıldığı malzeme- BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	67
Çizelge 4.20. Alınan oyuncanın özelliğine göre gruplar arası farklılığın BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması	67
Çizelge 4.21. 5 Yaş üstü ve 5 yaş altında bulunan çocukların BPA-TOPLAM açısından değerlendirilmesi	68
Çizelge 4.22. Z skorlarına göre obezite değerlendirmesi	68
Çizelge 4.23. Erkekler için obezite değerlendirilmesi	69
Çizelge 4.24. Erkek çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi	69
Çizelge 4.25. Kızlar için obezite değerlendirilmesi	70
Çizelge 4.26. Kız çocuklarının (Z skoru gruplarına göre) ayrılarak değerlendirildiği, gruplar arası farklılığın belirlenmesi	70
Çizelge 4.27. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının BPA-TOPLAM değerlerine göre karşılaştırılması	71
Çizelge 4.28. Yaş gruplarının BPA-TOPLAM açısından değerlendirilmesi.....	71
Çizelge 4.29. Yaş gruplarının BPA-TOPLAM değerleri göz önüne alınarak istatistiksel değerlendirilmesi	71
Çizelge 5.1. Çeşitli Toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar BPA düzeyleri.....	78
Çizelge 5.2. BPA sonuçları açısından Kız-Erkek kıyaslaması yapılan çalışmalar	79

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. BPA sentezi ve buradan hareketle polikarbonat ve epoksi reçine sentezi.....	5
Şekil 2.2. BPA ve Estradiol' ün yapısal benzerliği.....	7
Şekil 2.3. BPA yapısı, sentezi ve diğer bisfenol bileşikleri.....	9
Şekil 2.4. BPA Glukuronid (BPA-GLU) yapısı.....	16
Şekil 2.5. BPA sülfat yapısı	17
Şekil 2.6. İn vivo ve İn vitro çalışmalara göre memelilerde BPA biyotransformasyon yolları [60].	18
Şekil 2.7. Maternal idrar BPA düzeylerinin DEMOCOPHES % ülke ortalamaları (kreatinin ve yaşa göre düzeltilmiş).....	36
Şekil 4.1. LC-MS/MS cihazı ile tespit edilen, BPA-SERBEST ve BPA-GLU için hazırlanmış bir kromatogram örneği	51
Şekil 4.2. BPA-SERBEST'e ait kalibrasyon eğrisi	52
Şekil 4.3. BPA-SERBEST' in kütle spektrumu.....	52
Şekil 4.4. BPA-GLU'nun kalibrasyon eğrisi	53
Şekil 4.5. BPA-GLU'nun kütle spektrumu.....	53
Şekil 4.6. LC-MS/MS cihazı ile tespit edilen Kreatinin için hazırlanmış bir kromatogram örneği	54
Şekil 4.7. Kreatinin' in kalibrasyon eğrisi	54
Şekil 4.8. Kreatinin kütle spektrumu	54
Şekil 4.9. Ölçülen BPA değerlerinin kızlar ve erkeklerdeki düzeylerinin grafiksel gösterimi	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

Simgeler	Açıklamalar
$\mu\text{g}/\text{dm}^2$	Mikrogram/desimetre kare
$\mu\text{g}/\text{kg}$	Mikrogram/kg
μl	Mikrolitre
g.mol	Gram mol
g/cm^3	Gram/santimetre küp
i.v.	İntra venöz
Log k_{ow}	Yağ/su dağılma katsayısının logaritması
mg/L	Miligram/Litre
mM	Mili molar
mmHg	Milimetre Civa
n.d.	Non–detectable (belirlenemeyen)
n/a	Not applicable
N ₂	Azot
ng/g	Nanogram/gram
ng/ml	Nanogram/mililitre
°C	Derece Santigrat
ppm	Parts per million
V	Volt

Kısaltmalar	Açıklamalar
AB	Avrupa Birliği
AFFSA	Fransa Gıda Güvenliği Dairesi
AKD	Alerjik kontakt dermatit
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
ANSES	Administracion Nacional de la Seguridad Social
AR	Androjen Reseptörü

Kısaltmalar**Açıklamalar**

BADGE	BPA disglisidileter
BGOF	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
BMI	Body Mass Index
BPA	Bisfenol A
BPA-GLU	Bisfenol A Glukuronit (bisphenol A 6-D-glucuronide)
BPF	Bis(4-hidroksifenil) metan
BPS	Bisfenol S
BRCA1	Meme kanserinde tümör süpresörü olarak rol alan gen 1
BRCA2	Meme kanserinde tümör süpresörü olarak rol alan gen 2
CAS	Chemical Abstract Service
CD	Compact Disc
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEH	Children's Environmental Health
CERHR	Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction
CHAMACOS	Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas
CHMS	Canadian Health Measures Survey
CpG	Sitozin-fosfat-Guanin
CYP	Sitokrom P450 (Cytochrome P450)
DAP	Dialkil Fosfat
DBP	Dibütilftalat
DDE	Diklorodifenil Dikloroetilen
DDT	Diklorodifenil Tetrakloroetilen
DEMOCOPHES	Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale
DES	Dietilstilbesterol
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DVD	Digital Versatile Disc
E₂	17-β estradiol
EB	Endokrin bozucu
EC	European Commision

Kısaltmalar**Açıklamalar**

EED	Etinil estradiol
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPA	Environmental Protection Agency
ER	Östrojen reseptörü
ERα	Östrojen reseptörü alfa
ERβ	Östrojen reseptörü beta
ESI	Electron sprey ionization
EU	Avrupa Birliği
FDA	Food and Drug Administration
GC/MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
GM	Geometrik Ortalama
HBCD	Hekzabromosiklododekan
HCB	Hekzakloro Benzen
HDLDPPE	Yüksek yoğunluklu polietilen
HPLC	High performance liquid chromatography
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICPP	Idiopathic central precocious puberty
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
İS	İnternal Standart
KÜ	Kontakt Ürtiker
LC/MS-MS	Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
LC₅₀	Sucul hayvanların %50'sini öldüren konsantrasyon
LD₅₀	Deney hayvanlarının %50'sini öldüren doz
LDLDPPE	Düşük yoğunluklu polietilen
LDPETE	Polietilen tereftalat etilen
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
LOD	Tespit edilebilen miktar limiti (limit of detection)
LOQ	Miktarlandırılabilen derişim limiti (limit of quantitation)
MCF-7	İzole edilmiş insan meme kanseri hücre serisi
MRM	Multiple reaction monitoring
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

Kısaltmalar**Açıklamalar**

NIH	National Institute of Health
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
OH-CB	Hidroksillenmiş Poliklorlu Bifeniller
PBDE	Polibromlu Difenil Eter
PC	Polikarbonat
PCB	Poliklorlu Bifeniller
PCE	Perkloroetilen/ Tetrakloroetilen
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PET	Polietilentereftalat
PFOA	Perflorooktanoik Asit
PFOS	Perflorooktan Sülfonat
PFP	Pentafluorophenyl
PP	Erken ergenlik (Precocious Puberty)
PP	Polipropilen
PPARγ	Peroksizom Proliferatör ile Aktive edilen Reseptör gamma
PS	Polistren
PVC	Polivinil chloride
Rec	Recovery (Geri kazanım)
RfD	Referans doz
RSS	Rölatif Standart Sapma
SG	Spesifik Gravite
SML	Spesific Migration Limit
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tiroksin
TCDD	Tetraklorodibenzodioksin
TDI	Tolerable Daily Intake
TGK	Türk Gıda Kodeksi
THR	Tiroid Hormon Reseptörleri
TSH	Thyroid Stimulating Hormone/ Tiroit uyarıcı hormon
UDP	Üridin difosfat
UGT	UDP Glukuronil Transferaz

Kısaltmalar**Açıklamalar****UPLC**

Ultra Performance Liquid Chromatography

USEPA

United States Environmental Protection Agency

USNTP

United States National Toxicology Program

VKİ

Vücut Kitle İndeksi

WHO

World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

Çevresel kimyasallara maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusu olsa da, bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. Davranışsal, gelişimsel ve fizyolojik farklılıkları nedeniyle çocuklar küçük yetişkinler olmayıp, kimyasal maddelere yetişkinlerden çok daha duyarlıdırlar. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization/WHO)' nün çocuklara yönelik en büyük kaygıları arasında, intrauterin ve çocukluk döneminde maruz kalınan kimyasalların yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkaracağı sağlık problemleri gelmektedir. Nitekim WHO-CEH' in (Children's Environmental Health) endüstrileşmiş ülkelerdeki günümüzdeki kaygıları arasında solunum ile ilgili hastalıklar ve hava kalitesi, obezite/beslenme/diyabet ile ilgili çevre, nörolojik bozukluklar, doğum defektleri, otizm, fetal orijinli yetişkin hastalıkları, çocukluk çağı kanserleri ve *Endokrin bozucular* yer almaktadır. Son yıllarda endokrin bozucu (EB) ismi altında değerlendirilen kimyasalların, birçok hastalık ve bozuklukların sıklığındaki dalgalanmalarda önemli bir faktör olabileceği yoğun olarak tartışılmaktadır.

Günlük yaşamımızın hemen her alanında ve anında bulunabilen EB'ler oldukça farklı kimyasal çeşitlilikte olup, "Vücutta homeostazın sağlanması ve gelişim süreçlerinin düzenlenmesinden sorumlu doğal hormonların üretim, salınım, ulaşım, metabolizma, bağlama, etki veya atılımına müdahale eden eksojen kimyasallar" olarak tanımlanmaktadırlar. Bu kimyasal maddelerden biri olan Bisfenol A (BPA), dünya çapında yaklaşık 3,6 milyon tonluk üretimle önemli bir kimyasal madde olarak günlük yaşantımızda yerini almıştır [1]. Özellikle oyuncaklar, yiyecek ve içecek saklama kaplarında, bebek biberonları, gazlı içecekler ve konservelerin metal kutularında, tıbbi cihazlarda, tüketici elektroniği ve dış malzemelerinde BPA' nın plastikleştirici materyal olarak yaygın kullanımı son 30 yıl içinde kaygı verici düzeye ulaşmıştır [2]. Bu bileşiğe insan yaşamının her döneminde maruz kalma günümüz koşullarında kaçınılmaz duruma gelmiştir. İnsanlar BPA' ya diyet, içme suyu, hava, dış malzemeleri gibi farklı kaynaklardan maruz kalırken en önemli maruziyet yolu gıda tüketimi olarak ön plana çıkmaktadır [3,4].

BPA, zayıf östrojenik aktiviteye sahip olan α - ve β - nükleer reseptörlerin (ER) her ikisine de bağlanabilme özelliğine sahip önemli endokrin bozuculardan biridir [5]. BPA'nın ayrıca

tiroid hormon reseptörleri (THR) ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gamma (PPAR γ) gibi diğer hormon reseptörleri ile etkileşimi de söz konusudur. Bu etkileşimleri ve yaşamın pek çok alanında yoğun olarak kullanımı nedeniyle, günümüzde gelişen çocukluk çağı obezitesi, Tip II diyabet, erken ergenlik gibi sağlık problemlerinin kaynağında, bu maddeye olan maruziyet suçlular arasında gösterilmektedir. BPA' ya fetal dönemde maruziyetin infertilite, özellikle erkek üreme sistemi malformasyonları gibi sağlık problemlerine neden olduğu literatürde bildirilmektedir [6,7]. Nitekim Avrupa Birliği (AB) 2011 yılında 2011/8/EC nolu komisyon direktifi gereğince bebekler için plastik biberonlardaki BPA kullanımını yasaklamıştır [8]. Bu yönerge bebeklerin yanı sıra BPA' dan kaynaklanan sağlık riskleri için genel nüfusun korunmasına yönelik alınan önlemler açısından önemli bir dönüm noktasını temsil etmektedir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration/FDA), 2010 yılında BPA' nın insanlar için "herhangi bir risk teşkil ettiğini" belirterek bir önceki kararını yeniden düzenlemiş, gebelik sırasında, bebekler ve çocuklar için BPA'nın yaratacağı toksisite konusunda "bazı endişeleri" dile getirmiştir [9]. Ayrıca, 2010 yılında Fransa, BPA' yı insan doğurganlığı için riskli bir kimyasal olarak görüp, üremeyi etkileyen bir toksik madde olarak "Kategori 3" te sınıflandırmıştır [10].

Ülkemizde okul öncesi çocukların kimyasallara maruziyetini belirlemeye yönelik yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır ve bilimsel veri güçlüğü çekilmektedir. Dünyadaki başta WHO olmak üzere çeşitli sağlık otoriteleri bu bilimsel veri azlığından şikayet etmekte olup, bilimsel veri sayısının arttırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasını şiddetle tavsiye etmektedirler. Belirtilen bu durum göz önünde bulundurularak sunulan çalışma sonuçlarının toplumların yaşam kalitesinin arttırılması ve sağlıklı yaşamalarına getireceği olumlu etkilerinin yanısıra, WHO gibi sağlık otoritelerinin konuya yönelik değerlendirmelerinde kullanılma ve kaynak gösterilmesi kaçınılmazdır. Dolayısıyla sunulan çalışma aşağıda belirtilen amaçlar göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir.

- Hakkında hemen hiç bilimsel bir bilgi bulunmayan BPA maruziyetinin Yurdumuzdaki çocuklardaki düzeyi ve boyutları hakkında ilk bilgilerin sağlanmasına yönelik olarak, Ankara ilinde yaşayan ve ilköğretim çağı öncesi yaşta olan çocuklarda BPA maruziyet düzeylerini belirlenmesi çalışmanın ana amacıdır.

Bu ana amacın yanısıra;

- Toplumumuzda görülme sıklığı giderek artan, başta obezite, polikistik over sendromu gibi üreme sağlığı bozuklukları ve diyabet vakalarında Bisfenol A' nın rolünün olup olmadığına dair bilimsel zeminlerin hazırlanmasına ve bu hastalıkların sıklığının azaltılmasına katkıda bulunulması,
- BPA maruziyetinin önlenmesine yönelik alınacak önlemlerin sağlanmasına yardımcı olunması,
- Çalışma grubu yaşı gereği kreşe giden çocuklardan oluşacağından ileride kreşlere yönelik kimyasal madde eğitimlerinin oluşmasına zemin hazırlanması,
- Ülkemizde okul öncesi çağda çocukların BPA maruziyeti ile ilgili yasal düzenlemelerin gerçekleşmesine yönelik yapılacak çalışmalara kaynak teşkil edebilmesi,
- Yurdumuzda eksikliği duyulan çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin azaltılmasına ve önlenmesine yönelik yasal düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunulması,
- Çalışma sonuçlarının özellikle sağlık alanındaki gerek kamu gerekse özel sektörün kullanmasına yönelik veri tabanı oluşturulmasına katkıda bulunulması,

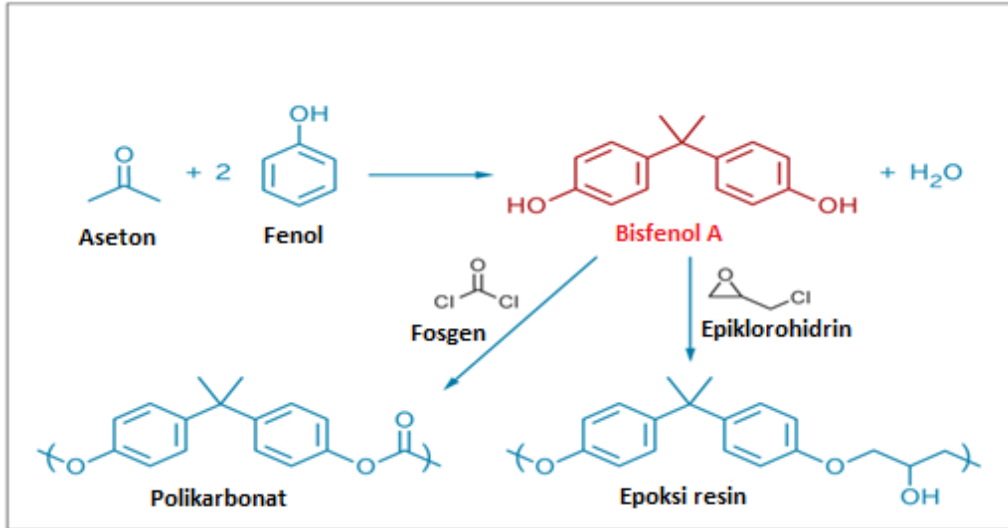
sunulan çalışmanın ikincil ve diğer amaçları olarak ön planan çıkmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bisfenol A (BPA)

Endokrin bozucular (EB) kısaca; “Vücutta homeostazın sağlanması ve gelişim süreçlerinin düzenlenmesinden sorumlu doğal hormonların üretim, salınım, ulaşım, metabolizma, bağlanma, etki veya atılımına müdahale eden eksojen kimyasallar” olarak tanımlanabilirler. Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi endokrin bozucu kimyasallar kontrolsüz ilaç gibi hareket etmektedirler. Günlük yaşantımızda yaşamımızın hemen her alanında ve anında bulunabilen endokrin bozucular oldukça farklı kimyasal çeşitlilikte olup, bunlar arasında endüstriyel solvan/lubrikan ve bunların yan ürünleri gibi sentetik kimyasallar, plastikler, plastikleştiriciler, pestisitler ve farmasötik ajanlar yer almaktadır. Sentetik endokrin bozucular arasında bulunan BPA, insanoğlunun ürettiği en önemli sentetik maddeler arasında yer almaktadır. Bu derece yüksek miktarda üretiminin bulunması bu bileşiğin polikarbonat (PC) plastiklerin, epoksi resinlerin ve termal kağıtların yapımında genellikle sertlik-sağlamlık vermek amacıyla geniş olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır [11,12] (Şekil 2.1, Çizelge 2.1).



Şekil 2.1. BPA sentezi ve buradan hareketle polikarbonat ve epoksi reçine sentezi

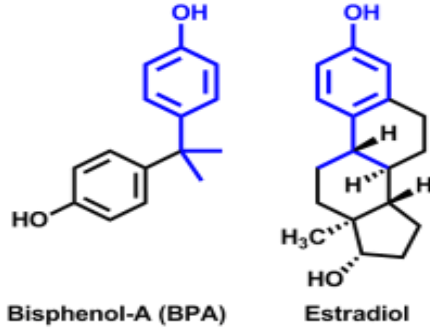
Çizelge 2.1. Özellikleri açısından polikarbonat (PC) ve polipropilen (PP) karşılaştırma çizelgesi

Özellikler	PC	PP
Görüntü	Saydam	Yarı saydam
Esneklik	Sert	Sertlik daha az
Isıya dayanıklılık	120°C	100°C+ (kaynama noktası)
Kimyasal Dayanıklılık	Zayıf	Kuvvetli
Kırılganlık	Mevcut	Mevcut
Ağırlık	Oldukça az	Oldukça az
Görünümün zamanla kaybolması	Hayır	Birçok kere yıkamadan sonra
BPA	Mevcut	Yok

Günümüzde bu maddeye olan ilginin gün geçtikçe artmasının nedenleri arasında yıllık üretiminin tüm dünyada çok fazla olmasına bağlı olarak bu maddeye insanların kaçınılmaz olarak sürekli maruziyetleri yer almaktadır. Çünkü BPA günlük yaşantımızda çevremizde her yerde olan bir kimyasal olup, bu maddeye maruziyet anne karnından yaşamın sonuna kadar devam etmektedir. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nce (CDC) 2003-2004 yıllarında yapılan Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES II) çalışmasında altı yaş ve üzeri 2517 kişinin %93 ünün idrarında BPA'nın saptanabilir düzeylerde olduğu belirlenmiştir [13]. Öyle ki TIME Dergisi 2010 yılında BPA için hazırladığı bir bölümde "Eğer vücudunuzda BPA yoksa siz modern dünyada yaşamıyorsunuz" tanımlamasını kullanmıştır [14]. BPA'ya yönelik toplumlarda özellikle anne-babalarda giderek artan endişelerden biri de son yıllarda BPA'ya yönelik olarak fetüsün ve yeni doğanların BPA'ya maruz kalmasıyla ortaya çıkarılmış olan bilimsel sonuçlar gelmektedir. Nitekim 2008 yılında ABD Ulusal Toksikoloji Programı (U.S. National Toxicology Program-USNTP), şu anki maruziyet dozlarına bağlı olarak fetüs, yeni doğan ve çocukların beyin, davranış ve prostat bezleri üzerine etkilerine dair bazı kaygılar taşıdığını bildirmiştir. Ayrıca yine şu an maruz kalınan dozlara bağlı olarak, fetüs, yeni doğan ve çocuklarda, kızlar için erken ergenlik ve meme gelişimi üzerine minimal endişelerinin olduğunu bildirmiştir [15]. 2010 yılında FDA de bu rapora bağlı olarak BPA hakkında benzer endişelerini bildirmiştir [16]. Ayrıca son yıllarda başta ABD olmak üzere pek çok ülkede artan obezite [17-20] ve astım vakalarında [21] BPA'nın adının sorumlular arasında sıkça geçer olması konuya daha derin boyutlar kazandırmaktadır.

BPA'nın endokrin bozucu özelliği östrojenik aktivitesinden kaynaklanmakta olup, bu etkiyi östrojen reseptörleri (ER) üzerinden gösterdiği belirlenmiştir [22]. Bu zayıf

östrojenik aktivitenin yanı sıra endojen E₂ (17-β estradiol) etkisini de bloke edebilmektedir.



Şekil 2.2. BPA ve Estradiol' ün yapısal benzerliği

Bilindiği gibi hormonlar vücudumuzun tüm işlev ve fonksiyonlarını düzenleyen kimyasallardır. Bu düzenlemeleri de “pikogram” düzeyinde son derece küçük dozlarla gerçekleştirmektedirler. Bu düzeylerin BPA gibi endokrin bozuculara sürekli maruziyette oldukça önemli rol oynayacağı tahmin edilmektedir. Her ne kadar EPA (Environmental Protection Agency) insanın BPA' ya maruziyet limitini 50 µg/kg/gün olarak belirlemiş ise de son yıllarda ortaya konulmuş olan “düşük-doz etkisi” bu bileşiğe maruziyetin çok düşük dozlarında da hormon benzeri etkilerin görülebileceğini düşündürmektedir. Bu durum da BPA ya maruziyete bağlı gelişebilecek etkiler açısından kaygıları arttıran bir diğer durum olmaktadır. Nitekim Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi/European Food Safety Authority (EFSA) bu kaygıları da göz önünde bulundurarak BPA için Tolerable Daily Intake (TDI) sınırını Ocak 2015 tarihinden itibaren 4 µg/kg/gün olarak belirlemiştir [23].

Yukarıda bildirilen BPA konusundaki endişeler çerçevesinde çeşitli toplumlarda maruz kalınan BPA miktarının belirlenmesine yönelik çok sayıda biyoizleme çalışmaları yapılmıştır [24-28]. Son yıllarda özellikle endokrin bozucu bileşiklere intrauterin, postnatal ve çocukluk dönemindeki maruziyetlerin ileri yaşam dönemlerinde ortaya çıkacak hastalıklarda temel teşkil etmesi teoremi çerçevesinde, çeşitli toplumlarda çocuklardaki maruziyetin düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır [29-33].

2.1.1. BPA'nın genel, fiziksel, kimyasal özellikleri

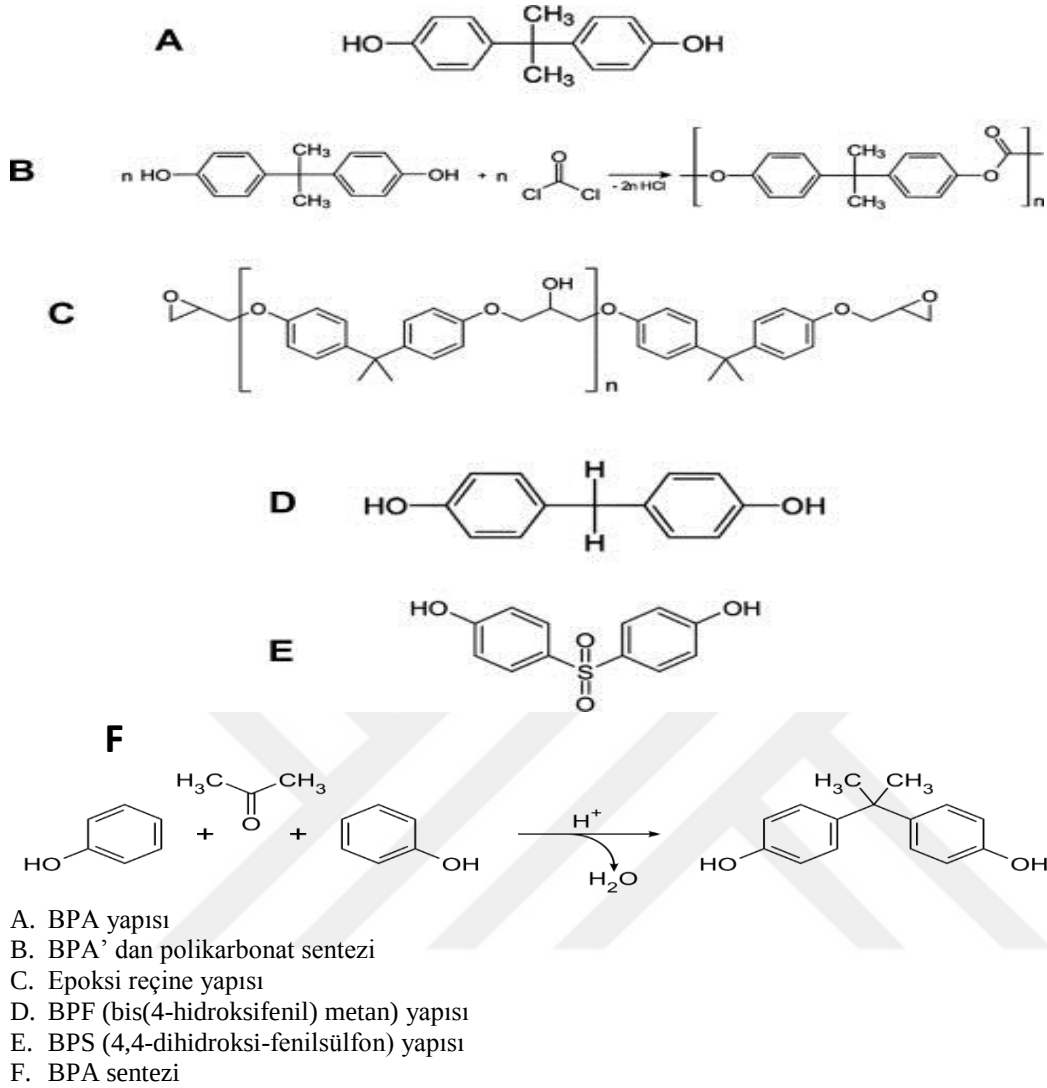
BPA; 2,2-bis (4-hidroksifenil propan) kimyasal adı ile bilinen bir monomerdur. BPA 1890' larda sentetik bir östrojen olarak geliştirilmiş ilk monomer olup [34], 1930' lu yıllarda yapılan çalışmalarda dişi sıçanların üreme sistemindeki östronun etkinliğini arttırdığı rapor edilmiştir.

2 mol fenol ve 1 mol asetonun kondenzasyon reaksiyonu ile oluşur (Şekil 2.1) . Suda daha az, etanol-aseton gibi çözücülerde daha çok çözünür. Görüntüsü katı beyazdır [35].

Çizelge 2.2. BPA'nın genel fiziksel ve kimyasal özellikleri

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Adı	4,4'-(propan-2,2-diil)difenol
Diğer Adlar	BPA p,p'-izopropilidenbisfenol 2,2-bis(4-hidroksifenil)propan
Chemical Abstract Service (CAS) Numarası	80-05-7
Moleküler Formülü	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
Yapısal Formülü	(CH ₃) ₂ C(C ₆ H ₄ OH) ₂
Molekül Ağırlığı	228,29 g.mol ⁻¹
Görünüm	Katı Beyaz
Yoğunluk	1,20 g/cm ³
Erime Noktası	150-155 °C
Kaynama Noktası	220 °C (4 mmHg)
Suda Çözünürlüğü	120-300 ppm (21,5 °C)
Log k _{ow}	3,40

Fenollerin keton ya da aldehitlerle kondenzasyonundan birçok bisfenol analogu elde edilebilir. Ancak bunların çoğu pahalıya mal olmaktadır. Bisfenol-F kullanımı düşük viskozitesi ve daha dayanıklı olma özelliği sayesinde çok tercih edilir olmuştur. Bisfenol-S (BPS) de yine endüstride kullanılmaktadır [36].



Şekil 2.3. BPA yapısı, sentezi ve diğer bisfenol bileşikleri[12,36].

2.1.2. BPA'nın kullanım alanları

BPA çok geniş bir kullanım yelpazesine sahip olup en çok polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılır. Epoksi reçinelerden; daha çok konservelerin yiyeceklerle temas eden yüzeyinde, kavanoz kapağı, konserve gıda ve meşrubat şişeleri yapımında yararlanılmaktadır [12,37]. Polikarbonat plastikler ise; CD'ler, medikal malzemeler, güneş gözlükleri gibi malzemelerin yapımında rol oynamaktadır [36]. Ayrıca yiyecek paketlenme, evsel maddeler ve otomobil farları, hemodiyaliz membranı, beslenme ve nazogastrik tüpler, kateter, lensler, inhalerler, i.v. sıvı torbalarında kullanımı mevcuttur. [36,38]. Polikarbonat plastikler şeffaf, sert, -40 ila +145°C sıcaklığa ve birçok asit ve yağa dayanıklıdır [37]. (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. BPA kullanımı ile ilgili özet çizelge

BPA içeren kalemler	Örnekler
Şişeler ve paketleme ürünleri	Biberonlar, yiyecek ve soğuk içecek saklama ve ayırma kapları, mikrodalga ısıtıcı için priz
Konstrüksiyon materyali	Çatı izolasyonu/yapımı/ışıklandırması, camcılık, telesiyej kabinleri, su tesisatçılığında sıcak su armatürleri, yol işaret levhaları, koruyucu paneller, mobilya, sigara filtreleri
Tıbbi cihazlar ve sağlık cihazları	Göz lensleri, tüp bağlantıları, kan oksijenatörleri, diyalizerler, buhar makineleri, yenidoğan kuvvözü, ameliyatlarda kullanılan tepsiler
Elektrikli cihazlar ve elektronik eşya	Cep telefonları, bilgisayarlar, belge geçer makinesi, çok amaçlı kutular, fişler, CD'ler, DVD'ler, ev aletleri
Gündelik ve koruyucu eşyalar	Kasklar, güneş gözlükleri, koruyucu gözlükler, müzik aletleri için ağızlıklar
Kağıt	Kasa fişi kağıdı, geri dönüşüm malzemeleri (karton, kağıt havlular, tuvalet kağıtları)

BPA, polikarbonat plastiklerin hem daha güçlü hem de daha şeffaf ve esnek olmasını sağlamaktadır. Plastik üçgen döngü sembolünde “7” ile temsil edilir. “3” ile temsil edilen grupta esnek PVC plastisizanlarla yumuşatılır. Bunların içinde de BPA bulunabilir ve antioksidan olarak kullanılır [39]. Çizelge 2.4’ te plastik maddelerin özellikleri bildirilmiştir.

Çizelge 2.4. Geri Dönüşüm Kodları için Hammaddede Sembolleri [40].

PETE	LDPE: Polietilen tereftalat etilen; hafif içecekler, meyve suları, su, deterjan, temizleyici ve fıstık ezmesi kaplarında kullanılır.
HDPE	HDLDPE: Yüksek yoğunluklu polietilen; opak plastik süt ve su kapları, ağartıcılar, deterjan ve şampuan şişeleri ve bazı plastik torbalarda kullanılır.
V	PVC veya V: Polivinil klorür; streç film, bazı plastik sıkıştırılmış şişeler, yemek yağı ve fıstık ezmesi kapları, deterjan ve pencereler için kullanılan temizleme maddesi şişelerinde kullanılır.
LDPE	LDLDPE: Düşük yoğunluklu polietilen; bakkal-market torbaları, çoğu plastik paket ve bazı şişelerde kullanılır.
PP	PP: Polipropilen; hazır çorba, şurup ve yoğurt kapları, payet ve bebek biberonları da dahil olmak üzere diğer mat plastik kaplarda kullanılır.
PS	PS: Polistren; strafor gıda tepsileri, yumurta kartonları, tek kullanımlık bardak ve kaseler, eve götürülmek üzere dışarı taşınan kaplar ve mat plastik çatal-bıçak-kaşık gibi sofrta takımlarında kullanılır.
OTHER	Diğer: Genellikle polikarbonat; çoğunlukla plastik biberonlarda, 5 litrelik su şişelerinde, sporcuların kullandığı su şişelerinde, metal yiyecek kutusu astarı (konserve kaplama), şeffaf plastik kapaklı kaplar ve bazı şeffaf sofrta takımlarında kullanılır. Şimdilerde biyo-bazlı plastikler de 7 numara ile etiketlendirilebilir.

LDPE: Polietilen, genellikle lineer düşük yoğunluklu polietilen; PP: Polipropilen, rastgele kopolimer veya etkili kopolimer; PP-TLDPE: PP termoplastik elastomer; PC: Polikarbonat (BPA polikarbonat plastik, epoksi reçine ve diğer ürünler için anahtar rol oynayan bir endüstriyel kimyasaldır); PA: Poliamid.

Çizelge 2.3’ ten de anlaşılacağı gibi BPA, plastik içeren birçok tüketici ürünü içinde yer almaktadır. 2002 yılında dünyada 2,8 milyon ton BPA üretilmişken [41], 2011 yılında bu

rakam 3,6 milyon tona ulaşmıştır [1]. Üretimi her yıl yaklaşık % 6-10 artış göstermektedir [35]. Bugün sadece Birleşik Devletler’deki üretim miktarı 1 milyon tondur ve yaklaşık 2 milyar Amerikan Doları değerindedir [42]. Yurdumuzda BPA üretimi bulunmayıp, kullanımı için ithal edilmektedir.

2.1.3. BPA maruziyet kaynakları

Günümüzde BPA’ya maruziyetin ana kaynağı beslenme olarak görülmektedir. Beslenmenin dışında çevresel maruziyetlerin de (Hava, su, toprak kaynaklarından inhalasyon ya da dermal yol ile) genel maruziyetle belirleyici olduğu gerçeği söz konusudur. Özellikle plastik kaplar ve konservelerden geçiş ilk sırayı almaktadır [36].

Yapılan çalışmalarda en yüksek BPA seviyesinin PVC ürünlerden geçtiği, bu ürünlerin BPA’yı PVC üretiminde stabilizör olarak kullandığı belirlenmiştir.

Çevresel kontaminasyon; sulak çevre, toprak, hava ve dermal kontakt ile olabilmektedir. BPA üreten fabrikaların atık sularından tamamen arındırılmadığı için çevresel maruziyette katı atık alanları kadar atık sular da önem kazanmaktadır. Deniz suyunda tatlı sudan daha uzun süre -yaklaşık 30 gün- degrade olmadan kalabilir. Dolayısıyla deniz canlılarının maruziyeti fazla olabilir. Buradan yola çıkarak BPA ile kontamine olmuş deniz ya da tatlı su çevresinin insan maruziyeti açısından önemli rol oynayabileceğini söylemek mümkündür. Yüzey ya da yüzey sularına temas eden BPA toprak ya da sedimentlerce absorbe edilir. Topraktaki majör kaynak evsel ya da endüstriyel insan atıklarıdır.

BPA’nın suya veya toprağa kıyasla havaya geçiş potansiyeli çok daha düşüktür. Dolayısıyla hava yoluyla yüksek miktarda BPA maruziyeti ihtimali de çok düşüktür. İnhalasyon yoluyla maruziyet genel popülasyonda vücut ağırlığı başına 0,003 µg/kg bulunmuştur. Toz, toprak ve oyuncaklar aracılığıyla maruz kalınan BPA çocuk ve yetişkinlerde 0,0001 µg/kg, bebeklerde 0,003 µg/kg ölçülmüştür [12].

BPA’nın dermal yolla geçişi sonucu Alerjik Kontakt Dermatit (AKD) gelişebilmektedir. Mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte, bu yolla BPA geçişi çoğunlukla mesleki maruziyet sonucu meydana gelmektedir [43]. Finlandiya’da Kanerva ve diğerlerinin 2000 ve 2002 yıllarında yaptıkları çalışmalarda; Bisfenol A Diglisidil Eter (BADGE)

kullanılarak üretimi yapılan plastik ürünlerin imal edildiği fabrikalarda çalışan işçilerde, ciltte daha çok eller, bacaklar ve yüzde olmak üzere AKD oluşumu ile Kontakt Ürtiker (KÜ) oluşumu gözlemlenmiştir [44,45].

BPA maruziyeti üzerinde ısı ve zaman etkisinin anlaşılması için bazı çalışmalar yürütülmüştür. Bunlardan en çok dikkat çeken Munguia-Lopez ve Soto-Valdez'in (2001) Meksika'da konserve ton balığı ve jalapeno biberleri kullanarak yaptığı çalışmadır. Her iki ürünün de baştaki BPA düzeyi 0,2 µg/kg'dan daha az iken, üretim aşamasında ton balıklarına 121°C'de 90 dakika ısı uygulanmış ve 82 µg/kg BPA düzeyi kaydedilmiş, jalapeno bibere ise 100°C'de 9 dakika ısı uygulanmış ve BPA düzeyi 2 ng/g bulunmuştur. Konservelerin sıvı kısmında daha az BPA bulunmuş olup, BPA'nın suya göçünün en çok ısı faktöründen etkilendiği gözlenmiştir [46].

Kawamura ve diğerlerinin (2001) yaptığı bir diğer çalışmada ise, BPA'nın suya geçişi zaman etkisi açısından incelenmiştir. İki farklı firmadan alınan konservelerden A firmasının örneğinde; 120°C sıcaklıkta 10 dakikada gerçekleşen geçiş 64 ng/ml iken 60 dakikada 87 ng/ml olmuş, B firmasının örneğinde 10 dakikada gerçekleşen geçiş 99 ng/ml iken 60 dakikada 166 ng/ml olduğu belirlenmiştir [47].

Yine konserve sularında yapılan başka bir çalışmada, konserve sularına önce 30 dakika kadar 105°C ısı uygulaması yapılmış, BPA düzeyi 1ng/ml tespit edilmiştir. Daha sonra ısı arttırılarak 121°C'ye çıkarılmış ve 15 dakika kadar bu ısı uygulandıktan sonra ölçüm yapılmış, BPA düzeyi 5ng/ml tespit edilmiştir. Aynı ısı uygulaması 30 dakikaya çıkarılarak ölçüm yapılmış, BPA düzeyi yine 5ng/ml tespit edilmiştir. Bu ısıdaki uygulama 60 dakikaya çıkarıldığında ise, BPA 6ng/ml tespit edilmiştir [48].

Goodson ve diğerleri 4 çeşit konserve yemeği (çorba, et, süt tozu, havuç) ile 5°C'den 40°C'ye kadar çeşitli sıcaklıkların uygulandığı bir çalışmada 10 günden 9 aya kadar depolama yaparak BPA düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu ölçümler sonucunda depolama süresinin artması ile BPA konsantrasyonunda artış görülmediği, artışın en çok üretim esnasındaki ısı yükselmesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır [49].

Konserve gıda dışında yapılan birçok çalışmada, ambalajlanmış (Polietilen Tereftalat-PET, Cam, Kağıt) gıdalardan BPA geçişinin çok düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır [36,50].

Yunanistan'da şişe sularında yapılan bir çalışmada, BPA' nın da dahil olduğu bazı EB' lerin varlığı araştırılmıştır. Özel olmayan koşullarda 15-30 gün arası bekletilen ve farklı markalardan seçilen şişe sularında, sadece polikarbonat kap içerisindeki BPA düzeyi en yüksek çıkmış ve bekletme süresi ile birlikte artış göstermiştir [51].

Başka bir çalışmada; bir hafta boyunca sadece PC kullanarak soğuk içecek tüketen bir grubun idrar BPA düzeyi, içecekleri PC ile tüketmeyene göre % 69 daha fazla bulunmuştur [52].

Serbest BPA seviyesi sıvı/konserve bebek mamalarında 11 µg/l'yi, hazır toz mamalarda ise 1 µg/l'yi geçmemektedir. Yeni yürüyen çocuklar için üretilen mamalarda ortalama maruziyet 1 µg/kg bulunmuştur. Anne sütünde total BPA seviyesi 8 µg/l'nin altında tespit edilmiş olup yetişkinler için bu rakam konserve katı gıdada 10-70 µg/kg, konserve sıvı gıdada 1-23 µg/l olarak tespit edilmiştir [12].

Braun ve diğerlerinin bir çalışmasında her gün günde en az bir konserve ürün tüketen hamile kadınlarda BPA seviyesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir [53].

Danimarka'da yapılan bir çalışmada BPA'nın emziklerden salya ve tükürüğe geçişi biberonlardan geçişe göre son derece düşük bulunmuştur [54].

Polikarbonat biberonlarda tekrar tekrar ve uzun süreli kullanım sonucu meydana gelen degradasyon polimerde aşınmaya sebep olarak açığa çıkan ve maruz kalan BPA seviyesini artırmaktadır. Her ne kadar karbon bağları güçlü olsa da sıcak su ve alkali pH ile hidroliz olabilmektedir. Brede ve diğerlerinin (2003) yaptığı çalışmada yeni kullanılmaya başlanmış PC biberondan geçiş 0,2 µg/dm² iken 51 günlük kullanımda bu miktar 8,4 µg/dm² ye ulaşmış 169 günlük kullanım sonucu yapılan ölçümde ise 6,7 µg/dm² bulunmuştur [55].

Bir diğer BPA'ya maruziyet kaynağının bulaşık makineleri olduğu bildirilmektedir. Bulaşık makinesi için kullanılan deterjanlar ve alkali maddeler kurutma işlemi esnasında daha önce çözünmüş olan tuz/alkali deterjan çözeltisini rekonsantre ederek, polikarbonat biberon/şişe üzerine adeta yapıştırarak fırınlamaktadır. Bu da polimer degradasyonunu başlatarak BPA salımına sebep olabilmektedir [56]. Buna karşın elde yıkama ile geçiş

ihmal edilebilecek kadar azdır. Yani; sıcak su ile yıkama veya alkali çözücü ile sterilizasyon sonucu BPA geçişi olasıdır ve PC kap ne kadar çok kullanılırsa, geçiş o kadar mümkündür [37].

Kore’de (2009) yapılan bir çalışmada, iki çeşit yiyecekteki (haşlanmış pirinç ve pişmiş domuz eti) BPA migrasyonu ile ilgili fikir edinilmeye çalışılmıştır. Bunun için yiyecekler birinci grupta mikrodalga fırında ısıtılmış, ikinci grupta kaynar su banyosunda ısıtılmış, üçüncü grupta ise plastik kaba 100°C’ ta kaynayan su konarak BPA migrasyonları ölçülmüştür. HPLC yöntemi ile yapılan ölçümlerde, su banyosunda ısıtılan ya da oda ısısında bırakılan yiyeceklerde BPA 1 µg/L’ den az bulunmuştur. Ancak, mikrodalgada 100°C’ de 9 dakika ısıtma işleminden sonra pirinç ve domuz etindeki BPA migrasyon düzeyleri sırasıyla 6 µg/L’ den 18 µg/L’ ye, 5 µg/L’ den 15 µg/L’ye yükselmiştir. Bunun yanında, kaynayan su 3 değişik polikarbonat kap içerisine konarak 3 saat oda koşullarında bırakılmıştır. BPA düzeylerinin zamanla arttığı ve ölçülemeyen seviyeden 2,5 µg/L’ye yükseldiği görülmüştür. Ancak hiçbir durumda BPA’nın Spesifik Migration Limit (SML) değeri olan 600 µg/L’ye ulaşmadığı belirlenmiştir [57].

Alüminyum ve paslanmaz çelikte, epoksi kaplama olmadığı sürece BPA göçüne rastlanmamıştır [58].

Çizelge 2.5. Farklı matrislerde tespit edilen BPA konsantrasyonları [59].

<i>Matris</i>	<i>BPA Konsantrasyonu</i>
Konserve yiyecekler	40 µg/kg (70–90 µg/kg yiyecek ya da benzerleri)
Konserve içecekler	< 7 µg/l benzerleri
Et ürünleri	110 µg/kg et (17–380 µg/kg et)
Sığır eti	98 µg/kg
Balık	< 20–109 µg/kg
İçecekler	< 10 µg/kg
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlardan suya göç miktarı	< 10–20 µg/l
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlardan suya göç miktarı (100°C su)	0.23 µg/l (0.11–0.43 µg/l)
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlar bulaşık makinesinde birçok kez yıkandıktan sonra bu biberonlardan suya göç miktarı	2.5–17 µg/l
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlardan mikrodalga fırında ısıtma sonrası suya göç miktarı	< 0.1–0.7 µg/l
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlardan sterilizasyon sonrası suya göç miktarı	2 400–14 300 µg/kg

Çizelge 2.5. (devam). Farklı matrislerde tespit edilen BPA konsantrasyonları

Matris	BPA Konsantrasyonu
Toz	< 0.5–10 200 µg/kg
	553 µg/kg toz (117–1 486 µg/kg toz)
	1 460 µg/kg toz (535–9 730 µg/kg toz)
	820 µg/kg toz
	6 530 ng/g (4 865–8 380 µg/kg) (ofislerde)
Hava	0.734 ng/m ³ (0.1–1.8 ng/m ³) (iç mekanda)
	< 0.1–2.5 ng/m ³ (dış mekanda)
	0.004–17.4 ng/m ³
	4.55 ng/m ³ (0.2–17.4 ng/m ³)
	1.04–4.51 ng/m ³
İçme suyu	0.0011 µg/l (0.0005–0.002 µg/l)
Nehir suyu	0.0047 µg/l (0.0005–0.014 µg/l)
Endüstriyel ve evsel atık su, sızıntı suyu	0.016 µg/l
	41 µg/l (28–72 µg/l)
	18 µg/l (2.5–50 µg/l)
	21 µg/l (10–37 µg/l)
	n.d.–5.8 µg/l
	< LOD–2.5 µg/l
Kağıt	40 µg/kg kağıt
	550–24 100 µg/kg
	190–26 000 µg/kg
	0.05–1 810 µg/kg

n.d. – non-detectable (belirlenemeyen); LOD – limit of detection (belirleme limiti)

Çizelge 2.6. Yetişkinler tarafından değişik kaynaklardan alınan BPA miktarları [59].

Kaynak	Yetişkin günlük alım miktarı
Genel alım	0.0004 µg/kg/gün
Değişik kaynaklardan BPA'ya genel maruziyet	0.008–1.5 µg/kg/gün
Beslenme yoluyla maruziyet (Konserve yiyecek ve içecek)	0.008 µg/kg/gün
	maksimum 0.29 µg/kg/gün
	0.57–6.9 µg/gün
	1.7–2.7 µg/kişi/gün
	1.45 µg/kg/gün
	1.56–10.453 µg/gün
İnhalasyon yoluyla BPA'ya günlük maruziyet	0.008–0.014 µg/kişi/gün
Toz	0.029–0.244 µg/gün
	0.0084–0.109 µg/gün
Dental	0.215 µg/gün
Termal kağıt/Termal kağıt dışında kullanılan diğer kağıtlar ile maruziyet	71 µg/gün (günde 10 saatlik maruziyet)
	0.0001 µg/gün (diğer kağıtlar)
	0.0001–1.41 ng/gün (kağıt paralar)
	1.303–40.59 µg/gün (mesleki maruziyet)
	0.017–0.541 µg/gün (genel popülasyon)

Çizelge 2.7. Çocuklar tarafından değişik kaynaklardan alınan BPA miktarları [59].

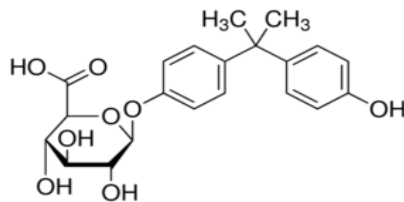
Kaynak	BPA'nın çocuklar için günlük alımı
Günlük maruziyet	1.088–4.992 µg/gün
	1.7–2.7 µg/gün
Plastik biberonla beslenen yeni doğanda BPA'ya genel maruziyet	0.2–2.2 µg/kg/gün
Anne sütü ile beslenen yeni doğanda BPA'ya genel maruziyet	0.2 µg/kg/gün
Plastik biberonla beslenen 3 aylık yeni doğanda BPA'ya genel maruziyet	4 µg/kg/gün (normal konsantrasyonda migrasyona bağlı olarak)
	11 µg/kg/gün (yüksek konsantrasyonda migrasyona bağlı olarak)
Yiyecek alımına bağlı olarak 6-12 aylık yeni doğanda BPA'ya genel maruziyet	8.3 µg/kg/gün (normal konsantrasyonda migrasyona bağlı olarak)
	13 µg/kg/gün (yüksek konsantrasyonda migrasyona bağlı olarak)
Ticari olarak ulaşılabilen yiyecek ve içeceklerin alımı sonucu 1.5 yaş çocukta BPA'ya genel maruziyet	5.3 µg/kg/gün
Değişik kaynaklardan BPA'ya maruziyet	0.043–14.7 µg/kg/gün
Dental materyaller	0.215 µg/gün
Havadaki tozun solunması ile	0.0078–0.014 µg/gün
Toz	0.042–0.435 µg/gün
	0.073–0.975 µg/gün

2.1.4. BPA'nın biyotransformasyonu

BPA omurgalılarda hidroksilasyon reaksiyonu da dahil olmak üzere oksidasyon yolu ile biyotransformasyona uğramaktadır. Biyotransformasyonda çoğunlukla CYP3A4, CYP3A5 ve CYP2D6*1 enzimleri rol oynamaktadır [60].

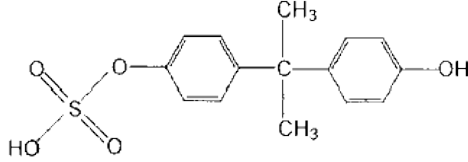
BPA, oral yolla vücuda alındıktan sonra ince barsak, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Hızla Faz II reaksiyonuna girerek başta Glukuronid konjugatı olmak üzere çeşitli konjugasyon ürünleri oluşur. BPA'nın konjugasyonu her iki yolla da gerçekleşmektedir [61].

Ana metabolit olan glukuronid konjugatı karaciğerde ve bir miktar da barsak lümeninde UGT enzimi tarafından glukuronidasyon reaksiyonu sonucu gerçekleşir.



Şekil 2.4. BPA Glukuronid (BPA-GLU) yapısı

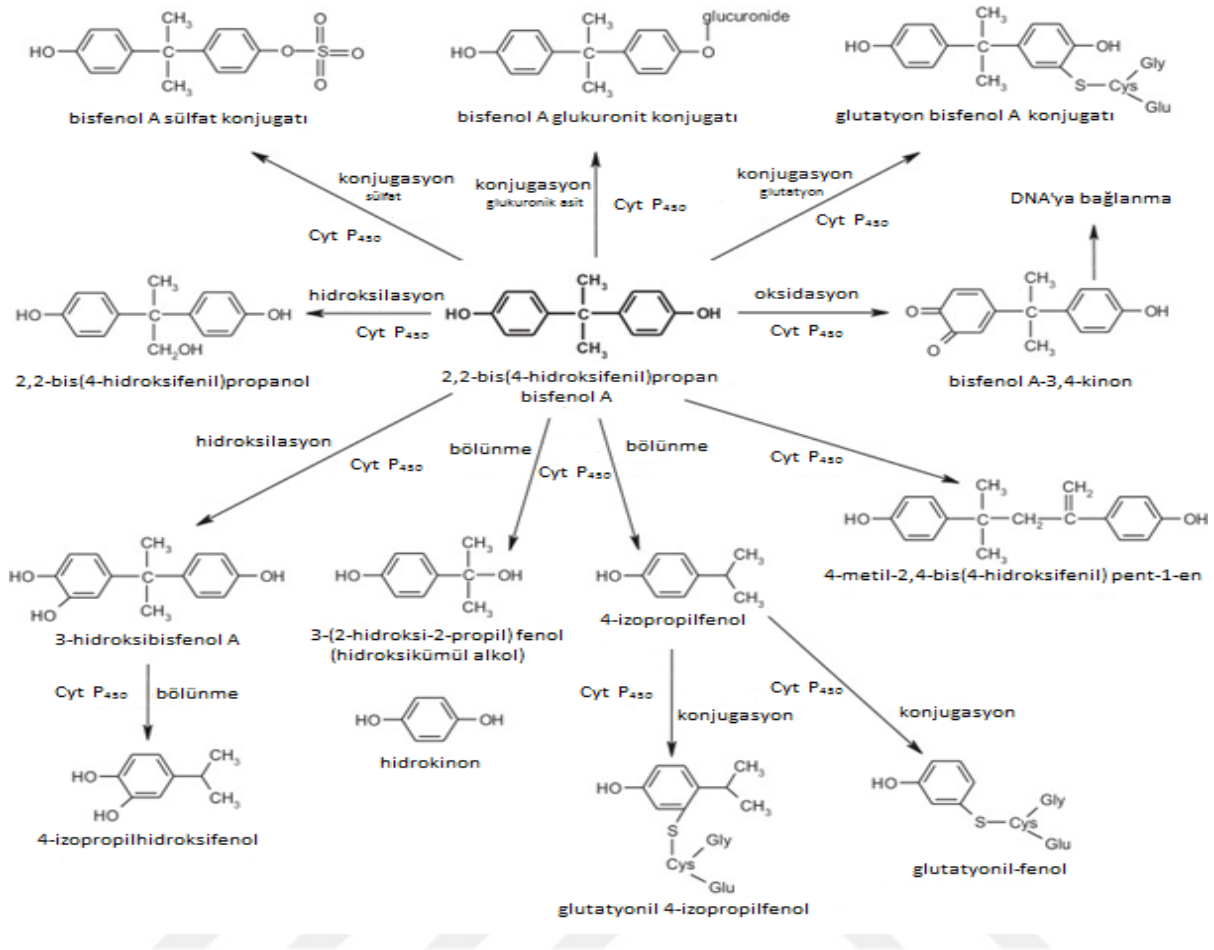
Glukuronidasyon reaksiyonu UDP Glukuronil transferaz 2B15(UGT2B15) ile gerçekleşmekte olup, bu enzimin genetik polimorfizmi sonucu 6 allel varyant varlığında BPA toksisitesinin artabileceği belirtilmiştir [62]. BPA'nın %1'den azı da dokularda tutulmaktadır [63]. BPA'nın minör metaboliti ise sülfat konjugatıdır.



Şekil 2.5. BPA sülfat yapısı

BPA'nın konjugasyonu her iki yolla da gerçekleşmektedir [61]. Sadece serbest BPA formu östrojenik aktiviteye sahiptir ve yarı ömrü 6 saatten azdır [64,65]. CD1 farelerde karaciğer mikrozomal ve S9 fraksiyonundan 9 metabolit bulunmuştur; BPA-GLU, BPA Sülfat konjugatları, BPA Diglukuronid, 5-OH BPA, 4-isopropil hidroksi fenol, BPA glutatyon konjugatı, glutatyon-fenol, glutatyonil-4 isopropil fenol, BPA dimerleri. Bazı hayvan çalışmalarında daha önce belirlenmiş BPA metabolitleri; 2,2 bis(4-hidroksifenil) propanol, 3-OH BPA' dır [66,67]. 3,4-kinon BPA (BPA kinon) metaboliti de daha önce bulunmuş ve DNA ile kovalent bağ oluşturduğu ve genetik materyale zarar verdiği, yani BPA toksisitesinin artışından sorumlu olduğu tespit edilmiş bir metabolittir [68].

İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen BPA' ya yönelik biyotransformasyon şeması Şekil 2.6' da sunulmuştur. Hayvanların yanı sıra, BPA' nın insan hepatik CYP 450' lerinin aktiviteleri üzerinde de inhibisyona neden olabileceği bildirilmiştir [69-71]. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, CYP 450' ler varlığında oluşan BPA metabolitlerinin kendisinden daha güçlü östrojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir [72-74]. Nitekim 3-(2-hidroksi-2-propil) fenol' ün ER bağlayıcı aktivitesinin BPA'nın aynı aktivitesinden 100 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Yine 4-metil-2,4-bis(4hidroksifenil) pent-1-en metabolitinin ise yine BPA'dan daha güçlü östrojenik aktivitesinin olduğu saptanmıştır [74].



Şekil 2.6. İn vivo ve İn vitro çalışmalara göre memelilerde BPA biyotransformasyon yolları [60].

2.2. Toksikolojik Bilgiler

BPA'nın sağlık üzerine etkilerini belirlemeye yönelik birçok in vivo ve in vitro çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda hayvan deneylerinden elde edilen veriler ışığında advers etkilerin 50 mg/kg gün doz sınırının üstünde görüldüğü gözlemlenmiştir [12,75,76].

United States Environmental Protection Agency (USEPA), 1998'de maksimum kabul edilebilir veya referans dozu (RfD) 0,05 mg/kg/gün olarak belirlemiştir. Bu referans doz sıçanlarda 1000 mg/kg BPA maruziyeti sonucu gözlenen advers etkiler-vücut ağırlığında düşüş baz alınarak hesaplanmıştır. Bu değer Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) olan 50 mg/kg/gün değerinin emniyet faktörü olan bine bölünmesiyle elde edilmiştir. Buradan yola çıkarak insanlar için bir TDI değeri belirlenmiştir. TDI değeri, ABD' de 0,05 mg/kg (50 µg/kg) iken Avrupa'da 2002 yılında geçici olarak 10 µg/kg

olarak belirlenmiştir. [35,37]. Bunun yanında son yıllardaki çalışmalarda belirlenen TDI değerinin çok daha düşük doz düzeylerinde de bazı sağlık etkileri gözlemlendiğinden belirlenen bu seviye tartışılır bir hal almıştır. Bu gelişmeler sonucunda EFSA, Ocak 2015'te aldığı karar ile TDI değerinin 50 µg/kg' dan 4 µg/kg' a düşürmüştür.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda maternal organlarda absorpsiyon ve fetüste dağılım çok hızlı olduğundan BPA'nın plasentaya kolayca geçebildiği tespit edilmiştir [77-79].

Anne karnındaki BPA-GLU plasentadan fetüse geçer ve BPA'ya dekonjuge olur. Fetal UGT aktivitelerindeki eksiklik dekonjuge BPA'nın fetusta kalmasına sebep olur [80]. Özellikle gestasyon ve laktasyon dönemleri ile ilgili çalışmalarda düşük dozlar (0,002-0,2 mg/kg/gün) önem kazanmıştır. Bulgulara göre; bu dönemde kalınan maruziyetin yaşamın ileri dönemlerinde nöronal ve davranışsal bozukluklar başta olmak üzere prostat ve meme dokusu ile ilgili değişikliklere sebep olması olasıdır [12].

Fetal gelişim sırasında kalınan maruziyet sonucu üreme gelişimi ile ilgili geri dönüşümsüz etkiler olduğuna dair kanıtlar çoğalmaktadır [81]. Düşük dozlarda yapılan çalışmaları C.A. Richter ve arkadaşları 2007'de derleyerek bazı sonuçlar elde etmişlerdir. Sıçan ve farelerde elde edilen bu etkiler;

- Beyin yapısı, fonksiyonu ve davranışı üzerine etki,
- Üreme sisteminde değişiklikler (testosteron salımı ve sperm üretimi),
- Dokulardaki enzim etkilerini değiştirerek metabolik prosese etki,
- Beyin-hipofiz-gonat yolunda erkeklerde inhibitör etki gözlenmiştir.

Ayrıca bağımsız laboratuvarlarca tekrarlanamamış bazı sonuçlara göre;

- Meme dokusu morfolojisinde değişiklik,
- Androjen yokluğunda insan kanser hücre proliferasyonunun stimülasyonu,
- Dişilerde oositlerin mayoz dönemine ait çalışmalarda eksiklik olduğu, bu konuyla ilgili daha fazla çalışma gerektiği,
- T Helper 1 ve T Helper 2 sitokin üretimi ve antibody üretimini etkilediği gözlenmiştir.

Endojen hormonlar bazen U ya da ters U doz-cevap eğrileri gösterir. Lineer olmayan bu doz-cevap eğrileri endokrin bozucuların genel karakteri olup, BPA da benzer şekilde non-monotonik yani lineer olmayan doz-cevap eğrisi gösterir. Bazı durumlarda vücutta düşük dozlarda non-lineer etkiler gösterir. Yüksek miktarlarda bazen hiç advers etki görülmeyebilir ancak çok düşük miktarlarda advers etki gösterebilmektedir [35].

Düşük dozda primatlar (insanlar dahil) ve kemirgenler arasında önemli farklılıklar oluşmaktadır. Örneğin sıçanlarda da insanlarda olduğu gibi hızla glukuronidasyona uğrar ancak plazma proteinine yüksek oranda bağlandığı için reabsorbe olur. Bu yüzden insanlara kıyasla serbest BPA'ya uzamış maruziyet süresi söz konusudur ki bu da hayvandan insana ekstrapolasyon yapılırken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir [82].

2.2.1. Akut ve kronik toksisite

BPA düşük akut toksisiteye sahip bileşiklerden biridir [12]. Aşağıda BPA'ya yönelik olarak bazı hayvan deneylerinden elde edilen LD₅₀ değerleri sunulmuştur.

Çizelge 2.8. Hayvan deneylerinden elde edilen LD₅₀ değerleri

LD ₅₀ sıçan, oral	3300-4240 mg/kg
LD ₅₀ fare, oral	2500-5200 mg/kg
LC ₅₀ balık (Pimephales promelas), 96 saat	4,6 mg/L

BPA her ne kadar çeşitli türlerde yüksek LD₅₀ değerlerine sahipse de “düşük doz etkisi” olan bileşiklerden biri olarak dikkat çekmektedir. EPA'ya göre düşük doz etkisi; “Standart üreme ve gelişim toksisite belirleme çalışmalarında belirlenmiş olan minimum dozlardan daha düşük olup advers etkilere, biyolojik değişikliklere yol açan dozlar” olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir deyişle düşük doz etkisi; geleneksel toksikolojik çalışmalarda risk değerlendirme amacı ile kullanılan dozlardan daha düşük dozda görülen etkidir [35]. 700'den fazla düşük doz çalışmasında (hayvan ve çeşitli hücrelerde) büyümüş prostat, değişmiş meme dokusu, yumurtalıklarda genetik hasar, üreme organı değişikliği, hızlanmış puberte, azalmış fertilité, değişmiş beyin gelişimi etkileri belirlenmiştir. 200'den fazla diğer düşük doz çalışmalarında yine çeşitli advers etkiler gözlenmiştir [83].

Deney hayvanlarında düşük dozlarda (0,23 ng/kg) hücre fonksiyonlarında bozulmalar rapor edilmiştir [84]. Ayrıca 0,23 µg/kg dozda p-ERK pozitif hücre sayısında artış [85] ve pankreatik α hücrelerinde kalsiyum iyon sinyalizasyonunda azalma rapor edilmiştir [86]. Tüm bu çalışmalar BPA'nın düşük dozlardaki endokrin bozucu etkilerinin daha fazla çalışma ile desteklenerek yeni bir risk değerlendirme ihtiyacı olduğunu göstermektedir [37].

BPA'ya prenatal dönem maruziyeti sonucu sıçan ve fare yavrularında belirgin ağırlık artışı gözlemlenirken, kuzularda kontrol grubuna göre düşük doğum ağırlığı gözlemlenmiştir [81].

Diğer yandan uzun dönem maruziyetlerde USNTP kanser çalışmalarını değerlendirmiş, F344 erkek sıçanlarda testiküler interstisyel hücre tümörü ve B6C3F1 farelerde lösemi gözlemlendiğini belirtmiştir.

İnsanlarda gebelik dönemi çalışmalarında ise; gebeliğin özellikle son trimesterinin BPA etkileri açısından daha kritik olduğu göze çarpmaktadır. Yapılan ölçümlerde ilk haftalardaki BPA konsantrasyonu çok daha düşük çıkmaktadır. Yine bu çalışmadaki sonuçlara göre anne BPA değerleri yenidoğan erkek bebeklerin doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiş ancak kız bebeklerle ilişkilendirilememiştir [81]. Bu konularda da kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

BPA, mikroorganizmalardan memelilere kadar birçok organizma tarafından metabolize edilmektedir. Bu metabolitler östrojenik aktiviteyi veya toksisiteyi artırabilir ancak organizmalar genelde BPA' yı detoksifike etmişlerdir. Ancak bu durum BPA'nın östrojenik ya da toksik etkisi olmadığı anlamına gelmemektedir [87].

2.2.2. BPA' nın endokrin sistem üzerine etkisi

Endokrin sistem vücudun metabolizma ve fonksiyonlarını düzenleyen en önemli sistemdir. Endokrin bezler hedef organlara gitmek üzere hormonlarını doğrudan kana salgılar. Hormonlar vücudumuzda son derece küçük dozlarda (pikogram) etkili olan kimyasallardır. Bu küçük miktarlarda, hormonlar ve oluşturdıkları etkiler büyük bir denge halindedir. Sistemi ile dışarıdan olabilecek her türlü etkileşim bu dengenin bozulmasına neden olabilir.

Endokrin bozucu bileşikler bu etkileşime neden olan en önemli kimyasallar olup östrojenik, anti-androjenik, anti-tiroid etkiler gibi etkileşimlerle endokrin sistemin bir veya birden fazla fonksiyonunun değişmesine ve dolayısıyla organizmada veya sonraki nesillerde advers etkilere neden olabilmektedir. Endokrin bozucu bileşiklere bazı örnekler Çizelge 2.9’da sunulmuştur.

Çizelge 2.9. Endokrin Bozucu Kimyasallara Örnekler

GRUP	KİMYASAL
Perflorlu Alkil Asitler	PFOS, PFOA
Organoklorlu Pestisitler	HCB, DDE, DDT
Organofosfatlı Pestisitler	DAP, Klorpyrifos
Dioxin Benzeri Olmayan PCB’ler	PCB-153
Dioxin Benzeri Bileşikler	2,3,7,8-TCDD, PCB-126
Bromlu (Flame Retardants)Bileşikler	PBDE-47, PBDD-99,HBCD
Ftalatlar	DBP
Organohalojenler	4OH-CB-146
Diğerleri	BPA, PCE, Fitoöstrojenler

PFOS: Perflorooktan Sülfonat, PFOA: Perflorooktanoik Asit, HCB: Hekzakloro Benzen
DDE: Diklorodifenil Dikloroetilen, DDT: Diklorodifenil Tetrakloroetilen, DAP: Dialkil Fosfat
PCB: Poliklorlu Bifeniller, TCDD: Tetraklorodibenzodioksin, PBDE: Polibromlu Difenil Eter
HBCD: Hekzabromosiklododekan, DBP: Dibütilftalat, OH-CB: Hidroksillenmiş Poliklorlu Bifeniller
PCE: Perkloroetilen/ Tetrakloroetilen, BPA: Bisfenol A [88].

Literatürde BPA’nın endokrin bozucu bir bileşik olduğuna dair çok sayıda bilgi mevcuttur. Bu bilgiler ışığında BPA’nın belirgin etkilerinin fetal ya da erken çocukluk dönemlerinde görüldüğü düşünülmektedir. Bu bilgiler özellikle cinsiyet gelişimi ve davranış bozukluğu etkileri konusunda yoğunlaşmaktadır. Bu etkilerin dışında kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve karaciğer disfonksiyonuna yönelik bilgiler de BPA maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir [89].

BPA’nın östrojenik etkileri ilk olarak 1993’te Krishnan ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Polikarbonat deney tüplerinin otoklavlanması sonucu açığa çıkan BPA’nın MCF-7 meme kanser hücrelerinde proliferasyona neden olduğu anlaşılmıştır [37].

BPA, östrojen mimetik bir madde olup, potent endojen östrojen olan 17 β -östradiol (E₂)’den 10000 kat daha az potenttir. Aynı zamanda Dietilstilbestrol (DES) ve EED (Etil estradiol) ile benzer etkilere sahip olduğu belirlenmiş olup, bu bileşiklerden Ancak onlardan da 10-1000 kat daha az etkili olduğu saptanmıştır [35,36].

Deneysel çalışmalar BPA'nın α - β nükleer reseptörlerin her ikisine de bağlanarak östrojenik etkilere neden olabileceğini göstermiştir. İn vitro koşullarda endojen östrojenlerden daha az potent olmasına rağmen ER α ve ER β için tam-agonisttir [90].

Nükleer olmayan ER' ler tarafından iletilen yanıtlar göz önüne alındığında, BPA'nın östrojenik potansiyeli E₂ ile eşit olabilmektedir [91]. Bu duruma ek olarak BPA, endojen E₂ ile rekabet edip östrojenik yanıtı engelleyerek antiöstrojenik etki de göstermektedir [91,92]. Ayrıca BPA, androjen reseptörlere (AR) doğrudan bağlanma yoluyla endojen androjen aktivasyonunu bloke ederek anti-androjenik etkiye de neden olabilmektedir [36, 93].

BPA; nükleer östrojen reseptörleri α ve β 'ya bağlanabildiği gibi membrandaki östrojen reseptörlerine de bağlanabilmektedir [94] ve bunlara düşük afinite gösterir. ER'ler hemen tüm vücutta olmasına rağmen afinite ve cevapları farklıdır. BPA'nın östrojenik potansiyeli non-nükleer östrojen reseptörlerince ayarlanan E₂ cevabına bağlıdır [95]. BPA sadece ER' ler ile değil THR' ler ve PPAR γ ile de etkileşime girer [36].

Bu etkileşimleri nedeniyle, günümüzde gelişen çocukluk çağı obezitesi, Tip II Diyabet, erken ergenlik gibi sağlık problemlerinin kaynakları arasında bu maddeye olan maruziyet de suçlular arasında gösterilmektedir.

Anti-androjen etki gibi anti-tiroid hormonu etkisi de östrojen, anti-östrojen etkilerini gösterdiği dozlardan çok daha yüksek dozlarda gerçekleşmektedir [35]. BPA, tiroid hormonu Triiyodotironin (T₃) tarafından stimüle edilen transkripsiyonel aktiviteyi tiroid hormon reseptörüne bağlanarak inhibe eder. Perinatal dönemde kalınan BPA maruziyetinin tiroid hormon yolağının gelişiminde uzun dönem etkilere sahip olabileceği ve bu hormonun enerji homeostazındaki önemli rolü ile vücut ağırlığına etki edebileceği olasıdır. Halojenli BPA türevlerinin ise hem agonist hem de antagonist etkileri mevcuttur [96].

Endokrin bozucular sadece hormon benzeri ya da antagonisti gibi hareket etmezler. Hormonların sentez ve atılımında da rol oynayabilirler. Örneğin BPA üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiğin reseptör sayıları ve hedef hücrede gen aktivitesi, reseptör ekspresyonu üzerinde de değişiklik yapabildiğini göstermiştir [35]. Santral sinir sistemi, pankreas ve immün sistem ile de etkileşerek bazı cevaplar oluşmasını sağlayabilir [97].

National Institute of Health (NIH) gibi devlet kurumlarının desteklediği 125'ten fazla çalışmada; BPA'nın varlığı beyinde yapısal/nörokimyasal değişiklikler ve buna bağlı olarak davranış değişiklikleri, hiperaktivite, öğrenme zorluğu, agresyon artışı; üreme sistemi ile ilgili olarak sperm üretimi anomalileri, oosit üretimi anomalileri, fertilite ile ilgili bozukluklar, cinsiyet ile ilgili erken sekonder gelişim, immun bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir [89,98].

Birçok çalışmadan elde edilen veriler BPA'ya günlük maruziyetin insanda 1 µg/kg'dan düşük olduğunu göstermektedir. Bu da belirlenen TDI değerlerinden düşüktür [37]. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar göstermektedir ki; 0,025-0,2 µg/kg gibi TDI'nın çok altında kalan değerlerde bile BPA endokrin bozucu etki gösterebilmektedir. Bunların arasında günlük sperm üretimi, erkeklerde fertilitede düşüş, meme dokusu gelişiminde stimülasyon, antioksidan enzimlerde düşüş, peripubertal meme dokusu gelişiminde değişim yer almaktadır [99-102].

Rosenfeld (2015) ABD' de yaptığı çalışmasında BPA ve diğer endokrin bozuculara erken maruziyetin, çocuklarda maladaptif sosyal bozukluklarla ilişkili olduğunu kaydederek, bu davranışsal bozuklukların testosteron, östrojen üretimi, ERα, ERβ ve AR'nin ekspresyonunun Endokrin bozucu bileşiklerin indükleyici etkisine bağlı olarak değişmesinden kaynaklanıyor olabileceğini belirtmektedir [103].

2014 yılında ABD' de, 2007-2013 yılları arası BPA ve üreme sağlığı ile ilgili verilerin değerlendirildiği bir çalışmada BPA over-toksikan olarak addedilmiştir. Bu çalışmada ayrıca uterus-toksikan olarak da nitelendirilen BPA'nın ovidukt, plasenta ve pubertal gelişimle ilgili etkilerini belirlemek için yetersiz veri bulunduğu da belirtilmiştir. Çalışmada BPA'nın etki mekanizmalarına da değinilerek genomik ERα ve ERβ, membrandaki ER'ler, AR, PPAR ve THR gibi reseptörler üzerinden aktivite bozucu etki gösterebileceğine değinilmiştir [104].

Endokrin bozucu bir kimyasal olarak BPA'nın, Polikistik Over Sendromu (PCOS) patojenezindeki rolü ile ilgili güncel çalışmalar bulunmaktadır [105,106]. Kandaraki E. ve arkadaşlarının 2011'de Yunanistan'da yaptığı vaka kontrol çalışmasında, 71 PCOS hastası kadın ve 100 PCOS hastası olmayan kadın, serum BPA seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. BPA istatistiksel olarak PCOS hastalığı varlığı ile anlamlı korelasyon

göstermiştir. Yine aynı şekilde insülin rezistansı, testosteron ve androsteron artışı ile de pozitif korelasyon göstermiştir [106].

Benzer çalışmalarda, PCOS' a sahip kadınlarda kontrole göre anlamlı olarak yüksek serum BPA düzeyi ve artmış androjen konsantrasyonu tespit edilmiştir [107,108]. Bu konudaki çalışmaların sayısı az olmasına rağmen sonuçları birbiriyle oldukça uyumludur. Ancak BPA' nın PCOS gelişiminin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Ergenlik öncesi dönemdeki epigenomik değişiklikler ile BPA arası ilişkilendirme ise Mısır'da Kim J.H. ve diğerleri tarafından (2013) yapılan bir çalışmada aranmıştır. Çalışmada spot idrar toplama yöntemiyle 10-13 yaş arası 60 kız çocuğunda BPA-TOPLAM değerlerine bakılmış, yüksek idrar BPA konsantrasyonu ile daha az genomik metilasyon ilişkilendirmesi yapılmıştır. CpG metilasyonun kızlarda değişken olduğu, X kromozomunda CpG hedeflerinin hipometilasyonunun yüksek idrar BPA ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir [109].

Erken ergenlik (Precocious Puberty: PP) ve bisfenol A seviyeleri arasında bir bağlantı olup olmadığını, Lee S.H. ve diğerleri (2014) Kore'de bir çalışma yaparak araştırmışlardır. 42 santral PP hastası, 40 periferik PP hastası ve 33 sağlıklı kız çocuğunun dahil edildiği çalışmada, BPA düzeylerine bakıldığında, her iki PP grubunun da androjen hormon seviyeleri yüksek bulunmuştur. Santral PP hastası grubun ortalama 17β -estradiol düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde diğer iki gruptan yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, BPA maruziyetinin steroidojenez etki ettiği ancak PP' ye neden olmadığı şeklinde görüş beyan etmişlerdir [110].

Kore'de Lee H.A. ve diğerlerinin (2013) yaptığı bir çalışma, 48 kızda androjenik hormonlara, östrojene ve insülin rezistansı geliştirmeye bakılmış, BPA' sı yüksek olan gruptaki bu değerlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir. BPA' ya maruziyetin preadolesanlarda endokrin metabolizmasını etkileyebileceği belirtilmiş, ancak androjenik hormon regülasyonu ve BPA ilişkisi ile ilgili mekanizmalar için daha çok çalışma gerektiği vurgulanmıştır [111].

Gebelerde ve yenidoğanda BPA maruziyeti ile tiroid hormon seviyeleri arasındaki ilişki, ABD’ de Chevrier J. ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmada araştırılmıştır. Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (CHAMACOS) çalışma sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada, BPA maruziyeti arttıkça gebelikte anne total tiroksin (T₄) seviyesinin düştüğü, yenidoğanda ise Tiroit uyarıcı hormon (Thyroid Stimulating Hormone-TSH) seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Erkek bebeklerde ortalama maternal BPA konsantrasyonu ile TSH seviyesindeki düşüklük ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin özellikle gebeliğin son trimesteri içinde belirgin olduğu, ancak zamanla azalma gösterdiği kaydedilmiştir [112].

Geer L.A. ve diğerlerinin ABD’de (2015) yaptığı bir çalışmada, erken doğum ile EDC’ ler arası anlamlı ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Diyagnostik matriks olarak amniyotik sıvının kullanıldığı bu çalışmada, 1989-2004 yılları arasında gerçekleşen erken doğum artışları ile EDC’ ler arası herhangi bir ilişki kurulamamıştır [113].

ABD’de Divall S.A. tarafından (2013) yapılan bir çalışmada, EDC’lerin hamileler, küçük çocuklar ve adölesanlardaki etkileri incelenmiştir. Bulgular ışığında, BPA’ nın tüm yaş gruplarında tespit edilebildiği, doğum ağırlığına advers etkileri olduğu gibi çocukluk çağında obezite gelişimini arttırabildiği ve erkeklerde üreme alanında advers etkiler oluşturabildiği sonuçları kaydedilmiştir [114].

2.2.3. BPA ve diyabet

Son yıllarda özellikle çocukluk çağında Tip II Diyabet sıklığındaki artış endokrin bozucu bileşiklerin bu hastalık üzerindeki rollerinin araştırılmasına neden olmaktadır. Nitekim insanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada Tip II Diyabet BPA ile ilişkilendirilmiştir [115].

2003-2004 yılları arasında ABD’li katılımcılar ile yapılan NHANES anket sonuçları değerlendirildiğinde Tip II Diabetes Mellitus (DM) BPA ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın, 2005-2006 yılları arası aynı şekilde değerlendirildiğinde bu ilişki kurulamamıştır [116,117]. Başka bir çalışma ise 2003-2008 yılları arasındaki veriler kullanılarak, BPA ile Tip II DM arasında güçlü ilişki bulmuştur [118].

NHANES çalışmaları büyüklük ve metodoloji açısından güçlüdür. Bu da referans olmaları açısından önem taşımaktadır.

Çin ve Kore’de yapılan iki çalışma DM ve BPA arasında ilişki bulamazken, Hong ve diğerleri ile Wang ve diğerlerinin yaptığı çalışmalar BPA ve insülin direnci arasında belirgin ilişki bulmuştur [119,120].

Son olarak Tarantino ve arkadaşları PCOS’ lu kadınlarda serum BPA bakmış ve 0,45 ng/ml’den yüksek BPA değeri olanlarda insülin direnci olduğunu belirlemişlerdir [105]. Bu hastaları da alt gruplara ayırdıklarında BPA değeri yükseldikçe daha şiddetli advers etkiler gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Aşağıda BPA’nın diyabet etkisi ile ilgili örnek sayısı yüksek ve NHANES sonuçlarından yola çıkarak yapılan çalışmalar yer almaktadır [115].

Çizelge 2.10. BPA-Diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	Ortalama BPA konsantrasyonu	Sonuçlar	Referans çalışma
ABD	NHANES: 2003–2004, 18–74 yaş arası yetişkinler	1455	4.5–4.7 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA; kardiyovasküler hastalıklar ile Tip II DM teşhisi ve bazı karaciğer enzimlerinin anormal konsantrasyon artışı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiş ancak Vücut Kitle İndeksi(VKİ) ile ilişkilendirilmemiştir.	[116]
ABD	NHANES: 2003–2008, 20 yaş üstü yetişkinler	3967	3.9–4.0 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA artmış Tip II DM ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir.	[121]
Çin	Shanghai’den 40 yaş ve üstü yetişkinler	3423	0.8 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA, kan şekeri ile yapılan ölçümlerde artmış DM ile zayıf ilişkilendirilmiştir.	[122]
Kore	Kore’den 40 yaş ve üstü yetişkinler	1210	2.1 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA artan diyabet teşhisi ile zayıf ilişkilendirilmiştir. Ancak demografik faktör BPA’nın Tip II DM ile anlamlı ilişkilendirilmesi açısından önemli rol oynayan değişkenler olmuştur.	[123]

Çizelge 2.10. (devam). BPA-Diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	Ortalama BPA konsantrasyonu	Sonuçlar	Referans çalışma
ABD	NHANES: 2003–2004 ve 2005–2006	2948	1.8–2.5 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA Tip II DM, kardiyovasküler hastalıklar ve karaciğer enzimleri açısından 2003-2004 yılları için önemli ölçüde ilişkilendirilmiş ancak 2005-2006 yılları için daha az ilişki bulunmuştur.	[117]
ABD	NHANES: 2003–2008, 20 yaş ve üstü	4389	2.0 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA Tip II DM insidansı ve hemoglobin A1c ile önemli ölçüde pozitif ilişkilendirilmiştir.	[118]
ABD	NHANES: 2003–2010	4842	n/a	Üriner BPA koroner kalp hastalıkları, kalp krizi veya Tip II DM ile önemli ölçüde ilişkilendirilmemiştir.	[124]

2.2.4. BPA-obezite ilişkisi

BPA'nın insan sağlığı üzerinde yarattığı riskler konusunda en fazla çalışılmış konulardan ikisi Vücut Kitle İndeksi (VKİ/ Body Mass Index: BMI) ve obezite üzerine etkileridir.

Lang I.ve diğerlerinin (2008) gerçekleştirdikleri bir çalışmada yetişkinlerin vücut ölçüleri ile idrardaki BPA konsantrasyonu arasında herhangi bir ilişki saptanamamış [116] olup 2011 yılında [125], bu tarihe kadar gerçekleştirilmiş EB-obezite ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar gözden geçirilmiş ve deney hayvanlarında kilo kaybı, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riski artışı gibi sonuçlar gözlenmiştir [126-130].

Deney hayvanı çalışmaları BPA' nın östrojen reseptörlerine bağlandığında bir takım alternatif östrojenik etkiler oluşturarak başta glukoz ve lipid metabolizması olmak üzere organizmada çeşitli değişikliklerin oluşmasına neden olduğunu göstermektedir [131]. Takeuchi ve arkadaşları VKİ artışı ile BPA miktarındaki artış arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Aynı şekilde obezlerde kontrol grubuna göre serumda daha yüksek BPA

bulunmuştur [132]. BPA' nın adipoz dokulardan adinopektin salınmasını azaltarak [133] ve sitokinleri attırarak [134] insülin rezistansını artırdığı ve böylece VKİ' nin de artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir [135].

2013 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada 6-19 yaş arası çocuklardaki VKİ ve BPA konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulunmuştur [136].

Volberg ve diğerlerinin (2013) yayınladığı ABD çalışmasında, 188 anne-çocuk çiftinde adipokin düzeylerine (adinopektin ve leptin) bakılmıştır. Annenin gebeliğinin geç döneminde ölçülen BPA ile 9 yaşına gelmiş erkek çocuklarındaki plazma leptin seviyesi artışı ilişkili bulunmuş, annenin gebeliğinin geç döneminde ölçülen BPA ile 9 yaşına gelmiş kız çocuklarındaki plazma adinopektin seviyesi doğrudan ilişkili bulunmuştur. 9 yaş grubunda ölçülen mevcut adipokin konsantrasyonları ile BPA arasında ilişki bulunamamış olsa da, veriler ışığında, prenatal dönemdeki BPA konsantrasyonlarının 9 yaş grubu çocuktaki adipokinlere etki etmiş olabileceği görüşü öne sürülmüştür [137].

Çin'de yapılan bir çalışmada, 4-12 yaş arası çocuklarda BPA seviyeleri ölçülmüş, daha küçük yaş grubunda BPA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. 9-12 yaş grubu kızlarda yüksek idrar BPA seviyeleri ile fazla kiloluluk arasında ilişki bulunmuştur. BPA seviyesinin 2 µg/L ve daha büyük olduğu kızlarda fazla kiloluluk riski, bu seviyenin 2 µg/L ve daha az olduğu kızlara göre iki kat fazla bulunmuştur. Yüksek BPA maruziyetinin, çocukluk çağında obeziteye sebep olabileceği belirtilmiştir. BPA' nın yeni çevresel obezogen olabileceği belirtilerek, bu konu ile ilgili uzun süreli gözlemsel çalışma yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir [138].

Stein T.P. ve diğerlerinin (2015) yayınladıkları ABD çalışmasında, otizmli 46 hasta çocuk ile 52 kontrol grubu çocuğun idrarında metabolomik çalışılmış; idrarda atılan BPA' nın çoğunluğunun glukuronid şeklinde atıldığı ve otizmli çocukların %20'sinin BPA seviyesinin 50 ng/ml'den büyük olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında, BPA ve otizm arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Ayrıca daha önce fareler üzerinde yapılan bir çalışmada [139] tespit edilmiş olan, BPA' nın düşük dozunun -enerji ve beyin fonksiyonları dahil- global metabolizmayı bozduğu sonucu bu çalışmada da elde edilmiştir [140].

Ancak bu kesitsel ve spot örnek alımı yapılan çalışmalarla net bir ilişki kurmak mümkün değildir. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Diyabet gibi kronik hastalıklarda yıllar öncesine dayanan gözlem ve takip gerekmektedir [12]. Aşağıda sunulan Çizelge 2.11’de BPA’nın obezite etkisi ile ilgili örnek sayısı yüksek çalışmalar ile NHANES sonuçlarından yola çıkarak yapılan çocuk çalışmaları yer almaktadır [115].

Çizelge 2.11. Çocuklarda BPA-Obezite ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar

Ülke	Popülasyon	Sayı	Ortalama BPA konsantrasyonu	Sonuçlar	Referans çalışma
ABD	6-8 yaştan itibaren ergenliğe kadar takip edilen kızlar	90	2.0 µg/L (BPA idrar)	VKİ’si %85 ve fazla olan kızlarda önemli ölçüde düşük üriner BPA bulunmuştur.	[17]
Çin	Shanghai’lı 8–15 yaş arası okullu çocuklar	259	0.4 µg/L (Spesifik Gravite ile düzeltilmiş)	Yüksek üriner BPA, yüksek VKİ ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir.	[18]
ABD	NHANES: 2003–2004, 6–19 yaş arası çocuklar	2838	2.8 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA çocuklarda obezite ile ilişkilendirilmiştir.	[19]
ABD	Anne-yaşındaki 9 çocuklar (çift olarak)	402	1.0–2.3 µg/L (BPA idrar)	Annelerde Yüksek üriner BPA; 9 yaş kızlarda düşük VKİ, vücut yağ oranı, kilo fazlalığı/obezite ile ilişkilendirilmiştir. 9 yaş çocuklarda ölçülen yüksek üriner BPA; artmış VKİ, vücut yağ oranı, kilo fazlalığı/obezite ile ilişkilendirilmiştir.	[20]
ABD	Amalgam ve BPA içeren kompozit dolgusu olan çocuklar 6-10 yaş	474	n/a	Tedavi grupları arasında VKİ, vücut yağ oranı veya büyüme oranı açısından önemli bir farklılık bulunmamıştır.	[141]

2.2.5. BPA’nın mutajenite ve genotoksisite etkisi

BPA’nın; mutasyonları, kromozomal anomalileri, kardeş kromozom değişikliklerini ve transformasyonunu indüklemeye potansiyeli ile ilgili, Salmonella typhimurium, Çin hamster V79 hücreleri, Suriye hamster embryo hücreleri ve fare lenfoma hücrelerini [142] içeren bir dizi in vitro test sistemi ile yapılan çalışmalarda sonuçlar çoğunlukla negatif olarak

karşımıza çıkmıştır. Ancak, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde, DNA hasarının BPA ile indüklendiği tespit edilmiştir [143]. Suriye hamster ovarian hücrelerde DNA adduct-katım formasyonu [144,145] ve Chinese hamster V79 hücreleri veya Balb/c yada MF1 [142] farelerde yapılan in vitro çalışmalarda, BPA'nın pürifiye mikrotübül polimerizasyonunun inhibisyonu, iğ ipliğini etkilemesi ve anöploidi oluşturma potansiyeli ile ilgili bir dizi pozitif bulgu bildirilmiştir. Her ne kadar BPA, in vitro çalışmalarda replikasyon sırasında kromozomal yapıyı etkileyebilse de, farelerde yapılan çalışmaların sonuçları tutarsız ve yetersizdir. Fare oositlerindeki mayotik anöploidiye ait belirgin bulgular bildirilmiş olmasına karşın [146,147] bu sonuçlar bağımsız olarak tekrarlanmamış, benzer sonuçlar başka çalışmalarda gösterilememiştir. Gelişme sırasında fertilite ya da kanser üzerinde, BPA ile ilişkili net etkilerin gözlenememesi, bulguların sınırlı biyolojik anlamlılığa sahip olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, BPA' nın in vitro test sistemlerinde mutajen olmadığı ya da hücre transformasyonunu indüklemediği söylenebilir. In vitro çalışmalarda, BPA' nın bölünen hücrelerde kromozomal yapıyı etkilediği gösterilmiş, ancak in vivo çalışmalarda bu etki ile ilişkili bulgular yetersiz kalmıştır. In vivo bir çalışmada yüksek doz BPA ile zamanla artan genotoksisite gözlenirken, düşük dozda bu etkiye rastlanmamıştır [148]. Günümüze kadar elde edilen bilgiler çerçevesinde BPA'nın, insanlar için genotoksik etkisi belirlenmiş değildir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [12,148].

2.2.6. BPA ve karsinojenite

Geleneksel kemirgen kanser biyoanalizlerinde [149] BPA, günlük yaklaşık 75-150 mg/kg dozlarında verildiğinde, karsinojenik aktiviteye ilişkin zayıf bulgular elde edilmiştir, ancak bu kimyasalın yeterince çalışılıp çalışılmadığı tartışma konusudur.

USNTP kritik pencere olarak kabul edilebilecek perinatal periyod boyunca meydana gelen maruziyetleri içermemiştir. BPA' ya (toplamda yaklaşık 10 ila 250 mg/kg günlük oral dozlar) perinatal (gestasyonel ve/veya laktasyonel dönemi içeren) maruziyeti içeren çalışmalarda, sonraki nesillerde memeli duktal epitel proliferasyonu, prostatik epitelin skuamoz metaplazisi ve neoplaziye yatkınlık bildirilmiştir [150,151]. Ek tetikleyici ya da ilerletici ajanlarla ek tedaviler, memeli tümörlerinin [152] ya da prostatik intraepitelyal neoplazinin [153] daha erken ortaya çıkmasına yol açmıştır.

BPA' nın, hayvanlarda öncelikle meme ve prostat kanserini indüklediği, insanlarda da bu kanser tiplerinin gelişmesinde muhtemel rol oynadığı düşünülmektedir [90]. Özellikle meme kanseri ile ilgili 2008 yılı çalışmalarından birinde, BPA' nın bu kanserin oluşumundaki riski artırabileceği bildirilmiştir [154]. Başka bir 2008 çalışması ise erken yaşta ksenoestrogenlere maruziyetin meme kanseri oluşmasında altta yatan sebep olduğu yönünde görüş belirtmiştir [155]. İnsan meme epitel hücrelerinde bulunan ve DNA tamiri ve apoptozdan sorumlu olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin ekspresyonundaki değişikliklerden BPA' nın sorumlu olduğu, buna benzer şekilde AR' lere bağlanarak onları aşırı stimüle ettiği ve böylece prostat kanserinin gelişmesinde rol oynayabileceği de düşünülmektedir [60].

Ancak, BPA maruziyeti ile ilgili tüm çalışmaların tasarımında ya da uygulamasında, BPA' nın bir karsinojen olarak potansiyelini tam değerlendirmeye engel olan, bir ya da birden fazla eksiklik mevcuttur. Bu eksikliklerin arasında; çalışmaların az sayıda hayvan içermesi, kansere hassasiyeti artırdığı düşünülen gelişimsel şartların, gerçekten bu şekilde davranıp davranmadığını belirlemeye yetmeyecek çalışma süresi, güçlü başlatıcı ya da tetikleyici ajan(larla) ek tedavi gelmektedir. Bu eksiklikler hakkında daha fazla çalışma olmadıkça, BPA' nın karsinojenik potansiyelini değerlendirecek bulgular yetersiz kalmaktadır [12]. Bununla birlikte BPA, International Agency for Research on Cancer (IARC) monograflarında sınıflandırılmamıştır. BADGE ise sınıf 3' te yer alarak insanlar için karsinojenite yönünden sınıflandırılabilir olmayan maddelerin içinde yer almıştır [156].

Ancak şunu söyleyebiliriz ki; henüz mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da BPA' nın epigenetik programlamaya bir şekilde dahil olup kanser oluşumunda rol oynayabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur. Dolayısıyla özellikle hamileler ve çocuklar üzerinde gözleme dayalı çalışmalar yapılmalıdır [157].

2.3. Çocuk-BPA İlişkisi

Çevresel kimyasallara maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusu olsa da, bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. Giriş bölümünde de bildirildiği üzere günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün çocuklara yönelik en büyük kaygıları arasında, intrauterin ve çocukluk döneminde maruz kalınan kimyasalların

yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkaracağı sağlık problemleri gelmektedir. Çocuğun Çevresel Sağlığı Çalışma Grubu (WHO-CEH Children's Environmental Health) ise özellikle endüstrileşmesini tamamlamış toplumlarda çocuklara yönelik, astım, obezite, diyabet, nörolojik bozukluklar, doğum defektleri, otizm, çocukluk çağı kanserleri gibi sağlık problemlerinin üzerinde acilen durulması gereken öncelikli sağlık riskleri olduğu konusunda uyarılarda bulunmaktadır. Bu uyarıları yaparken de bu hastalıkların ana nedenleri arasında endokrin bozucuların yer alabileceğini bildirmektedir. Çocuklar küçük yetişkinler olmayıp, kimyasal maddelere yetişkinlerden çok daha duyarlıdırlar. Kimyasalların çocuklarda ve yetişkinlerde farklı toksik etkiler gösterebilmesi, detoksifikasyon yollarının gelişmemiş ya da eksik olması, ksenobiyotiklerin vücuda alımlarının yetişkinlerle karşılaştırıldığında vücut ağırlığı başına çok yüksek olması, daha fazla soluk alıp vermeleri, yüzey alanlarının daha geniş olması, toksik kimyasallara farklı biyolojik yanıtlar verilebilmesi ve kimyasallara karşı farklı hassasiyete sahip olmaları, bu duyarlılığın oluşmasında nedenler olarak verilmektedir [31,158]. Gıdalarla, inhalasyon ile, dermal yolla kimyasallara maruziyete ek olarak anne sütü ile de çocukların kimyasallara maruziyeti kaçınılmazdır. BPA'nın çok geniş kullanım alanlarının olması, günlük yaşamda kişilerin bu madde ile temas etme risklerini artırmaktadır. Özellikle doğum sonrası çocukların beslenmesi için kullanılan biberonlar BPA'ya maruziyetin önemli bir yoludur. Polikarbonat plastiklerin yapısında bulunan BPA'ya çocukların maruziyeti bebeklik döneminde kullanılan biberonlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmada, polikarbonat plastikten yapılmış olan farklı markalara ait 31 bebek biberonunda LC-MS kullanılarak BPA düzeyi belirlenmiştir. Sonuç olarak biberon ısısının artmasıyla BPA'nın gıda maddesine geçişinin daha da kolaylaştığı ortaya konulmuştur. Çocukların biberonla beslenmesi sırasında 0.2 ve 2.2 µg/kg/vücut ağırlığı BPA'ya maruz kaldıkları tespit edilmiştir. Nitekim Avrupa Birliği (AB) 2011 yılında 2011/8/EC no'lu komisyon direktifi gereğince bebekler için plastik biberonlardaki BPA kullanımını yasaklamıştır [159]. Bu yönerge bebeklerin yanı sıra BPA'dan kaynaklanan sağlık riskleri için genel nüfusun korunması adına alınan önlemler açısından önemli bir dönüm noktasını temsil etmektedir.

BPA'ya ilk maruziyet intrauterin dönemde olmaktadır. BPA plasentayı geçebilme özelliğine sahiptir. Özellikle fötüste UGT enzimi azlığı ve BPA'nın plasentayı geçmesi BPA'nın fötüs üzerindeki etkilerinin önemini arttırmaktadır [37]. BPA'nın anne plazması (3,1 ng/ml), fötal plazma (2,3 ng/ml) ve plasental dokuda (12,7 ng/ml) saptanarak plasentada akümüle olma eğilimi belirlenmiştir [160]. Ayrıca bu çalışmada erkek fötüstaki

kan konsantrasyonu, kız f t slere oranla daha yüksek bulunmuştur. Diğ r yandan Koreli 300 hamile kadında kordon kanında 8,86 µg/L'ye kadar BPA  l  lm şt r [161]. Diğ r yandan çocukların farklı yaşt r gruplarında BPA'ya olan maruziyet kaynakları incelendiğinde aşt ğıdaki sonuçlar elde edilmişt r.

Çizelge 2.12. Çocukların maruziyetlerinin yaşt r gruplarına göre incelenmesi

0-6 aylık bebekler	Anne sütü.....0,3 µg/kg Mama ve cam biberon.....0,01-0,5 µg/kg Mama ve PC biberon.....2,0-2,4 µg/kg
3-36 aylık bebek/�ocuklar	Anne sütü+ katı gıda.....0,1 µg/kg PC biberon+mama+katı gıda...0,5-0,6 µg/kg
3 yaşt�r �ocuklar	Meyve, sebze, tatlı, et, çorba, deniz türünü, içecek.....0,2-0,7 µg/kg

Ortalama değ rler göz önünde bulundurulduğ nda en fazla maruziyetin mamayı plastik biberonda alan 0-6 ay arası bebeklerde olduğı anlaşılmaktadır [12].

Çizelge 2.13. Avrupa ayrıntılı olmak üzere, bazı ülkelerde yiyeceklerle vücuda alınan günlük ortalama BPA miktarları [82].

Avrupa	0,2 µg/kg anne sütü alan bebekler 2,3 µg/kg PC olmayan biberon ve mama ile beslenen bebekler 11 µg/kg PC biberon ve mama ile beslenen bebekler 1,5 µg/kg yetişt�kinler
ABD	0,00-0,16 µg/kg genel popülasyon
Japonya	0,04-0,08 µg/kg genel popülasyon

Yukarıda belirtil nler,  ocukların BPA konusunda günümüzde kaçınılmaz bir maruziyetinin olduğ n n ve onların arasında da yine en fazla maruziyetin, mamayı plastik biberonda alan bebeklerde olduğ n n bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çizelge 2.14. Sağlık otoritelerince belirlenen, çocuklarda beslenme yoluyla tahmini günlük ortalama maruziyet miktarları [36].

�alıřmalar	Yaşt�r kategorisi	Beslenme yoluyla günlük tahmini maruziyet (µg/kg/gün)
EFSA (2006)	3-12 aylık bebekler �ocuklar	0,2-13 5,3
Health Canada (2008)	1-4 yaşt�r çocuklar 5-11 yaşt�r �ocuklar	0,26-1,98 0,15-1,28
FDA (2009)	0-12 aylık bebekler 12-24 aylık çocuklar 2 yaşt�r �ocuklar	0,3-0,6 0,5-1,1 0,1-0,3
ANSES (2010)	36 aydan küçük �ocuk ve bebekler 3-17 yaşt�r �ocuklar	0,1-0,5 0,2-0,6
WHO (2010)	0-6 aylık bebekler 6-36 aylık bebek ve çocuklar 3 yaşt�r �ocuklar	0,01-4,5 0,01-3,0 0,2-1,9

Çizelge 2.15. Çeşitli ülkelerde çeşitli çocuk gruplarında farklı maruziyet-BPA ilişkisi [36].

Ülke	Popülasyon	Günlük BPA alımı	Maruziyet kaynağı	Referans çalışma
Almanya	Yeni yeni yürüyen çocuklar	1088–4992 ng/gün	Toplam Yiyecek	[162]
ABD	18 ay-5 yaş arası çocuklar	1700–2700 ng/gün (ortalama)	Toplam Yiyecek	[163]
Doğu BD	Yeni yeni yürüyen çocuklar	42.2–435 ng/gün (ortalama– %95 persentil)	Toz	[164]
Belçika	Yeni yeni yürüyen çocuklar	73–975 ng/gün (ortalama– %95 persentil)	Toz	[165]
ABD	18 ay-5 yaş arası çocuklar	7.8–14 ng/gün	İnhalasyon(Hava-toz)	[163]
Almanya	6 yaştan büyük çocuklar	215 ng/gün	Dental operasyon	[162]

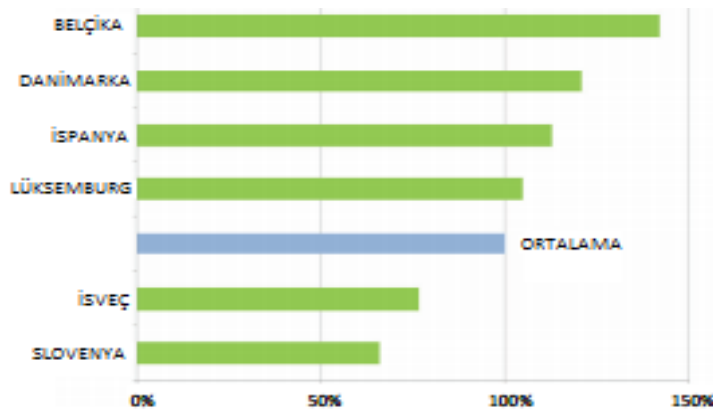
2.3.1. Çocuklarda BPA maruziyetlerinin belirlendiği çalışmalar

Son on yılda, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya’da çeşitli insan popülasyonlarında biyoizleme çalışmalarında BPA maruziyeti değerlendirilmiştir. 2001 yılında ABD Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) toplanmış idrar örneklerinde BPA’ya yönelik olarak ilk biyoizleme çalışmasını gerçekleştirmiştir [166]. Çeşitli popülasyonlarda yapılan biyoizleme çalışmalarında idrar örneklerindeki BPA düzeyleri %44 ve %100 arasında bulunmuştur. Örneğin, ABD’de yetişkinlerde tespit sınırı %91-95 arasında, Kanada’ da %91 oranında [167], Belçika’da [168], Almanya’da [169] %99, Güney Kore’de %76 [170], Çin’de %44 ve %100 [171,172] arasında, Kuveyt’te %81 ve Hindistan ile Japonya’da ise %100 [173] olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar arasında ABD’ de ve Kanada’da yapılan araştırmalar büyük ölçekli çalışmalar olarak dikkat çekmektedir. 2003-2004 yıllarında NHANES ile 2007–2009 yılları arasında yapılan Kanada Sağlık Ölçüm Taraması (Canadian Health Measures Survey/CHMS), ABD’de 6 ve 60 yaş arasındaki insanlarda idrar BPA düzeyinin geometrik ortalamasını 2.6 µg/g kreatinin olarak rapor etmiştir. Kanada’da 5476 kişinin katılımıyla gerçekleşmiş olan ve 6-79 yaş grubu arasındaki kişileri kapsayan geniş ölçekli çalışmada ise, maruziyet ortalama olarak 1.40 µg/g kreatinin (1.26-2.00 µg/g kreatinin) olarak bulunmuştur [174,175]. Yakın tarihli bir çalışmada ise BPA’nın idrardaki toplam konsantrasyonu beyaz ırkta (Caucasians) Asya’ da yaşayan insanlara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur [4].

2011 yılında su damacanelerindeki BPA kullanımı sorunu, Türkiye’ de kamuoyunun önemli ölçüde dikkatini çekmiştir. Yurdumuzda Mersin’ de gerçekleştirilen bir çalışmada Mersin ilinde yaşayan bireylerin idrarlarındaki toplam BPA oranı 0.61 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak belirlenmiştir [94]. İdrar BPA düzeyi konsantrasyonu şehirde ve kırsal kesimde [32,94,176] yaşayanlarda ve ayrıca farklı ülkelerde yaşayan [27,177] bireylerde karşılaştırılmıştır. İlginç bir şekilde ABD’ de yaşayan kadınların idrar BPA konsantrasyonu Meksika’dan göç eden kadınların idrar BPA konsantrasyonundan daha yüksek bulunmuştur [178].

Spot idrar toplama yöntemiyle Almanya’da 1-5 aylık 47 bireyde ortalama değer 0,07 $\mu\text{g/kg/gün}$, 3-5 yaş aralığındaki 599 bireyde ise ortalama değer 0,12 $\mu\text{g/kg/gün}$ bulunmuştur. Yine spot toplama yöntemiyle Birleşik Devletler’de 6-11 yaş aralığındaki 314 çocukta yapılan ölçümlerde ortalama değer 0,07 $\mu\text{g/kg/gün}$, 6-8 yaş aralığındaki 90 kız çocukta yapılan ölçümlerde ortalama değer yine 0,07 $\mu\text{g/kg/gün}$ bulunmuştur [83].

Eylül 2010’dan Kasım 2012’ye kadar 17 Avrupa ülkesini kapsayan ve 4000’den fazla anne-çocuk ile yapılan bir çalışma; Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale (DEMOCOPHES) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 6-11 yaş aralığındaki çocuklar ve 45 yaşa kadar annelerinden idrar ve saç teli örneği alınarak civa, kadmiyum, kotinin, ftalatlar ve BPA maruziyetine bakılmıştır. 1844 anne-çocuk çifti ile diğer 4 madde, 621 çift ile de BPA bakılmıştır. BPA maruziyeti çocuklarda ortalama 2,0 $\mu\text{g/l}$ iken annelerde 1,8 $\mu\text{g/l}$ bulunmuştur. BPA’nın bu çalışmada yer alan bazı ülkelerdeki maruziyet durumları Şekil 2.7’ de sunulmuştur [179].



Şekil 2.7. Maternal idrar BPA düzeylerinin DEMOCOPHES % ülke ortalamaları (kreatinin ve yaşa göre düzeltilmiş)

Günümüze kadar çeşitli toplumlarda çocukların BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar ve elde edilen sonuçlar Çizelge 2.16’de sunulmuştur.

Çizelge 2.16. Çocukların BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar [115].

Ülke	Popülasyon	N	Ort. BPA Miktarı	Sonuçlar	Ref
Çin	Mesleki olarak BPA’ya maruz kalmış ya da kalmamış anne ya da babaların çocukları (yenidoğan)	587	n/a	BPA’ya maruz kalmış annelerin çocukları, maruz kalmamış olanların çocuklarından anlamlı bir şekilde daha düşük doğum ağırlığına sahiptir. Doz cevap ilişkisi anlamlı bulunmuştur.	[180]
Fransa	Fransız anne-çocuk kohortu (yenidoğan)	287	0.4–10.1 µg/L (BPA idrar)	Doğum ağırlığı ve BPA maruziyeti arasında ters U şeklinde bir bağlantı eğilimi mevcuttur. Yüksek üriner BPA değeri ile artmış baş çevresi ölçümü ilişkilendirilmiştir.	[181]
Tayvan	Tayvanlı anne-bebek çiftleri (yenidoğan)	97	0.5–2.5 µg/L (serum BPA)	Yüksek serum BPA değeri ile düşük doğum ağırlığı ve erkek bebeklerde gestasyonel dönemdeki gelişim değerlerinde düşüklük anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkilendirme kız bebekler için söz konusu değildir.	[182]
ABD	Hamileler ve yenidoğan	40	5.9 µg/L (serum BPA)	Yenidoğanın doğumda ölçülen serum BPA’sı ile doğum ağırlığı ve gestasyonel dönemin uzunluğu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.	[183]
ABD	Anne-bebek çiftleri (yenidoğan)	404	0.4–35.2 µg/L (BPA idrar)	Maternal üriner BPA ve doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Maternal BPA ile maternal VKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.	[184]
Çin	Mesleki olarak BPA’ya maruz kalmış ya da kalmamış anne ya da babaların erkek çocukları	153	n/a	BPA’ya maruz kalmış ebeveynlerin erkek çocuklarının anogenital mesafe ölçüm değeri doz bağımlı bir biçimde düşük bulunmuştur.	[185]
Fransa	Kriptorşidizmlili olan veya olmayan yenidoğan erkek çocuklar	152	1.1–1.3 µg/L (serum BPA)	Kriptorşidizmlili çocuklar ve kontrol grubunda kordon kanı BPA konsantrasyonu ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır. Kordon kanı BPA’sı ile total testosteron ve inhibin değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.	[186]

Çizelge 2.16. (devam). Çocukların BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar [115].

Ülke	Popülasyon	N	Ort. BPA Miktarı	Sonuçlar	Ref
Fransa	Kriptorşidizm, hipospadiaslı yenidoğan erkek çocuklar ve anneleri ile kontrol grubu	275	0.4–25.7 µg/L (BPA idrar)	Hamilelik süresince, maternal üriner BPA ile hipospadias ve kriptorşidizm arasında ilişki bulunamamıştır.	[187]
ABD	Hamile kadınlar ve 2 yaşa kadar takip edilen çocukları	249	1.3–1.8 µg/L (BPA idrar) medyan	Kız çocuklarında artmış üriner BPA ile davranış değişikliği ilişkilendirilmiştir. Bu durum erkek çocuklar için geçerli değildir.	[188]
ABD	Hamile kadınlar ve 3 yaşa kadar takip edilen çocukları	244	2.0–4.1 µg/L (BPA idrar) medyan	Artmış maternal üriner BPA ile daha asabi, depresif davranış sergileyen ve duygusal kontrol yetisi zayıf kız çocukları ilişkilendirilmiştir.	[189]
ABD	Afrika ve Dominik kökenli Amerikalılardan oluşan anne-çocuk kohortu (gebelikten 5 yaşa kadar)	198	2.0–3.9 µg/L (Spesifik Gravite BPA)	Yüksek üriner maternal BPA, erkek çocuklarında daha fazla problematik skor ve duygusal reaktif-agresif davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Kızlarda maternal BPA; anksiyete-depresyon-agresif davranış biçimleri için daha olumlu skorlarla ilişkilendirilmiştir.	[190]
İngiltere	6-10 yaş arası BPA içeren amalgam ya da kompozit dolgusu olan çocuklar	534	n/a	Kompozit dolgusu olan çocukların hafıza testlerindeki sonuç skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür.	[191]
İngiltere	6-10 yaş arası BPA içeren amalgam ya da kompozit dolgusu olan çocuklar	395	n/a	Kompozit dolgu tedavisi alan çocuklarda, total davranış problemleri ve suça yönelik davranış ile ilgili skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür.	[192]
İngiltere	6-10 yaş arası BPA içeren amalgam ya da kompozit dolgusu olan çocuklar	434	n/a	Kompozit dolgulu çocuklarda genelde motor işlevlerde düşük skorlar görülmüştür.	[193]
İngiltere	6-10 yaş arası BPA içeren ya da içermeyen amalgam ya da kompozit dolgusu olan çocuklar	434	n/a	bisGMA bazlı kompozit dolgulu çocuklarda; artmış anksiyete, depresyon, sosyal stres ve insanlarla iletişim zorluğu bulunmuştur.	[141]

Çizelge 2.16. (devam). Çocukların BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar [115].

Ülke	Popülasyon	N	Ort. BPA Miktarı	Sonuçlar	Ref
ABD	Anne-çocuk kohortu (7-9 yaş)	137	1.2 µg/L (BPA idrar)	Yüksek üriner BPA ile otistik davranış biçimleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.	[194]
ABD	Anne-yenidoğan çiftleri	350	1.7–1.8 µg/L (BPA idrar)	Maternal BPA ve anormal sinirsel bebek davranışı arasında korelasyon bulunamamıştır.	[195]
ABD	Anne-yenidoğan çiftleri	365	2.4 µg/g (BPA kreatinin)	Yükse maternal üriner BPA, 6 aylık bebeklerde görülen hırıltılı solunumdaki artışla ilişkilendirilmiştir, ancak bu durum 3 yaş civarında azalmıştır.	[196]
ABD	Afrika ve Dominik kökenli Amerikalılardan oluşan anne-çocuk kohortu (3-7 yaş)	568	1.8–3.8 µg/L (BPA idrar)	3 yaş çocuklarda görülen üriner BPA, 5-6 yaşlarında görülen hırıltılı solunum ile ilişkilendirilmiştir. 7 yaşında ölçülen üriner BPA, 7 yaşında görülen hırıltılı solunum ile ilişkilendirilmiştir. 3-5 ve 7 yaşlarında BPA'ya maruz kalınması ile 5-12 yaşlar arasında astım görülme sıklığı ilişkilendirilmiştir. Yüksek maternal üriner BPA, 5 yaşa kadar çocuklarda astım görülme sıklığında azalma ile ilişkilendirilmiştir.	[21]
ABD	9 yaş kız çocukları	192	0.1–0.2 µg/g (BPA kreatinin)	Erken puberte gösteren kızlar ile üriner BPA arasında bağlantı bulunmamıştır.	[197]
ABD	Puberteye kadar takip edilmiş 6-8 yaş arası kız çocukları	1151	2.0 µg/L (BPA idrar)	Üriner BPA ile meme ve pubis bölgesindeki kıllanma oluşumu arasında bağlantı bulunmamıştır.	[198]
Çin	Erken puberte gelişen kızlar ve kontrol grubu	210	n/a	Ergenliğe erken giren kızlarda serum BPA kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek BPA değerleri artmış rahim ve yumurtalık hacmi ile pozitif ilişkilendirilmiştir.	[199]

BPA maruziyetinin çocukluk çağında davranışlarda olumsuz yönde değişikliklerine neden olduğuna yönelik yayınlar literatürde mevcuttur [189,190]. Çocuklar, özellikle yeni doğanlar biyolojik olarak aynı toksik maddeye yetişkinlerden çok daha fazla hassas olabilmektedirler [200]. Prenatal BPA maruziyetine yönelik 198 çocuk üzerinde (87 erkek, 111 kız) yapılan çalışmada doğumdan 5 yaşa kadar takip edilenlerden 3-5 yaş arası çocuklardaki BPA maruziyet düzeyleri ve çocuk davranışlarındaki değişiklikler araştırmaya alınmıştır. Sonuç olarak prenatal BPA maruziyetinin çocuk davranışı üzerine olumsuz etkilere neden olabileceği ve bu etkinin kız çocuklarında ve erkek çocuklarında farklı şekilde seyredebileceği bulgusuna ulaşılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, yüksek miktarda BPA maruziyeti görülen erkek çocuklarında duygusal tepkilerde ve agresif davranışlarda artışta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmaya alınan kız çocuklarında ise yüksek BPA maruziyeti görülenlerde anksiyete, depresyon ve agresif davranışlarında erkek çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük bir ilişki tespit edilmiştir [190].

Diğer yandan ABD’ de 81 ilköğretim çağı öncesi çocuğun idrarında BPA maruziyeti kantitatif olarak ölçülerek, beslenme ile 109 ng/kg/gün, beslenme dışında 0.06 ng/kg/gün, ve inhalasyonla 0.27 ng/kg/gün BPA’ya maruz kalındığı ve idrar ile 114 ng/kg/gün BPA’nın atıldığı sonucuna ulaşılmıştır [29]. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada, prenatal olarak kalınan BPA maruziyeti araştırılmış ve 249 anne ve çocuğu bu amaçla izlemeye alınmıştır. Gestasyon süresince (16. hafta, 26. hafta ve doğum haftasında) annelerden idrar örnekleri alınıp, alınan idrar örneklerindeki BPA konsantrasyonu ile doğumdan sonra 2 yaşına gelen çocuklardaki davranış değişikliği ilişkisi incelenmiştir. İdrar BPA konsantrasyonu 1.8 ng/mL (16. hafta), 1.7 ng/mL (26 hafta), ve 1.3 ng/mL (doğumdan sonra) olarak bulunmuştur. Çocuklarda hiperaktivite, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, depresyon gibi davranışsal problemler gözlemlenmiştir. Sonuçlar değerlendirilerek maternal BPA maruziyetinin 2 yaşındaki çocuklarda -özellikle kız çocuklarında- çeşitli davranış değişikliklerine neden olabileceği ileri sürülmüştür [188].

Nachman R.M. ve diğerlerinin (2014) ABD’ de yaptıkları çalışmada, National Toxicology Program-Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR) programı dahilinde 2008-2013 yılları arasında 0-5 yaş çocuklarda idrar BPA ölçümlerinin yapıldığı toplam 13 çalışmadan, hem BPA-SERBEST hem de BPA-GLU veya BPA-TOPLAM seviyelerinin ölçüldüğü 4 çalışma seçilmiştir. Bu seçim yapılırken yöntem

olarak sadece HPLC veya UPLC veya LC-MS/MS, GC/MS kullananlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu ölçümlerin tümünde LC-MS/MS kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda ayrıca UGT2B15 enzim aktivitesinin UGT2B7 enzim aktivitesinden 3 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Ancak BPA-GLU olduğu kadar BPA sülfat ölçümü de yapılması gerektiği konusuna dikkat çekilmiştir [201].

2.4. BPA' ya Yönelik Türkiye ve Diğer Ülkelerdeki Yasal Düzenlemeler

Türkiye' de BPA ile ilgili olarak; 10 Haziran 2011 tarih 27960 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan 2011/29 sayılı tebliğ ile Türk Gıda Kodeksi' nin (TGK) Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nin Ek-2 Bölüm A çizelgesinde yer alan bu monomere ilişkin kararda; SML değeri 0,6 mg/kg olarak değerlendirilmiş, Türk Gıda Kodeksi-Bebek Formülleri ve Türk Gıda Kodeksi Devam Formülleri Tebliği' nde "bebek" olarak tanımlanan tüketici grubu için kullanılan polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bu düzenlemeyle Avrupa Birliği (AB) ile paralel olarak BPA' nın biberonlarda kullanımına yasaklama getirilmiştir. Bu durum Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın 17 Temmuz 2013 tarihinde yayınlanan 2013/34 No'lu TGK Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde tekrar bildirilmiştir.

Avrupa Birliği

Avrupa Birliği Ağustos 2002'de 2002/72/EC numaralı komisyon direktifiyle SML değerini 0,6 ppm (0,6mg/kg) olarak düzenlemiştir. 2011'de bu değer tekrar gündeme gelmiş ve 2011/8/EU numaralı komisyon direktifiyle aynı kalmıştır.

EFSA 2006 yılında TDI değerini 0.05 mg/kg olarak açıklamıştır. EFSA tarafından hazırlanan, Bisfenol A ile ilgili Haziran 2008 raporunda polikarbonat ve epoksi reçineler gibi BPA bazlı ürünlerin, önerildiği gibi kullanıldığında üreticiler ve çevre için güvenli olduğu açıklanmıştır. Ekim 2008'de Lang Çalışması yayımlandıktan sonra, EFSA, bu çalışmanın BPA'nın TDI'sı olan 0.05 mg/kg için herhangi bir düzenlemeye gerek olmadığına dair bir bildiri yayımlamıştır. Eylül 2010'da EFSA yayımladığı bir bilimsel görüş çerçevesinde yine TDI değerinde revizyon gerektirecek bir bulgu olmadığını bildirmiştir. Avrupa Birliği, EU 10/2011 regülasyonu ile BPA' nın yiyeceklerle temas eden

maddelerin üretiminden çıkarılmasını, 2011/8/EU komisyon direktifi ile de polikarbonat biberonlardan çıkarılmasını düzenlemiştir [202].

EFSA BPA' ya yönelik ilk risk değerlendirmesini 2006'da yapmış ve TDI değerini yukarıda da belirtildiği gibi 50 µg/kg/gün olarak belirlemiştir. Aynı zamanda bebekler ve çocuklar dahil insan maruziyetinin besin yoluyla bu değerin çok altında olduğunu yayınlamıştır. EFSA tekrar Eylül 2010'da yayınlardan elde edilen yeni verilere göre bu değerin düşürülmesine gerek görmemiştir [36].

EFSA Şubat 2012 tarihinde BPA' ya yönelik beslenme ve beslenme dışı yollarla kalınan maruziyeti ve risk değerlendirmesini yeniden ele almaya karar vererek Temmuz 2013' te; tüm maruziyet yollarından alınan BPA düzeylerine bakmıştır. Sonuçta tüm maruziyet yolları içinde ana maruziyet yolunun beslenme olduğuna karar vermiştir. Maruziyet ise daha önceki tahminlerden düşük bulunmuştur.

EFSA son olarak; 8 haftalık değerlendirme sonucu BPA'nın karaciğer, böbrek, meme dokusu üzerine olan etkilerini ve üzerinde kesinlik olmayan bazı sağlık etkilerini göz önünde bulundurarak, daha önce 50 µg/kg/gün olarak belirlediği TDI değerini 21 Ocak 2015 tarihli güncelleme ile 4 µg/kg/gün' e çekmiştir.

Fransa

05 Şubat 2010'da Fransa Gıda Güvenliği Dairesi (AFFSA) BPA'ya yönelik 2010 yılına kadar elde edilen deney sonuçlarını değerlendirerek Nisan 2010'da BPA içeren ürünlerin daha doğru etiketlenmesi için öneride bulunmuştur. 02 Temmuz 2010'da BPA' nın bu ülkede biberonlarda kullanımı yasaklanmıştır. Ekim 2011'de ise Fransız Ulusal Meclisi, 2013 yılından itibaren 3 yaş altı için kullanımı olan tüm ürünlerden ve tüm yiyecek kapları için 2014 yılından itibaren yasaklamayı teklif etmiştir. Ekim 2012' de ise Fransız Senatosu BPA içeren tüm yiyecek kaplarının üretimi, ithalatı, ihracatı ve satışını sınırlayan yasal düzenlemeye gitmiştir.

Fransız otoritesi BPA'yı kategori 3 üreme üzerine toksik madde olarak sınıflandırmıştır [10]. Fransa'da BPA'nın risk değerlendirmesi için TDI değeri kullanılmasına çoğu bilim insanı karşı çıkmış, düşük doz eğrileri ile non-monotonik doz cevap eğrilerine dikkat

çekmişlerdir [203]. Düşük doz etkilerinin daha çok erkek-dişi üreme sistemi, beyin, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı, immün sistem ve meme gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğunu belirtmişlerdir [204].

Almanya

2008 Eylül’ünde Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü, Lang çalışmasına dayanarak yeni bir risk değerlendirmesine gerek olmadığı kanısına varmıştır [205].

İsveç

Mayıs 2010’da İsveç Kimyasallar Ajansı BPA’ nın biberonlardaki kullanımını sorgulamak istemiş ancak İsveç Gıda Güvenliği Otoritesi, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi’nin kararını beklemeyi tercih etmiştir. Çevre Bakanlığı EFSA’ nın görüşünü bir süre bekleyeceğini açıklamıştır. Mart 2011’de yapılan açıklamada BPA’ nın Temmuz 2011’den itibaren biberonların üretiminde kullanılması ve marketlerde bulunması yasaklanmıştır. 12 Nisan 2012’de İsveç hükümeti 3 yaş altı çocuklar için hazırlanmış ürünlerin üretiminde BPA kullanılması yasaklamıştır.

Japonya

1998-2003 yılları arasında konserve üretimi ile ilgili Japon endüstrisi BPA yerine PET kullanımına geçmiştir. Diğer ürünler için değişik bir epoksi kaplama tercih ederek BPA migrasyonunun miktarını azaltmışlardır. Okullarda kullanılan polikarbonat maddeler yerine BPA’sız plastiklere geçilmiştir. Şu an Japonya’da yiyeceklerde BPA’ya yönelik migrasyon limiti 2,5 ppm (2,5 mg/kg)’dir [87,206].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

ABD, 2007-2009 yıllarında birçok eyalette BPA ve ftalatlara yönelik olarak özellikle çocuklar için düzenlenmiş ürünlerle ilgili çeşitli yasaklar ve kısıtlamalar getirmiştir [89].

USFDA, daha önce “Risk Taşımamaktadır” olarak nitelendirdiği BPA’ yı 2010’dan itibaren “Hamileler, yenidoğan ve çocuklar için kaygı verici” olarak yeniden nitelendirmiştir. 2013 yılında USFDA bu konudaki duruşunu sitesinde yayınladığı yazı ile

netleştirmiştir. 2014 yılının Haziran ayında ise BPA için literatür ve verilerin gözden geçirildiği son raporda; yeni toksisite çalışma sonuçlarının ve verilerinin mevcut No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) değeri olan 5 mg/kg/gün değerini etkilemediği belirtilmiştir [207]. Ancak 2014 yılı itibariyle BPA, 12 eyalette bebek biberonları ve beslenme kaplarından yasaklanmıştır.

Kanada

2008 yılında BPA' yı Health Canada aracılığıyla “İnsan sağlığına ve çevreye toksik” kimyasal olarak sınıflandıran ilk ülkedir. Bunu; sağlıkta beklenmeyen etkilere sebep olması ve yeni doğanda güvenlik sınırının çok düşük olmasına dayandırmaktadır.

Bu değerlendirmenin yayınlanmasından sonra Kanada Sağlık Bakanlığı, BPA içeren biberonların reklamını, ithalatını, satışını güvenlik sebepleriyle yasaklamaya niyetleri olduğunu ve kavanoz mamalarındaki maruziyeti de azaltmanın yollarını araştıracaklarını açıklamıştır.

Health Canada, 18 Ekim 2008 tarihinde yayınladığı açıklamada, BPA maruziyetinin etki göstermek için düşük seviyelerde seyrettiğini ve kamuoyunun bu konuda endişelenmemesi gerektiğini belirtmiştir.

Ancak As Low As Reasonably Achievable (ALARA) genel prensip edinilmiş ve düşük doz etkilerinden korunmak üzere bebek-çocuk ürünlerinden kaldırılmıştır [82].

2010 yılında Kanada Çevre Bakanlığı BPA' yı toksik madde olarak çizelgelerine eklemiştir [208].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma grubu seçimi ve biyolojik örnek toplama

Sunulan çalışmanın amacı Ankara ilinde yaşayan ve ilköğretim çağı öncesi yaşta olan çocuklarda BPA maruziyet düzeylerini belirlenmesidir. Belirtilen nedenden dolayı çalışma grubu, sağlıklı 3-6 yaş grubu kız ve erkek çocuklardan oluşturulmuş olup, çalışmamızda herhangi bir kontrol ya da hastalık grubu bulunmamaktadır. Çalışmamızda randomize olarak 70'i erkek 55'i kız olmak üzere 125 okul öncesi çocuktan spot idrar örnekleri alınmıştır (Çizelge 3.1). Çocuklar Ankara'da belli bir süredir ikamet etmekte olup Ankara'nın Bahçelievler, Keçiören, Etimesgut, Çayyolu gibi farklı semtlerinden katılım olmasına dikkat edilmiştir.

Çizelge 3.1. İdrar numunesi alınan deneklerin özellikleri

Denek grubu	N	Yaş aralığı	Yaş (Ort±S.S)
Kız	55	3-6	4.42±1.09
Erkek	70	3-6	4.56±1.39
Toplam	125	3-6	4.50±1.26

Gönüllüler grubumuz çocuklardan oluştuğundan, ebeveynler için bir Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) hazırlanmış ve çalışmamız yüz yüze yapılan görüşmelerle anlatılarak yazılı olarak rızaları alınmıştır. Çalışma için etik kurul izni Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alınmıştır (12.02.2015/37)(EK-1). Demografik bilgilerin ve bazı alışkanlıkların/yaşam tarzının sorgulandığı bir anket ile de çalışmamız detaylandırılmıştır (EK-2). BGOF' de plastik biberon kullanımı, damacana su tüketimi, fast food tarzı beslenme sıklığı, diğer plastik materyal kullanımı ile ilgili sorulara cevap aranmış ve BPA düzeyi ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği konusu aydınlatılmaya çalışılmıştır.

BPA' sız olduğu bilinen özel cam kaplar ebeveynlere verilmiş ve 20 ml'den az olmayacak şekilde idrar örneklerinin çocuklardan alınması sağlanmıştır. Bu aşamadan sonra kaplar soğuk zincir yardımıyla ve en hızlı biçimde laboratuvara ulaştırılmış ve -20°C'de saklamaya alınmış olup laboratuvar çalışmasına kadar bu şartlarda korunmuştur.

3.1.2. Laboratuvarda kullanılan araç ve gereçler

Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC/MS-MS) Cihazı.....	Agilent 1200/6460
LC/MS-MS kolonu.....	Agilent SB-C ₁₈ , 3x50 mm,
LC/MS-MS kolonu.....	Agilent PFP, 100x30 mm,
Derin Dondurucu (-20°C)	Beko, No Frost,
Santrifüj.....	Hettich Universal 320
pH metre.....	Thermo, Orion 3 star,
Vorteks.....	Heidolph,
Manyetik karıştırıcı.....	Wisd Wisestir MSH 320,
Elektronik Hassas Terazî.....	Mettler Toledo,
Distile Su Cihazı.....	Elga Labwater Veolia,
Teflon Kapaklı Cam İdrar Kabı.....	JAPONYA,
Vial (0,5-1,0-1,5 ml hazneli).....	Agilent,
Vial kapağı.....	Agilent,
Repeator pipet (10-100-1000µl'lik)	Eppendorf,
Polipropilen repeator pipet ucu.....	Eppendorf,
Balonjoje (100cc).....	Isolab
Otomatik pipet.....	Eppendorf,
Pipet ucu.....	Agilent,
Kapaklı cam deney tüpü	
Kurutma kağıdı	

3.1.3. Laboratuvarda kullanılan kimyasal maddeler

Çinkosülfat Heptahidrat.....	Merck, Almanya
Metanol	Merck, Almanya
Ultra Saf Su.....	Fransa
Amonyum Asetat.....	J.T.Baker, Almanya
Bisfenol A.....	Sigma-Aldrich, Amerika
¹³ C ₁₂ -BPA.....	Santa Cruz, Amerika
BPA β-D-glucuronide.....	Santa Cruz, Amerika
BPA-d6-β-glucuronide.....	Santa Cruz, Amerika
Kreatinin.....	Sigma-Aldrich, Amerika
Kreatinin-d ₃	Santa Cruz,

3.2. Yöntem

Çalışmamız BPA-SERBEST, BPA-GLU ve Kreatinin olmak üzere iki temel ölçüme dayalıdır. Spot biyolojik örnek toplaması yaptığımız çalışmamızda 24 saatlik BPA-SERBEST ve BPA-GLU atılımı hesabı yapabilmek ve atılımdan kaynaklanacak değişiklikleri/hataları düzeltmek amacıyla böbrek atılım hızını veren kreatinin değeri ile düzeltme yapılmıştır. Bunu yaparken BPA miktarları kreatinin miktarları ile aynı birime çevrilerek bölünmüş ve sonuçlarımız “µg/g kreatinin” olarak elde edilmiştir. BPA-SERBEST ve BPA-GLU ölçümü için ekstraksiyon ve analiz, Kreatinin için ise dilüsyon, İnternal Standart (İS) ekleme ve analiz şeklinde seyretmiştir. Çalışmamızda idrar örneklerinden izolasyon ve miktar tayinlerinde Battal ve diğerlerinin (2014) geliştirdiği yöntemden yararlanılmıştır [209].

İdrar numunelerinde BPA-SERBEST ve BPA-GLU tayini için, hızlı, yüksek duyarlıklı ve tek enjeksiyonla aynı anda bu iki maddenin kalitatif ve kantitatif tayinini yapabileceğimiz HPLC/MS-MS yöntemi kullanılmıştır. Çalışma için uygun kolonlar, optimum çalışma koşulları ve kalibrasyon için İS’ler saptanmıştır.

3.2.1. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için kalibrasyon standardı hazırlama

BPA ve BPAG analizi için LC/MS-MS cihazına uygulanması gereken kalibrasyon işleminde İS olarak $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA kullanılmıştır. Standartlar BPA-SERBEST ve BPA-GLU için ayrı ayrı hazırlanmış olup; BPA-SERBEST için 1, 2, 4, 10, 20, 40, 100 ng/ml ve BPA-GLU için 10, 20, 40, 100, 200, 400, 1000 ng/ml hazırlanmıştır.

3.2.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için biyolojik örnek hazırlama

Çalışmamızda sağlıklı 125 gönüllü çocuktan alınan idrar örnekleri kapağı da BPA içermediği bilinen cam kaplara alınarak analiz yapılana dek -20°C ’de saklanmıştır. Ekstraksiyon yapabilmek için protein çöktürme solüsyonu hazırlanmıştır. 100 ppm $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA ve 100 ppm BPA-d6-D-Glukuronid standartlarından 100’er µl alınarak %70’lik 100ml metanol içinde çözünmüş, elde ettiğimiz bu çözeltinin üzerine elektronik hassas terazide tartılan 3 gram Çinkosülfat Heptahidrat eklenmiştir. Analiz yapılmadan önce oda sıcaklığına getirilen örneklerimizden cam deney tüplerine 500µl alınarak, üzerine

hazırlamış olduğumuz çöktürme reaktifinden 500µl eklenmiştir. Elde edilen ekstrakt 3000 rpm’de 15 dakika santrifüjlenmiştir. Süpernatantı 0,5 ml’den az olmayacak şekilde viallere alınarak analiz edilmek üzere cihaza yerleştirilmiştir.

3.2.3. BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizi için LC/MS-MS çalışma koşulları

BPA-SERBEST ve BPA-GLU analizini aynı enjeksiyonda yapabilen yöntem ile örneklerle on-line katı faz ekstraksiyonu yaptırılmıştır. Analiz için MS 2 segmenti kullanılmıştır. MS/MS kısmı için ESI elektrosprey negatif iyon çoğaltıcı reaksiyon görüntüleme modu (MRM) çalıştırılmıştır.

Çizelge 3.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU Analizi İçin LC/MS-MS Çalışma Koşulları

KOLON	PURSİT 3 PFP (100X3.0 MM) AGİLENT
Mobil Faz A	2 mM amonyum asetat içeren su
Mobil Faz B	Metanol
Akış Hızı	700µL/dk
Sheat gas (N ₂ , %99.995) sıcaklığı	350 °C
Auxiliary gas (N ₂ , %99.995) sıcaklığı	300 °C
Kapiller voltaj	2250 V, negatif
Nozzle voltaj	300 V, negatif
Kolon sıcaklığı	20 °C
İnternal standart	¹³ C ₁₂ -BPA

3.2.4. Kreatinin analizi için kalibrasyon standardı hazırlama

Kreatinin analizi için LC/MS-MS cihazına uygulanması gereken kalibrasyon işleminde İS olarak kreatinin-d₃ kullanılmıştır. Standartlar kreatinin analizi için 0,5-1,0-1,5-2,0-2,5-3,0-6,0 µg/ml hazırlanmıştır.

3.2.5. Kreatinin analizi için biyolojik örnek hazırlama

Oda sıcaklığına getirilmiş olan cam kaplardaki 100µl idrar örneği cam tüpte 900µl su ile 1:10 oranında seyreltilmiştir. Bu karışımdan 50µl alınıp yine cam tüpte 5 ml’ye tamamlanmıştır. Böylece 1:100 oranında ikinci bir seyreltme işlemi yapılmış ve örneğimiz toplamda 1:1000 oranında seyreltilmiştir. Bu seyreltik örnekten 1000µl alınarak viallere konmuş, üzerine 5 ppm Kreatinin İS’ den 100µl eklenerek ölçüm için analiz cihazına yerleştirilmiştir. Her seyreltmede homojenizasyon sağlanması açısından solüsyonlar vortexlenmiştir.

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

Kreatinin analizi için cihaz yine ESI pozitif iyon çoğaltıcı tepkime görüntüleme modunda (multipl reaction monitoring: MRM) çalıştırılmıştır. Optimize edilen koşullar Çizelge 3.3. de sunulmuştur.

3.2.7. LC/MS-MS için yöntem validasyonu

LC/MS-MS cihazı ile çalışmak için, cihaz ile ölçülebilen en düşük miktar (LOD) ve miktarlandırılabilen en düşük değerler (LOQ) bulunarak validasyon yapılmıştır. Bilinen üç ayrı miktardaki BPA-SERBEST ve BPA-GLU, üç gün üst üste ve günde üç kez ölçülerek ortalama, duyarlılık ve doğruluk parametreleri belirlenmiştir.

Çizelge 3.3. Kreatinin Analizi İçin LC/MS-MS Çalışma Koşulları

KOLON	SB-C ₁₈ Kolon (3X50mm, 3.5 µM partikül büyüklüğü) AGİLENT ZORBAX
Mobil Faz A	2 mM amonyum asetat içeren su
Mobil Faz B	Metanol
Cone gas (N ₂), Desolvation gas (N ₂)	11 L/dk, dwell time 75 ms
Collision energy	7V
Kapiller voltaj	2250 V, negatif
Nozzle voltaj	300 V, negatif
Kolon sıcaklığı	20 °C
İnternal standart	Kreatinin-d ₃

3.2.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel karşılaştırma amacıyla Graphpad Instat versiyon 3.05 programı kullanılmıştır. Numunelere ait ham dataların ortalamalarının karşılaştırılmasında verilerin Gaussian dağılıma uymadığı görülmüş olup, non-parametrik test yöntemi ile incelenmesine karar verilmiştir. Bu amaçla öncelikle verilerin normal dağılıma uymadığı Anova testi ile görülmüş, ardından medyan değerlerinin (grup verileri ile ortaya çıkan ağırlıklı ortalama değerleri) gruplar arasındaki farklılıklarının analizi için karşılaştırma yöntemi olarak Mann–Whitney test prosedürü kullanılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda student's t-test (tek yönlü, eşleştirilmemiş) kullanılarak $\alpha=0.05$ değerinde anlamlılık belirlenmiştir. Ölçümler arasındaki farklılıklar için % bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

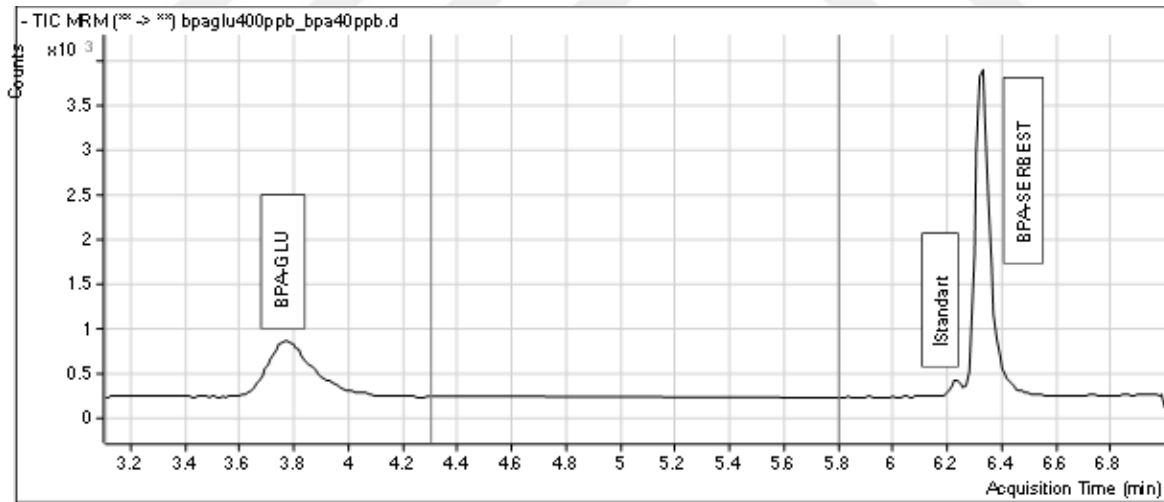


4. BULGULAR

4.1. Yöntem Kalibrasyonu

Sunulan çalışmada analizi yapılması planlanan BPA-GLU, BPA-SERBEST ve Kreatinin maddelerin standartlarından hazırlanan çözeltiler, alıkonma zamanını tespit etmek amacıyla Bölüm 3'te belirtilen yöntemlerle LC-MS/MS cihazına farklı konsantrasyonlarda enjekte edilerek analizi yapılan maddelerin kromatogramları elde edilmiştir. Elde edilen kromatogramlardan analizi yapılan maddelerin alıkonma zamanları belirlenmiş olup bu değerler Şekil 4.1' de sunulmuştur.

Analizi yapılan maddelerin alıkonma zamanlarının belirlenmesinden sonra yine Bölüm 3'te belirtildiği şekliyle kalibrasyon çözeltileri hazırlanması amacıyla farklı konsantrasyondaki çözeltiler cihaza uygulanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin ölçümü sonucu tespit edilen iki aykırı değer, değerlendirme dışı tutulmuş olup kalan beş değer seçilerek analizi yapılan maddelere yönelik kalibrasyon eğrileri belirlenmiştir.

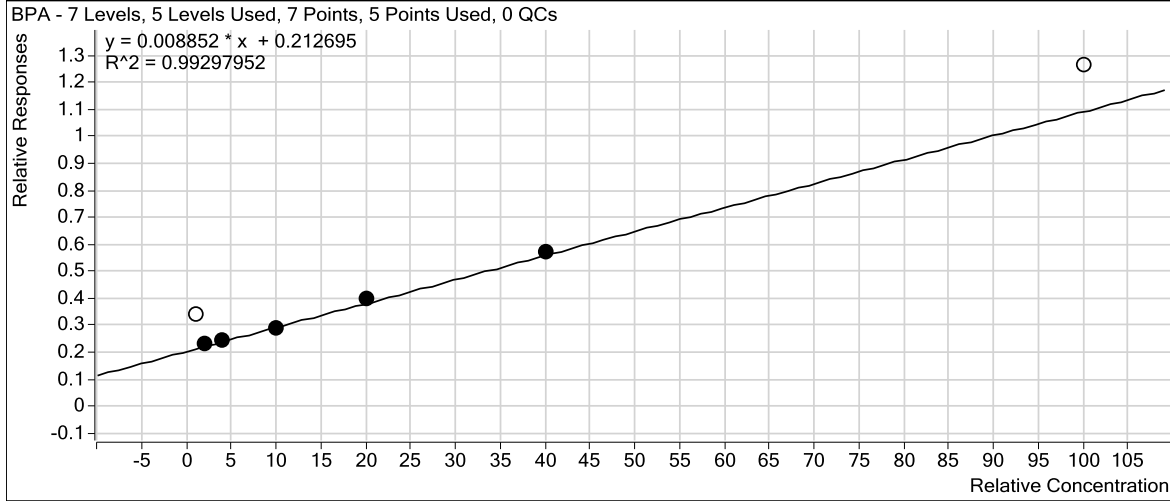


Şekil 4.1. LC-MS/MS cihazı ile tespit edilen, BPA-SERBEST ve BPA-GLU için hazırlanmış bir kromatogram örneği

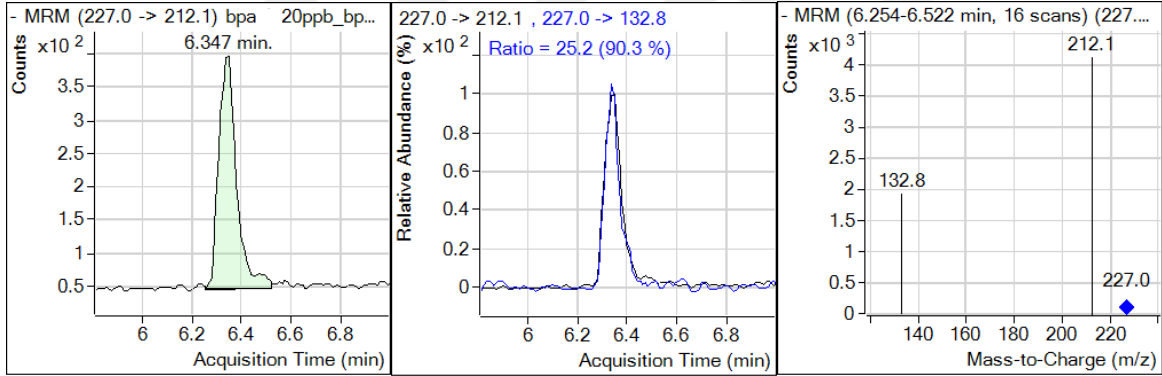
Çizelge 4.1. Analizi yapılan BPA-GLU, BPA-SERBEST ve İ.S. Alıkonma Zamanları

Madde	Alıkonma zamanı (dk)
BPA-GLU	3,869
BPA-SERBEST	6,347
İS	6,325
Kreatinin	0,432
Kreatinin İS	0,431

Analizi yapılan maddelerden BPA-SERBEST' e yönelik kalibrasyon eğrisi Şekil 4.2' de sunulmuştur. Aynı şekilde BPA-SERBEST' e yönelik LC/MS-MS cihazından elde edilen kütle spektrumu verileri de Şekil 4.3' te sunulmuştur.

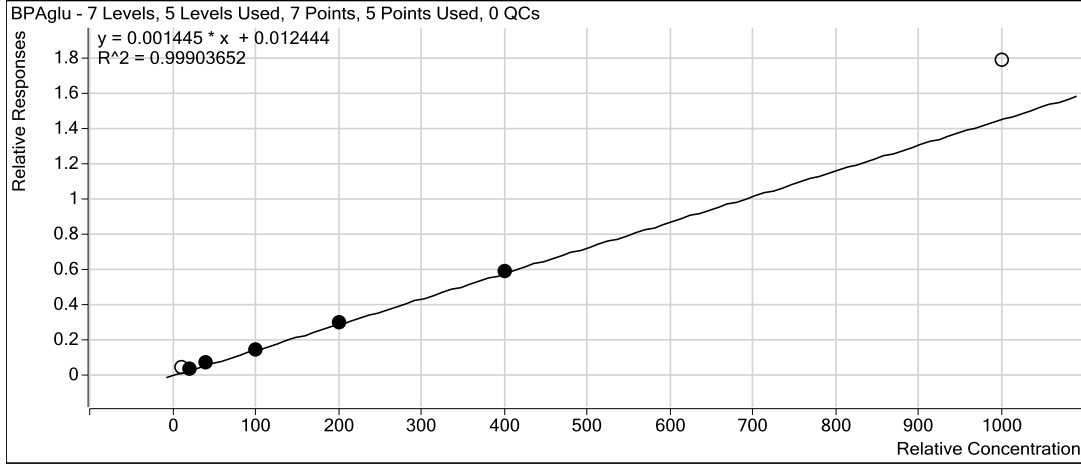


Şekil 4.2. BPA-SERBEST'e ait kalibrasyon eğrisi

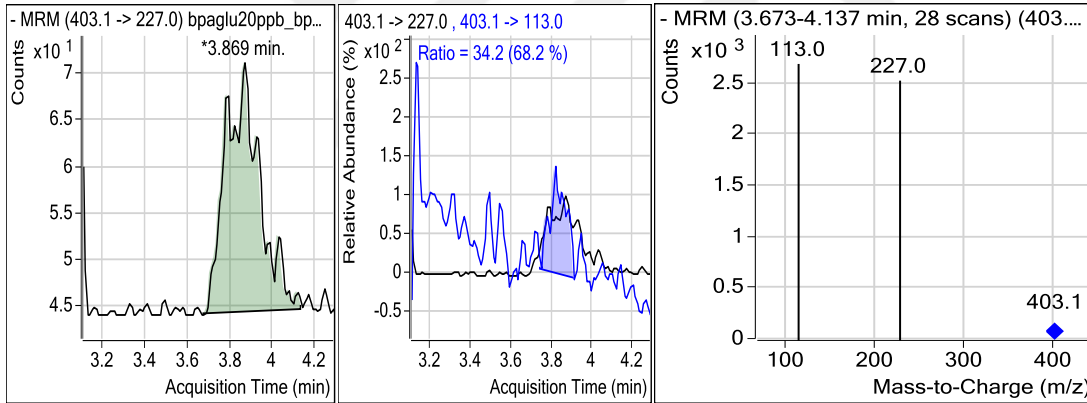


Şekil 4.3. BPA-SERBEST' in kütle spektrumu

Analizi yapılan maddelerden BPA-GLU' ya yönelik kalibrasyon eğrisi Şekil 4.4' te sunulmuştur. Aynı şekilde BPA-GLU' ya yönelik LC/MS-MS cihazından elde edilen kütle spektrumu verileri de Şekil 4.5' te sunulmuştur.

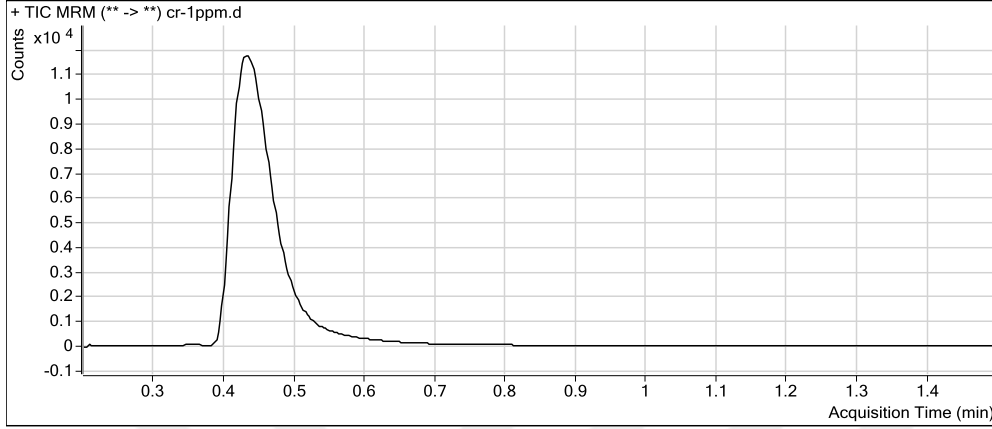


Şekil 4.4. BPA-GLU'nun kalibrasyon eğrisi

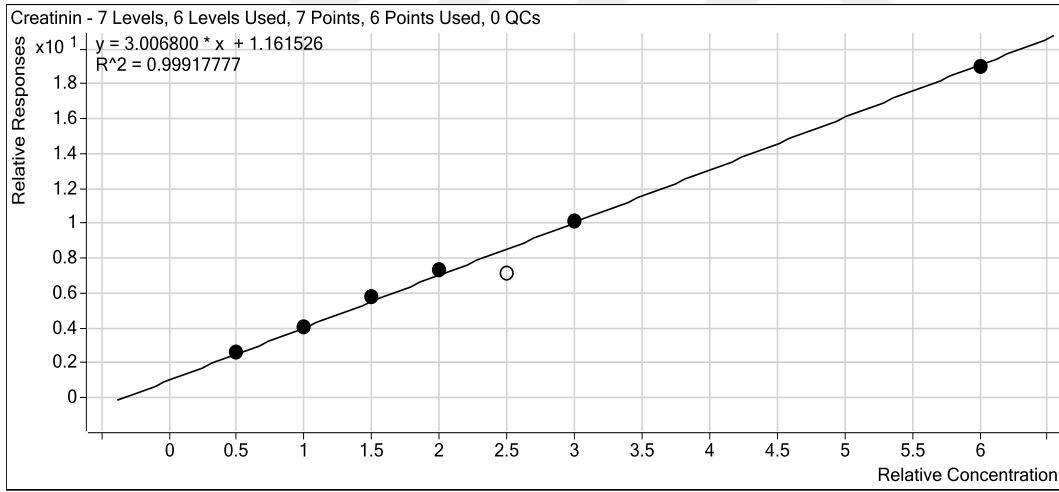


Şekil 4.5. BPA-GLU'nun kütle spektrumu

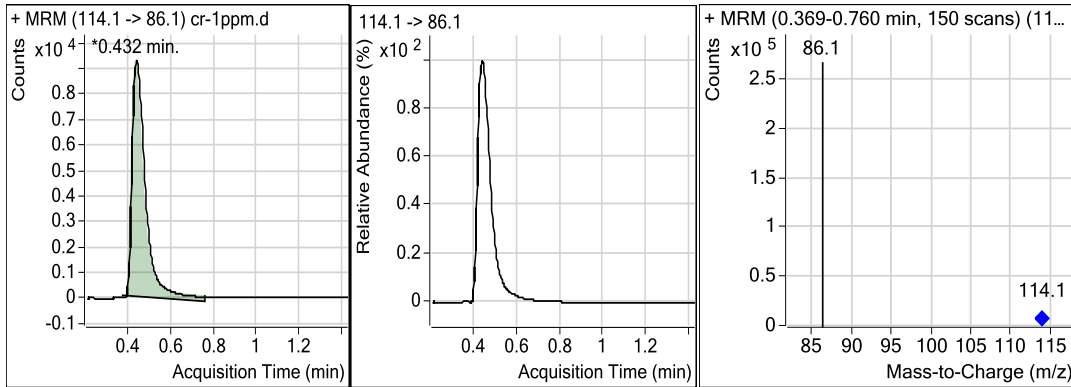
Analizi yapılan maddelerden Kreatinin' e yönelik kromatogram Şekil 4.6' da, kalibrasyon eğrisi Şekil 4.7' de sunulmuştur. Aynı şekilde Kreatinin' e yönelik LC/MS-MS cihazından elde edilen kütle spektrumu verileri de Şekil 4.8' de sunulmuştur.



Şekil 4.6. LC-MS/MS cihazı ile tespit edilen Kreatinin için hazırlanmış bir kromatogram örneği



Şekil 4.7. Kreatinin' in kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.8. Kreatinin kütle spektrumu

4.1.1. Doğruluk ve geri kazanım

Geri kazanılan miktarlar deneysel ve teorik miktarların kullanıldığı aşağıdaki eşitlikten hareketle hesaplanmış, BPA-SERBEST, BPA-GLU maddelerine ait geri kazanım sonuçları Çizelge 4.3 ve 4.4’te sunulmuştur.

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

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

Doğrusallık çalışmalarından elde edilen kalibrasyon eğrilerinin eğimleri ve kullanılan en küçük konsantrasyonun standart sapmaları kullanılarak hesap edilen teşhis sınırı ve miktar tayini alt sınırı değerleri aşağıdaki Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. BPA-SERBEST ve BPA-GLU teşhis sınırı ve miktar tayini alt sınırı sonuçları

	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
BPA-SERBEST	0,03	0,08
BPA-GLU	0,10	0,33

4.1.3. Günler arası kesinlik

1.0, 10.0 ve 100 ng/ml konsantrasyonda ardışık altı ölçümle üç gün gerçekleştirilen günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen sonuçlar ve istatistiksel hesaplamalar Çizelge 4.3 ve 4.4’te sunulmuştur.

Çizelge 4.3. BPA-SERBEST için validasyon parametreleri

Uygulanan BPA-SERBEST miktarı (spiked)	BPA-SERBEST kreatinin (µg/g)											
	1.gün			2.gün			3.gün			Günler Arası (Interday)		
	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)
BPA-SERBEST uygulanmayan (unspiked)	0,98			0,86			0,89			0,91		
1.0 ng/ml	1,41±0,02	141	2,05	1,56±0,16	156	10,25	1,66±0,25	166	15,06	1,54±0,12	154	7,79
10.0 ng/ml	10,83±0,33	108,3	3,047	11,00±0,15	110	1,36	11,16±0,30	111,6	2,68	10,99±0,11	109,9	1,45
100.0 ng/ml	98,97±0,21	98,97	0,22	99,17±0,55	99,17	0,55	99,30±0,45	99,3	0,45	99,14±0,16	99,14	0,161

Ort*: Ölçülen konsantrasyonların ortalaması

Rec**: Geri kazanım (recovery, accuracy)

RSS***: Rölatif standart sapma (doğruluk)

Çizelge 4.4. BPA-GLU için validasyon parametreleri

Uygulanan BPA-GLU miktarı (spiked)	BPA-GLU kreatinin (µg/g)											
	1.gün			2.gün			3.gün			Günler Arası (Interday)		
	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)
BPA-GLU uygulanmayan (unspiked)	4,16			3,82			3,91			3,96		
10.0 ng/ml	11,99±1,00	119,40	8,81	11,99±0,63	119,9	5,24	12,14±0,52	121,4	4,29	12,02±0,10	120,2	0,860
100.0 ng/ml	99,42±1,2.0	99,42	1,20	99,74±1,15	99,74	1,14	100,0±1,37	100,0	1,36	99,72±0,30	99,72	0,300
1000.0 ng/ml	915,66±2,31	91,56	0,25	915,83±2,35	91,58	0,25	916,1±2,40	91,61	0,26	915,8±0,22	91,58	0,024

Ort*: Ölçülen konsantrasyonların ortalaması

Rec**: Geri kazanım (recovery, accuracy)

RSS***: Rölatif standart sapma (doğruluk)

4.2. Sonuçlar

Çalışmada yer alan 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU ve BPA-TOPLAM değerleri, çalışılmış olan Kreatinin ile düzeltilmiş şekilde Çizelge 4.5’ te sunulmuştur.

Çizelge 4.5. 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU VE BPA-TOPLAM değerleri ve Kreatinin ile düzeltilmiş değerleri

Numune No	Yaş	Sex	BPA-SERBEST (µg/ml)	BPA-GLU (µg/ml)	KREATİNİ N (g/ml)	Düzeltilmiş BPA- SERBEST (µg/g kreatinin)	Düzeltilmiş BPA-GLU (µg/g kreatinin)	BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin)
1	4	E	0,0000	0,0172	0,3232	0,000000	0,05322	0,05322
2	4	K	0,0000	0,0943	0,2651	0,000000	0,35585	0,35585
3	4,5	K	0,0000	0,0150	0,0112	0,000000	1,34378	1,34378
4	3,5	E	0,0000	0,0016	0,1316	0,000000	0,01216	0,01216
5	5	K	0,0000	0,0000	0,9454	0,000000	0,00000	0,00000
6	4,5	E	0,0000	0,0333	0,8792	0,000000	0,03787	0,03787
7	3	E	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
8	5,5	K	0,0000	0,0658	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
9	3,5	E	0,0000	0,0413	0,4208	0,000000	0,09815	0,09815
10	3,5	K	0,0000	0,0600	0,6049	0,000000	0,09919	0,09919
11	5,5	K	0,0000	0,0106	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
12	3	E	0,0000	0,0179	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
13	3	E	0,0000	0,0000	0,1781	0,000000	0,00000	0,00000
14	3	K	0,0000	0,0001	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
15	4	K	0,0000	0,0417	0,1439	0,000000	0,28982	0,28982
16	3	K	0,0000	0,0002	0,0232	0,000000	0,00862	0,00862
17	3,5	K	0,0000	0,0177	1,2661	0,000000	0,01398	0,01398
18	3	K	0,0000	0,0449	0,1932	0,000000	0,23236	0,23236
19	3,5	K	0,0000	0,0000	0,4804	0,000000	0,00000	0,00000
20	6	K	0,0000	0,1318	0,0796	0,000000	1,65576	1,65576
21	3	E	0,0000	0,0188	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
22	6	E	0,0153	0,0226	0,4645	0,032939	0,04865	0,08159
23	5	E	0,0000	0,0213	0,8790	0,000000	0,02423	0,02423
24	3	E	0,0151	0,0624	0,5961	0,025331	0,10468	0,13001
25	5,5	E	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
26	5	E	0,0000	0,0000	0,0218	0,000000	0,00000	0,00000
27	5	K	0,0000	0,0028	0,0797	0,000000	0,03515	0,03515
28	4	E	0,0520	0,0865	0,8423	0,061738	0,10270	0,16444
29	4	K	0,0000	0,2790	0,6065	0,000000	0,45998	0,45998

Çizelge 4.5. (devam). 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU VE BPA-TOPLAM değerleri ve Kreatinin ile düzeltilmiş değerleri

Numune No	Yaş	Sex	BPA-SERBEST ($\mu\text{g/ml}$)	BPA-GLU ($\mu\text{g/ml}$)	KREATİNİ N (g/ml)	Düzeltilmiş BPA- SERBEST ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	Düzeltilmiş BPA-GLU ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)
30	5	K	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
31	5,5	K	0,0212	0,0698	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
32	4	K	0,0000	0,0863	0,3022	0,000000	0,28558	0,28558
33	4	E	0,0000	0,3987	0,4268	0,000000	0,93414	0,93414
34	5	E	0,0000	0,0265	0,3778	0,000000	0,07015	0,07015
35	4,5	K	0,0000	0,2085	0,1135	0,000000	1,83686	1,83686
36	5	K	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
37	6	E	0,0000	0,0074	0,1468	0,000000	0,05040	0,05040
38	4	K	0,0000	0,0064	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
39	4	K	0,0000	0,0285	0,0823	0,000000	0,34614	0,34614
40	5,5	E	0,0000	0,0467	0,8500	0,000000	0,05494	0,05494
41	4	E	0,0000	0,2697	0,6145	0,000000	0,43887	0,43887
42	6	E	0,0155	0,0153	0,4016	0,038596	0,03810	0,07669
43	3	E	0,0000	0,0032	0,8809	0,000000	0,00363	0,00363
44	6	E	0,0000	0,4670	0,9820	0,000000	0,47556	0,47556
45	3	E	0,0000	0,0017	0,0732	0,000000	0,02321	0,02321
46	4,5	E	0,0134	0,0097	0,5310	0,025235	0,01827	0,04350
47	4,5	E	0,0000	0,1405	0,8466	0,000000	0,16596	0,16596
48	5	K	0,0000	0,0569	0,0640	0,000000	0,88997	0,88997
49	5	E	0,0000	0,0059	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
50	3	K	0,0125	0,0370	0,5410	0,023105	0,06839	0,09150
51	6	K	0,0000	0,0011	0,2401	0,000000	0,00458	0,00458
52	4,5	K	0,0000	0,0229	0,3804	0,000000	0,06021	0,06021
53	6	K	0,0000	0,0065	0,2564	0,000000	0,02535	0,02535
54	5	K	0,0000	0,0368	0,2208	0,000000	0,16665	0,16665
55	4	K	0,0113	0,0459	0,8925	0,012661	0,05143	0,06409
56	5	K	0,0000	0,0879	0,3488	0,000000	0,25202	0,25202
57	3,5	E	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
58	3,5	E	0,0000	0,0000	0,3152	0,000000	0,00000	0,00000
59	6	K	0,0000	0,0053	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
60	3	E	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
61	6	E	0,0000	0,0602	0,9041	0,000000	0,06659	0,06659
62	6	E	0,0000	0,0430	1,0742	0,000000	0,04003	0,04003
63	3	E	0,0000	0,0033	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
64	5,5	K	0,0000	0,0979	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
65	3,5	E	0,0000	0,0000	0,3011	0,000000	0,00000	0,00000
66	3	E	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
67	6	E	0,0000	0,0110	1,0091	0,000000	0,01090	0,01090

Çizelge 4.5. (devam). 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU VE BPA-TOPLAM değerleri ve Kreatinin ile düzeltilmiş değerleri

Numune No	Yaş	Sex	BPA-SERBEST (µg/ml)	BPA-GLU (µg/ml)	KREATİNİN (g/ml)	Düzeltilmiş BPA-SERBEST (µg/g kreatinin)	Düzeltilmiş BPA-GLU (µg/g kreatinin)	BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin)
68	6	K	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
69	3	E	0,0000	0,0000	0,3075	0,000000	0,00000	0,00000
70	4	E	0,0000	0,0000	0,8591	0,000000	0,00000	0,00000
71	6	E	0,0000	0,1182	0,4728	0,000000	0,25000	0,25000
72	6	E	0,0000	0,0979	0,5529	0,000000	0,17706	0,17706
73	3	K	0,0176	0,0072	0,3314	0,053108	0,02173	0,07483
74	3	E	0,0141	0,0169	0,7407	0,019036	0,02282	0,04185
75	5,5	E	0,0158	0,0310	1,0508	0,015036	0,02950	0,04454
76	5	K	0,0171	0,0527	0,2542	0,067270	0,20732	0,27459
77	3	E	0,0166	0,0134	0,3403	0,048780	0,03938	0,08816
78	6	E	0,0128	0,0102	0,5745	0,022280	0,01775	0,04003
79	4	E	0,0000	0,0086	0,6532	0,000000	0,01317	0,01317
80	6	K	0,0110	0,0071	0,0970	0,113402	0,07320	0,18660
81	6	E	0,0155	0,0228	0,9404	0,016482	0,02425	0,04073
82	6	E	0,0132	0,0177	0,7213	0,018300	0,02454	0,04284
83	3,5	K	0,0265	0,0508	0,7804	0,033957	0,06509	0,09905
84	3	K	0,0292	0,0533	0,7608	0,038381	0,07006	0,10844
85	6	E	0,0113	0,2225	1,5178	0,007445	0,14659	0,15404
86	4	K	0,0194	0,0434	1,0456	0,018554	0,04151	0,06006
87	3	K	0,0151	0,0132	0,8464	0,017840	0,01560	0,03344
88	6	K	0,0144	0,0118	0,0381	0,377953	0,30971	0,68766
89	6	E	0,0117	0,0079	0,1698	0,068905	0,04653	0,11543
90	5	E	0,0104	0,0268	0,7667	0,013565	0,03496	0,04852
91	3	K	0,0119	0,2432	0,2097	0,056748	1,15975	1,21650
92	3	E	0,0109	0,0126	0,2270	0,048018	0,05551	0,10352
93	6	E	0,0117	0,0125	0,6926	0,016893	0,01805	0,03494
94	6	K	0,0154	0,0115	1,2320	0,012500	0,00933	0,02183
95	3	K	0,0138	0,0111	0,4989	0,027661	0,02225	0,04991
96	6	K	0,0000	0,0000	0,0000	0,000000	0,00000	0,00000
97	4	E	0,0000	0,1056	0,7780	0,000000	0,13573	0,13573
98	3	E	0,0553	0,2582	1,6915	0,032693	0,15265	0,18534
99	3	K	0,1570	0,0998	1,1166	0,140605	0,08938	0,22998
100	4	K	0,0123	0,0237	0,2297	0,053548	0,10318	0,15673
101	6	E	0,0000	0,0183	0,2553	0,000000	0,07168	0,07168
102	6	E	0,0000	0,0457	0,4914	0,000000	0,09300	0,09300
103	4	E	0,0000	0,1139	0,3103	0,000000	0,36706	0,36706
104	3	E	0,0000	0,5028	0,9064	0,000000	0,55469	0,55469
105	4	E	0,0388	0,0122	0,7245	0,053554	0,01684	0,07039

Çizelge 4.5. (devam). 125 ilköğretim öncesi çocuklardan sağlanan idrar numunelerinde elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU VE BPA-TOPLAM değerleri ve Kreatinin ile düzeltilmiş değerleri

<i>Numune No</i>	<i>Yaş</i>	<i>Sex</i>	<i>BPA-SERBEST (µg/ml)</i>	<i>BPA-GLU (µg/ml)</i>	<i>KREATİNİN (g/ml)</i>	<i>Düzeltilmiş BPA-SERBEST (µg/g kreatinin)</i>	<i>Düzeltilmiş BPA-GLU (µg/g kreatinin)</i>	<i>BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin)</i>
106	4,5	K	0,0032	0,0211	0,3208	0,009974	0,06577	0,07574
107	5	K	0,0000	0,0281	0,1811	0,000000	0,15520	0,15520
108	6	E	0,0039	0,0658	0,8726	0,004469	0,07541	0,07988
109	4	E	0,0000	0,0666	0,1599	0,000000	0,41657	0,41657
110	4,5	K	0,0026	0,0125	0,0904	0,028775	0,13834	0,16712
111	4	E	0,0000	0,0000	0,1722	0,000000	0,00000	0,00000
112	6	E	0,0133	0,0117	1,0886	0,012218	0,01075	0,02297
113	5	K	0,0113	0,0250	0,3565	0,031697	0,07013	0,10182
114	5	K	0,0161	0,1367	0,2398	0,067139	0,57006	0,63720
115	4	K	0,0131	0,0161	0,1293	0,101315	0,12452	0,22583
116	4	E	0,0123	0,0194	0,2545	0,048330	0,07623	0,12456
117	4	E	0,0114	0,0162	0,7027	0,016223	0,02305	0,03928
118	4	K	0,0144	0,3359	0,2407	0,059826	1,39551	1,45534
119	3	E	0,0160	0,0200	1,2634	0,012664	0,01583	0,02849
120	5,5	E	0,0119	0,0077	0,3407	0,034928	0,02260	0,05753
121	5,5	E	0,0117	0,0034	0,0170	0,688200	0,20170	0,88990
122	6	E	0,0122	0,0087	0,0668	0,182635	0,13024	0,31287
123	4	E	0,0126	0,0185	0,3756	0,033546	0,04925	0,08280
124	4	E	0,0119	0,0225	0,2732	0,043558	0,08236	0,12592
125	3	K	0,0136	0,0124	0,1068	0,127341	0,11610	0,24345

Çizelge 4.6. Kız ve erkek çocuklarda elde edilen BPA-SERBEST, BPA-GLU ve BPA-TOPLAM değerleri

	N	%N	BPA-SERBEST (µg/g kreatinin)			BPA-GLU (µg/g kreatinin)			BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin)		
			Ort±SS	Min-Max	N poz- %poz	Ort±SS	Min-Max	N poz- %poz	Ort±SS	Min-Max	N poz- %poz
KIZ	55	44	0,0087±0,0219	0,000-0,157	23 (%42)	0,0657±0,1337	0,0000-0,8899	49 (%89)	0,2693±0,4400	0,0000-1,840	41 (%75)
ERKEK	70	56	0,0144±0,0665	0,000-0,555	28 (%40)	0,0604±0,1099	0,0000-0,5028	59 (%84,3)	0,1126±0,1829	0,0000-0,930	53 (%76)
TOTAL	125	100	0,0119±0,0518	0,000-0,555	51 (%41)	0,0627±0,1204	0,0000-0,8899	108 (%86,4)	0,1815±0,3302	0,0000-1,840	94 (%75)

Çizelge 4.5’ te sunulan değerlerden hareketle çalışmamız sonucunda elde edilen kızlara ve erkeklere yönelik ortalama değerler Çizelge 4.6’ da sunulmuştur.

İdrar numuneleri alınan 125 gönüllü çocuğun Kreatinin ile düzeltilmiş BPA-TOPLAM ortalaması 0,1815 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, BPA-SERBEST ortalaması 0,0119 $\mu\text{g/g}$ kreatinin ve BPA-GLU değerleri ortalaması da 0,0627 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak bulunmuştur.

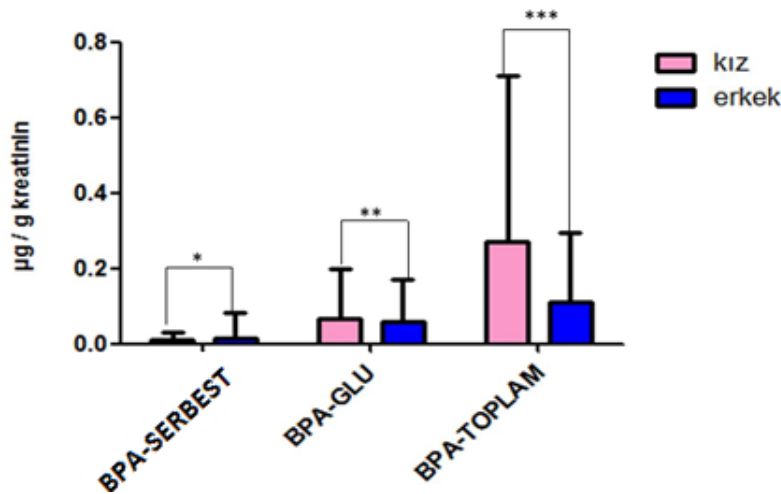
Benzer şekilde, BPA-SERBEST’in erkeklerde 0,0144 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, kızlarda 0,0087 $\mu\text{g/g}$ kreatinin; BPA-GLU’nun erkeklerde 0,0604 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, kızlarda 0,0657 $\mu\text{g/g}$ kreatinin; BPA-TOPLAM’ın ise erkeklerde 0,1126 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, kızlarda 0,2693 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olduğu belirlenmiştir.

Elde edilen bu değerler ışığında, kızlardan elde edilen BPA-TOPLAM değerlerinin erkeklerden elde edilen BPA-TOPLAM değerlerinden istatistiksel olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0.0079$) .

Çizelge 4.7. Kızlar ve erkeklerden elde edilen BPA-TOPLAM değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	$\sum$ BPA ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p*
KIZ	55	44	0,2693 $\pm$ 0,4400	p= 0,0079
ERKEK	70	56	0,1126 $\pm$ 0,1829	

*Unpaired t test



* $p>0.05$; ** $p>0.05$; *** $p<0.001$

Şekil 4.9. Ölçülen BPA değerlerinin kızlar ve erkeklerdeki düzeylerinin grafiksel gösterimi

Kızlar ve erkeklerden elde edilen BPA- SERBEST düzeylerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir ($p=0.5428$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Kızlar ve erkeklerde saptanan ortalama BPA- SERBEST değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	BPA- SERBEST ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p
KIZ	55	44	0,0087 $\pm$ 0,0219	p= 0,5428
ERKEK	70	56	0,0144 $\pm$ 0,0665	

*Unpaired t test

Aynı şekilde kızlar ve erkeklerden elde edilen BPA-GLU düzeylerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir ($p=0.8115$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Kızlar ve erkeklerdeki ortalama BPA-GLU değerlerinin karşılaştırılması

	N	%N	BPA-GLU ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p
KIZ	55	44	0,0656 $\pm$ 0,1337	p=0,8115
ERKEK	70	56	0,0604 $\pm$ 0,1099	

*Unpaired t test

Anket Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda katılımcıların ebeveynlerinin yanıtlamalarını istediğimiz anketteki sorulardan bazılarına verdikleri yanıtlara ilişkin sonuçlar aşağıdaki çizelgelerde verilmiştir. Bunlardan ilki fast-food tüketme alışkanlığı ile ilgili olup popülasyonun %42,4 kadarının ayda 1 öğün fast food tükettiği, %32,8'inin bu alışkanlığının olmadığı, %17,6'sının ayda 1-3 öğün fast-food tükettiği, %5,6'sının ise ayda 3-5 kez fast-food tükettiği görülmüştür.

Çizelge 4.10. Çalışma grubundaki çocukların fast-food tüketme alışkanlıklarının BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi

FAST TÜKETME ALIŞKANLIĞI	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS
Yok	11	32,8	0,1634 $\pm$ 0,2634
1 öğün/ay	53	42,4	0,1940 $\pm$ 0,3768
1-3 öğün/ay	22	17,6	0,2045 $\pm$ 0,3832
3-5 öğün/ay	7	5,6	0,1629 $\pm$ 0,2006

Bu sonuçlara göre tüm gruplardaki çocukların ortalama BPA-TOPLAM değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup aralarında BPA-TOPLAM düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.11. Fast-food tüketme alışkanlığının istatistiksel değerlendirilmesi

FAST FOOD TÜKETME ALIŞKANLIĞI	p*
Yok- 1 öğün/ay	0,6588
Yok- 1-3 öğün/ay	0,6160
Yok- 3 öğün/ay	0,9957
1 öğün/ay- 1-3 öğün/ay	0,4149
1-3 öğün/ay - 3-5 öğün/ay	0,6831

**Mann-Whitney U – unpaired t test

İdrar örneklerini aldığımız çocukların ebeveynlerinin plastik kaplı gıda maddesi alımı sorgulandığında ise; %21,6 ‘sının hiçbir zaman almadığı, %85’inin bazen aldığı ve %9,6’sının ise her zaman aldığı belirlenmiştir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Plastik kaplı gıda maddesi alma alışkanlığının- BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi

PLASTİK KAPLI GIDA MADDESİ ALIMI	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS
Hiçbir zaman	27	21,6	0,2437 $\pm$ 0,0860
Bazen	85	68	0,1475 $\pm$ 0,2761
Her zaman	12	9,6	0,2917 $\pm$ 0,3830

Bu sonuçlara göre tüm gruplardaki çocukların ortalama BPA-TOPLAM değerleri yukarıdaki gibi bulunmuş olup aralarında BPA-TOPLAM düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.13. Plastik kaplı gıda maddesi alınması alışkanlığının BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi

PLASTİK KAPLI GIDA MADDESİ ALIMI	p*
Hiçbir zaman- bazen	0,7273
Hiçbir zaman- her zaman	0,9312
Bazen- her zaman	0,7213

*Mann-Whitney U – unpaired t test

Ankette değerlendirmeye aldığımız “Mikrodalga fırında plastik kapta yemek ısıtma” ile ilgili sorumuza %8 Evet, %92 Hayır cevabı verilmiş olup, çalışmamızda bu iki grup

arasındaki BPA-TOPLAM' lar arasında da unpaired t test kullanılarak yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Mikrodalga fırında plastik kapta yemek ısıtma alışkanlığının BPA-TOPLAM değerleri açısından değerlendirilmesi

MİKRODALGA FIRINDA PLASTİK KAPTA YEMEK ISITMA	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p*
EVET	10	8	0,2880 $\pm$ 0,5582	0,2895
HAYIR	115	92	0,1723 $\pm$ 0,3048	

Çalışmaya katılan çocukların ebevyenlerinin %32'si ambalaj ve etiket kullanma talimatına bazen dikkat ettiğini, %65,6'sı ise her zaman dikkat ettiğini ifade etmiş olup iki grup arasında BPA-TOPLAM değerleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. Ambalaj ve etiket kullanma talimatına dikkat etme durumunun BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi

AMBALAJ VE ETİKET KULLANMA TALİMATINA DİKKAT ETME	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p*
BAZEN	40	32	0,2113 $\pm$ 0,3626	0,5245
HER ZAMAN	82	65,6	0,1701 $\pm$ 0,3195	

*Mann-Whitney U – unpaired t test

Çocuklarda dolgu diş varlığı ile ilgili durum tespiti yapılmaya çalışılmış ve %8,8'inde dolgu diş olduğu, % 91,2'sinde ise olmadığı görülmüştür. Gruplar arası BPA-TOPLAM açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Çocuklardaki dolgu diş varlığının değerlendirilmesi BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi

DOLGU DİŞ VARLIĞI	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p*
VAR	11	8,8	0,0618 $\pm$ 0,0913	0,2093
YOK	114	91,2	0,1931 $\pm$ 0,3426	

*Mann-Whitney U – unpaired t test

Alınan plastiğin kalitesi ile ilgili değerlendirmelerde; ebevyenlerin %20'sinin Çin üretimi plastik malzeme almadığı, %19,2'sinin bu duruma dikkat etmediği, %25,6'sının ise bilinen markaları tercih ettiği görülmüştür. Ancak bu gruplar arasında da değerlendirme

yapıldığında BPA-TOPLAM değerleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Alınan plastiğin kalitesinin BPA-TOPLAM değerleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi

ALINAN PLASTİĞİN KALİTESİ	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS
Çin üretimi almam	25	20	0,2332 $\pm$ 0,4715
Dikkat etmem	24	19,2	0,1225 $\pm$ 0,1461
Bilinen markaları alırım	32	25,6	0,2650 $\pm$ 0,4312

Çizelge 4.18. Alınan plastiğin kalitesi açısından bazı grupların BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması

ALINAN PLASTİĞİN KALİTESİ	p*
Çin üretimi almam- Dikkat etmem	0,2768
Çin üretimi almam- Bilinen marka alırım	0,7918
Dikkat etmem- Bilinen marka alırım	0,1269

*Mann-Whitney U – unpaired t test

Son olarak ebeveynlere aldıkları oyuncakların özelliği sorulmuş olup; bu soruya yanıt veren ebeveynlerin %9.3'ü çoğu metal oyuncak, %5.1'i çoğu ahşap oyuncak, %85.6'sı ise çoğu plastik oyuncak aldığını belirtmiştir. Bu özelliğin BPA-TOPLAM' larını gösteren gruplar arasında da kıyaslama yapıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.19, Çizelge 4.20).

Çizelge 4.19. Alınan oyuncağın yapıldığı malzeme- BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

ALINAN OYUNCAĞIN ÖZELLİĞİ	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS
Çoğu metal oyuncak	11	9.3	0,2218 $\pm$ 0.3429
Çoğu ahşap oyuncak	6	5.1	0,1700 $\pm$ 0,1122
Çoğu plastik oyuncak	101	85.6	0.1824 $\pm$ 0.3478

Çizelge 4.20. Alınan oyuncağın özelliğine göre gruplar arası farklılığın BPA-TOPLAM değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması

ALINAN OYUNCAĞIN ÖZELLİĞİ	p*
Çoğu ahşap- Çoğu metal	0,7273
Çoğu ahşap- Çoğu plastik	0,9312
Çoğu metal- Çoğu plastik	0,7213

*Mann-Whitney U – unpaired t test

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

Yaş Grupları ve Z Skorlarının Değerlendirilmesi

Çizelge 4.21. 5 Yaş üstü ve 5 yaş altında bulunan çocukların BPA-TOPLAM açısından değerlendirilmesi

Grup	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) Ort $\pm$ SS	p
5 Yaş Altı	71	56,8	0,1996 $\pm$ 0,3551	0,4855
5 Yaş Üstü	54	43,2	0,1578 $\pm$ 0,2959	

Erkek ve kızlar obezite açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yaşlarına göre Vücut Kitle İndeksi değerleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün standardize ettiği çizelgeler ışığında Z skorlarına göre gruplandırılmış ve bu gruplar arasındaki BPA-TOPLAM açısından olası farklılıklar değerlendirilmeye çalışılmıştır [210].

Çizelge 4.22. Z skorlarına göre obezite değerlendirmesi

0-5 yaş	N	ÇOK ZAYIF (-3 SD)	ZAYIF (-2 SD)	NORMAL (-1 SD)	NORMAL (MEDİAN)	KİLO RİSKİ (+1 SD)	KİLOLU (+2 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+3 SD)
	71	0	4	12	17	22	11	5
	%56,80	%0,00	%5,63	%16,90	%23,94	%30,99	%15,49	%7,04
5 yaş üstü	N	ÇOK ZAYIF (-3 SD)	ZAYIF (-2 SD)	NORMAL (-1 SD)	NORMAL (MEDİAN)	KİLOLU, HAFİF ŞİŞMAN (+1 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+2 SD)	ŞİŞMAN (OBEZ) (+3 SD)
	54	2	6	12	16	8	8	2
	%43,20	%3,70	%11,11	%22,22	%29,63	%14,81	%14,81	%3,70

Çizelge 4.23. Erkekler için obezite değerlendirmesi

Grup	N	%N	BPA-TOPLAM ($\mu\text{g/g}$ kreatinin) ortalama	S.S.	Min-Max
Erkek (-2SD)	5	4	0,1100	0,1470	0,01-0,37
Erkek (-1SD)	15	12	0,0573	0,0778	0,00-0,25
Erkek (MED)	18	14,4	0,0594	0,1034	0,00-0,44
Erkek (+1SD)	13	10,4	0,1800	0,2540	0,00-0,89
Erkek (+2SD)	13	10,4	0,1462	0,2523	0,00-0,93
Erkek (+3SD)	5	4	0,2080	0,2244	0,01-0,48

Erkek (-3SD) N=1 olması nedeniyle değerlendirmeye katılamamıştır.

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

GRUP	p
(-2SD)-(+3SD)	p= 0,4377
(-2SD)-(+2SD)	p= 0,7695
(-2SD)-(+1SD)	p= 0,5743
(-2SD)-(MED)	p= 0,3863
(-2SD)-(-1SD)	p= 0,3094
(-1SD)-(MED)	p= 0,9485
(-1SD)-(+1SD)	p= 0,0866
(-1SD)-(+2SD)	p= 0,2059
(-1SD)-(+3SD)	p= 0,0327*
(MED)-(+1SD)	p= 0,0785
(MED)-(+2SD)	p= 0,1974
(MED)-(+3SD)	p= 0,0412*
(+1SD)-(+2SD)	p= 0,7362
(+1SD)-(+3SD)	p= 0,8321
(+2SD)-(+3SD)	p= 0,6388

Mann-Whitney U – unpaired t test

Çizelge 4.24' ten anlaşılacağı üzere, erkek çocuklarda (-1SD)-(+3SD) gruplarının BPA-TOPLAM düzeyleri karşılaştırılmasında p= 0,0327 düzeyinde bir anlamlılık saptanırken, (MED)-(+3SD) grupları karşılaştırılmasında bu anlamlılık p=0,0412 düzeyinde belirlenmiştir.

Kızlarda da aynı değerlendirmeler yapılmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Çizelge 4.25).

Çizelge 4.25. Kızlar için obezite değerlendirmesi

	N	%N	BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin) Ortalama	S.S.	Min-Max
K ₁₂ (-2SD)	5	4	0,1520	0,1550	0,03-0,35
K ₁₂ (-1SD)	9	7,2	0,1600	0,1757	0,00-0,46
K ₁₂ (MED)	15	12	0,3447	0,4982	0,00-1,46
K ₁₂ (+1SD)	17	13,6	0,1929	0,4356	0,00-1,84
K ₁₂ (+2SD)	6	4,8	0,5617	0,6998	0,00-1,66
K ₁₂ (+3SD)	2	1,6	0,0500	0,0707	0,00-0,10

K₁₂ (-3SD) N=1 olması nedeniyle değerlendirmeye katılamamıştır.

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

GRUP	p
(-2SD)-(+3SD)	p= 0,4304
(-2SD)-(+2SD)	p= 0,2351
(-2SD)-(+1SD)	p= 0,8409
(-2SD)-(MED)	p= 0,4132
(-2SD)-(-1SD)	p= 0,9338
(-1SD)-(MED)	p= 0,2985
(-1SD)-(+1SD)	p= 0,8308
(-1SD)-(+2SD)	p= 0,1181
(-1SD)-(+3SD)	p= 0,4222
(MED)-(+1SD)	p= 0,3652
(MED)-(+2SD)	p= 0,4350
(MED)-(+3SD)	p= 0,4291
(+1SD)-(+2SD)	p= 0,1436
(+1SD)-(+3SD)	p= 0,6569
(+2SD)-(+3SD)	p= 0,3649

Mann-Whitney U – unpaired t test

Çizelge 4.26' dan anlaşılacağı üzere, kız çocuklarda Z gruplarının BPA-TOPLAM düzeyleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının BPA-TOPLAM değerlerine göre karşılaştırılması yapılmış ve Median grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmiş ($p=0.026$), kızlardaki değerlerin erkeklerden çok daha yüksek ortalamaya sahip olduğu açıkça görülmüştür (Çizelge 4.27). Diğer gruplarda ortalamalar arası farklılıklarda istatistiksel bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.27. Kız ve erkek çocuklarda kilo gruplarının BPA-TOPLAM değerlerine göre karşılaştırılması

KİLO GRUBU	KIZ BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin) ortalama	N	%N	ERKEK BPA-TOPLAM (µg/g kreatinin) ortalama	N	%N	p
(-2SD)	0,1520±0,1550	5	4	0,1100±0,1470	5	4	0,6718
(-1SD)	0,1600±0,1757	9	7,2	0,0573±0,0770	15	12	0,0600
(MED)	0,3447±0,4980	15	12	0,0594±0,1034	18	14,4	0,0260*
(+1SD)	0,1929±0,4356	17	13,6	0,1800±0,2540	13	10,4	0,9248
(+2SD)	0,5617±0,6998	6	4,8	0,1461±0,2523	13	10,4	0,0696
(+3SD)	0,0500±0,0707	2	1,6	0,2080±0,2244	5	4	0,3954

Çizelge 4.28. Yaş gruplarının BPA-TOPLAM açısından değerlendirilmesi

YAŞ GRUPLARI	KIZLAR	ERKEKLER	p	TOPLAM
3 YAŞ	0,166±0,303	0,057±0,122	0,1380	0,101±0,218
4 YAŞ	0,451±0,567	0,178±0,233	0,0716	0,304±0,439
5 YAŞ	0,168±0,265	0,118±0,273	0,6515	0,263±0,263
6YAŞ	0,288±0,562	0,112±0,116	0,1824	0,166±0,326

Her yaş grubu kendi içinde kızlar ve erkeklerin BPA-TOPLAM değeri açısından karşılaştırıldığında, aynı yaşa ait grup içindeki kız ve erkek BPA-TOPLAM değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.29. Yaş gruplarının BPA-TOPLAM değerleri göz önüne alınarak istatistiksel değerlendirilmesi

GRUP	p
(3 YAŞ)-(4 YAŞ)	0,0139*
(3 YAŞ)-(5 YAŞ)	0,4501
(3 YAŞ)-(6 YAŞ)	0,3372
(4 YAŞ)-(5 YAŞ)	0,1147
(4 YAŞ)-(6 YAŞ)	0,1614
(5 YAŞ)-(6 YAŞ)	0,8241

Mann-Whitney U – unpaired t test

Çizelge 4.29’ dan anlaşılacağı üzere, çeşitli yaş grupları karşılaştırıldığında (3 YAŞ)-(4 YAŞ) grupları arasında BPA-TOPLAM değeri açısından istatistiksel bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,0139$).



5. TARTIŞMA

BPA, ticari hacmi en yüksek kimyasallardan biridir ve günlük yaşamın hemen her noktasında, bu maddeye maruziyet kaçınılmazdır. BPA maruziyetini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar, günlük yaşantımızın hemen her noktasında BPA kullanımının dramatik artışının bir sonucu olarak, hemen herkesin kan, doku ve idrarında [94,211,212] ölçülebilir seviyelerde BPA ve metabolitleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Türkiye’deki çocuk popülasyonunda BPA maruziyet seviyelerini değerlendiren ilk çalışma olmasının yanında, Türkiye’deki insan popülasyonundaki BPA konsantrasyonları için temel veri sağlaması açısından da önemlidir. Endokrin bozucu etkilere sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilen [5,84,213,214] BPA için insanlardaki en önemli maruziyet yolu gıda tüketimidir [3]. Farklı ülkelerde yapılan pek çok biyoizleme çalışmaları, BPA’nın idrar [165,215-220], süt [221,222], kan [165,219,223] ve foliküler ve amniyotik sıvı [224] gibi insan biyolojik sıvılarında bulunduğunu göstermiştir. İdrar, insanların BPA maruziyet miktarının biyomonitörizasyonu için yaygın olarak kullanılan ve insanlarda biyolojik yarı ömrü 6 saatten daha az olan [64] bir biyolojik örnektir. BPA vücuda alımdan sonra sindirim sistemi içinde tamamen absorbe olur ve hızla glukuronid metabolitlerine (BPA’nın majör metaboliti) (BPA-GLU) dönüştürülür (Şekil 2.6). Biyolojik örneklerdeki BPA, hem serbest BPA, hem de konjuge BPA olarak gözlenir. Konjuge BPA’ lar arasında BPA-GLU, BPA maruziyetini değerlendirmede biyomarker olarak kabul edilecek, yeterince özgün ve stabil bir maddedir. Değişken düzeyde BPA ve BPA-GLU seviyeleri, kişilerin beslenme ve yaşam tarzına bağlı olarak, idrar örneklerinde tespit edilmiştir. Bu çalışmada, idrar örneklerinde Kreatinin düzeltilmesi ile birlikte BPA tarama metodu da değerlendirilmiştir. İnsan idrarında BPA’ yı niceliksel olarak değerlendiren pek çok çalışma, analiz için spot idrar örneği kullanmıştır [116,118,225-230]. Ancak, idrarın kısa yarılanma ömrü nedeniyle, böyle spot idrar örneklerindeki BPA miktarı, kısa bir süre içinde, hatta bir gün içinde önemli ölçüde değişebilir. Bu durum, BPA ölçümünün güvenilirliğini etkileyebilir, örneği veren kişinin BPA alımı açısından yapılan değerlendirmesinde hataya yol açabilir. Bu tür olası hatalardan kaçınmak için, bu çalışmada elde edilen hem BPA, hem de BPA-GLU değerleri, kreatinin ile düzeltildikten sonra sunulmuştur.

Geçen son yirmi yılda, biyolojik örneklerdeki BPA formlarının belirlenmesi ve ölçümü için çeşitli analitik metotlar geliştirilmiş (örn: BPA-TOPLAM, BPA-SERBEST ve BPA-

GLU) ve bu metotların belirleme limitleri (dedeksiyon limitleri) hakkında önemli gelişmeler elde edilmiştir. İnsan biyolojik örneklerinde BPA belirlenmesi için geliştirilen analitik metotlar; Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), MS ve MS/MS ile kombine GC, LC-MS/MS ve elektrokimyasal ya da florasan belirlemeli HPLC' yi içermektedir. Son yıllarda, literatürde BPA ve onun majör metaboliti BPA-GLU' yu, HPLC/MS-MS yardımı ile değerlendirmeye yönelik çok sayıda metot ve çalışma yer almaktadır [174,210,231-236].

Bu farklı metotlar arasında yer alan MS analizi, kromatografi sırasında bir miktar fragman ya da transisyonun yoğunluk seviyesini analiz etme kapasitesinden dolayı, hızlı bir şekilde doğru sonuçlar sağlar. Düşük BPA konsantrasyonlarında bile duyarlı, seçici olması, doğru sonuç vermesi ve işlem/süreç sırasında derivasyon gerektirmemesi nedeniyle, LC-MS/MS, BPA tespiti için yaygın olarak kullanılan ve biyolojik örneklerin BPA-ilişkili değerlendirmesinde metot olarak seçilen kromatografi tekniğidir.

Biyolojik örneklerde BPA' nın hem serbest hem de konjuge formları gözlemlenmiştir. Konjuge BPA formları çoğunlukla glukuronide BPA' dır, ayrıca küçük bir kısmı da sülfatlanmış BPA' dır. Bundan dolayı ve yukarıda bahsedilen çalışmalara da benzer şekilde bu çalışma daha çok BPA-GLU ölçümü üzerinde durmaktadır. BPA-TOPLAM değerine ulaşmak üzere analize dayalı örnek çalışırken, biyolojik örneğe glukuronidaz ve sülfataz enzimleri ekleyerek konjugat türevlerini uzaklaştırmak ve böylece BPA-TOPLAM konsantrasyonuna ulaşmak sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir [237, 238].

Bunun yanı sıra enzimlerin kullanılmadığı çalışmalar da mevcut olup [222,225,239-243] bu çalışmalardan elde edilen sonuçların sadece BPA-SERBEST' i yansıtmaması söz konusudur.

Diğer çalışmalara göre daha hassas ve tekrar edilebilir sonuçlar elde etmek için bizim çalışmamızda BPA-GLU parçalanmamıştır ve basit örnek hazırlama ile elde edilmiştir. Çalışmalardan gelebilecek izoflavonlardan kaynaklanan yalancı pozitif cevabı engellemek ve BPA-GLU' yu en hassas ve doğru bir şekilde ölçebilmek için çalışmamızda hem BPA-GLU standart, hem de $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA internal standart kullanılmıştır. $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA internal standart, biyolojik örneklerde BPA tespit etmek üzere kullanılan en popüler internal standarttır [166,244-248]. Bu çalışmada serbest ve konjuge BPA düzeyleri, insan idrarı kullanılarak hassas ve güçlü bir yöntem olan LC-MS/MS ile tek enjeksiyon ile uygulama

yapılarak değerlendirilmiştir. Bu haliyle de çalışmada kullandığımız metot bu konudaki diğer metotlara üstünlük sağlamaktadır [210].

Çevresel kimyasallara maruziyetin insan sağlığı üzerine olabilecek etkilerine yönelik genel bir endişe söz konusu olsa da, bu endişeler gelişmenin kritik dönemlerinde olan bebekler ve çocuklar gibi duyarlı topluluklar için özellikle önemlidir. Genel Bilgiler bölümünde de belirtildiği üzere WHO' nun çocuklara yönelik en büyük kaygıları arasında, intrauterin ve çocukluk döneminde maruz kalınan kimyasalların yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkaracağı sağlık problemleri gelmekte ve endokrin bozucu kimyasalların bu hastalıklara zemin oluşmasına önemli katkılar yaptığı tartışılmaktadır. BPA endokrin bozucu bileşiklerden biri olup, birçok tüketici ürününde tüm dünyada yaygın kullanımı (oyuncak, bebek biberonları, plastik yiyecek kapları, metal kutularda astar, tıbbi malzeme, tüketici elektroniği, diş dolguları vb.) nedeniyle günlük yaşamda son 30 yıl içinde önemli bir rol oynamıştır. Son yıllarda BPA maruziyetine bağlı başta obezite ve üreme sağlığı problemleri olmak üzere, çok sayıda sağlık riskinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Çocukluk dönemi gibi kritik bir periyotta bu bileşiğe maruz kalınması ileri yaşlarda bu bileşiğe maruziyetten kaynaklanacak sağlık riskleri için zemin hazırlayacağından, bu bileşiğe çocukluk çağındaki maruziyetin boyutlarının belirlenmesi gerek birey sağlığı gerekse toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Çeşitli toplumlarda BPA maruziyetinin düzeyinin belirlendiği çalışmalar literatürde yer alsa da özellikle okul öncesi çocukların BPA'ya maruziyet düzeyleri hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle çocuklarda maruziyetin daha fazla olabileceği düşünülerek, çeşitli Avrupa ülkelerinde ve ABD' de BPA maruziyet miktarının özellikle okul öncesi çocuklarda tespit edilmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır. BPA maruziyetine yönelik dünyada yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan 2005–2006 NHANES verilerine göre, ortalama olarak BPA' nın günlük alım miktarı 34 ng/kg/gün olarak belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyete göre gruplandırılma yapıp idrardaki BPA miktarının değişiklik gösterip göstermediği değerlendirmeye alınmıştır. Fakat NHANES verilerinde de BPA maruziyet miktarı tespit edilmeye çalışılırken yaş grupları (6–11, 12–19, 20–39, 40–59, 60+ yaş) arasına okul öncesi çocuklar dahil edilmemiştir. BPA maruziyetinin belirlenmesine yönelik NHANES tarafından yapılan böylesine kapsamlı bir araştırmaya okul öncesi çocukların dahil edilmemesi uluslararası literatürde de büyük bir eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda ortalama olarak en

yüksek BPA alımı 6-11 yaş arası çocuklarda (54 ng/kg/gün) tespit edilirken yaşı ilerlemesiyle (6-11, 12-19, 20-39, 40-59, 60+) BPA miktarında (sırasıyla 54, 48, 38.5, 28.9, 27.3 ng/kg/gün) düşüş görülmüştür [24]. Almanya’ da 3-14 yaş arası 600 çocuk üzerinde BPA maruziyetinin araştırıldığı çalışmada, idrarda BPA düzeyi 2.7 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Bulguların araştırmanın yapıldığı yıllarda EFSA tarafından kabul edilmiş referans değeri olan 50 µg/kg/gün değerinden düşük olarak bulunduğu sonucuna varılmıştır [169].

Avrupa’da 6 ülkede yapılan DEMOCOPHES çalışma sonuçları BPA açısından değerlendirilmiş olup, BPA düzeylerinin çocuklar için geometrik ortalaması 2,04 µg/l olarak bulunmuştur. Çalışmanın yapıldığı 6 laboratuvarın 5’inde LC-MS/MS yöntemi kullanılmış ve hepsinde dedeksiyon frekansının yüksek olduğu belirtilmiştir. Sonuçta yaş grupları göze alındığında (6-11, 12-19, >19) kreatinin ile düzeltilmiş sonuçlarda en genç yaş grubunun en yüksek BPA’ ya sahip olduğu kaydedilmiştir [27].

Çin’ de yapılan bir çalışmada ise 8-15 yaş arası okul çocuklarının idrar numunelerinin %84,9’ unda BPA saptanmış olup, geometrik ortalaması ise 0,45 ng/ml olarak kaydedilmiştir [18]. Her ne kadar çalışma grubunun yaş aralığı farklı olsa da, çalışmadan elde edilen bu değer bizim çalışmamızda elde edilen BPA düzeyi ile paralellik göstermektedir.

Buna benzer birçok çalışmada düşük yaş grubunun daha yüksek BPA’ ya sahip olduğu belirlenmiştir [28,169,175].

Bir Kanada çalışmasında [175] kreatinin ile düzenlenmiş BPA düzeyleri, 6-79 yaş arası 5476 kişide belirlenmiş ve en genç grup olan 6-11 yaş grubunda, tüm gruplardan ve daha büyük çocuk grubundan yüksek bulunmuştur (Çizelge 5.1). Benzer şekilde Alman çocuklarını kapsayan bir çalışmada, en genç yaş kategorisindeki çocukların (3-5 yaş) BPA düzeylerinin, diğer yaş kategorilerinin (6-8, 9-11, 12-14 yaş) BPA düzeylerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [169] (Çizelge 5.1). Danimarka’da yapılan bir diğer çalışmada ise (6-10) yaş grubunun BPA düzeyleri, diğer çocuklara (11-15 yaş) ve adölesanlara (16-21 yaş) kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur [28] (Çizelge 5.1), ve küçük çocukların diğerlerine kıyasla BPA’ya daha çok maruz kalmış olabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur.

Berghuis ve diğerlerinin (2015) yayımladıkları bir değerlendirme çalışmasında [249] son on yılda yapılan çalışmalar taranarak 18 yaşına kadar olan çocuklardaki BPA maruziyeti ile nörogelişimsel sonuçlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmeye çalışılmıştır. Buna göre; idrarda elde edilen BPA düzeyleri ile 5 haftalık bebeklerde nörodavranışsal bozukluk ile ilişki kurulamamış [195], özellikle 3 yaşındaki kızlarda yüksek anksiyete ve daha depresif davranışlar ile artmış BPA seviyesi arasında ilişki kurulmuş [189], 3-5 yaş arası erkek çocuklarda davranış bozukluğu ile ilgili daha çok problem kaydedilmişken, kızlarda daha yüksek maruziyette depresif ve agresif davranışlar daha düşük bulunmuş [190], yüksek prenatal üriner BPA seviyeleri ile 7 yaş erkek çocuklarda anksiyete ve depresif bozukluk arasında ilişki kurulmuştur [20].

Bhandari R. ve diğerlerinin (2013) çalışmasında 6-18 yaş için 2003-2008 yılları arası NHANES verileri obezite ve BPA idrar seviyeleri bakımından değerlendirilmiş ve pozitif ilişkili bulunmuştur [250].

Romano M.E. ve diğerlerinin (2015) çalışmasında ise gebelik döneminde anne üriner BPA ve TH seviyelerine bakılmış, özellikle hamileliğin son dönemindeki maruziyetin kız bebeklerde TH miktarını düşürüyor olabileceği kaydedilmiştir [251].

ABD’de 2003-2010 NHANES datalarının incelendiği bir çalışmada 12-19 yaş arası 987 kızda erken ilk adet görme ile BPA seviyeleri arasında ilişkiye bakılmıştır. Sonuçta BPA seviyesi en düşük olanlara göre daha yüksek BPA’ ya sahip olan 12-19 yaş arası genç kızlarda, ilk adet görme zamanının daha erken olduğu belirlenmiştir. Ancak bu sonuçların kesitsel çalışmalarla değil uzun dönemleri kapsayan longitudinal kohort çalışmaları ile belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir [252].

Türkiye’de Idiopathic Central Precocious Puberty (ICPP) hastası 4-8 yaş arası 28 kız çocuğu ile aynı yaş grubu 25 sağlıklı kız çocuğunda BPA miktarları ölçülmüş, sağlıklı grupta ortalama değer 1,62 µg/g kreatinin olarak bulunurken hasta grupta bu rakam 8,34 µg/g bulunmuştur. Sonuçta BPA’ nın östrojenik etkilerinin ICPP için etiyolojik bir faktör olabileceği kaydedilmiştir [253].

Kanada’da 2007-2011 yılları arasında çocuklardaki maruziyeti belirlemeye yönelik yapılan çalışmada, çalışma grupları arasında en genç grup olan 6-8 yaş çocukların en yüksek BPA düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir [254].

BPA maruziyetinin çocukluk çağında davranışlarda olumsuz yönde değişikliklerine neden olduğuna yönelik yayınlar literatürde mevcuttur [189,190]. Yukarıda da bahsi geçen bu çalışmalarda [189,190] BPA düzeyleri ölçülmüş ve sırayla 2.0–4.1 µg/L (BPA idrar) medyan, 2.0–3.9 µg/L (SG BPA) değerlerine ulaşılmıştır. Bu çalışmadaki ortalama BPA-TOPLAM değeri ise 0,18 µg/g kreatinin bulunmuştur. Buna ek olarak bizim çalışmamızdaki sonuçlar incelendiğinde ortalama BPA-TOPLAM değerlerinin 0,00 ila 1,84 µg/g kreatinin arası değişmekte olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre, Türkiye’deki 3-6 yaş çocuk grubunda ortalama BPA-TOPLAM değeri en yüksek olanı dahi yukarıda bahsedilen çalışmalarınkinden düşüktür.

Çizelge 5.1. Çeşitli Toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar BPA düzeyleri

Ulke	Popülasyon	Sayı	BPA konsantrasyonu (µg/l veya µg/g kreatinin)	Referans Çalışma
Türkiye	3-6 yaş	125	0,18 µg/g kreatinin	Bu çalışma
	4-8 yaş kızlar	25	1,62 µg/g kreatinin	[253]
	<16 yaş	57	0,015 µg/g kreatinin	[94]
Belçika	6-11 yaş	125	2,10 µg/g kreatinin	[27]
Danimarka	6-11 yaş	142	1,94 µg/g kreatinin	[27]
Lüksemburg	6-11 yaş	59	1,78 µg/g kreatinin	[27]
Slovenya	6-12 yaş	112	2,19 µg/g kreatinin	[27]
İspanya	6-11 yaş	118	2,01 µg/g kreatinin	[27]
	4 yaş erkekler	30	4,2 µg/L	[255]
	4 yaş	130	3,9 µg/g kreatinin	[31]
İsveç	6-11 yaş	97	1,67 µg/g kreatinin	[27]
Almanya	3-5 yaş	137	3,55 µg/L	[169]
	6-8 yaş	145	2,72 µg/L	
	9-11 yaş	149	2,22 µg/L	
	12-14 yaş	168	2,42 µg/L	
	6-8 yaş	104	2,3 µg/g kreatinin	[256]
	1-5 aylık bebekler	47	Median<LOD (LOD=0,15µg/L)	[217]
Fransa	Yenidoğan (erkek)	287	0.4–10.1 µg/L (BPA idrar)	[181]
	Yenidoğan (erkek)	275	0.4–25.7 µg/L (BPA idrar)	[187]
Danimarka	6-10 yaş	49	2,05 µg/L	[28]
	11-16 yaş	55	0,69 µg/L	
	6-11 yaş	143	6 µg/g kreatinin	[257]
Belçika	14-16 yaş	193	1,66 µg/g kreatinin	[258]
ABD	6-8 yaş kızlar	90	3,0 µg/g kreatinin	[13]
	6-10 yaş	35	3,4 µg/g kreatinin	
	6-11 yaş	314	4,3 µg/g kreatinin	
	12-19 yaş	713	2,8 µg/g kreatinin	
	Yenidoğan (premature)	41	30,3 µg/L	[38]
	2-5 yaş	81	6,6 µg/g kreatinin	[29]
	6-11 yaş	356	2,9 µg/L	[24]
	12-19 yaş	702	2,5 µg/L	
	0-5 yaş	198	2.0–3.9 µg/L SG	[190]
	0-3 yaş	244	2.0–4.1 µg/L (BPA idrar) medyan	[189]

Çizelge 5.1. (devam). Çeşitli Toplumlarda çocuk çalışmalarında belirlenen idrar BPA düzeyleri

Ülke	Popülasyon	Sayı	BPA konsantrasyonu (µg/l veya µg/g kreatinin)	Referans Çalışma
	2-15 aylık bebekler	29	2,3 µg/L	[259]
	3-7 yaş	568	3,7-2,9 µg/L	[32]
	1-6 haftalık bebekler	12	0,87 µg/L (BPA-GLU ort)	[33]
	5 yaş	325	2,5 µg/L	[20]
	Anne-bebek çiftleri (yenidoğan)	404	0.4–35.2 µg/L (BPA idrar)	[167]
	9 yaş kızlar	192	0.1–0.2 µg/g (BPA kreatinin)	[197]
	6-8 yaş kızlar	1151	2.0 µg/L (BPA idrar)	[198]
	0-2 yaş	249	1.3–1.8 µg/L (BPA idrar) medyan	[188]
	7-9 yaş	137	1.2 µg/L (BPA idrar)	[194]
	Yenidoğan	350	1.7–1.8 µg/L (BPA idrar)	[195]
	Yenidoğan	365	2.4 µg/g (BPA kreatinin)	[196]
	3-7 yaş anne-çocuk kohortu	568	1.8–3.8 µg/L (BPA idrar)	[21]
Kanada	6-11 yaş	1031	2,00 µg/g kreatinin	[175]
	12-19 yaş	945	1,31 µg/g kreatinin	
Çin	<19 yaş	17	1,65 µg/L	[4]
	8-15 yaş	60	0,45 µg/L	[18]
Mısır	10-13 yaş kızlar	57	0,84 µg/L	[176]
Yunanistan	0-2 yaş	239	2,0 µg/g kreatinin	[260]

Çizelge 5.2. BPA sonuçları açısından Kız-Erkek kıyaslaması yapılan çalışmalar

Ülke	Popülasyon	TOPLAM SAYI	TOPLAM ORTALAMA BPA konsantrasyonu	KIZLAR (N)	KIZLAR İÇİN ORTALAMA BPA konsantrasyonu	ERKEKLER (N)	ERKEKLER İÇİN ORTALAMA BPA konsantrasyonu	Ref
İspanya	4 yaş	130	3,9 µg/g kreatinin GM	62	3,7 µg/g kreatinin GM	68	4,0 µg/g kreatinin GM	[31]
Almanya	6-8 yaş	104	2,3 µg/g kreatinin	46	2,3 µg/g kreatinin GM	58	2,3 µg/g kreatinin GM	[256]
Danimarka	6-21 yaş	129	1,36 µg/g kreatinin	64	1,01 µg/g kreatinin GM	65	1,43 µg/g kreatinin GM	[28]
Çin	8-15	60	0,45 µg/L	-	0,46 µg/L	-	0,46 µg/L	[18]
ABD	yenidoğan	41	30,3 µg/L	25	27,1 µg/L	16	26,9 µg/L	[38]
ABD	3 yaş	198	2,0–3,9 µg/L SG	111	4,01 µg/L	87	3,86 µg/L	[190]
ABD	2-15 aylık bebekler	29	2,3 µg/L GM	13	1,99 µg/L	16	2,57 µg/L	[259]
ABD	3-7 yaş	568	3,7-2,9 µg/L	305	3,5-2,7 µg/L	263	3,8-3,0 µg/L	[32]
Türkiye	3-6 yaş	125	0,18 µg/g kreatinin	55	0,27 µg/g kreatinin	70	0,11 µg/g kreatinin	Bu çalışma

Çocuklar küçük yetişkinler olarak adlandırılmamalıdır. Bunun nedeni olarak kimyasalların çocuklarda ve yetişkinlerde farklı toksik etkiler gösterebilmesi, çocukların ve yetişkinlerin toksik kimyasallara farklı biyolojik yanıtlar verilebilmesi ve kimyasallara karşı farklı hassasiyete sahip olmaları verilmektedir [261]. Gıdalarla, inhalasyon ile, dermal yolla kimyasallara maruziyete ek olarak anne sütü ile de çocukların kimyasallara maruziyeti kaçınılmazdır. Çünkü anne sütü de dahil kontamine olmamış gıda maddesi yoktur [261, 262]. BPA'nın çok geniş kullanım alanlarının olması, günlük yaşamda kişilerin bu madde ile temas etme risklerini artırmaktadır. Özellikle doğum sonrası çocukların beslenmesi için kullanılan biberonlar BPA'ya maruziyetin önemli bir yoludur. Polikarbonat plastiklerin yapısında bulunan BPA'ya çocukların maruziyeti bebeklik döneminde kullanılan biberonlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmada, polikarbonat plastikten yapılmış olan farklı markalara ait 31 bebek biberonunda LC-MS kullanılarak BPA düzeyi belirlenmiştir. Sonuç olarak biberon ısısının artmasıyla BPA'nın gıda maddesine geçişinin daha da kolaylaştığı ortaya konulmuştur. Çocukların biberonla beslenmesi sırasında 0.2 ve 2.2 µg/kg/vücut ağırlığı BPA'ya maruz kaldıkları tespit edilmiştir. Nitekim AB 2011 yılında 2011/8/EC no'lu komisyon direktifi gereğince bebekler için plastik biberonlardaki BPA kullanımını yasaklamıştır [8]. Bu yönerge bebeklerin yanı sıra BPA'dan kaynaklanan sağlık riskleri için genel nüfusun korunması için alınan önlemler açısından önemli bir dönüm noktasını temsil etmektedir. Bu karara bağlı olarak yurdumuzda da biberonlarda BPA kullanımı yasaklanmıştır [263]. FDA, 2010 yılında BPA'nın insanlar için "herhangi bir risk teşkil ettiğini" belirterek bir önceki kararını yeniden düzenleyerek, gebelik sırasında, bebekler ve çocuklar için BPA'nın yaratacağı toksisite konusunda "bazı endişeleri" dile getirmiştir [9]. Ayrıca, 2010 yılında Fransa BPA'yı insan doğurganlığı için riskli bir kimyasal olarak görüp, üremeyi etkileyen bir toksik madde olarak "kategori 3" de sınıflandırmıştır [10]. Japonya gibi bazı ülkelerde ise maruziyet sınırlarına yönelik düzenlemelere gidilmiştir [210].

Bilindiği gibi hormonlar vücudumuzun tüm işlev ve fonksiyonlarını düzenleyen kimyasallardır. Bu düzenlemeleri de "pikogram" düzeyinde son derece küçük dozlarla gerçekleştirmektedirler. Bu düzeylerin BPA gibi endokrin bozuculara sürekli maruziyette oldukça önemli rol oynayacağı tahmin edilmektedir. Her ne kadar EPA BPA'ya insanın maruziyet limitini 50 µg/kg/gün olarak belirlemiş ise de son yıllarda ortaya konulmuş olan "düşük-doz etkisi" bu bileşiğe maruziyetin çok düşük dozlarında da hormon benzeri etkilerin görülebileceğini düşündürmektedir. Bu durum da BPA'ya maruziyete bağlı

gelişebilecek etkiler açısından kaygıları arttıran bir diğer durum olmaktadır. Nitekim EFSA bu kaygıları da göz önünde bulundurarak BPA için TDI sınırını Ocak 2015 tarihinden itibaren 4 µg/kg/gün olarak belirlemiştir [23].

Bu çalışmada elde edilen en önemli çıktılarından biri de erkek çocuklarında obezite-BPA ilişkisinin belirlenmeye çalışılması sırasında elde edilen verilerdir. Nitekim çalışmaya katılan erkek çocukları kilo değerleri ve elde edilen BPA düzeyleri ile ilgili olarak istatistiki karşılaştırmaları Çizelge 4.23 ve 4.24 de sunulmuştur. Z skorlarına göre -1SD ve MED grubunda yer alan erkek çocuklarından elde edilen BPA düzeyleri (sırasıyla 0,0573; 0,0594 µg/g kreatinin) en yüksek Z değerine sahip +3SD grubundaki erkek çocukları ile karşılaştırıldığında (0,2080 µg/g kreatinin) istatistiksel olarak bu gruptaki çocukların daha yüksek BPA değerine sahip oldukları ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p= 0,0327$ ve $p= 0,0412$) sonucu elde edilmiştir. Her ne kadar +3SD grubunda 4 erkek çocuğu bulunsada konu üzerinde çalışma grubundaki çocuk sayısının daha da arttırılarak çalışılması, bu konuya yönelik griliğin kaldırılmasına yardımcı olacağı açıktır.

Bu çalışmadan elde edilen bir diğer sonuç ise *Ortalama Z skoruna* sahip olan kız ve erkek çocuklarının maruz kaldıkları BPA düzeyleri arasındaki anlamlı farklılıktır. Kız çocukları ($n=15$; $0,3447\pm0,4980$ µg/g kreatinin) ortalama BPA-TOPLAM değeri ile erkek çocuklarının ($n=18$; $0,0594\pm0,1034$ µg/g kreatinin) ortalama BPA-TOPLAM değerlerine göre BPA ‘ya istatistiksel olarak daha fazla maruz kaldıkları tespit edilmiştir ($p=0.026$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadıysa da +3SD grubu dışındaki tüm Z skorlarında bu durum kız çocuklarının aleyhine olarak görülmektedir (Çizelge 4.27). Buradan çıkacak sonuç ise, kız çocuklarının günlük yaşantısında erkek çocuklara oranla daha fazla BPA içeren materyalle etkileşim halinde olabilecekleri şeklinde değerlendirilebilir. Çeşitli toplumlarda gerçekleştirilen çalışmalarda çoğunlukla küçük yaş grubundaki çocuklarda toplam BPA açısından kız-erkek arasında büyük farklılıklar tespit edilmemiştir (Çizelge 5.2).

Birçok NHANES çalışması BPA ile VKİ/obezite arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bunların arasında Trasande ve diğerlerinin yaptığı çalışmada 6-19 yaş çocukluk çağı obezitesi incelenmiş [19] ve yüksek üriner BPA, sadece beyaz ırkta obezite ile ilişkilendirilmiştir. Wang ve diğerleri ise [18] Çin’de 8-15 yaş okul çağı çocuklarını araştırmış, özellikle 8-11

yaş grubunda total idrar BPA'nın yüksek düzeylerde seyrettiği örneklerin VKİ' sinin de yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Daha önce Bölüm 2'de bahsi geçen CHAMACOS çalışmasının bir sonucu da yine obezite ile ilgili olup, prenatal dönemden 9 yaşa kadar takip edilen erkek çocuklarında, prenatal dönemdeki maruziyet düzeyi yüksek olanların VKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, aşırı kiloluluk-obezite değerlerinin de yüksek bulunduğu kaydedilmiştir [20].

Yöntem ve analiz açısından güçlü olan bu çalışmaların çoğu kesitsel çalışmalar olmaları açısından zayıf kalmakta olup, BPA-çocukluk çağı obezitesi ilişkisini araştıran uzun dönemli, prenatal-postnatal dönemleri de kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

BPA düşük dozlarda endokrin sistem üzerine etkili olup, doğrusal olmayan doz cevap eğrisine sahip endokrin bozuculardan biridir. Bu nedenle BPA' nın insan sağlığı üzerine etkisi belirlenmek isteniyorsa günlük hayattaki düşük doz BPA maruziyeti de önem kazanmaktadır [264]. Memelilerde, in vitro canlı modellerinde laboratuvar ortamında BPA' nın sağlık üzerine advers etkilerinin çalışıldığı şu ana kadar yayınlanmış 300' ün üzerinde makale mevcuttur [116, 265-267]. Bu büyük literatür desteğine rağmen, BPA maruziyetinin insan sağlığı üzerinde yaratacağı toksik etkilerin belirlenmesine yönelik çalışmaları içeren ve BPA maruziyetinin etkilerini araştıran yayın sayısı azdır [214]. Bu durum konunun daha iyi anlaşılması açısından endişe verici olup, BPA etkileri sadece deney hayvanlarında gözlenen etkilerin değerlendirmeleri ile kısıtlı kalmayıp, BPA' ya sıklıkla ve kolay bir şekilde maruz kalan insan/insan grupları üzerinde de araştırmalar yapılmalıdır.

Ayrıca çalışma grubumuzun yaşı gereği kreşe giden çocuklardan oluşması ve çocukların günlük yaşantılarının önemli bir kısmını kreşlerde geçiriyor olması maruziyetin bu alanlardan da olabilmesi olasılığını arttırmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları ileride kreşlere yönelik kimyasal madde eğitimlerinin oluşmasına da zemin hazırlayacak olması açısından önemli görülmektedir. Öte yandan, ülkemizde okul öncesi çağda çocukların BPA maruziyeti ile ilgili yasal düzenlemelerin gerçekleşmesine yönelik yapılacak çalışmalara da kaynak teşkil edebilecektir. Bir yandan da yurdumuzda eksikliği duyulan, çocukların tehlikeli kimyasallara olan maruziyetlerinin önlenmesine yönelik yasal düzenlemelerin oluşmasına katkıda bulunabilecektir. Zira bu konuda yurdumuzda yasal düzenlemeler mevcut değildir.



KAYNAKLAR

1. Rubin, B.S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127, 27-34.
2. Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N. and Welshons, W.V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24, 139-77.
3. European Food Safety Authority. (2006). Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A). *EFSA Journal*, 428, 1-75.
4. Liao, C. and Kannan, K. (2012). Determination of free and conjugated forms of Bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environmental Science and Technology*, 46, 5003-9.
5. Kandarakis, E.D., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T. and Gore, A.C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30, 293-342.
6. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y. and Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrinology Journal*, 51, 165-9.
7. Vandenberg, L.N., Maffini, M.V., Sonnenschein, C., Rubin, B.S. and Soto, A.M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*, 30, 75-95.
8. Commission Directive 2011/8/EU (2011). Amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Official Journal of European Union*, L26, 11-14.
9. İnternet: FDA. (2010). *Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications*. Web:
<http://www.fda.gov%2Fdownloads%2Fnewsevents%2Fpublichealthfocus%2Fucm197773>, adresinden 17 Mart 2015'de alınmıştır.
10. INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale Bisphénol A). (2010). *Bisphénol A: Effets sur la reproduction Rapport préliminaire*. 2 Juin 2010 Paris.7-46.
11. Hoekstra, E. and Simoneau, C. (2013). Release of bisphenol A from polycarbonate-a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53, 386-402.
12. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2010). *Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A*. Ottawa, Canada, 7-47.

13. Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.Y., Reidy, J.A. and Needham, L.L. (2008). Exposure of the U.S. population to Bisphenol A and 4-tertiary octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, 116(1), 39-44.
14. İnternet: Walsh, B. (April, 2010). The Perils of Plastic – Environmental Toxins– *Time*. Web: http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1976909_1976908_1976938-2,00.html adresinden 2 Haziran 2015'te alınmıştır.
15. İnternet: National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. (2008). *CERHR Expert Panel Report for Bisphenol A*. NIH publication number: 08-5994. Web: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bisphenol/bisphenol.pdf> adresinden 10 Eylül 2015'te alınmıştır.
16. İnternet: FDA. (2010). *Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application*. Web: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm> adresinden 28 Aralık 2014'de alınmıştır.
17. Wolff, M.S., Teitelbaum, S.I., Windham, G., Pinney, S.M., Britton, J.A., Chelimo, C., Godbold, J., Biro, F., Kushi, L.H., Pfeiffer, C.M. and Calafat, A.M. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental Health Perspectives*, 115, 116-21.
18. Wang, H.X., Zhou, Y., Tang, C.X., Wu, J.G., Chen, Y. and Jiang, QW. (2012). Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 11,79.
19. Trasande, L., Attina, T.M. and Buestein, J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *The Journal of the American Medical Association*, 308, 1113-21.
20. Harley, K.G., Aguilar, Schall, R., Chevrier, J., Tyler, K., Aguirre, H., Bradman, A., Holland, N.T., Lustig, R.H., Calafat, A.M. and Eskenazi, B. (2013). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environmental Health Perspectives*. 121(4), 514-20.
21. Donohue, K.M, Miller, R.L., Perzanowski, M.S., Just, A.C., Hoepner, L.A., Arunajadai, S., Canfield, S., Resnick, D., Calafat, A.M., Perera, F.P. and Whyatt, R.M. (2013). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(3), 736-42.
22. Melzer, D., Harries, L., Cipelli, R., Henley, W., Money, C., Mc Cormack, P., Young, A., Guralnik, J., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Corsi, A.M. and Galloway, T. (2011). Bisphenol A exposure is associated with in vivo estrogenic gene expression in adults. *Environmental Health Perspectives*, 119(12), 1788-93.
23. İnternet: EFSA.(2014). EFSA Topic: Bisphenol A. *European Safety Authority*. Web: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol> adresinden 10.6.2015'te alınmıştır.

24. Lakind, J.S. and Naiman, D.Q. (2011). Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21(3), 272-9.
25. Volkel, W., Kiranoglu, M. and Fromme, H. (2011). Determination of free and total BPA in urine of infants. *Environmental Research*, 111(1), 143-8.
26. Li, D.K., Miao, M., Zhou, Z., Wu, C., Shi, H., Liu, X., Wang, S. and Yuan, W. (2013). Urine bisphenol A level in relation to obesity and overweight i school-aged children. *PLoS One*, 8(6), e65399.
27. Covaci, A., Hond, E.D., Geens, T., Govarts, E., Koppen, G., Frederiksen, H., Knudsen, L.E., Mørck, T.A., Gutleb, A.C., Guignard, C., Cocco, E., Horvat, M., Heath, E., Kosjek, T., Mazej, D., Tratnik, J.S., Castaño, A., Esteban, M., Cutanda, F., Ramos, J.J., Berglund, M., Larsson, K., Jönsson, B.A., Biot, P., Casteleyn, L., Joas, R., Joas, A., Bloemen, L., Sepai, O., Exley, K., Schoeters, G., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Fiddicke, U., Aerts, D. and Koch, H.M. (2015). Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: overall results and determinants of exposure. *Environmental Research*, 141, 77-85.
28. Fredericksen, H., Aksglaede, L., Sorensen, K., Nielsen, O, Main, K.M., Skakkebaek, N.E, Juul, A. and Andersson, A.M. (2013). Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow LC-MS/MS. *International Hygene and Environmental Health*, 216, 710-20.
29. Morgan, M.K., Jones, P.A., Calafat, A.M., Ye, X., Croghan, C.W., Chuang, J.C., Wilson, N.K., Clifton, M.S., Figueroa, Z. and Sheldon, L.S. (2011). Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring. *Environmental Science & Technology*, 45(12), 5309-16.
30. Sathyanarayana, S., Alcedo, G., Saelens, B.E., Zhou, C., Dills, R.L., Yu, J. and Lanphear, B. (2013). Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 23(4), 378-84.
31. Casas, M., Valvi, D., Luque, N., Ballesteros-Gomez, A., Carsin, A.E., Fernandez, M.F., Koch, H.M., Mendez, M.A., Sunyer, J., Rubio, S. and Vrijheid, M. (2013). Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. *Environment International*, 56, 10-8.
32. Hoepner, L.A., Whyatt, R.M., Just, A.C., Calafat, A.M., Perera, F.P. and Rundle, A.G. (2013). Urinary concentrations of bisphenol A in an urban minority birth cohort in New York City, prenatal through age 7 years. *Environmental Research*, 122, 38-44.
33. Nachman, R.M, Fox, S.D., Golden, W.C., Sibinga, E., Veenstra, T.D., Groopman, J.D. and Lees, P.S. (2013). Urinary free bisphenol A and bisphenol A glucuronide concentrations in new borns. *The Journal of Pediatrics*, 162(4), 860-2.
34. Dianin, A.P. (1891). Condensation of ketones with phenols. *Zhurnal Russkogo Fiziko-Khimicheskogo Obshchestva (Russian Journal of Physical Chemistry)*, 23, 492.

35. Richter, C.A., Birnbaum, L.S., Farabollini, F., Newbold, R.R., Rubin, B.S., Talsness, C.E., Vandenberg, J.G., Walser-Kuntz, D.R. and vom Saal, F.S. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology*. 24(2), 199-224.
36. Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J.P., Goeyens, L., Lecomte, P., Maghuin-Rogister, G., Pironnet, A.M., Pussemier, L., Scippo, M.L., Van Loc, J. and Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology*. 50(10), 3725-40.
37. Kang, J-H., Kondo, F. and Katayama, Y. (2006). Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 226, 79-89.
38. Calafat, A.M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L.T., Hu, H., Ringer, S., Huttner, K. and Hauser, R. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives*. 117(4), 639-44.
39. İnternet: NIH. (2015). *What NIEHS is Doing on Bisphenol A (BPA)?*. Web: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/index.cfm> adresinden 08.09.2015' te alınmıştır.
40. İnternet: Tupperware. (2008). Concerns over polycarbonate containers. Web: http://order.tupperware.com/pls/htprod_www/tup_widget.show_page?fv_page_code=prodcodes&fv_section_name=help&fv_category_code=search&fv_item_category_code=200530 adresinden 21.10.2014' te alınmıştır.
41. Rochester, J.R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132-55.
42. Gupta, R.C. (2014). *Biomarkers in Toxicology*. (1st Ed.). Hopkinsville: KY Academic Press, (27), 459.
43. Tarvainen, K. and Kanerva, L. (1999). Occupational dermatoses from plastic composites. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1, 3-17.
44. Kanerva, L., Jolanki, R., Estlander, T., Henriks-Eckerman, M., Tuomi, M., and Tarvainen, K. (2000). Airborne occupational allergic contact dermatitis from triglycidyl-p-aminophenol and tetraglycidyl-4,4'-methylene dianiline in preimpregnated epoxy products in the aircraft industry. *Dermatology*, 201(1), 29-33.
45. Kanerva, L., Pelttari, M., Jolank, R., Alanko, K., Estlander, T. and Suhonen, R. (2002). Occupational contact urticaria from diglycidyl ether of bisphenol A epoxy resin. *Allergy*, 57, 1205-7.
46. Munguia-Lopez, E.M. and Soto-Valdez, H.(2001). Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(8), 3666-71.
47. Kawamura, Y., Inoue, K., Nakazawa, H., Yamada, T. and Maitani, T. (2001). Cause of bisphenol A migration from cans for drinks and assessment of improved cans.

- Shokuhin Eiseigaku Zasshi (Journal of the Food Hygienic Society of Japan)*, 42(1), 13-7.
48. Kang, J.H. and Kondo, F. (2003). Determination of bisphenol A in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Food Protection*, 66(8), 1439-43.
 49. Goodson, A., Robin, H., Summerfield, W. and Cooper, I. (2004). Migration of bisphenol A from can coatings-effects of damages, storage conditions and heating. *Food Additives & Contaminants*, 21, 1015-26.
 50. Sajiki, J., Miyamoto, F., Fukata, H., Mori, C., Yonekubo, J. and Hayakawa, K. (2007). Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets. *Food Additives & Contaminants*, 24(1), 103-12.
 51. Amiridou, D., and Voutsas, D. (2011). Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *Journal of Hazardous Materials*, 185(1), 281-6.
 52. Carwile, J.L., Luu, H.T., Bassett, L.S., Driscoll, D.A., Yuan, C., Chang, J.Y., Ye, X., Calafat, A.M. and Michels, K.B. (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental Health Perspectives*, 117(9), 1368-72.
 53. Braun, J.M., Kalkbrenner, A.E., Calafat, A.M., Bernert, J.T., Ye, X., Silva, M.J., Barr, D.B., Sathyanarayana, S. and Lanphear, B.P. (2011). Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 119(1), 131-7.
 54. Lassen, C., Mikkelsen, S.H. and Brandt, U.K. (2011). Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. *Survey of Chemical Substances in Consumer Products Danish Ministry of the Environment*, No:110.
 55. Brede, C., Fjeldal, P., Skjevrak, I. and Herikstad, H.(2003). Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives & Contaminants*, 20(7), 684-9.
 56. Biedermann-Brem, S. and Grob, K. (2009). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor. *European Food Research & Technology*, 228(5), 679-84.
 57. Lim, D.S., Kwack, S.J., Kim, K.B., Kim, H.S. and Lee, B.M. (2009). Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72(21-22), 1285-91.
 58. Cooper, J.E., Kendig, E.L. and Belcher, S.M. (2011). Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere*, 85(6), 943-7.
 59. Mikolajewzka, K., Stragierowicz, J. and Gromadzinska, J. (2015). Bisphenol-A Application, Sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(2), 209-41.

60. Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A-sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 738-58.
61. Matthews, J.B., Twomey, K. and Zacharewski, T.R. (2001). In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chemical Research in Toxicology*, 14(2), 149-57.
62. Hanioka, N., Oka, H., Nagaoka, K., Ikushiro, S. and Narimatsu, S. (2011). Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. *Archives of Toxicology*, 85(11), 1373-81.
63. Kamrin, M.A. (2004). Bisphenol A: a scientific evaluation. *Medscape General Medicine*, 6, 7.
64. Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G. and Dekant, W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chemical Research in Toxicology*, 15(10), 1281-7.
65. Völkel, W., Bittner, N. and Dekant, W. (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(11), 1748-57.
66. Knaak, J.B. and Sullivan, L.J. (1966). Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 8(2), 175-84.
67. Jaeg, J.P., Perdu, E., Dolo, L., Debrauwer, L., Cravedi, J.P. and Zalko, D. (2004). Characterization of new bisphenol A metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 4935-42.
68. Atkinson, A. and Roy, D. (1995). In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolite(s). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 210(2), 424-33.
69. Hanioka, N., Jinno, H., Nishimura, T. and Ando M. (1998). Suppression of male-specific cytochrome P450 isoforms by bisphenol A in rat liver. *Archives of Toxicology*, 72, 387-94.
70. Niwa, T., Tsutsui, M., Kishimoto, K., Yabusaki, Y., Ishibashi, F. and Katagiri, M. (2000). Inhibition of drug metabolizing enzyme activity in human hepatic cytochrome P450s by bisphenol A. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23, 498-501.
71. Pfeiffer, E. and Metzler, M. (2004). Effect of bisphenol A on drug metabolising enzymes in rat hepatic microsomes and precision-cut rat liver slices. *Archives of Toxicology*, 78, 369-77.
72. Kovacic, P. (2010). How safe is bisphenol A? Fundamentals of toxicity: metabolism, electron transfer and oxidative stress. *Medical Hypotheses*, 75(1), 1-4.
73. Yoshihara, S., Makishima, M., Suzuki, N. and Ohta, S. (2001). Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction. *Toxicological Sciences*, 62(2), 221-7.

74. Okuda, K., Takiguchi, M. and Yoshihara, S. (2010). In vivo estrogenic potential of 4-methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-ene, an active metabolite of bisphenol A, in uterus of ovariectomized rat. *Toxicology Letters*, 197(1), 7-11.
75. Tyl, R.W., Myers, C.B., Marr, M.C., Thomas, B.F., Keimowitz, A.R., Brine, D.R., Veselica, M.M., Fail, P.A., Chang, T.Y., Seely, J.C., Joiner, R.L., Butala, J.H., Dimond, S.S., Cagen, S.Z., Shiotsuka, R.N., Stropp, G.D. and Waechter, J.M. (2002). Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 68(1), 121-46.
76. Tyl, R.W., Myers, C.B., Marr, M.C., Sloan, C.S., Castillo, N.P., Veselica, M.M., Seely, J.C., Dimond, S.S., Van Miller, J.P., Shiotsuka, R.N., Beyer, D., Hentges, S.G. and Waechter, J.M. Jr. (2008). Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences*, 104(2), 362-84.
77. Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S. and Takeda, K. (1999). Passage of bisphenol A into the fetus of the pregnant rat. *Journal of Health Sciences*, 45, 318-323.
78. Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S. and Takeda, K. (2000). Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol A glucuronide, in fetal and mature male rat. *Journal of Health Sciences*, 46, 269-274.
79. Takahashi, O. and Oishi, S. (2000) Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environmental Health Perspectives*, 108(10), 931-5.
80. Nishikawa, M., Iwano, H., Yanagisawa, R., Koike, N., Inoue, H. and Yokota, H. (2010). Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1196-203.
81. Lee, B.E., Park, H., Hong, Y.C., Ha, M., Kim, Y., Chang, N., Kim, B.N., Kim, Y.J., Yu, S.D. and Ha, E.H. (2014). Prenatal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 328-34.
82. International Food Safety Authorities Network. (2009). INFOSAN Information Note No.5/2009. *BISPHENOL A (BPA)-Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO*, Geneva, (27), 1-6.
83. Teeguarden, J.G. and Hanson-Drury, S. (2013). A systematic review of Bisphenol A “low dose” studies in the context of human exposure: A case for establishing standards for reporting “low-dose” effects of chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, (62), 935-48.
84. Wozniak, A.L., Bulayeva, N.N. and Watson, C.S. (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environmental Health Perspectives*, 113, 431-9.
85. Zsarnovszky, A., Le, H.H., Wang, H.S. and Belcher, S.M. (2005). Ontogeny of rapid estrogen-mediated extracellular signal-regulated kinase signaling in the rat cerebellar

- cortex: potent nongenomic agonist and endocrine disrupting activity of the xenoestrogen bisphenol A. *Endocrinology*, 146(12), 5388-96.
86. Alonso-Magdalena, P., Laribi, O., Ropero, A.B., Fuentes, E., Ripoll, C., Soria, B. and Nadal, A. (2005). Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca^{2+} signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 969-77.
 87. Kang, J.H., Katayama, Y. and Kondo, F. (2006). Biodegradation or metabolism of bisphenol A: from microorganisms to mammals. *Toxicology*. 217(2-3), 81-90.
 88. de Cock, M., Maas, Y.G.H. and van de Bor, M. (2012). Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatrica*, 101(8), 811-8.
 89. Erler, C. and Novak, J. (2010). Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *Journal of Pediatric Nursing*, 25(5), 400-7.
 90. Keri, R.A., Ho, S.M., Hunt, P.A., Knudsen, K.E., Soto, A.M. and Prins, G.S. (2007). An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 240-52.
 91. Alonso-Magdalena, P., Ropero, A.B., Soriano, S., García-Arévalo, M., Ripoll, C., Fuentes, E., Quesada, I. and Nadal, Á. (2012). Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Molecular Cell Endocrinology*, (22), 201-7.
 92. Lee, H.J., Chattopadhyay, S., Gong, E.Y., Ahn, R.S. and Lee, K. (2003). Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological Sciences*, (75), 40-6.
 93. Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H. and Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11):5185-90.
 94. Battal, D., Cok, I., Unlusayin, I., Aktas, A. and Tunctan, B. (2014). Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population. *Environmental Monitoring and Assessment*, 186(12), 8443-52.
 95. Vinas, R. and Watson, C.S. (2013). Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental Health Perspectives*. 121(3), 352-8.
 96. Rubin, B.S. and Soto, A.M. (2009). Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 55-62.
 97. Wetherill, Y.B., Akingbemi, B.T., Kanno, J., McLachlan, J.A., Nadal, A., Sonnenschein, C., Watson, C.S., Zoeller, R.T. and Belcher, S.M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 178-98.

98. Welshons, W.V., Nagel, S.C. and vom Saal, F.S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6), 56-69.
99. Vom Saal, F.S., Cooke P.S., Buchanan, D.L., Palanza, P., Thayer, K.A., Nagel, S.C., Parmigiani, S. and Welshons, W.V. (1998). A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production and behaviour. *Toxicology and Industrial Health*, (14), 239-60.
100. Chitra, K.C., Latchoumycandane, C. and Mathur, P.P. (2003). Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*, (185), 119-27.
101. Markey, C.M., Luque, E.H., Munoz De Toro, M., Sonnenschein, C. and Soto, A.M. (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction*, 65(4), 1215-23.
102. Munoz, de-Toro, M., Markey, C.M., Wadia, P.R., Luque, E.H., Rubin, B.S., Sonnenschein, C. and Soto, A.M. (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, (146), 4138-47.
103. Rosenfeld, C.S. (2015). Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, (9), 57.
104. Peretz, J., Vrooman, L., Ricke, W.A., Hunt, P.A., Ehrlich, S., Hauser, R., Padmanabhan, V., Taylor, H.S., Swan, S.H., VandeVoort, C.A. and Flaws ,J.A. (2014). Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 775-86.
105. Tarantino, G., Valentino, R., Di Somma, C., D'Esposito, V., Passaretti, F., Pizza, G., Brancato, V., Orio, F., Formisano P., Colao, A., and Savastano, S. (2013). Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clinical Endocrinology*, (78), 447–53.
106. Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., Palimeri, S., Panidis, D. and Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, E 96(3), 480-4.
107. Takeuchi, T. and Tsutsumi, O. (2002). Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, (291),76–8.
108. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., and Taketani Y. (2004). Positive relation-ship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51, 165–9.
109. Kim, J.H., Rozek, L.S., Soliman, A.S., Sartor, M.A., Hablas, A., Seifeldin, I.A., Colacino, J.A., Weinhouse, C., Nahar, M.S. and Dolinoy, D.C. (2013). Bisphenol A-associated epigenomic changes in prepubescent girls: a cross-sectional study in Gharbiah, Egypt. *Environmental Health*, 12, 33.

110. Lee, S.H., Kang, S.M., Choi, M.H., Lee, J., Park, M.J., Kim, S.H., Lee, W.Y., Hong, J. and Chung, B.C. (2014). Changes in steroid metabolism among girls with precocious puberty may not be associated with urinary levels of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 44, 1-6.
111. Lee, H.A., Kim, Y.J., Lee, H., Gwak, H.S., Park, E.A., Cho, S.J., Kim, H.S., Ha, E.H. and Park, H. (2013). Effect of urinary bisphenol A on androgenic hormones and insulin resistance in preadolescent girls: a pilot study from the Ewha Birth & Growth Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), 5737-49.
112. Chevrier, J., Gunier, R.B., Bradman, A., Holland, N.T., Calafat, A.M., Eskenazi, B. and Harley K.G. (2013). Maternal urinary bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 121(1), 138-44.
113. Geer, L.A., Pycke, B.F., Sherer, D.M., Abulafia, O. and Halden, R.U. (2015). Use of amniotic fluid for determining pregnancies at risk of preterm birth and for studying diseases of potential environmental etiology. *Environmental Research*, (136), 470-81.
114. Divall, S.A. (2013). The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*, 20(1), 50-5.
115. Rochester, J.R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, (42), 132-55.
116. Lang, I.A., Galloway, T.S., Scarlett, A., Henley, W.E., Depledge, M., Wallace, R.B. and Melzer, D. (2008). Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Journal of the American Medical Association*, 300(11), 1303-10.
117. Melzer, D., Rice, N.E., Lewis, C., Henley, W.E. and Galloway, T.S. (2010). Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*, 5(1), e8673.
118. Silver, M.K., O'Neill, M.S., Sowers, M.R. and Park, S.K. (2011). Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in U.S. adults: data from NHANES 2003-2008. *PLoS One*, 6, e26868.
119. Hong, Y.C., Park, E.Y., Park, M.S., Ko, J.A., Oh, S.Y., Kim, H., Lee, K.H., Leem, J.H., and Ha, E.H. (2009). Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicology Letters*, 184, 139-44.
120. Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Li, X., Liu, Y., Bi, Y., Lai, S. and Ning, G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, E223-7.
121. Shankar, A. and Teppala, S. (2011). Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (96), 3822-6.

122. Ning, G., Bi, Y., Wang, T., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Li, M., Li, X., Wang, W., Chen, Y., Wu, Y., Hou, J., Song, A., Liu, Y. and Lai, S. (2011). Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent Type-2 diabetes in Chinese adults: a cross sectional analyses. *Annals of Internal Medicine*, (155), 368-74.
123. Kim, K. and Park, H. (2013). Association between urinary concentrations of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: a population based cross-sectional study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, (216), 467-71.
124. Lakind, J.S., Goodman, M. and Neiman, D.Q. (2012). Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *PLoS One*, (7), 1-9.
125. Tang-Péronard, J.L., Andersen, H.R., Jensen, T.K. and Heitmann B.L. (2011). Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obesity Reviews*, 12(8), 622-36.
126. Masuno, H., Kidani, T., Sekiya, K., Sakayama, K., Shiosaka, T., Yamamoto, H. and Honda, K. (2002). Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *Journal of Lipid Research*, 43(5), 676-84.
127. Honma, S., Suzuki, A., Buchanan, D.L., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi T. (2002). Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive Toxicology*, 16(2), 117-22.
128. Kembra, L., Howdeshell and Frederick S. vom Saal. (2000). Developmental exposure to bisphenol A: Interaction with endogenous estradiol during pregnancy in mice. *American Zoologist*, 40(3), 429-37.
129. Sakurai, K., Kawazuma, M., Adachi, T., Harigaya, T., Saito, Y., Hashimoto, N. and Mori, C. (2004). Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *British Journal of Pharmacology*, 141(2), 209-14.
130. Taketani, Y. (2000). Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 270(3), 918-21.
131. Alonso-Magdalena, P., Ropero, A.B., Soriano, S., Quesada, I. and Nadal, A.(2010). Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones*, 9, 118-26.
132. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y. and Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with overrain disfunction. *Endocrine Journal*, 51, 165-9.
133. Hugo, E.R., Brandebourg, T.D., Woo, J.G., Loftus, J., Alexander, J.W. and Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adinopectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1642-7.
134. Ben- Jonathan, N., Hugo, E.R. and Brandebourg, T.D. (2009). Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 49-54.

135. Alonso-Magdalena, P., Morimoto, S., Ripoll, C.E. and Nadal, A. (2006). The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental Health Perspectives*, (114), 106-12.
136. Nadal, A. (2013). Obesity: Fat from plastic? Linking bisphenol A exposure and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(1), 9-10.
137. Volberg, V., Harley, K., Calafat, A.M., Dave, V., McFadden, J., Eskenazi, B. and Holland, N. (2013). Maternal bisphenol A exposure during pregnancy and its association with adipokines in Mexican-American children. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 54(8), 621-8.
138. Li, D.K., Miao, M., Zhou, Z., Wu, C., Shi, H., Liu, X., Wang, S. and Yuan, W. (2013). Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS One*, 8(6).
139. Cabaton, N.J., Canlet, C., Wadia, P.R., Tremblay-Franco, M., Gautier, R., Molina, J., Sonnenschein, C., Cravedi, J.P., Rubin, B.S., Soto, A.M. and Zalko, D. (2013). Effects of low doses of bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 121(5), 586-93.
140. Stein, T.P., Schluter, M.D., Steer, R.A., Guo, L. and Ming, X. (2015). Bisphenol A exposure in children with autism spectrum disorders. *International Society for Autism Research*, 8(3), 272-83.
141. Maserejian, N.N., Trachtenberg, F.L., Hauser, R., McKinlay, S., Shrader, P. and Bellinger, D.C. (2012). Dental composite restorations psychosocial function in children. *Pediatrics*, 130, e328-38.
142. NTP. (2008). NTP brief on bisphenol A [CAS No. 80-05-07]. In: *NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A*, Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, 10-64.
143. Iso, T., Watanabe, T., Iwamoto, T., Shimamoto, A. and Furuichi, Y. (2006). DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29(2), 206-10.
144. Tsutsui, T., Tamura, Y., Yagi, E., Hasegawa, K., Takahashi, M., Maizumi, N., Yamaguchi, F. and Barrett, J.C. (1998). Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells. *International Journal of Cancer*, (75), 290-4.
145. Tsutsui, T., Tamura, Y., Suzuki, A., Hirose, Y., Kobayashi, M., Nishimura, H., Metzler, M. and Barrett J.C. (2000). Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *International Journal of Cancer*, (86), 151-4.
146. Hunt, P.A., Koehler, K.E., Susiarjo, M., Hodges, C.A., Ilagan, A., Voigt, R.C., Thomas, S., Thomas, B.F. and Hassold, T.J. (2003). Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology*, 13(7), 546-53.

147. Susiarjo, M., Hassold, T.J., Freeman, E. and Hunt, P.A. (2007). Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genetics*, 3(1), e5.
148. Ulutaş, O.K., Yıldız, N., Durmaz, E., Aydoğan Ahbab, M., Barlas, N. and Çok, İ. (2011). An in vivo assessment of the genotoxic potential of bisphenol A and 4-tert-octylphenol in rats. *Archives of Toxicology*, 85, 995-1001.
149. NTP. (1982). *Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study)*. Research Triangle Park, NC. United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. National Toxicology Program Technical Report Series, No:215.
150. Timms, B.G., Howdeshell, K.L., Barton, L., Bradley, S., Richter, C.A. and vom Saal, F.S. (2005). Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 7014–19.
151. Moral, R., Wang, R., Russo, I.H., Lamartiniere, C.A., Pereira, J. and Russo, J. (2008). Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology*, 196(1), 101–12.
152. Jenkins, S., Raghuraman, N., Eltoum, I., Carpenter, M., Russo, J. and Lamartiniere, C.A. (2009). Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental Health Perspectives*, 117(6), 910–5.
153. Prins, G.S., Ye, S.H., Birch, L., Ho, S.M. and Kannan, K. (2011). Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 31(1), 1–9.
154. Brisken, C. (2008). Endocrine Disruptors and Breast Cancer. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 62 (5), 406–9.
155. Soto, A.M., Vandenberg, L.N., Maffini, M.V. and Sonnenschein, C. (2008). Does breast cancer start in the womb?. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102 (2), 125–33.
156. İnternet: International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2015). Web: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>. adresinden 06.10.2015'te alınmıştır.
157. Ferreira, L.L., Couto, R. and Oliveira, P.J.(2015). Bisphenol A as epigenetic modulator: setting the stage for cacinogenesis?. *European Journal of Clinial Investigation*, 45(S1), 32-6.
158. Çok, İ., Toprak, D., Durmaz, T.Ç., Demirkaya, E. and Kabukçu, C. (2005). Determination of organochlorine contaminants in human milk collected at Afyon, Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 14, 503-508.

159. Commission Directive 2011/8/EU. (2011). Amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Official Journal of the European Union*, L26, 11–14.
160. Schönfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C.E., Paul, M. and Chahoud, I. (2002). Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives*, 110(11), A703-7.
161. Lee, Y.J., Ryu, H.Y., Kim, H.K., Min, C.S., Lee, J.H., Kim, E., Nam, B.H., Park, J.H., Jung, J.Y., Jang, D.D., Park, E.Y., Lee, K.H., Ma, J.Y., Won, H.S., Im, M.W., Leem, J.H., Hong, Y.C. and Yoon, H.S. (2008). Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reproductive Toxicology*, 25(4), 413-9.
162. von Getz, N., Wormuth, M., Cheringer, M. and Hünigbuhler, K. (2010). Bisphenol A: How the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Analyses*, (30), 473-87.
163. Wilson, N.K., Chuang, J.C., Morgan, M.K., Lordo, R.A. and Sheldon, L.S. (2007). An observational study of potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental Research*, (103), 9-20.
164. Loganathan, S.N. and Kannan, K. (2011). Occurance of bisphenol A in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implicatons for human exposures. *Archieves of Environmental Contamination and Toxicology*, (61), 68-73.
165. Geens, T., Rosense, L., Neels, H. and Covaci, A. (2009). Assestment of human exposure to bisphenol-A, triclosan and tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*, (76), 755-60.
166. Brock, J.W., Yoshimura, Y., Barr, J.R., Maggio, V.L., Graiser, S.R., Nakazawa, H. and Needham, L.L. (2001). Measurement of bisphenol A levels in human urine. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, (11), 323–8.
167. Wolff, M.S., Engel, S.M., Berkowitz, G.S., Ye, X., Silva, M.J., Zhu, C., Wetmur, J. and Calafat, A.M. (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, (116), 1092–7.
168. Pirard, C., Sagot, C., Deville, M., Dubois, N. and Charlier, C. (2012). Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4- nonylphenol in a general Belgian population. *Environmental International*, (48), 78–83.
169. Becker, K., Göen, T., Seiwert, M., Conrad, A., Pick-Fuß, H., Müller, J., Wittassek, M., Schulz, C. and Gehring, M.K. (2009). GerES IV: Phthalatemetabolites and bisphenol A inurine of German children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, (212), 685–92.
170. Hong, Y.C., Park, E.Y., Park, M.S., Ko, J. A., Oh, S.Y., Kim, H., Lee, K.H., Leem, J.H. and Ha, E.H. (2009). Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicology Letters*, (184), 139–44.

171. He, Y., Miao, M., Herrinton, L. J., Wu, C., Yuan, W., Zhou, Z. and Li, D.K. (2009). Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research*, (109), 629–33.
172. Li, X., Ying, G.G., Zhao, J.L., Chen, Z.F., Lai, H.J. and Su, H.C. (2013). 4-nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China and the effects of drinking these bottles materials on levels. *Environmental International*, (52), 81–6.
173. Zhang, Z., Alomirah, H., Cho, H. S., Li, Y. F., Liao, C., Minh, T. B., Mohd, M.A., Nakata, H., Ren, N. and Kannan, K. (2011). Urinary Bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several asian countries. *Environmental Science and Technology*, (45), 7044–50.
174. Calafat, A.M. and Needham, L.L. (2008). Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment. *International Journal of Andrology*, (31), 139–43.
175. Bushnik, T., Haines, D., Levallois, P. and Levesque, J. (2010). Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian populations. *Statistics of Canada Health Reproduction*, (21), 7–18.
176. Nahar, M.S., Soliman, A.S., Colacino, J.A., Calafat A.M., Battige, K., Hablas, A., Seifeldin, A.İ., Dolinoy, D.C. and Rozek, L.S. (2012). Urinary bisphenol A concentrations in girls from rural and urban Egypt: a pilot study. *Environmental Health*, 11, 20.
177. Zhang, Z., Alomirah, H., Cho, H. S., Li, Y.F., Liao, C., Minh, T.B. and Kannan, K. (2011). Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environmental Science & Technology*, 45, 7044–50.
178. Quirós-Alcalá, L., Eskenazi, B., Bradman, A., Ye, X., Calafat, A. M. and Harley, K. (2013). Determinants of urinary bisphenol A concentrations in Mexican/Mexican–American pregnant women. *Environment International*, (59), 152–60.
179. İnternet: DEMOCOPHES. (2015). Web: <http://www.eu-hbm.info/democophes> adresinden 16 Eylül 2015’te alınmıştır.
180. Miao, M., Yuan, W., Zhu, G., He, X. and Li, D.K. (2011). In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reproductive Toxicology*, (32), 64–8.
181. Philippat, C., Mortamais, M., Chevrier, C., Petit, C., Calafat, A.M., Ye, X., Silva, M.J., Brambilla, C., Pin, I., Charles, M.A., Cordier, S. and Slama, R. (2012). Exposure to phtaşates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environmental Health Perspectives*, 120, 464–70.
182. Chou, W.C., Chen, J.L., Lin, C.F., Chen, Y.C., Shih, F.C. and Chuang, C.Y. (2011). Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental Health*, 10, 94.

183. Padmanabhan, V., Siefert, K., Ransom, S., Johnson, T., Pinkerton, J., Anderson, L. Tao, L. and Kannan, K. (2008). Maternal bisphenol A levels at delivery: a looming problem? *Journal of Perinatology*, (28), 258-63.
184. Wolff, M.S., Engel, S.M., Berkowitz, G.S., Ye, X., Silva, M.J., Zhu, C., Wetmur, J. and Calafat, A.M. (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*. 116(8), 1092-7.
185. Miao, M., Yuan, W., He, Y., Zhou, Z., Wang, J., Gao, E., Li, G. and Li, D.K. (2011). In utero exposure to bisphenol A and anogental distance in male offspring. *Birth defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, (91), 867-72.
186. Fenichel, P., Dechaux, H., Harthe, C., Gal, J., Ferrari, P., Pacini, P., Wagner-Mahler, K., Pugeat, M. and Brucker-Davis, F. (2012). Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Human Reproduction*, (27), 983-90.
187. Chevrier, C., Petit, C., Philippat, C., Mortamais, M., Slama, R., Rouget, F., Calafat, A.M., Ye, X., Silva, M.J., Charles, M.A. and Cordier, S. (2012). Maternal urinary phthalates and phenols and male genital anomalies. *Epidemiology*, (23), 353-6.
188. Braun, J.M., Yolten, K., Dietrich, K.N., Horning, R., Ye, X., Calafat, A.M. and Lanphear, B.P. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behaviour. *Environmental Health Perspective*, (117), 1945-52.
189. Braun, J.M., Kalkbrenner, A.E., Calafat, A.M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K.N. and Lanphear, B.P. (2011). Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. *Pediatrics*, (128), 873-882.
190. Perera ,F., Vishnevetsky, J., Herbstman, J.B., Calafat, A.M., Xiong, W., Rauh, V. and Wang, S. (2012). Prenatal Bisphenol A Exposure and Child Behavior in an Inner-City Cohort. *Environmental Health Perspective*, (120), 1190-4.
191. Bellinger, D.C., Daniel, D., Trachtenberg, F., Tavares, M. and Mc Kinlay, S. (2007). Dental amalgam restorations and children's neurophysiological function: the New England Children's Amalgam Trial. *Environmental Health Perspective*, (115), 440-6.
192. Bellinger, D.C., Trachtenberg, F., Zhang, A., Tavares, M., Daniel, D. and Mc Kinlay, S. (2008). Dental amalgam and physiosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of Dental Research*, (87), 470-4.
193. Maserejian, N.N., Trachtenberg, F.L., Hauser, R., McKinlay, S., Shrader, P. and Bellinger, D.C. (2012). Dental composite restorations neuropsychological development in children: treatment level analyses from a randomized clinical trial. *Neurotoxicology*, (33), 1291-7.
194. Miodovnik, A., Engel, S.M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L.V., Silva, M.J., Calafat, A.M. and Wolff, M.S. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology*, (32), 261-7.

195. Yolton, K., Xu, Y., Strauss, D., Altaye, M., Calafat, A.M. and Khoury, J. (2011). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehaviour. *Neurotoxicology and Teratology*, (33), 558-66.
196. Spanier, A.J., Kahn, R.S., Kunselman, A.R., Hornung, R., Xu, Y., Calafat, A.M. and Lanphear, B.P. (2012). Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environmental Health Perspective*, (120), 916-20.
197. Wolff, M.S., Britton, J.A., Boguski, L., Hochman, S., Maloney, N., Serra, N., Liu, Z., Berkowitz, G., Larson, S. and Forman, J. (2008). Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental Research*, (107), 393-400.
198. Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., Pinney, S.M., Windham, G., Liao, L., Biro, F., Kushi, L.H., Erdmann, C., Hiatt, R.A., Rybak, M.E. and Calafat, A.M. (2010). Investigation of relationships of between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental Health Perspective*, (118), 1039-46.
199. Qiao, L., Zheng, L. and Cai, D. (2010). Study on the levels of the bisphenol A, octylphenol, 4-nonylphenol in serum of precocious girls. *Wei Sheng Yan Jiu (Journal of Hygiene Research)*, 39, 9-12. (in Japanese).
200. Scheuplein, R., Charnley, G. and Doursen, M. (2002). Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: I. Biological basis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, (35), 429-47.
201. Nachman, R.M., Hartle, J.C., Lees, P.S. and Groopman, J.D. (2014). Early Life Metabolism of Bisphenol A: A Systematic Review of the Literature. *Current Environmental Health Reports*, 1(1), 90-100.
202. EFSA. European Food Safety Authority. (2010). Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal*, 8(9), 1829-1945.
203. İnternet: ANSES. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety .(2010). *Avis du 29 janvier 2010 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A*. Paris: ANSES. Web: <http://www.anses.fr/adresinden> 14 Mayıs 2014'de alınmıştır.
204. İnternet: ANSES. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety .(2011). *Effets sanitaires du Bisphénol A Saisines No. 2009-SA-0331 et No. 2010-SA-0197 RAPPORT d'expertise collective. Septembre 2011*. ANSES. 311 p. Web: <http://www.anses.fr/Documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf> adresinden 08 Şubat 2014'de alınmıştır.
205. İnternet: Bundesinstitut für Risikobewertung. (2008). *Neue Studien zu Bisphenol A stellen die bisherige Risikobewertung nicht in Frage*. Information Nr. 036/2008 des BfR vom 19 September 2008 (in German). Web:

- http://www.bfr.bund.de/cm/343/neue_studien_zu_bisphenol_a_stellen_die_bisherige_risikobewertung_nicht_in_frage.pdf adresinden 15 Eylül 2014'de alınmıştır.
206. Masuyama, K. (1994). The amendment of the specification on plastic packages. *Japan Food Sanitation Research*, (44), 9-27. (in Japanese).
207. İnternet: FDA. (2014). Department of Health and Human Services. *Final Report for the Review of Literature and Data on BPA*. Web: <http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/UCM424011.pdf> adresinden 06 Ekim 2014'de alınmıştır.
208. İnternet: Canada Gazette. (1999). *Order Adding a Toxic Substance to Schedule 1 to the Canadian Environmental Protection Act, 1999*. Web: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-10-13/html/sor-dors194-eng.html> adresinden 23 Eylül 2010'da alınmıştır.
209. Battal, D., Çok, İ., Ünlüsayın, İ. and Tunçtan, B. (2014). Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantitative analysis of free and conjugated bisphenol A in human urine. *Biomedical Chromatography: BMC*, 28(5), 686-93.
210. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2011). *Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Belenme ve Diyetetik Bölümü-T.C.Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık İşleri Daire Başkanlığı, Ankara, Temmuz,10-13.
211. Matsumoto, A., Kunugita, N., Kitagawa, K., Isse, T., Oyama, T., Foureman, G.L., Morita, M. and Kawamoto, T. (2003). Bisphenol A Levels in Human Urine. *Environmental Health Perspectives*, (111), 101-4.
212. Calafat, A.M., Kuklenyik, Z., Reidy, J.A., Caudill, S.P., Ekon, J. and Needham, L.L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, (113), 391-5.
213. Krishnan, A.V., Stathis, P., Permuth, S.F., Tokes, L. and Feldman, D. (1993). Bisphenol A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, (132), 2279-86.
214. Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., van der Burg, B. and Gustafsson, J.A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, (139), 4252-63.
215. Yang, M., Kim, S.Y., Lee, S.M., Chang, S.S., Kawamoto, T., Jang, J.Y. and Ahn, Y.O. (2003). Biological Monitoring of Bisphenol A in a Korean Population. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, (44), 546-51.
216. Arakawa, C., Fujimaki, K., Yoshinaga, J., Imai, H., Serizawa, S. and Shiraishi, H. (2004). Daily Urinary Excretion of Bisphenol A. *Environmental Health and Preventive Medicine*, (9), 22-6.

217. Völkel, W., Kiranoglu, M. and Fromme, H. (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicology Letters*, (179), 155–62.
218. Völkel, W., Kiranoglu, M. and Fromme, H. (2011). Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environmental Research*, (111), 143-8.
219. He, Y., Miao, M., Herrinton, L. J., Wu, C., Yuan, W., Zhou, Z. and Li, D.K. (2009). Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research*, (109), 629–33.
220. Internet: Health Canada. 2010. *Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada; Results of Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009)*. Web: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chmsecms/indexeng> adresinden 17 Ocak 2015’te alınmıştır.
221. Kuruto-Niwa, R., Tateoka, Y., Usuki, Y. and Nozawa, R. (2007). Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*, (66), 1160–64.
222. Ye, X., Bishop, A. M., Needham, L. L. and Calafat, A. M. (2008). Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *An International Journal Devoted to All Branches of Analytical Chemistry*, (622), 150–6.
223. Cobellis, L., Colacurci, N., Trabucco, E., Carpentiero, C. and Grumetto, L. (2009). Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, (23), 1186–90.
224. Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y. and Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*, (17), 2839–41.
225. Shiue, I. (2013). Urine phtalates concentrations are higher in people with stroke: United States National Health and Nutrition and Examination Surveys (NHANES), 2001-2004. *European Journal of Neurology*, (20), 728-31.
226. Markham, D.A., Waechter, J.M., Wimber, M., Rao, N., Connolly, P., Chuang, J.C., Hentges, S., Shiotsuka, R.N., Dimond, S. and Chapelle, A.H. (2010). Development of a method for the determination of bisphenol A at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity. *Journal of Analytical Toxicology*, (34), 293-303.
227. Krishnan, K., Gagné, M., HNong, A., Aylward, L.L. and Ays, S.M. (2010). Biomonitoring Equivalents for Bisphenol A (BPA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, (58), 18-24.
228. Salian, S., Doshi, T. and Vanage, G. (2011). Perinatal exposure of rats to bisphenol A affects fertility of male offspring- an overview. *Reproductive Toxicology*, (31), 359-62.
229. Ginsberg, G. and Rice, D.C. (2009). Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A?. *Environmental Health Perspectives*, (117), 1639-43.

230. Yang, M., Kim, S.Y., Chang, S.S., Lee, I.S. and Kawamoto, T. (2006). Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect of endocrine related health effects. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, (47), 571-8.
231. Hong, Y.C., Park, E.Y., Park, M.S., Ko, J.A., Oh, S.Y. and Kim, H. (2009). Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicology letters*, (184), 139-44.
232. Mahalingaiah, S., Meeker, J.D., Pearson, K.R., Calafat, A.M., Ye, X. and Petrozza, J. (2008). Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environmental Health Perspectives*, (116), 173-8.
233. Nepomnaschy, P.A., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Hoppin, J.A., Longnecker, M.P. and Wilcox, A.J. (2009). Within-person variability in urinary bisphenol A concentrations: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environmental Research*, (109), 734-7.
234. Teitelbaum, S.L., Britton, J.A., Calafat, A.M., Ye, X., Silva, M.J. and Reidy, J.A. (2008). Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environmental Research*, (106), 257-69.
235. Yang, Y.J., Hong, Y.C., Oh, S.Y., Park M.S., Kim, H. and Leem, J.H. (2009). Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental Research*, (109), 797-801.
236. Ye, X., Pierik, F.H., Angerer, J., Meltzer, H.M., Jaddoe, V.W.V. and Tiemeier, H. (2009). Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, (212), 481-91.
237. Inoue, K., Kawaguchi, M., Funakoshi, Y. and Nakazawa, H. (2003). Size exclusion flow extraction of bisphenol A in human urine for liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technology in Biomedicine and Life Sciences*, (5), 17-23.
238. Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L.L. and Calafat, A.M. (2005). Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, (383), 638-44.
239. Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N. and Nakashima, K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography*, (18), 501-7.
240. Dirtu, A.C., Roosens, L., Geens, T., Gheorghe, A., Neels, H. and Covaci, A. (2008). Simultaneous determination of bisphenol A, triclosan and tetrabromobisphenol A in human serum using solid phase extraction and gas chromatography-electron capture

- negative-ionization mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391, 1175-81.
241. Mao, L., Sun, C., Zhang, H., Li, Y. and Wu, D. (2004). Determination of environmental estrogens in human urine by high performance liquid chromatography after fluorescent derivatization with p-nitrobenzoyl chloride. *Analytica Chimica Acta*, (522), 241-6.
 242. Fernandez, M.F., Arrebola, J.P. Taoufik, J., Navalon, A, Ballesteros, O., Pulgar, R., Vilchez, J.L. and Olea, N. (2007). Bisphenol A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive Toxicology*, (24), 259-64.
 243. Inoue, K., Kato, K., Yoshimura, Y., Makino, T. and Nakazawa, H. (2000). Determination of bisphenol A in human serum by high performance liquid chromatography with multi electrode electrochemical detection. *Journal of Chromatography B*, (749), 17-23.
 244. Kawaguchi, M., Ito, R., Okanouchi, N., Saito, K. and Nakazawa, H. (2008). Miniaturized hollow fiber assisted liquid-phase microextraction with in situ derivatization and gas chromatography-mass spectrometry for analyses of bisphenol A in human urine sample. *Journal of Chromatography B: Analytical Technology in Biomedicine and Life Sciences*, (870), 98-102.
 245. Kuklenyik, Z., Ekong, J., Cutchins, C.D., Needham, L.L. and Calafat, A.M. (2003). Simultaneous measurement of urinary bisphenol A and alkylphenols by automated solid-phase extractive derivatization gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, (15), 6820-25.
 246. Moors, S., Blazkewicz, M., Bolt, H.M. and Degen, H. (2007). Simultaneous determination of daidzein, equol, genistein, and bisphenol A in human urine by a fast and simple method using SPE and GC-MS. *Molecular Nutrition and Food Research*, (57), 787-98.
 247. Tsukioka, T., Brock, J., Graiser, S., Nguyen, J., Nakazawa, H. and Makino, T. (2003). Determination of trace amounts of bisphenol A in urine by negative ion chemical ionization gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Science*, (19), 151-153.
 248. Yoshimura, Y., Brock, J.W., Makino, T. and Nakazawa, H. (2002). Measurement of bisphenol A in human serum by gas chromatography/mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, (458), 331-6.
 249. Berghuis, S.A., Bos, A.F., Sauer, P.J. and Roze, E. (2015). Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Archives of Toxicology*, 89(5), 687-709.
 250. Bhandari, R., Xiao, J. and Shankar, A. (2013). Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *American Journal of Epidemiology*, 177(11), 1263-70.
 251. Romano, M.E., Webster, G.M., Vuong, A.M., Zoeller, R.T., Chen, A., Hoofnagle, A.N., Calafat, A.M., Karagas, M.R., Yolton, K., Lanphear, B.P. and Braun, J.M., (2015). Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: The HOME study. *Environmental Research*, (138), 453-60.

252. McGuinn, L.A., Ghazarian, A.A., Joseph, S.L. and Ellison, G.L. (2015). Urinary bisphenol A age at menarche among adolescent girls: evidence from NHANES 2003-2010. *Environmental Research*, (136), 381-6.
253. Durmaz, E., Aşçı, A., Erkekoğlu, P., Akçurin, S., Gümüşel, B.K. and Bircan, I. (2014). Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 6(1), 16-21.
254. Findlay, L.C. and Kohen, D.E. (2015). Bisphenol A and child and youth behaviour. Canadian Health Measures Survey 2007 to 2011. *Statistics Canada Catalogue no. 82-002-X. Health Reports*, 26 (8), 3-9.
255. Casas, L., Fernandez, M.F., Llop, S., Guxens, M., Ballester, F., Olea, N., Irurzun, M.B., Rodríguez, L.S., Riaño, I., Tardón, A., Vrijheid, M., Calafat, A.M. and Sunyer, J. (2011). Urinary concentrations of phtalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environment International*, (37), 858-66.
256. Kasper-Sonnenberg, M., Wittsiepe, J., Wilhelm, M., Koch, H. and Fromme, H. (2012). Determination of bisphenol A in urine from other-child pairs- results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, (75), 429-37.
257. Frederiksen, H., Nielsen, J.K., Mørck, T.A., Hansen, P.W., Jensen, J.F., Nielsen, O., Andersson, A.M. and Knudsen, L.E. (2013). Urinary excretion of phtalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. *International Journal of Hygene and Environmental Health*, (216), 772-83.
258. Schoeters, G., Colles, A., Den Hond, E., Croes, K., Vrijens, J., Baeyens, W., Nelen, V., Van de Mierop, E., Covaci, A., Bruckers, L., Van Larebeke, N., Sioen, S., Morrens, B. and Loots, I. (2011). The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – second survey (2007-2011): the establishing reference values for biomarkers of exposure in the Flemish population. In: Knudsen L.E., Merlo D.F.(Eds). *Biomarkers and Human Biomonitoring Vol 1: Ongoing Programmes and Exposures. Royal Society of Chemistry, Letchworth*, 135-65.
259. Mendonca, K., Hauser, R., Calafat, A.M., Arbuckle, T.E. and Duty, S.M. (2014). Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87(1), 13-20.
260. Myridakis, A., Fthenou, E., Balaska, E., Vakinti, M., Kogevinas, M. and Stephanou, E.G. (2015). Phtalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort). *Environmental International*, (83), 1-10.
261. Çok, İ., Toprak, D., Durmaz, TÇ., Demirkaya, E. and Kabukçu, C. (2005). Determination of organochlorine contaminants in human milk collected at Afyon, Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, (14), 503-8.
262. Brueggemann, R., Scherb, H., Schramm, K.W. and Cok, I. (2014). CombiSimilarity, an Innovative Method to Compare Environmental and Health Data Sets with different Attribute Sizes Example: 18 Organochlorine Pesticides in Soil and Human Breast Milk Samples. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, (105), 29-35.

263. İnternet: *Resmi Gazete.* (2011). Web: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110610-8.htm> adresinden 18 Ocak 2015'te alınmıştır.
264. Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R. Jr., Lee, D.H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. and Myers, J.P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, (33), 378-455.
265. Wei, J., Sun, X., Chen, Y., Li, Y., Song, L., Zhou, Z., Xu, B., Lin, Y., Xu, S. and Xu, S. (2014). Perinatal exposure to bisphenol A exacerbates nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in male rat offspring fed on a high-fat diet. *Journal of Endocrinology*, (222), 313-25.
266. Xu, X.B., He, Y., Song, C., Ke, X., Fan, S. J., Peng, W. J., Tan, R., Kawata, M., Matsuda, K., Pan, B.X. and Kato, N. (2014). Bisphenol a regulates the estrogen receptor alpha signaling in developing hippocampus of male rats through estrogen receptor. *Hippocampus*, (24), 1570-80.
267. Fang, C., Ning, B., Waqar, A. B., Niimi, M., Li, S., Satoh, K., Shiomi, M., Ye, T., Dong, S. and Fan, J. (2014). Bisphenol A Exposure Enhances Atherosclerosis in WHHL Rabbits. *PloS One*, 9, e110977.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
12/02/2015	3	37

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmet ÇOK'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan "İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Bisfenol-A, Maruziyetinin Belirlenmesi" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 05/02/2015 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir

İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan

(Katılamadı)
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ
Başkan Yardımcısı

İmza
Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE
Raportör

İmza
Prof. Dr. Hasan Erdal DORUK
Üye

İmza
Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN
Üye

İmza
Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ
Üye

İmza
Prof. Dr. Sabire YURTSEVER
Üye

İmza
Doç. Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ
BİLGİLİ
Üye

İmza
Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN
Üye

(Katılamadı)
Yrd. Doç. Dr. Oya ÖGENLER
Üye

İmza
Yrd. Doç Dr. Nalan TİFTİK
Üye

İmza
Yrd. Doç Dr. Özden VEZİR
Üye

İmza
Uzm. Dr. Özge KURMUŞ
Üye

İmza
Hürrem Betül LEVENT ERDAL
Üye

(Katılamadı)
Lale DAĞLI
Üye


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan
ASLI GİBİDİR

EK-1. (devam). Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Bisfenol-A, Maruziyetinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

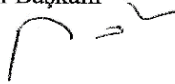
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi Zemin Kat , 33343, Yenişehir/Mersin
	TELEFON	0 324 361 00 01 / 4417
	FAKS	---
	E-POSTA	meukaek@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İsmet ÇOK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	F. Toksikoloji Ana Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	---			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: - Anket Çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

Etik Kurul Başkanı

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Bisfenol-A, Maruziyetinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER: GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	☒		
	ARAŞTIRMACILARIN ÖZ GEÇMİŞİ	☒		
3 ADET LİTERATÜR	☒			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015-37	Tarih: 12/02/2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN	Farmakoloji	MEÜ Eczacılık Fakültesi Meslek Bilimleri Bölümü Farmakoloji ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE	Biyomühendislik	MEÜ Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Hasan Erdal DORUK	Üroloji	MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Üroloji ABD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN	Mikrobiyoloji	MEÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji ABD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

RAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlköğretim Çağı Öncesi Çocuklarda Bisfenol-A, Maruziyetinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

Prof. Dr. Lütfü TAMER GÜMÜŞ	Biyokimya	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Sabire YURTSEVER	İç Hastalıkları Hemşireliği	MEÜ Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ BİLGİLİ	Psikiyatri	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Psikiyatri ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN	Biyoistatistik	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Oya ÖGENLER	Tıp Tarihi ve Etik	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıp Tarihi ve Etik ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Nalan TİFTİK	Farmakoloji	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji ABD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Özden VEZİR	Kalp ve Damar Cerrahisi	MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kalp ve Damar Cerrahisi ABD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Özge KURMUŞ	Kardiyoloji	Tarsus Devlet Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yüksek Şehir Plancısı Hürrem Betül LEVENT ERDAL	Şehir ve Bölge Planlama/Uluslararası Proje Yönetimi	Mersin Mezitli Belediyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Lale DAĞLI	Hukuk	Serbest	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Anket Formu

ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ

(ÖRNEK ALINAN ÇOCUKLARIN VELİLERİ İÇİN)

“İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL-A MARUZİYETİNİN BELİRLENMESİ” KONU BAŞLIKLİ ÇALIŞMAYA İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL-A, MARUZİYETİNİN BELİRLENMESİ adlı araştırma kapsamında, çocuklarda özellikle çeşitli tüketici ürünlerinde kullanılmakta olan plastikleştirici bir madde olan Bisfenol A maruziyetinin düzeyi hakkında bilgi edinmeyi amaçlamaktadır. Sonuçlar bu maddenin endokrin sistem üzerine olan olumsuz etkilerine yönelik önlemler alınmasına ve maruziyetin önlenmesine yönelik yeni protokollerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır

Anket formunda 22 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 15 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı

Prof.Dr.İsmet ÇOK

EK-2. (devam). Anket Formu

1. Çocuğunuzun Cinsiyeti:

☐ Erkek ☐ Kız

2. Çocuğunuzun Yaşı:

3.Çocuğunuzun Kilosu:

4. Çocuğunuzun Boyu:

5. Çocuğunuz kaç yıldır Ankara'da yaşıyor?

6. Çocuğunuz içme suyunu hangi kaynaktan sağlıyor?

☐ Şehir şebekesi ☐ Hazır su ☐ Kuyu suyu

7. 6. soruya yanıtınız hazır su ise çocuğunuz kaç yıldır hazır su kullanıyor?

EK-2. (devam). Anket Formu

8. Çocuğunuzun dışarıda hamburger gibi fast food yeme alışkanlığı var mı? Var ise aylık ortalama miktarı belirtiniz.

☐ Ayda 1 kez ☐ Ayda 1-3 kez ☐ Ayda 3-5 kez ☐ Ayda 5 den fazla

9. Ailecek ev dışında bir restoranda yemek yeme alışkanlığınız var mı? Varsa belirtiniz.

☐ Ayda 1 kez ☐ Ayda 1-3 kez ☐ Ayda 3-5 kez ☐ Ayda 5 den fazla

10. Çocuğunuzun teneke kutuda satılan kola, soğuk çay gibi içecekleri tüketme alışkanlığı var mıdır?

Cevabınız evet ise lütfen miktarını belirtiniz.

☐ Haftada 1 kez ☐ Haftada 1-3 kez ☐ Haftada 3-5 kez ☐ Haftada 5 den fazla

11. Çocuğunuz için plastik malzeme ile kaplanmış gıda maddelerini alma alışkanlığınız var mı?

☐ Her zaman ☐ Bazen ☐ Hiçbir zaman

12. Çocuğunuz için mikrodalga fırında plastik kap içinde yemek ısıtır mısınız?

☐ Evet ☐ Hayır

13. Çocuğunuz için plastik biberon ve/veya emzik kullandınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

EK-2. (devam). Anket Formu

14. Çocuğunuzun oynadığı oyuncaklar daha çok hangi tip materyalden yapılmıştır?

☐ Çoğu plastik ☐ Çoğu metal ☐ Çoğu ahşap

15. 14. Soruya “çoğu plastik” cevabını verdiyseniz, bu oyuncakların kalitesi hakkında bilgi sahibi misiniz?

☐ Hayır dikkat etmem ☐ Evet kaliteli ve pahalı oyuncak alırım

☐ Özellikle bilinen markaları tercih ederim ☐ Çin üretimi markaları almamaya gayret ederim

16. Çocuğunuz için alışverişlerinizde, gıda maddeleri satın alırken ambalaj içeriğine ve kullanma talimatına dikkat eder misiniz ?

☐ Her zaman ☐ Bazen ☐ Hiçbir zaman

17. Çocuğunuzun ağzında dolgu diş var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

18. 17. Soruya cevabınız evet ise çocuğunuzun ağzındaki ilk dolguyu çocuğunuz kaç yaşında iken yaptırdınız?

EK-2. (devam). Anket Formu

19. Çocuğunuzun bildiğiniz herhangi bir hastalığı var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

20. Çocuğunuzun düzenli kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

Varsa adı:

21. Çocuğunuzun genetik bir hastalığı var mı ?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Bilmiyorum

Varsa adı:

22. Çocuklarınızda üreme sağlığına yönelik (erken-geç ergenlik, doğumda bir anomali-inmemiş testis gibi) bir problem var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

Varsa belirtiniz:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TOPRAK İKİDAĞ, Özlem
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 21/10/1979
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 2183000
 Faks : 0 (312) 2183354
 e-mail : eczozlemtoprak@hotmail.com
 ozlemtoprakikidag@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD	Halen
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2001
Lise	Ankara Atatürk Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-Halen	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Eczacı
2009-2011	Adana İl Sağlık Müdürlüğü	Eczacı
2007-2009	Adana İmamoğlu Devlet Hastanesi	Sorumlu eczacı
2006-2007	Adana Eczacı Odası	Danışman Eczacı
2003-2005	Ankara-Özlem'in Eczanesi	Sahip ve mes'ul müdürlük
2001-2003	Ankara-Akbulutgil Eczanesi	Mes'ul müdürlük

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİ GELECEKTİR...