



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOKRİN BOZUCULARIN**  
**DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Deniz KOÇAK GÖL**

**KAYSERİ-2018**



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOKRİN BOZUCULARIN**  
**DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Deniz KOÇAK GÖL**

**Danışman**

**Dr. Öğr. Üyesi Özge PAMUKÇU**

**KAYSERİ-2018**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman bize vakit ayıran, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek aldığım değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge PAMUKÇU 'ya

Tezimin ortaya çıkma ve olgunlaşma sürecinde emeği geçen başta tez hocam olmak üzere tüm Pediatri Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve ekibine, Prof. Dr. Figen NARİN ve Doç. Dr. Serdar KÜTÜK'e

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetiştirmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan ve tez sürecinde yardımını esirgemeyen Dr. Cem GEYİK ve Dr. Salih AKBAŞ'a

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan annem, babam ve abime

Tıp hayatına adım attığım ve tanıştığımız andan beri desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Fatih'e ve hayatımıza anlam katan biricik oğlumuz Barış Alp 'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Deniz KOÇAK GÖL**

**Eylül 2018, KAYSERİ**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Doğumsal Kalp Hastalıkları.....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2 Embriyogenez .....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması.....	6
2.1.4.1 Asiyantotik Doğumsal Kalp Hastalıkları .....	7
2.1.4.1.1 Ventriküler Septal Defekt .....	7
2.1.4.1.2 Atriyal Septal Defekt.....	7
2.1.4.1.3 Patent Duktus Arteriyozus .....	7
2.1.4.1.4 Aort Stenozu.....	8
2.1.4.1.5 Aort Koarktasyonu .....	8
2.1.4.1.6 Pulmoner Stenoz .....	9
2.1.4.2 Siyantotik Doğumsal Kalp Hastalıkları .....	9
2.1.4.2.1 Fallot Tetralojisi (TOF).....	9
2.1.4.2.2 Pulmoner Atrezisi .....	10
2.1.4.2.3 Triküspid Atrezisi .....	10
2.1.4.2.4 Büyük Arter Transpozisyonu (BAT) .....	11
2.1.4.2.5 Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (TPVDA) .....	11
2.1.4.2.6 Trunkus Arteriyozus.....	11
2.1.4.2.7 Tek Ventrikül .....	12
2.1.5 Etiyoloji.....	12
2.1.5.1 Genetik Faktörler .....	12
2.1.5.2 Çevresel ve Maternal Faktörler .....	13

2.2 Endokrin Bozucu Ajanlar.....	14
2.2.1 Bisfenol A .....	20
2.2.1.1 Bisfenol A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	21
2.2.1.2 Bisfenol A'nın Alımı ve Metabolizması.....	22
2.2.1.3. Bisfenol A'nın Kullanım Alanları.....	25
2.2.1.4 Bisfenol A'nın Çevresel Yayılımı.....	25
2.2.1.5. Bisfenol A Etkilenim Yolları .....	26
2.2.1.6. Bisfenol A'nın Fetal Etkileri.....	27
2.2.1.7 Toksikokinetik Özellikler .....	28
2.2.1.8 Bisfenol A'nın Kardiyovasküler Etkileri.....	29
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
3.1 Hastalar ve Yöntem.....	32
3.2 Endokrin Bozucu Kimyasalların Ölçümü .....	33
3.2.1 Bisfenol A Ölçümü .....	33
3.2.1.1 Materyal ve Metod .....	33
3.3 İstatistik.....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
4.1 Genel Özellikler .....	35
4.2 Anne Meslek Grubu Dağılımı.....	36
4.3 Ebeveyn Sigara Kullanımı .....	36
4.4 Plastik Şişe Kullanımı .....	37
4.5 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Dağılımı.....	38
4.6 BPA Düzeyi Ölçümü .....	39
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>
<b>ONAY .....</b>	<b>67</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Doğumsal kalp hastalıklarının göreceli dağılımı .....	5
<b>Tablo 2.</b> Doğumsal kalp hastalıklarının cinsiyet dağılımı.....	5
<b>Tablo 3.</b> Doğumsal kalp hastalıklarının sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo 4.</b> Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri.....	17
<b>Tablo 5.</b> Başlıca endokrin bozucular .....	18
<b>Tablo 6.</b> Bisfenol A'nın genel özellikleri .....	22
<b>Tablo 7.</b> Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük BPA alımı.....	24
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri.....	36
<b>Tablo 9.</b> Anne serum BPA düzeyi ve maternal sigara kullanımı ilişkisi.....	37
<b>Tablo 10.</b> Plastik şişe kullanımı ile anne serum BPA düzeyi arasındaki ilişki .....	38
<b>Tablo 11.</b> Kord ve anne serum BPA düzeyleri.....	39
<b>Tablo 12.</b> Cinsiyet ve ortalama kord kanı BPA değerleri .....	39
<b>Tablo 13.</b> Siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarında kord BPA düzeyleri.....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bisfenol A'nın moleküler yapısı.....	21
Şekil 2. Bisfenol A'nın biyotransformasyonu .....	23
Şekil 3. Çalışmaya alınan hasta grubu dağılım şeması .....	38
Şekil 4. Siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarında kord BPA düzeyleri .....	40



## KISALTMALAR

AK	: Aort koarktasyonu
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
AP1	: Aktivatör protein-1
AS	: Aort stenozu
ASD	: Atriyal septal defekt
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
BAT	: Büyük arter transpozisyonu
BPA	: Bisfenol A
BPAG	: BPA glukuronid
DES	: Dietilstilbesterol
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalıkları
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EGR-1	: Early growth response gene-1
EPA	: Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı
HIF-1 $\alpha$	: Hypoxia-inducible factor 1-alpha
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
NPR3	: Natriüretik Peptid Reseptör 3
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PFC	: Perflorlanmış bileşikler
PS	: Pulmoner stenoz
PVC	: Polivinil klorür
TGK	: Türk Gıda Kodeksi



Th-2 : T helper-2  
TOF : Fallot tetralojisi  
TPVDA : Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi  
VSD : Ventriküler septal defekt



# ENDOKRİN BOZUCULARIN DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Doğumsal kalp hastalıkları en sık görülen doğumsal malformasyon olup; etiyojisi multifaktöryeldir. Bunlar arasında çevresel nedenlerden endokrin bozucular son zamanlarda ilgi odağı olmuştur. Bundan yola çıkarak, bu çalışmada intrauterin hayatta endokrin bozucu kimyasallardan biri olan Bisfenol A (BPA) ya maruziyetin doğumsal kalp hastalıklarına etkisini, anne serum ve kord kanı BPA düzeyleri üzerinden araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum Servisi'ne Nisan 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında gebelik izlemi için başvuran 94 kadın ve bebekleri çalışmaya alındı. Rutin gebelik izlemi esnasında intrauterin dönemde doğumsal kalp hastalığı teşhisi alan ve doğum sonrası transtorasik ekokardiyografi ile tanısı doğrulanan 44 bebek ve annesi hasta grubuna, sağlıklı olanlardan 50 bebek de kontrol grubuna dâhil edildi. Demografik bilgiler ve Bisfenol A maruziyeti açısından ailelere sorular soruldu ve anket dolduruldu. BPA düzey ölçümü için doğumda tüm bebeklerden kord kanı ve annelerinden kan örneği alındı. Serum Bisfenol A düzeyleri HPLC yöntemiyle özel bir merkez labovatuvarında çalışıldı.

**Bulgular:** Doğum ağırlıkları açısından kontrol grubunda ortanca ağırlık 3150 gram (min:2320 - maks:4150 gram) iken; hasta grubunda 2800 gram (min:700 – maks:3840 gram) dı. Her iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark tespit edildi (p:0,018). Anne yaşları hasta grubunda ortalama  $30,25 \pm 5,1$  iken, kontrol grubunda ortalama  $31,5 \pm 6,3$  olarak saptandı. Babaların yaşları ise hasta grubunda ortalama  $32,97 \pm 6,41$  iken; kontrol grubunda ortalama  $35,52 \pm 7,39$  olarak saptandı. Baba ve anne yaşı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Hasta grubu annelerinin 4'ü (% 9,1) memur, 2'si (% 4,5) özel sektör, 38'i (% 86,4) ev hanımı olduğu belirlendi. Kontrol grubu annelerinin 9'u (% 18) memur, 3'ü (% 6) özel sektör, 38'i (% 76) ev hanımı idi. Kontrol ve hasta grubu annelerin meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Hasta grubunda plastik şişe kullanan 25 (% 56,8) kişi, plastik şişe kullanmayanlar 19 (% 43,2) kişi iken; kontrol

grubunda ise 40 (% 80) kişi plastik şişe kullanıyorken, 10 (% 20) kişi de kullanmıyordu. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Plastik şişe kullanan annelerdeki ortanca serum BPA dőzeyi 93,16 ng/ml (min:0- max:736,41) iken; kullanmayanların serum BPA dőzeyi ortancası 52,37 ng/ml (min:9,93-max:443,39) olarak saptandı.

Hasta grubu yenidoğanların kord kanı BPA dőzeyi ortancası 60,24 ng/ml (0-708,29) iken; kontrol grubu kord kanı BPA dőzeyi ortancası ise 123,64 ng/ml (0-1166,26) olarak saptandı. İki grup arasında kord kanı BPA dőzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,016$ ).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların % 61,4 ü (n:27) asiyanotik kalp hastalığı iken; % 38,6 sı (n:17) ise siyanotik kalp hastalığı grubundandı. Siyanotik kalp hastalığı olanların 10'u (% 58,8) erkek,7'si (% 41,2) kız iken, asiyanotik kalp hastalığı olanların 18'i (% 66,7) erkek, 9'u (% 33,3) kız olarak saptandı. Cinsiyet ile doğumsal kalp hastalığı tipleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** alışmamız Doğumsal Kalp Hastalıkları ile bebek kord kanı ve anne serum Bisfenol A dőzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bebek kord kanı BPA dőzeyleri arasında hastalık yönünden istatistiksel açıdan fark saptanılmamış olsa da; bu durum bize DKH da birçok etkenin olduğunu ve bunların ileriki çalışmalarda araştırılması gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca plastik şişe kullanımı ile serum BPA dőzeyi arasında da pozitif korelasyon olduğu görölmüştür. Hayatımızın her köşesinde olan endokrin bozuculara karşı dikkatli olunması gerektiği farkındalığı yaratmıştır. Gelecek çalışmalarda, hem annenin hem babanın endokrin bozucularla çevresel ve mesleki maruziyetine bakılmalı ve daha iyi değerlendirmeleri üzerine odaklanılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Bisfenol A, Doğumsal Kalp Hastalıkları, Endokrin Bozucular

# THE EFFECT OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON CONGENITAL HEART DISEASES

## ABSTRACT

**Objective:** Congenital heart diseases are the most common congenital malformations. The etiologies of congenital heart diseases are multifactorial and one of them are endocrine disruptors which is based on environment and it recently take researchers attention. Therefore, on this study we aimed to search the effects of exposure to Bisphenol A (BPA), one of the endocrine disrupting chemicals in intrauterine life, on maternal serum and cord blood BPA levels.

**Patients and Methods:** 94 women and their babies who were present for pregnancy follow up at Erciyes University Gynecology Department were included in this study. 44 infants and mothers who were diagnosed as having a congenital heart disease during routine pregnancy or diagnosed as having a congenital heart disease by postpartum transthoracic echocardiography were included in the study group. 50 healthy infants were included in the control group. Regarding to the demographic information and exposure to Bisphenol A, questions were asked to the families and the questionnaires were filled up by the families. For BPA level measurements, cord blood from all infants at birth and blood samples from their mothers were taken. Serum Bisphenol A levels were studied in a private laboratory by HPLC modality.

**Results:** In terms of birth weight, the median weight in the control group was 31,50 gr (min: 2320 - max 4150 gr); 2800 gr (min:700- max: 3840 gr) in the study group. There was a significant difference in birth weights between the two groups( $p:0,018$ ). Maternal age was found to be  $30,25\pm 5,1$  in the patient group, and  $31,5\pm 6,3$  in the control group. The mean age of fathers was  $32,97\pm 6,41$  in the patient group; and  $35,52\pm 7,39$  in the control group. There was no statistically significant difference between groups in terms of father and mother age ( $p>0,05$ ). 4 of the mothers of the patient's group (% 9,1) were state officers, 2 were working at private sectors (% 4,5) and 38 (% 76) were housewives. 9 of the control group mothers (% 18) were state officers, 3(% 6) were working at private sectors, and 38 (% 76) were housewives. There was no significant difference was found between patient's and control group according to their professions

( $p > 0,05$ ). In the patient group, 25 (%56,8) were using plastic bottles and 19 (% 43,2) were not using plastic bottles; in the control group 40(%80) were using plastic bottles and 10 (%20) were not using plastic bottles. There was a significant difference between the two groups ( $p < 0,05$ ). The median serum BPA level in the plastic bottle users was 93,16 ng/ml (min:0- max:736,41); the median serum BPA level was 52,37 ng/ml (min:9,93-max:443,39) in nonusers.

The median of cord blood BPA level of patient newborns was 60,24 ng / ml (0-708,29); the median of cord blood BPA level of the control group was 123,64 ng / ml (0-1166,26). Significant differences were present between the two groups in terms of cord blood BPA levels ( $p < 0,016$ ).

The patients which were included in the study, % 61,4 (n: 27) of them has acyanotic heart disease; % 38,6 (n: 17) has the cyanotic heart diseases. 10 (% 58,8) of the patients with cyanotic heart disease were male and 7 (% 41,2) were female while 18 of acyanotic heart disease (% 66,7) were male and 9 (% 33,3) were female. There was no relationship between gender and congenital heart disease types ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Our study was the first study to evaluate the relationship between congenital heart diseases and baby cord blood level and maternal serum Bisphenol A levels. Although there is no statistically significant difference were found between BPA levels in infant cord blood, this indicates that there are many factors in Congenital heart diseases and that it needs to be searched in future studies. It was also found that there was a positive correlation between the use of plastic bottles and serum BPA levels.

It has created awareness that we must be careful with the endocrine disruptors at every corner of our life. Future work should focus on both the assessment of the environmental and occupational exposure of both the mother and the father with endocrine disruptors.

**Key words:** Bisphenol A, Congenital heart disease, Endocrine disruptors

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endokrin Bozucular; endokrin sistemin gelişim ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedir. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadır (1).

Endokrin bozucularla maruziyetin birçok sisteme etki ettiği nöral tüp defekti, yarık damak-dudak, genital anomali, spina bifida gibi yapısal doğum anomalilerine yol açtığı görülmüştür. Ayrıca bu maddelerin doğumsal kalp hastalıkları oluşumuna da katkısı olduğu düşünülmektedir (2).

Doğumsal kalp hastalığı terimi; kardiyovasküler sistemde doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir (3). Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) en sık görülen doğumsal malformasyon olup; 1000 canlı doğumda 4 ila 10 arasında bir yaygınlık bildirilmiştir (4). Intrauterin dönemde kalp 22. günde atmaya başlar, ancak dolaşım 27-29. güne kadar başlamaz (5). Bu süreç de gösteriyor ki; gestasyonun erken döneminde etkili olan herhangi bir zararlı durum, kardiyovasküler sistemin gelişiminde patolojiye yol açabilir.

Son yıllarda çevresel endokrin bozucu etmenlerin erişkin kardiyovasküler sistemi üzerindeki etkilerini araştıran hayvan deneyleri ve klinik araştırmalar giderek artmaktadır. Bu kimyasalların insanlarda kardiyovasküler sistemi etkileyebileceği, annenin bu maddelere maruziyetinin plasenta yoluyla bebeğe geçebileceği, yenidoğanların bu maddelere diğer çocuklardan daha hassas olmasından dolayı

intrauterin dönemden başlayan maruziyetin yenidoğanda birçok sorunu beraberinde getirebileceği akla gelmektedir.

Yaşamın her alanında karşımıza çıkan endokrin bozucular arasında sık görülenlerden biri Bisfenol A'dır. Bisfenol A, darbeye dayanıklı emniyet ekipmanlarında kullanılan polikarbonat plastik ve epoksi reçine üretiminde, metal gıda kutuları içinde koruyucu kaplama olarak, kompozit ve dolgu yapımında kullanılan, dünya genelinde en fazla üretilen bir kimyasaldır (6). Bisfenol A'nın; deney hayvanları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik birçok çalışma bulunmasına karşın, insanlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıda olup, kardiyak etkilerini inceleyen insan çalışması yoktur. Bu sebepten dolayıdır ki; bu çalışmada, DKH ile anne serum ve bebek kord kanı BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Araştırılan bu çalışma, endokrin bozuculardan BPA'nın doğumsal kalp hastalığı oluşma riskini insanlarda inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Doğumsal Kalp Hastalıkları**

#### **2.1.1 Tanım**

Doğumsal kalp hastalığı terimi; kardiyovasküler sistemde doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir. Kalpteki yapısal bir kusur doğumsal kalp defekti, doğumsal kalp anomalisi veya kardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir (3, 7).

#### **2.1.2 Embriyogenez**

Kardiyovasküler sistemin öncü hücreleri, kardiyojenik mezoderm olarak isimlendirilen splanknik (visseral, ventral) mezodermden gelir (8). Bu hücreler endokard, miyokard ve perikarda farklılaşır. Ancak sistem yalnızca splanknik mezoderm hücrelerinden oluşmaz; nöral krest hücreleri de kalbin yapılanmasına katılır. Bu hücreler endokardiyal yastıkçıkların oluşmasına katkıda bulunur. Endokardiyal yastıkçıklar basit tek boşluklu bir pompadan kompleks iki boşluklu bir kalbin oluşmasını sağlar (8, 9). Gebeliğin 3. haftasının ortalarında anjioblastik kan adaları, at nalı şeklindeki perikard kavitesinin dibine uzanan damar pleksusunu ve bu pleksusta bir çift kasılabilen damar sistemini oluşturur. Sonrasında bu damarlar orta hatta kaynaşarak bilateral endokard tüpü ve pompası haline gelir. Kalp tüpü, en içte endokardiyal tüp ve onu çevreleyen miyokardiyal mantodan oluşur. Endokardiyal tüp de 5 segmentten oluşur: Trunkus arteriyozus, bulbus kordis, primitif ventrikül, primitif atriyum, sinüs venozus. Yaklaşık 28. günde kalbin ventrikülobulbar kısmında kasılmalar ve kalp atımı başlar.



Atriyumların ventriküller ile devamlılığını sağlayan atriyovenriküler bileşke, atriyovenriküler kanalı oluşturur. Bulbus kordis ve sinüs venozus absorbe olup atriyovenrikülobulbar ‘loop’ çözülmeye başlar. Kardiyak septum gelişir ve 4 boşluklu kalp oluşur. Bu olay gelişimin 27-37. günleri arasında gerçekleşir. Gelişimin 33. gününde, atriyovenriküler kanalın septumu, iki büyük endokardiyal yastığın füzyonu ile oluşur; sonuçta sağ (trikuspit) ve sol (mitral) atriyovenriküler orifisler gelişir. İnterventriküler septum gelişimin 7. haftasında; semilunar kapaklar (aort ve pulmoner kapaklar) 5-7. haftalarında ve aort arkları 4-5. haftalarda meydana gelir (8). İlk intraembriyonik kan damarları 20. günde olup, 1-3 gün sonra tek medyan kalp tüp oluşumunu tamamlar. Kalp 22. günde atmaya başlar, ancak dolaşım 27-29. güne kadar başlamaz (5). 4. haftada sinüs venosus ortak atriyum ile iletişim kurar ve 8. haftada kalp ve başlıca damarların gelişimi tamamlanır (8).

Bu süreç de gösteriyor ki; gestasyonun erken döneminde etkili olan herhangi bir zararlı durum, kardiyovasküler sistemin gelişiminde patolojiye yol açabilir.

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) en sık görülen doğumsal malformasyon olup; 1000 canlı doğumda 4 ila 10 arasında bir yaygınlık bildirilmiştir (4).

Doğumsal kalp hastalıkları semptomları itibariyle geniş bir spektruma sahiptir. 1000 yenidoğanın 2-3’ünde yaşamın ilk bir yılı içerisinde kalp hastalığı semptomları ortaya çıkar. Doğumsal kalp hastalığı ile doğan bebeklerin ise ilk haftada % 40-50’ sine, birinci ayda % 50-60’ ına tanı koyulabilmektedir (10, 11).

Güven ve ark tarafından 2002-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada, prematür ve matür yenidoğan servislerine yatırılan bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme neticesinde doğumsal kalp hastalığı sıklığı % 4,9 olarak bulunmuştur. En sık saptanan asiyanotik doğumsal kalp hastalığı atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arter transpozisyonu (BAT) ve Fallot tetralojisi bulunmuştur (12). En sık görülen doğuştan kalp hastalıklarının göreceli dağılımı Tablo 1 de listelenmiştir (11).

**Tablo 1.** Doğumsal kalp hastalıklarının göreceli dağılımı

<b>Anomali</b>	<b>Tüm Anomalilerin İçinde Yüzdesi</b>
Ventriküler septal defekt	30-35
Atriyal septal defekt	6-8
Patent duktus arteriyozus	6-8
Aort koarktasyonu	5-7
Fallot tetralojisi	5-7
Pulmoner kapak darlığı	5-7
Aort kapak darlığı	4-7
Büyük damarların transpozisyonu	3-5
Hipoplastik sol ventrikül	1-3
Hipoplastik sağ ventrikül	1-3
Trunkus arteriyozus	1-2
Total anormal pulmoner venöz dönüş	1-2
Triküspid atrezisi	1-2
Tek ventrikül	1-2
Çift çıkışlı sağ ventrikül	1-2
Diğer	5-10

Doğumsal kalp hastalıkları dağılımı içinde cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Tüm kalp defektlerinin doğumsal sıklığı, özellikle siyanotik ve kompleks olan kalp defektleri erkeklerde kızlardan daha fazladır (Tablo 2) (11, 13).

**Tablo 2.** Doğumsal kalp hastalıklarının cinsiyet dağılımı

<b>ERKEK</b>	<b>KIZ</b>
Çift çıkışlı sağ ventrikül	Atriyal septal defect
Hipoplastik sol kalp sendromu	Atriyovenriküler septal defekt
Büyük damar transpozisyonu	Patent duktus arteriyozus
Aort stenozu	
Pulmoner atrezi	
Triküspid atrezisi	
Aort koarktasyonu	

#### 2.1.4 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Doğumsal kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırılmaktadır (14). Asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları sistemik arteriyel doyumluğunun normal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar volüm yüküne sebep olan sol-sağ şanlı lezyonlar (ventrikül septum defekti, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus) ve sağda veya solda basınç yüküne neden olan obstrüktif lezyonlar (aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz)' dur. Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında ise; sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ-sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu da siyanozdur. Bu hastalıklarda, pulmoner kan akımı azalmış (fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu) veya pulmoner kan akımı artmış (büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomalisi) olabilir (Tablo 3) (10, 15).

**Tablo 3.** Doğumsal kalp hastalıklarının sınıflandırılması

<b>Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları</b>	<b>Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları</b>
<b><i>Sol - Sağ Şanlı</i></b>	<b><i>Pulmoner Kan Akımı Azalmış</i></b>
Ventriküler septal defekt	Fallot tetralojisi
Atriyal septal defekt	Pulmoner atrezi
Patent duktus arteriyozus	Triküspid atrezisi
	Büyük arter transpozisyonu (PS ve VSD ile birlikte olan)
<b><i>Obstrüktif Lezyonlar</i></b>	<b><i>Pulmoner Kan Akımı Artmış</i></b>
Aort stenozu	Büyük arter transpozisyonu
Aort koarktasyonu	Trunkus arteriyozus
Pulmoner stenoz	Tek ventrikül
	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

## **2.1.4.1 Asiyantik Doğumsal Kalp Hastalıkları**

### **2.1.4.1.1 Ventriküler Septal Defekt**

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Prevalansı 1000 canlı doğumda 2,5'tur. Defekt sağ ve sol ventriküller arasındaki septumda bulunan bir deliktir. Bu soldan sağa şanta ve pulmoner kan akımında artışa neden olarak kalp yetmezliğine yol açabilir (16).

Hastaların klinik durumu birincil olarak defektin çapına, pulmoner vasküler rezistans derecesine ve her iki parametrenin yaş ile değişimine bağlıdır (17, 18). Küçük defektler; genellikle asemptomatiktir. Orta defektler; artmış sol-sağ şant, azalmış akciğer kompliyansı ve artmış solunum yüküne bağlı genellikle takipne mevcuttur. Büyük şant varlığı çocuklarda normal boy ile birlikte tartı kaybına yol açabilir. Akciğerlerde duyulan raller konjestif kalp yetmezliği ya da pnömoninin bir göstergesidir. Büyük defektlerde; orta defektlerdeki gibi sol-sağ şant artmıştır. Klinik; pulmoner vasküler rezistansın düştüğü yaşamın 3. ya da 4. ayına kadar belirgin değilken, bu aydan itibaren konjestif kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları hızlı bir gidişle kendini gösterir. Yetersiz tartı alımı, terleme ve sık alt solunum yolu enfeksiyonları gelişir. Takipne, taşikardi, boyun ven distansiyonu ve hepatomegali saptanır (19).

### **2.1.4.1.2 Atriyal Septal Defekt**

Atriyal septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, sık görülen bir doğumsal kalp hastalığıdır. ASD nin insidansı 1000 canlı doğumda 0,5'tir (20). Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, koroner sinüs tipi ASD şeklinde olabilmektedir (21).

Atriyal septal defektli infantların çoğu asemptomatiktir ve fark edilmezler. Daha büyük çocuklarda ve büyük şantlarda bu semptomlar daha belirgindir. Büyüme geriliği genellikle nadirdir.

### **2.1.4.1.3 Patent Duktus Arteriyozus**

Duktus embriyonel hayattaki 6. aortik arkta oluşur. Akciğerler kollabe olduğundan fetal hayatta açık olması zorunlu olan duktus arteriyozus aracılığı ile sağ ventrikül

kanının tamamına yakını inen aortaya atılır. Doğumdan sonra ise akciğerler açıldığından duktus arteriyozusa ihtiyaç kalmaz ve kapanmaya başlar. Kapanmazsa patent duktus arteriyozus (PDA) oluşur ve aortadan pulmoner artere doğru şanta neden olur. PDA kızlarda 2 kat fazla görülür ve tüm kalp hastalıkları içinde % 6–8 oranında rastlanır (22).

Hastanın klinik bulguları soldan sağa şantın miktarına yani duktusun çapına ve pulmoner basınca bağlıdır. *Küçük PDA*: Hiçbir semptom bulunmaz. *Büyük PDA*: Büyük VSD gibi kalp yetersizliği bulguları, büyüme gelişme geriliği, sık alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur (22).

#### **2.1.4.1.4 Aort Stenozu**

Aort stenozu (AS) valvüler, subvalvüler veya supravavüler olmak üzere üç seviyede görülebilir (23). Aort stenozu erkeklerde 3:1 oranında daha sıktır. Çocukluk çağındaki doğumsal kalp hastalıkları içinde % 5 oranında görülür (10, 15).

**Valvüler AS**: En yaygın görülen form olup, yaprakçıklar kalınlaşmış ve komisürler değişik derecelerde birleşmiştir (10). **Subvalvüler AS**: Lezyon aort kapağının altında, sol ventrikül çıkışını çevreleyen membranöz diyafragma veya fibröz halka ya da daha seyrek olarak görülen diffüz bir daralma şeklindedir (15). **Supravavüler AS**: Çıkan aortanın lokal veya diffüz şekilde olabilen doğumsal darlığıdır (24). Hafif darlığı olan olgularda genellikle semptom izlenmez. Semptomlar ortaya çıktığında ise genellikle ciddi aort darlığı saptanır. Soluk görünüm, çabuk yorulma, düşük amplitüdlü nabız basıncı ve kan basıncı, göz kararması ve senkop, anjina, efor dispnesi, aritmiler, ani ölüm ve son dönemde sol kalp yetmezliği görülür (25).

#### **2.1.4.1.5 Aort Koarktasyonu**

Aort koarktasyonu (AK), aortun doğumsal darlığıdır ve doğumsal kalp hastalıklarının % 5'ini oluşturur. Darlık % 98 oranında sol subklavian arterin arcus aortadan çıkış yerinin hemen distalinde ve duktus arteriyozusun aortaya girdiği yerin tam karşısındadır. Bu yüzden jukstaduktal koarktasyon adını alır. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülür (10).

**Preduktal (infantil) koarktasyon:** Lezyon duktustan öncedir. Bu tip koarktasyonda duktus hemen daima açıktır. **Postduktal (erişkin) koarktasyon:** Darlık sol subklavian arterin ayrıldığı noktanın distalinde ve duktusun aortaya bağlandığı seviyededir. Bütün aort koarktasyonlarının yaklaşık % 75'ini oluşturur. Koarktasyonlu olguların % 46'sında aort kapağı biküspittir (25). Hipertansiyon, sol kalp yetmezliği ve alt ekstremitte perfüzyon bozukluğuna bağlı; efor dispnesi, baş ağrısı, burun kanaması, çabuk yorulma gibi semptomlar vardır. Üst ve alt ekstremiteler arasında sistolik kan basıncı farkı 20 mmHg'dan fazladır (25).

#### **2.1.4.1.6 Pulmoner Stenoz**

Pulmoner stenoz (PS) genellikle doğumsal nedenli olup; doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık % 7-12'sini oluşturur. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun en sık nedenidir. Darlık valvüler, subvalvüler (infundibuler) veya supralvalvüler olabilir (26, 27).

Hafif PS tamamıyla asemptomatiktir. Efor dispnesi ve çabuk yorulma orta şiddetteki hastalarda mevcut olabilir. Şiddetli vakalarda kalp yetmezliği ve eforla göğüs ağrısı gelişebilir. Hastaların çoğu asiyantotik ve iyi gelişmiştir. Kritik PS' lu yenidoğanlar takipneik ve siyanotiktir.

#### **2.1.4.2 Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları**

##### **2.1.4.2.1 Fallot Tetralojisi (TOF)**

Fallot tetralojisi bir yaşından sonra en sık görülen siyanotik doğumsal kalp hastalığıdır. Karakteristik özellikleri, geniş VSD, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı, ata-biner tarzda dekstrapozisyonlu aorta ve sağ ventrikül hipertrofisi şeklindedir. Pulmoner stenoza bağlı olarak; sağ ventrikül hipertrofisi, akciğer perfüzyonunda azalma, sağdan sola şant ve santral siyanoz gelişmektedir. Eğer pulmoner stenoz hafif olursa şant soldan sağa olabilir. Bu durumda siyanoz izlenmez ve bu hastalara *Pembe Fallot* adı verilir (25, 28).

Semptomların şiddeti pulmoner stenozun derecesi ile ilişkilidir. Siyanoz doğumda mevcut olabilir ya da daha geç infant dönemi boyunca veya çocukluk çağında pulmoner stenozun artmasına bağlı olarak gözlenebilir. Tipik olarak 6 hafta ile 6 ay arasında

siyanoz fark edilir. Efor dispnesi, çömelme ve hipoksik nöbetler oluşabilir. El ve ayak parmaklarında çomaklaşma görülebilir (15).

#### **2.1.4.2.2 Pulmoner Atrezi**

Pulmoner atrezi, ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septumla birlikte görülebilen bir doğumsal kalp anomalisidir (29). *Pulmoner atrezi ve VSD birlikteliğinde*; sağ ventrikül çıkışı tümüyle aortaya olur. Pulmoner kan akımı, PDA veya bronşiyal kollateral dolaşım ile gerçekleşir. *Pulmoner atrezi ve intakt ventrikül septumu*; nadir görülür. Sağ ventrikül belirgin şekilde hipoplastiktir. Sağ atriyum basıncı yükselir ve kan foramen ovale yolu ile sol atriyuma geçer. Burada pulmoner venöz kanla birleşerek sol ventrikül ve aortaya pompalanır. Pulmoner akımın tek yolu PDA' dur.

*Pulmoner atrezi ve VSD birlikteliğinde* bulgular Fallot tetralojisinin ciddi formuna benzer. Siyanoz, doğumdan sonraki ilk saatler ya da günler içinde gözlenir. *Pulmoner atrezi ve ventrikül septumu intakt olan* yenidoğan bebeklerde duktus arteriyozusun kapanmaya başladığı ilk saatler ya da günlerde siyanoz belirginleşir. Tedavi edilmezse hastaların çoğu kaybedilir. Ciddi siyanoz ve solunum sıkıntısı vardır.

#### **2.1.4.2.3 Triküspid Atrezisi**

Triküspid atrezisi sağ atriyum ile sağ ventrikülü birbirinden ayıran triküspid kapağın yokluğu veya kaynaşması ile karakterize siyanotik doğumsal bir kalp hastalığıdır. Sağ atriyumdan sağ ventriküle kan akımı olmamaktadır. Sonuç olarak sağ ventrikül küçük kalır ve tam olarak gelişemez. Vakaların hayatta kalması atriyumlar ve ventriküller arasında bir açıklık bulunmasına bağlıdır. Böylece sağ atriyuma geri dönen oksijenden fakir venöz kan iki atriyum arasındaki açıklıktan sol atriyuma geçer. Burada kan akciğerden gelen temizlenmiş, oksijenden zengin kan ile karışır. Bu kan karışımının çoğu sol ventriküle geçer ve aort ile vücuda taşınır. Sol ventrikülde kalan kan, iki ventrikül arasındaki açıklık ile küçük olan sağ ventriküle geçer ve buradan pulmoner arter ile tekrar akciğere pompalanır (30).

Klinik belirtilerin çıktığı yaş ve başvuru bulguları birincil olarak VSD'nin boyutları ile ilişkilidir ve pulmoner kan akımına bağlıdır (10).

#### **2.1.4.2.4 Büyük Arter Transpozisyonu (BAT)**

Pulmoner arter sol ventrikül, aorta sağ ventrikülden orijin almaktadır. Yaşam ancak iki dolaşım arasında bir karışım olması ile mümkündür. VSD, ASD, PDA gibi bağlantılardan hiçbiri yoksa yaşam söz konusu olamaz. Yenidoğan bebeklerde en sık görülen siyanozlu lezyondur. BAT diyabetik anne çocuklarında ve erkeklerde 3:1 oranında daha fazla görülür (10, 15).

Doğumda siyanoz mevcuttur. Dispne ve beslenme güçlüğü ile birlikte konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) bulguları, yenidoğan dönemi boyunca gelişir. BAT'lı hastada sağ ventrikül, sistemik ventrikül fonksiyonunu görür (26).

#### **2.1.4.2.5 Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (TPVDA)**

Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (TPVDA) tüm doğumsal kalp hastalıklarının sadece % 1,5-3'ünde gözlenen oldukça nadir bir anomali tipidir. Bu anomalide pulmoner ven ile sol atriyum arasında direkt bağlantı bulunmaz. Anormal drenaj sistemik venlere ya da direkt sağ atriyum içine olmaktadır. Pulmoner venlerin drene olduğu tarafa bağlı olarak; defekt başlıca suprakardiyak, kardiyak, infrakardiyak, miks tip olmak üzere dört ayrı formda görülmekte olup bu tipler arasında en fazla suprakardiyak tip (% 45) gözlenir (26, 31).

#### **2.1.4.2.6 Trunkus Arteriyozus**

Trunkus arteriyozusta tek bir arteriyel gövde kalpten çıkar ve sistemik, pulmoner, koroner dolaşımını sağlar. Geniş perimembranöz bir VSD direkt trunkusun aşağısında mevcuttur. Bu anomali Collet ve Edwards'ın sınıflamasına göre dört tipte tanımlanır. Pulmoner kan akımı I. tipte artmış, II. ve III. tipte normal, IV. tipte ise azalmıştır.

Doğumdan hemen sonra siyanoz görülebilir. Birkaç gün ya da hafta içinde konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkar. Beslenmeyle birlikte nefes darlığı, büyüme geriliği ve sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları infantlarda sıklıkla mevcuttur (10, 26).



#### **2.1.4.2.7 Tek Ventrikül**

Tek ventrikül, mitral ve triküspid kapakların ya da ortak atriyoventriküler kapağın tek bir ventriküle açıldığı anomalidir (15). Hastalar ventrikül tipi, atriyoventriküler kapakların durumu, büyük damar patolojileri yönünden incelenir. Sol ventrikül tipi % 65–78 vakada izlenirken, % 10–15 vakada sağ ventrikül tipi izlenir. % 10–20 vakada hem sağ hem sol ventrikül özelliği gösteren ventrikül tipi saptanır. Tek ventriküllü hastalarda ventrikül sistolik fonksiyonu, hem pulmoner hem de sistemik dolaşımı sağlar. Başlangıçta normal olan ventrikül fonksiyonu, basınç, volüm yükü ve eşlik eden patolojilerin etkisiyle bozulur (32).

#### **2.1.5 Etiyoloji**

Doğumsal kalp hastalıklarının etiyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber % 90' ının oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır (15).

##### **2.1.5.1 Genetik Faktörler**

Doğumsal kalp hastalıklarının % 3'ü klasik tek gen mutasyonları, % 5'i kromozomal anomaliler, % 3'ü çevresel faktörler (rubella, fetal alkol sendromu) ve geriye kalan kısmı da multifaktöryel gen ya da tek gen etkileriyle ilişkilendirilmektedir.

*Tek gen mutasyonları* (otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı) genellikle kompleks anormalliklerin bir parçası olarak doğumsal kalp hastalığına sebep olmaktadır. Bunların en yaygını Noonan sendromu olup, en sık kardiyak lezyonu pulmoner stenoz ile karşımıza çıkmaktadır.

*Kromozomal anormallikler* de kompleks lezyonların bir parçası olarak doğumsal kalp hastalıklarına sebep olurlar (126). Örneğin; Down sendromu (Trizomi 21) ile ilişkili doğumsal kalp defektleri iyi tanımlanmış ve bu çocukların yaklaşık % 40'ında aşikâr kalp hastalığı gösterilmiştir. Atriyoventriküler septal defektli çocukların % 75'i Down sendromuna sahiptir. Bu durum 21. kromozomun, özellikle kalbin endokardiyal yastık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir. Trizomi 13 ve 18 septal defektler ile tetrazomi 22p (cat-eye sendromu) total pulmoner venöz dönüş anomalisi ile ve Turner sendromu,

sol taraf obstrüktif lezyonları ile sendromik doğumsal kalp defektleri içerisinde teşhis edilen diğer kromozomal anormalliklerdir (13).

### **2.1.5.2 Çevresel ve Maternal Faktörler**

Baltimore-Washington Bebek Çalışmasından elde edilen veriler, bu kusurların yaklaşık % 20'sinin kromozomal veya tek gen bozukluklarına bağlanabileceğini göstermektedir. Geri kalan % 80'inde etiyolojide çevresel maruziyetlerden veya genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanıyor olabileceği rapor edilmiştir (33).

Çevresel faktörlerin bazılarının doğumsal kalp defektlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (34). Düşük doğum tartısı ile kardiyak malformasyon arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Fallot tetralojisi, atriyoventriküler septal defekt, hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, atriyal ve ventriküler septal defekt gibi kalp defekti ile doğan bebeklerin aynı gestasyon haftasında doğan normal bebeklere kıyasla düşük doğum tartısında olduğu görülmüştür (13, 35). Hamilelik döneminde alınan bazı ilaçlar kalp anomalileriyle kuvvetle ilişkilendirilmiştir. Talidomid, konotrunkal defektler ile lityum, triküspid atrezisi ile folat metabolizmasını engelleyen ilaçlar (valproik asit, trimetoprim gibi) konotrunkal defektler ile antiepileptik ilaçlar tüm kalp defektleri ile bağlantılı bulunmuştur (36, 37). Annedeki diyabet hastalığı çift çıkışlı sağ ventrikül, fallot tetralojisi, büyük damar transpozisyonu ve ventriküler septal defekti içine alan konotrunkal defektlerle ilişkilidir.

Annedeki fenilketonüri, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi kollajen vasküler hastalıklar, koagülopati ve sferositozis gibi hematolojik bozukluklar çocuklar için doğumsal kalp defekt riskini yükselten diğer hastalıklardır (38, 39). Gebelikte kokain ve alkol kullanımı, kalp defektlerinin oluşma riskini arttırmaktadır. Özellikle hamileliğinde yüksek oranda alkol kullanan kadınların doğumlarının 1000'de 49 gibi bir oranında eşlik eden kalp malformasyonları bilinmektedir (40). Annedeki sigara kullanımı; trunkus arteriyozus, patent duktus arteriyozus ve atriyal septal defekt gibi yapısal defektlerin oluşmasında önemli risk faktörü olarak görünmektedir (41).

Son yıllarda endokrin bozucu maddelere maruziyetin de doğumsal kalp hastalığı oluşumuna katkısı olabileceği düşünülmektedir.

## 2.2 Endokrin Bozucu Ajanlar

Endokrin Bozucular; endokrin sistemin gelişim ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedir. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadır (1).

*Doğal Endokrin Bozucular*; yarı ömürleri kısa olması ve dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etkiler oluşturmayan bozuculardır. Bunlardan en iyi bilineni fito-östrojenlerdir. Fito-östrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zayıf etki gösterir ve günlük hayatta sık olarak tüketilen besinlerde (sarımsak, maydanoz, hububat, havuç, patates, vişne, elma ve kahve) bulunurlar. Ancak, yoğun ve çok miktarlarda alınmaları sonucunda belirgin yan etkiye neden olmaktadır (42).

*Sentetik Endokrin Bozucular*; endüstride, tarımda ve evde kullanılan birçok değişik ürünlerin içerisinde bulunmaktadır (43). Bu maddeler genel olarak endüstri alanında kullanılmak üzere geliştirilmiş kimyasallar ve farklı çevresel kirleticilerdir. Bu grupta; biyosidler, insektisitler, herbisitler, nematositler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar (bisfenol A, polivinil karbon), ağır metaller, poliklorin bifeniller ve ticari kullanım amacı olmayan diğer kimyasalların parçalanmaları ile ortaya çıkabilen çevresel kirleticiler yer almaktadır (44).

Çevresel faktörler içerisinde yer alan ve günümüzde ünü artan endokrin bozucular uzun yıllardır kamuoyunda kaygı oluşturan bir konudur ve konuya ilişkin çalışmalar bilimsel gündemin ön sıralarında yer almaktadır. Doğada bulunan ve endüstriyel olarak da üretilen birçok kimyasal bileşik, canlı vücudunda hormon benzeri etkilere sahiptir. Bu tür bileşikler endokrin sistem gelişimi ve fonksiyonlarını değiştirdikleri için “çevresel endokrin bozucular” olarak adlandırılırlar (45). 1996 yılında İngiltere’de yapılan Weybridge konferansında, endokrin bozucu bileşikler şu şekilde tanımlanmaktadır: “Endokrin bozucu, endokrin fonksiyonda değişikliklere neden olarak organizmada veya organizmanın yavrularında istenmeyen etkilere yol açan ekzojen bir maddedir”. “Potansiyel bir endokrin bozucu, organizmada endokrin sistemde bozulmaya yol açması

beklenen özellikler sergileyen maddedir.” (46). Kimyasalların çoğu, endüstriyel üretim sonucunda doğal çevreye katılan bileşiklerdir. Bu maddeler, doğal hormonları taklit edebilir veya bunlara zıt etki gösterebilir. Bu nedenle de “endokrin bozucular” olarak adlandırılmıştır. Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı (EPA) endokrin bozucu bileşikleri “Vücutta bulunan ve homeostaz, üreme ve gelişimden sorumlu doğal hormonların sentezi, salgılanması, taşınması, metabolizması, bağlanmaları ve atılmaları ile etkileşime giren ekzojen ajanlar” olarak tanımlamaktadır (47).

Endokrin bozucuların etkisi ilk olarak memeli dışı türlerde gözlenmiştir. Endokrin bozucu içeren lağım atıklarına maruz kalan balıklarda feminizasyonun olduğu, farelerin erkeklerinde hipospadias, mikrofallus, kriptorşidizm varlığı görülmüştür (8). Carson ve ark. tarafından kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerinin incelenmesiyle endokrin bozucular gündeme gelmiştir. Sonrasında da çevredeki kimyasal maddelerin içerisinde yer alan endokrin bozucuların fetüs ve insanlar üzerinde zararlı etkilerinin olduğu, endokrin sistemi etkilediği görülmüştür (48). Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; halen kullanılmakta olan ve çevrede yaygın olarak bulunan bazı kimyasallar, insanlarda ve hayvanlarda önemli üreme problemlerine neden olmaktadır. 1900’lü yıllarda Belçika, Danimarka, Fransa ve Büyük Britanya’da testiküler kanser, hipospadias ve kriptorşidizm insidanslarında artış olduğu ve aynı süre içinde semen kalitesinin de düştüğü rapor edilmiştir (49). Yapılan çok sayıdaki çalışma, son 50-60 yıldır insan semen kalitesinde bir düşüş olduğunu göstermektedir (49, 50). Benzer üreme problemleri birçok yabani yaşam türlerinde de gözlenmiştir. Bu tür etkilerin, çevresel kimyasalların kullanımlarının giderek artması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (50).

Hormon benzeri etki gösteren endokrin bozucular insan ve hayvanlarda çok önemli değişikliklere sebep olurlar. Örneğin; plastiklerde yumuşatıcı olarak kullanılan ftalatlar, erkek eşey hormonunu engellemekte ve spermiyogeneze zarar vermektedir. Endokrin sisteme zarar veren maddelerin insanlar üzerindeki etkilerinin belirtileri 1950’li ve 1960’lı yıllarda ortaya çıkmıştır. ABD’de yaklaşık 1 milyon hamile kadının, düşüğü önlemek amacıyla DES (Dietilstilbesterol) adlı yapay hormon kullanırken; buna bağlı olarak bu kadınlardan doğan kız çocuklarında doğurganlık sorunları, anormal hamilelikler, üreme organlarında işlevsel bozukluklar, bağışıklık sistemi rahatsızlıkları saptanmıştır. Dietilstilbesterol etkisinde doğan erkek çocuklarda ise kriptorşidizm,

anormal meni ve hipospadias gözlenmiştir (51). Dietilstilbesterol, ilk defa 1938 yılında üretilmiş; Amerika ve Avrupa'da uzun yıllar boyunca toksemilerde, erken doğum tehdidinde ve fetal ölümlerin önlenmesinde kullanılmıştır. 1970'li yılların başlarına kadar hamileliğin erken sona ermesini engellemek amacıyla kullanılan DES, erkek çocukların testis kanserine yakalanmalarına neden olmuştur. Bisfenol A, fitalatlar ve pestisitler de aynı şekilde hormon sisteminin dengesini bozmaktadır (52). Güçlü östrojenik etkisi olan "dietilstilbesterol" en çok tanınandır. Ayrıca çalışmalarda, DES'e maruz kalan bayanlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı ve DES'e intrauterin maruz kalan kızlarda serviks kanseri, overyan germ hücre kanseri, serviko-vajinal displazi ve vajinal clear-cell adenokarsinoması görülürken; intrauterin maruz kalan erkeklerde minor ürogenital anomali ve testis kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle DES piyasadan kaldırılmıştır (42, 53).

Endokrin bozucuların vücuttaki yarılanma ömürleri uzundur. Bu yüzden düşük dozlarda bile vücutta önemli etkiler gösterebilmektedir (52). Gelişim süresince östrojenik ve anti-androjenik endokrin bozuculara maruz kalma; üreme sisteminde anomalilere, hedef organlarda tümör riskinin artmasına ve üreme sisteminde işlevsel bozuklukların oluşmasına yol açmaktadır (54). Erkek ve dişi üreme sisteminin gelişiminde rol oynayan hormonların, özellikle androjen ve östrojenlerin fonksiyonlarında bozulma en hassas noktadır. Androjenleri veya östrojenleri taklit eden, karşıt etki gösteren, üretimini engelleyen veya bu iki hormon arasındaki dengeyi değiştiren herhangi bir kimyasal, üreme gelişiminin bir ya da daha fazla yönünü engelleme potansiyeline sahiptir.

Endokrin bozucular sadece üreme sistemi üzerine değil; hipotalamus, hipofiz, tiroid, timus, adrenal bez, meme dokusu gibi çeşitli organ ve dokular üzerine etki etmekte ve buna bağlı olarak büyüme ve gelişme, immünolojik sistem, sinir sistemi gibi çeşitli sistemleri de etkilemektedir (55).

İnsan beyni doğumda tam olarak oluşmamıştır ve yaşamın ilk yılı boyunca gelişmeye devam eder. Geçmişteki bazı çalışmalar; bir dizi çevresel kirleticilere maruz kalan çocukların kognitif kapasitelerinin azaldığını savunmuştur; ancak bu konu halen tartışmalı olup net olarak aydınlatılamamıştır (56). Annenin perinatal Bisfenol A (BPA) maruziyetinin erkek fare yavrularında hipokampusünde östrojen-ilişkili N-metil-D-aspartat reseptör alt ünitesi ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (57). Bu durumun

belleği etkileme potansiyeli vardır. Bu hipoteze uygun olarak Miyagawa ve ark, erken endokrin bozucu maruziyeti ile indüklenen hipokampal kolinerjik sistem disfonksiyonu ile ilişkili bellek bozukluğu bildirmiştir. Farelerde yapılan çalışmalar; prenatal ve postnatal maruziyetin dopaminerjik sistemi değiştirerek anksiyolitik davranışı ve kognitif bozukları indüklediğini göstermiştir (58).

Kesin olmamakla birlikte çeşitli çalışmalar, endokrin bozucuların kemirgenlerde gelişimsel immünotoksositeye neden olduğunu öne sürmüştür (59). Duyarlı suşlarda alerjenik yanıtların artışına bir eğilim olabilir. Bu olasılığa paralel olarak Guo ve ark. in vitro deneylerde BPA'ya maruz kalan insan monosit kökenli dendritik hücrelerin alerjik reaksiyonlarda T helper-2 (Th-2) baskın yanıtların gelişimini yönetmek için sitokin sinyaller üretebileceğini öne sürmüştür (60).

Yapılan birçok çalışmada endokrin bozucularla mesleki maruziyetin nöral tüp defekti, yarı damak-dudak, genital anomali, spina bifida gibi yapısal doğum anomalilerine yol açtığı da görülmüştür (2).

Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri Tablo 4'te gösterilmiştir (43).

**Tablo 4.** Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri

	Dişi	Erkek
Kanser	Kanser hücre çoğalmasının ve angiogenezin azalması, uterus kanseri ve meme kanseri gelişmesi riskinde artış	Testis kanseri ve prostat kanseri gelişme riskinin artması veya azalması
Teratojenik Etkileri	İskelet kalsifikasyonları, ventriküllerde genişleme, intrauterin ölüm, abortus, düşük doğum kilosuna	
Tiroid Fonksiyonları	Fetal tiroid hormon bozuklukları, tiroid hormonu konjugasyon bozukluğu, serum tiroksin seviyelerinde düşüklük	
Kardiyovasküler Etkileri	Kolesterol düşüklüğü ve antioksidan etkiler, trombosit agregasyon bozuklukları	
Kemik	Kemik mineral dansitesi üzerine olumlu ve olumsuz etkiler, epifizlerin erken ya da geç kapanması	
Diğer	Postnatal büyüme bozuklukları	

Endokrin bozucu kimyasalların etkileri geri dönüşsüz olabilir. Geri dönüşsüz etkiye bir kez maruz kalınması ömür boyu kalıcı iz bırakabilmektedir. Meyve ve sebzelerde bulunan antioksidan flavonoidler veya çevresel kirletici olarak plastikleştirici bazı

türler, endüstriyel kimyasallar endokrin bozucular grubunda yer almaktadır. Ayrıca çeşitli endüstriyel işlemlerde kullanılan temizleyiciler, yağ gidericiler ve meslek ortamlarında ortak kullanılan pestisitler, poliklorlanmış bileşikler, fitoöstrojenler, fitalatlar, organohalojenler, alkilfenolik bileşikler, BPA ve ağır metaller endokrin bozucuları oluşturmaktadır (Tablo 5). Endokrin bozucular ticari olarak temin edilebilmekte ve yaygın olarak boyalar, yapıştırıcılar, mürekkepler, kuru temizleme çözeltileri, böcek ilaçları, yakıt, kozmetik ve farmasötik maddelerin üretiminde kullanılan endüstriyel ürünlerde de bulunmaktadır (61).

**Tablo 5.** Başlıca endokrin bozucular

Fitoöstrojenler	Daidzein, Genistein, Biokanin-A, Enterodiol
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorine Bifeniller, Hekzaklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	Endosulfan, Heptaklor, Ketokonazol, Malation,
Fitalatlar	Di-etilheksil fitalat, Butil benzil fitalat, Di-n-butil fitalat, Di-n-fenil fitalat, Di –propil fitalat, Dietil fitalat, Dikloroheksil fitalat
Ağır Metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kurşun, Civa
İlaçlar	Doğum kontrol hapları, Dietilstilbestrol, Simetidin
Diğerleri	BPA, Etan dimetan, Sulfonat, Metanol, Benzofenol

Teknoloji ve modern üretim tekniklerinin sonucu olarak, son 50 yıl boyunca kimyasallar, başta tarımsal üretimin arttırılması olmak üzere çeşitli ürünlerde kullanılması amacı ile geniş olarak üretilip çevreye salınmıştır. Üretilen bu kimyasallar başlıca herbisitler, fungusitler, insektisitler, plastifiyanlar, poliklorlanmış bifeniller ve alkil fenolik bileşikleri içermektedir. Bu kimyasallardan bazıları, insan ve doğal yaşam üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olduğu için çoğu ülkede yasaklanmıştır (49).

Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu memelilerin endokrin bozucu bileşiklerden fetal ve postnatal yaşam dönemlerinde erişkinden daha kolay etkilendiğini göstermektedir. Bunun nedeni; ilk olarak, birçok normal homeostatik endokrin geri bildirim mekanizmaları ile immün sistemin tam olarak gelişmemiş olması ve buna bağlı olarak da düşük doz maruziyetlerin gelişen fetüste zararlı etkilere neden olma potansiyelinin

daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. İkinci olarak, endokrin bozucu kimyasalların eşey hormonu bağlayıcı globüline bağlanma yatkınlığının düşük olduğu görülmektedir. Bundan dolayı, özellikle fetüste bu kimyasalların metabolizması düşüktür. Üçüncü olarak da, anne yaşam boyunca düşük dozlarda bu kimyasallara maruz kaldığında, maddelerin yüksek derecede lipofilik olmaları nedeni ile vücutta yağ depolarında birikme eğilimindedirler. Birikmiş olan depolar, enerjinin fazlaca kullanıldığı gebelik boyunca ve özellikle laktasyonda hızlı bir şekilde mobilize olmakta ve gebeliğin sonlarına doğru ve postnatal yaşamda endokrin bozucu etkilerini göstermektedir. Bundan dolayı, fetal ve postnatal yaşam boyunca az gelişmiş üreme-immün ekseni, gelişimin bu aşamalarında kolayca metabolize edilemeyen veya vücuttan atılamayan bileşiklerin aşırı derecede yüksek dozlarına maruz kalmaktadır (62).

Amerika Birleşik Devleti Çevre Koruma Örgütü, 1996 yılında endokrin bozucuları bir çevre sağlık problemi olarak belirlemiştir. 1999'da Avrupa Komisyonu endokrin bozucuların belirlenmesi için strateji oluşturmuştur. 2000 yılına gelindiğinde 553 insan yapımı madde ve 9 sentetik/doğal hormon, potansiyel endokrin bozucu madde olarak belirlenmiştir. Endokrin bozucu maddelerin belirlenebilmesini mümkün kılacak testlerin bulunabilmesi için her iki komisyon arası ortak çalışmalar devam etmektedir (63). Bu maddelerin düşük oranlarda bile bulunmaları, insanların ve hayvanların hormon sistemine etki etmeleri için yeterlidir (64). Doğal hormonlar ile endokrin bozucular arasındaki yapısal farklılıklar, fonksiyonel farklılıklara yol açabilir. Doğal steroid hormonlar genellikle özellikli reseptör bölgelerine bağlanarak işlev görmesine karşılık, sentetik endokrin bozucular birçok farklı yolla hormonal sistemi etkileyebilir. Bunlar, hormon reseptörleri ile direkt olarak etkileşime girerek doğal hormonlardan daha az ya da daha çok etki gösterebilir veya doğal hormonlardan çok farklı etkilere neden olabilirler. Aynı zamanda bu kimyasallar normal hormon hareketini de bloke edebilirler. Hormon etkisi üzerinde endokrin bozucular, hormon reseptörleri ile doğrudan ya da dolaylı yolla etki gösterebilir. Doğrudan etkileşim agonistik ya da antagonistik olabilmektedir. Agonistik etkide, endokrin bozucu madde endojen hormon gibi hormon reseptörü ile etkileşip aynı etkiyi göstermektedir. Antagonistik etkide ise, agonist tarafından ortaya çıkarılan etkilerin engellenmesi ya da azaltılmasına neden olurlar. Çünkü hormon reseptörü her zamanki gibi aktive edilemez. Reseptör inhibisyonu rekabetçi (endojen agonist ve ekzojen antagonist reseptörün aynı aktif bağlanma bölgesi



için yarışır) veya rekabetçi olmayan (inhibitör reseptöre veya reseptör-hormon kompleksine bağlanabilir fakat aktif bağlanma bölgesine bağlanmaz) şekilde olabilir. Endokrin sistemle dolaylı yoldan etkileşim, hormon konsantrasyonu ve hormon reseptör konsantrasyonu üzerinde etki gösterilerek gerçekleşir. Kimyasalların hormon mekanizması üzerindeki etkileri farklı şekilde olabilir. Hormon üretimi, önemli enzim katalizli reaksiyonların engellenmesi ile bozulabilir. Aynı zamanda hormon metabolizması, hormon metabolize eden enzimlerin uyarılması ile de etkilenebilir. Bu enzimler üretilen hormonun yıkılmasına neden olarak hormon konsantrasyonunu da düşürebilirler (43).

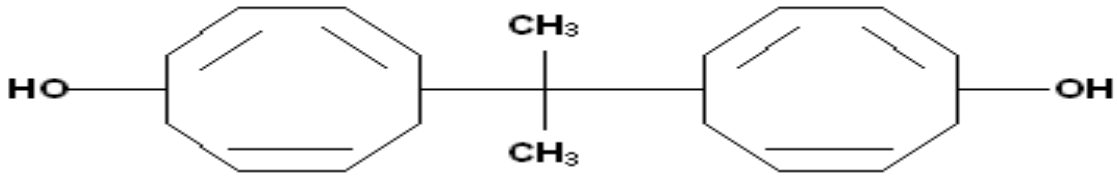
### **2.2.1 Bisfenol A**

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], iki fenol ve polikarbonat moleküllerin birleşmesiyle elde edilen bir tür organik bileşiktir. Ayrıca sanayide birçok amaçla üretilen ürünlerde ham madde olarak kullanılan ve organizmada östrojenik, kanserojenik etkiler oluşturabilen endokrin bozuculardan biridir. İlk olarak 1891 yılında kimyager Dianin tarafından sentez edilmiştir (65). 1953 yılında polivinil klorür (PVC) gelişimi ile plastik ürünlerin yapısında önemli bir rol almaya başlamıştır. 2013 yılında BPA için küresel talebin 7 milyon metrik tondan fazla olduğu ve talebin 2020 yılına kadar 9,6 milyon metrik tonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir (66). Bisfenol A'ya sürekli ve yaşam boyu maruz kalınması sonucu oluşabilecek olumsuz sağlık sorunları, toplumda endişeye neden olmaktadır. Bisfenol A, darbeye dayanıklı emniyet ekipmanlarında kullanılan polikarbonat plastik ve epoksi reçine üretiminde, metal gıda kutuları içinde koruyucu kaplama olarak, komposit ve dolgu yapımında kullanılan, dünya genelinde en fazla üretilen bir kimyasaldır (67). Dünyada üretilen BPA'nın % 70'i polikarbonat plastiklerin, % 25'i epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır. Geriye kalan % 5'i ise; feno-plast reçineleri, fenolik reçineler, doymamış poliester reçineleri, kutu kaplamaları, PVC üretimi ve işlenmesinde, termal kâğıt üretimi için katkı maddeleri, polioller dâhil olmak üzere çeşitli ürünlerde kullanılır (68). Polikarbonatlar; biberonlar, su şişeleri, yemek saklama kapları gibi değişik plastik ürünlerin yapımında yer almaktadır (69). Epoksi reçineler ise; deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz içecekler, süt tozu gibi gıda ve içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan metal kutuların iç yüzeyinin kaplanmasında, şarap ve su gibi sıvıların bulunduğu depolama kapları ile değişik tiplerdeki gıda taşıma kaplarının yapılmasında

kullanılmaktadır. Bu ambalaj materyallerinin yapımında süreç doğru bir şekilde gerçekleşmezse BPA tipi reçineler ve reaksiyon ürünlerinin gıdaya migrasyonu söz konusudur (70). Son yıllarda BPA'nın düşük dozlarda bile endokrin sistemi olumsuz yönde etkileyebildiği bilinmektedir. Ayrıca BPA'nın merkezi sinir sisteminde bozukluk ve immün sistem üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir (71). Ambalaj materyallerinden gıda maddelerine toksik maddelerin migrasyonu da önemli bir sağlık sorunudur (72).

### 2.2.1.1 Bisfenol A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bisfenol A, asetonun eşdeğer iki fenolle yoğunlaştırılması sonucu sentezlenen bir organik bileşiktir. Bisfenol A hem asit hem de alkaline katalizlenebilen bir reaksiyon sonucu oluşa da, endüstriyel üretimde oluşan yan ürün miktarını ve sayısını minimize etmek için asitle (hidroklorik asit) katalizleme tercih edilmektedir. Bisfenol A'nın moleküler yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bisfenol A'nın moleküler yapısı

Bisfenol A; katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte ve kristal yapıdadır. Santrifüj gibi kurtarma ve arıtma işlemleri sonrasında, kurutulmuş kristaller polikarbonat ve epoksi reçine üretimi için % 99,8 saflıkta olan, yüksek kaliteli bir ürün haline gelmektedir (73).

Bisfenol A'nın genel özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir (73).

**Tablo 6.** Bisfenol A'nın genel özellikleri

<b>Genel Adı</b>	BPA
<b>IUPAC Adlandırması</b>	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
<b>CAS Numarası</b>	80-05-7
<b>Kimyasal Formülü</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
<b>Yapısal Formülü</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH) <sub>2</sub>
<b>Moleküler Ağırlığı</b>	228,29 g/mol
<b>Erime Sıcaklığı</b>	153-156 <sup>0</sup> C
<b>Kaynama Sıcaklığı</b>	220 <sup>0</sup> C (0.5 kPa)
<b>Alevlenme Sıcaklığı</b>	270 <sup>0</sup> C
<b>Uçuculuğu</b>	193 <sup>0</sup> C
<b>Sudaki Çözünürlüğü</b>	120mgL <sup>-1</sup>

#### 2.2.1.2 Bisfenol A'nın Alımı ve Metabolizması

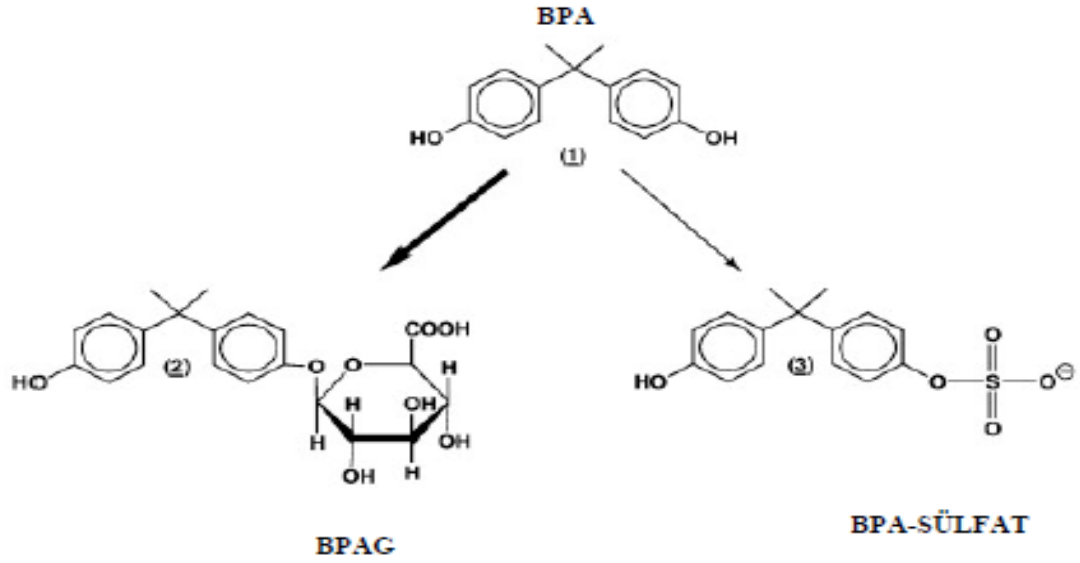
Bisfenol A'ya ait yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda ise sadece temas eden kişilerde veya gönüllülerde çalışmalar vardır. Bu nedenle BPA'nın metabolik yolağıyla ilgili birçok bilinmeyen noktalar bulunmaktadır.

Asıl temas yolunun oral yol olması nedeni ile daha çok bu konuda yapılan çalışmalar mevcuttur. Okul çocuklarında ve daha küçük çocuklarda temasın % 99,9'unun oral yolla olduğu bildirilmektedir (74).

**Emilim:** İnsanlarda oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilmektedir. Cilt yolu ile de % 10'a yakın bir emilim olmaktadır (75).

**Dağılımı:** Vücutta; idrarda, kanda, yağ dokusunda, semende, anne sütünde, amniyotik sıvıda, plasentada, fetüste, kolostrumda, umbilikal kord kanında ve tükürükte de BPA bulunabilmektedir (74).

**Metabolizma ve Eliminasyonu:** Bisfenol A, oral absorpsiyonu takiben insan karaciğerinde hızla en fazla CYP2C18 ve daha az oranda CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar ve takiben glukuronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla ana metabolit BPA glukuronid ve minor metabolit BPA sülfata dönüşür (Şekil 2).



**Şekil 2.** Bisfenol A' nın biyotransformasyonu

Yarı ömrü yaklaşık 6 saat olup ortalama 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı belirlenmiştir (76). Az sayıda gönüllü ile yapılan bir çalışmada BPA'nın % 9,5'i hiç değişmeden, % 69,5'i BPA glukuronid ve % 21'nin de BPA sülfat konjugatları şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir (77). Bisfenol A metabolizması, türler ve soylar arasındaki farktan dolayı çeşitlilik göstermektedir. Alım yolu ve dozda fark olmasına rağmen deney hayvanlarında, serbest BPA'nın dışkı ile % 56-82, idrar ile de % 13–28 oranında atıldığı belirtilmektedir.

Bisfenol A; konserve sebze, içecek, balık, bebek maması, süt ve et ürünlerinde bulunabilmektedir. Gıdalardaki BPA kontaminasyonunun çoğunluğu BPA içeren kaplardan migrasyon ile olmaktadır. Bisfenol A'nın gıdaya migrasyonu ile de vücuda alımı gerçekleşmektedir (78). İnsanların serum ve idrar gibi biyolojik örneklerinde BPA'ya rastlandığı bildirilmektedir (79, 80).

İnsanlar intrauterin yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca BPA ile karşılaşabilmektedir. Bunun miktarı; temas ettiği maddelerdeki BPA miktarı, o madde ile olan günlük temas ve günlük etkinliklerin hepsi ile beraber matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Bu tür hesaplamalar, subjektif ve hataya açık olabilmektedir. Yaş gruplarına göre günlük BPA alımı Tablo 7 de gösterilmiştir (76).

**Tablo 7.** Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük BPA alımı

<b>Yaş Grubu</b>	<b>Günlük Ortalama Bpa Alımı (µg/kg/gün)</b>
<b>0-6 ay yaş grubu</b>	
Mama	1-24
Anne sütü	0,2-18
<b>6-12 ay yaş grubu</b>	1,65-13
<b>13 ay- 6 yaş yaş grubu</b>	0,043-14,7
<b>Yetişkin</b>	0,008-1,5

Etkilenim, erişkinlere göre çocukluk çağında daha fazladır. Özellikle süt çocukluğu dönemi (6-12 ay) etkilenimin en yüksek olduğu dönem olarak kabul edilmektedir. Tolere edilebilir günlük alım miktarı, kişinin vücut ağırlığı temel alınarak ifade edilen ve tüm yaşam boyunca herhangi bir risk olmadan her gün tüketilebilir miktardır. Amerika Çevre Koruma Örgütü, BPA için bu miktarı 50 µg/kg/gün, Avrupa ise 10 µg/kg/gün olarak kabul etmektedir (81).

Birçok çalışmada hayvanlarda düşük doz (5µg/kg/gün) BPA uygulanması ile (Bu doz insanların günlük etkinlikleri sırasında karşılaşılabileceği miktardır.) toksik etki saptanması sonucunda, 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayınlanan raporda BPA'nın özellikle anne karnında ve çocukluk çağında zararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Kanada, Eylül 2010'da BPA'nın toksik bir madde olduğunu açıklayan ilk ülke olmuştur. İlerleyen dönemlerde dünyada birçok ülke özellikle biberonlarda BPA kullanımını yasaklamıştır. 2011 yılı Haziran ayında ülkemizde Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın 'Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde' yaptığı değişiklik yürürlüğe girmiştir. Tebliğ uyarınca, referans numarası "13480" olan "2,2-Bis(4-hidroksifenil) propan", Türk Gıda Kodeksi (TGK)-Bebek Formülleri ve TGK- Devam Formülleri Tebliği'nde bebek olarak tanımlanan tüketici grubu için kullanılan, polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanılmaması belirtilmiştir.

### **2.2.1.3. Bisfenol A'nın Kullanım Alanları**

Bisfenol A'nın kullanım alanının fazla olması ve artan talep nedeniyle yıllık üretimi de giderek artmaktadır. Sadece Avrupa'da 1997–1998 yılları arasında 40.000 ton BPA kullanılmıştır (82). 23 yıllık üretimi yaklaşık 1.7 milyar kg civarında olan BPA'nın % 70'i polikarbonat yapmak için, yaklaşık % 25'i epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır (83). Geriye kalan % 5'i ise günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, meyve suyu, süt şişeleri, kola ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesinde kullanılmaktadır (84). Su boruları, termal kâğıt ve kâğıt ürünleri (makbuzlar, kâğıt havlular), oyuncaklar, güvenlik ekipmanı, elektronik cihazlar ve tıbbi cihazlar dâhil olmak üzere çok sayıda üründe de bulunmaktadır (85). Ayrıca diş hekimliğinde beyaz renkli diş dolgu malzemelerin bileşiminde, gıda maddelerinin muhafaza edildiği plastik malzeme ve konserve kutularının iç yüzey kaplama folyolarının yapımında da yaygın olarak kullanılmaktadır (84, 86). BPA, termal kâğıt ve polivinil klorür (PVC) endüstrilerinde de kullanılabilir. Buna karşılık, PVC yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bulunanlar dâhil olmak üzere tıbbi ürünlerin üretiminde de kullanılır (nazogastrik ve enteral beslenme tüpleri, solunum maskeleri ve endotrakeal tüpler ve göbük kateterleri, intravenöz sıvı ve total parenteral beslenmelerle ilgili kutular) (73). Endüstriyel olarak BPA polimer, fungusit, antioksidan, boya, fenoksi, polisülfon ve kauçuk imalatında bir ara bileşik olarak görev yapmaktadır. Bu alanlar dışında BPA ambalaj endüstrisinde de yer almaktadır (65).

### **2.2.1.4 Bisfenol A'nın Çevresel Yayılımı**

Bisfenol A; üretim, taşınma ve uygulama sırasında çeşitli yollarla çevreye bulaşmaktadır. Suda çözünürlük ve çok düşük buhar basıncı gibi fizikokimyasal ve çevresel risk özellikleri nedeniyle BPA; nehirler, göller, su kaynaklarında asılı organik sedimentler ve yabancı hayvan yağ dokularında bulunmaktadır (87). Bisfenol A'nın yüksek üretim kapasitesi ve farklı kullanım alanları göz önünde bulundurulduğunda, çevreye önemli miktarlarda BPA girişi olduğu tahmin edilebilir. Yapılan çalışmalar, çevreye giren BPA'nın biyolojik olarak yıkıldığını, sedimente absorbe olduğunu ve muhtemelen fotokimyasal yıkıma uğradığını göstermektedir (84).

### 2.2.1.5. Bisfenol A Etkilenim Yolları

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) son raporunda besinlerin BPA'ya maruz kalması ile ilgili görüşlerini açıklamıştır. Bisfenol A'nın güvenliğini tekrar değerlendirmiş ve tolere edilebilen günlük doz miktarını tartışmıştır (88). Raporda, özellikle çocukları ve bebekleri çevresel östrojenik etkilerden korumak için araştırmaların bu maddelere duyarlı hayvanlar üzerinde yürütülmesi önerilmektedir. Bisfenol A'nın çok geniş kullanım alanının olması günlük hayatta kişilerin BPA ile temas etme risklerini arttırmaktadır (65, 89). Erişkinlerde BPA maruziyetinin birincil kaynağı konserve gıda maddelerinin oral alımıdır (90, 91). Bebeklerde en önemli BPA maruziyet kaynağı polikarbonat biberonlar iken, çocuklarda ise konserve besinlerdir (90). Bisfenol A fizikokimyasal özellikleri nedeniyle insanlara epoksi reçineli konserve kaplarındaki yiyeceklerin, polikarbonat şişelerdeki suların ve diş dolgularına temas eden tükürüğün oral yolla alınması sonucu geçmektedir (92). Plastiklerin zarar görmesi ve ısıca maruz kalması ile de gıdalara geçiş artmaktadır.

Bisfenol A ile ilgili sanayi sektöründe çalışanlar ise diyet ek olarak mesleki maruziyete uğramaktadır (93, 94). Bisfenol A'nın mesleki maruziyeti; muhtemelen epoksi reçine, toz boya, kompakt disk, polikarbonat şişe gibi ticari ürünlerin yapımında, kullanımında, transportunda veya paketlenmesinde çalışan işçilerin inhalasyon ve dermal temasıyla olmaktadır (95). Bisfenol A, sigara filtrelerinin bir bileşeni olarak kullanıldığından aktif tütün dumanı da, BPA maruziyeti için ek bir kaynak olabilir (94).

Bisfenol A'nın hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla birçok bilim adamı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Prenatal ve erken postnatal BPA'ya maruz kalan hayvanlar üzerinde biyolojik yanıt ve toksisite araştırması için yüzlerce deneysel çalışma yapılmış olmasına rağmen, insan çalışmaları sınırlı sayıdadır (96).

Sanayileşmiş ülkelerde insanlar arasında BPA maruziyeti yaygındır (77, 97). Bisfenol A; ABD, Hollanda ve Norveç'te gebe kadınların birçoğunun idrar örneklerinde tespit edilmiştir (98, 99). Ayrıca amniyotik sıvı, foliküler sıvı ve bebek kordon kan örneklerinde de tespit edilmiştir (97). ABD, Avrupa ve Japonya'da yapılan çalışmalar, serum ve anne sütünde tespit edilen 0,3–5 ng/ml arasında değişen düzeylerde olmak

üzere yaygın bir şekilde insanlarda BPA maruziyetinin olduğunu ortaya koymaktadır (100). Lipofilik olması nedeniyle insan yağ dokusunda da birikebilmektedir (101).

Bisfenol A maruziyeti, idrar (102), anne sütü (103), maternal ve fetal plazma, amniyotik sıvı ve plasental dokulardaki (104, 105) düzeylere bakılarak gösterilmiştir. Büyük olasılıkla vücut kitlesi başına daha yüksek gıda almakta olan küçük çocuklar, yetişkinlere göre daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarına sahiptir (106). Buna ek olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakım gören bebeklerin yoğun tıbbi müdahaleler ve işlemler nedeniyle genel nüfusa göre daha yüksek oranda BPA'ya maruz kalması olasıdır (107).

#### **2.2.1.6. Bisfenol A'nın Fetal Etkileri**

Oral alınan Bisfenol A, gastrointestinal yolla vücuda girmektedir. Alınan miktarın % 83 kadarı 72 saat içinde dışkı ile atılmaktadır. Vücuda alınan BPA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha sonra idrarla vücuttan atılmakta, ayrıca insan yağ dokusunda da birikebilmektedir. Bisfenol A'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebileceği belirtilmektedir (108). Sun ve ark. 23 sağlıklı kadından alınan anne sütü örneklerinde 0,28-0,97 ng/ml arasında ve ortalama 0,61 ng/ml BPA konsantrasyonu saptamıştır (109). Gilbert ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada insan kolostrumunda 1–7 ng/ml arasında ve ortalama  $3,41 \pm 0,01$  ng/ml konsantrasyonunda BPA tespit edilmiştir (110). BPA'nın plasental örneklerdeki seviyeleri (ortalama 11,2 ng/g, maks. 104,9 ng/g), aynı kadınlardan alınan serum örneklerindeki (4,4 $\pm$ 0,64 ng/ml) daha yüksek saptanmıştır (110). İçme suyu ile verilen BPA'nın üreme, testis patolojisi ve spermatogenezis üzerine etkisi dört nesil boyunca incelenmiştir. Bisfenol A'nın sıçanlarda üreme, testis patolojisi ve özellikle spermatogenezis üzerinde olumsuzluklar meydana getirdiği belirlenmiştir (111). Gebe kadınlardan serum ve term doğum yapanlardan da umbilikal kord kanı örnekleri, ayrıca İVF (In Vitro Fertilizasyon) gebeliği olan kadınlardan ise overyan foliküler sıvı ve amniyotik sıvı örnekleri alınmıştır. Bisfenol A düzeyi; anne serumu ve foliküler sıvıda, fetal serum ve full-term amniyotik sıvıdakiyle paralel tespit edilmiş (1–2 ng/ml); 15–18. haftalarda alınan amniyotik sıvıda ise daha yüksek seviyede (8,3 -8,7 ng/ml) bulunmuştur (112).



### 2.2.1.7 Toksikokinetik Özellikler

Endojen hormon fonksiyonlarını taklit eden ve bu nedenle de endokrin organ işlevlerini engelleyen kimyasallara yönelik bilimsel ve toplumsal ilginin artması, son yıllarda BPA'nın potansiyel toksisitesini değerlendiren çok sayıda makale yayınlanmasına yol açmıştır.

Bisfenol A'nın hayvanlarda ve erişkin insanlardaki toksikokinetik özellikleri iyi tanımlanmıştır. Oral yolla alınan BPA, insan karaciğerinde ana metaboliti olan BPA glukuronide metabolize edilir ve hızlı bir şekilde idrarla atılır (113, 114). Bisfenol A-sülfat ise insanlarda BPA'nın minör üriner metaboliti olarak bildirilmiştir (115).

Yinelenen doz toksisite çalışmaları (yüksek doz aralıklarını kapsayan üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları dâhil), yan etkilerin 50mg/kg/gün üzerindeki dozlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır (116). Yapılan çalışmalarda ksenoöstrojenik ve östrojenik olmayan *in vivo* ve *in vitro* BPA maruziyetinin etkileri, doku ve organlarda yer alan hücrelerin gen ekspresyonunda değişime ve hücre proliferasyonuna bağlanmaktadır (117).

Bisfenol A'nın çevresel maruziyeti ile ilgili Meeker ve ark. yapmış olduğu çalışma, BPA maruziyetinin kronik hastalıklarla ve özellikle gelişimin kritik aşamalarında davranışsal ve gelişimsel anormalliklerle ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir (118). Uzun dönem etkileri ise fetal dönemde maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır (119). Yapılan bazı çalışmalarda BPA'nın anne vücudundan fetüse geçebildiği, fetüsün üreme organlarında anormalliklere ve davranış değişikliklerine neden olduğu görülmüştür. Bisfenol A'nın endokrin bozucu etkisine serbest BPA'nın neden olduğu ve BPA metabolitlerinin (BPAG, BPA-sülfat) hormonlar ile etkileşmediği gösterilmiştir (120). Sıçanlarda, maruz kalınan BPA'nın, karaciğerde konjügasyona uğradıktan sonra düşük de olsa ince ve kalın bağırsaklarda enzimlerle dekonjüge olabildiği gösterilmiştir. İnsanların glukuronidaz enzimlerini sindirim sistemlerinde ürettikleri; bebeklerin ve çocukların yetişkin düzeyinde glukuronidaz enzimi üretebilmelerinin yaklaşık dört yaşlarında gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu sonuca göre dört yaşından küçük çocuklarda konjügasyona uğramış BPA, dekonjüge olarak endokrin bozucu etkinlik gösterebilmektedir (121).

Bisfenol A'ya artan maruziyet, kardiyovasküler hastalık, diyabet, düşük sperm kalitesi, meme kanseri, implantasyon başarısızlığı, endometrial hiperplazi ve polikistik over sendromu dâhil olmak üzere insan sağlığı ile ilişkilendirilmiştir (122).

### **2.2.1.8 Bisfenol A'nın Kardiyovasküler Etkileri**

Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalar; prenatal BPA maruziyetinin, kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğunu ve koroner arter hastalığı, hipertansiyon da dâhil olmak üzere BPA maruziyeti ile vasküler hastalık arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (123).

Vandevoort ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, Rhesus maymunlarında olumsuz kardiyak oluşumu düşündüren fetal kalpteki transkriptom değişikliklerini, prenatal BPA maruziyetinin indüklediği görülmüştür (124). Önemli olarak, bu çalışmada kullanılan hayvanlarda doğum öncesi BPA maruziyetinin, sistemik hipertansiyona sekonder görülen sol ventrikül hipertrofisinin bir belirteci olan, atriyal natriüretik peptidi (ANP) arttırdığı da görülmüştür (125). Bu, BPA'nın sol ventrikül yapısı üzerindeki doğrudan etkisini ve hipertrofik uyaranlara sekonder olmadığını gösterebilir.

Sheep ve ark. yürütmüş olduğu çalışmada BPA'nın sol ventrikül miyokardında yer alan Natriüretik Peptid Reseptör 3 (NPR3) genini azalttığı görüldü ve NPR sisteminin miyokardın intrinsik büyümesinde rol oynadığı gösterildi. Daha önceki yüksek ANP bulgusuyla birleştiğinde, BPA'nın sol ventrikül içindeki NPR sistemi üzerindeki doğrudan etki olasılığı artmıştır (126).

Prenatal dönemde BPA'dan etkilenen ana merkez AP1 (aktivatör protein-1), proliferasyon, hücresel farklılaşma ve apoptoz gibi çeşitli hücre süreçlerini düzenler (127). AP-1 yolu fibrozise, kontraktıl disfonksiyona ve ayrıca kalp hipertrofisine yol açan hücre dışı matriks değişikliklerine katılmaktadır (128).

Prenatal BPA maruziyetinden etkilenen ikinci merkez, bir ana regülatör olan EGR-1'i (early growth response gene-1) içerir. EGR-1; hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu düzenler ve hızla hipoksi, büyüme faktörleri, sitokinler dâhil çeşitli uyaranlarla uyarılır. EGR-1 kardiyak hipertrofi, ateroskleroz dâhil olmak üzere kardiyovasküler patolojilerle ilişkilendirilmiştir (129). EGR-1'yi susturmanın

miyokardiyal yetmezliği, inflamasyonu ve apoptozu azalttığı bulunmuştur (130). Mitokondriyal iç zar, solunum zinciri ve oksidoredüktaz aktivitesi zaman içinde, kalp fonksiyonu ve kalp yetmezliği için hayati öneme sahip düzenlemede rol oynayan gen kümelerini içeren mitokondriyal disfonksiyon, BPA da dâhil endokrin bozucular için bir hedefdir (131).

Bisfenol A maruziyeti kardiyomiyosit kontraktilesini bozar ve 50'den fazla hipoksi yanıtı genini kontrol eden transkripsiyon faktörü olan HIF-1 $\alpha$ 'nın (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) bozulmasıyla sonuçlanır (132). Hipoksi sırasında BPA maruziyeti, hipoksiye tolerans sağlayan moleküler, metabolik ve kardiyovasküler mekanizmaları bozma potansiyeline sahiptir. Daha önce, hipoksi sırasında BPA'ya maruz kalmanın, balık larvalarında ciddi bradikardi ve azalmış kardiyak output ile sonuçlandığı gösterilmiştir (133).

Birikmiş veriler endokrin bozucu maruziyeti ile kardiyovasküler durumlar dâhil olmak üzere insan sağlığı ile ilgili olumsuz sonuçlar arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar endokrin bozucu maruziyeti ile koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz ve miyokard infarktüsü arasında pozitif korelasyon göstermiştir (122).

Son deneysel çalışmalar, özellikle kadınlarda BPA'nın aritmojenik olabileceğini düşündürmektedir. Akut BPA maruziyeti, eksiz kadın kalplerinde iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası ventriküler aritmilerin süresinin arttığı görülmüştür (134).

Birkaç çalışmada in vivo bir memeli modeli kullanılarak BPA'nın kardiyak etkileri incelenmiştir. Yaşam boyu BPA maruziyetinin (0,5 - 5 mg/kg/gün) farelerde kalp yapısını ve fonksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (135).

Yüksek BPA idrar konsantrasyonları; artmış koroner arter hastalığı, hipertansiyon, karotis aterosklerozu, anjina ve miyokard infarktüsü ve azalmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkili bulunmuştur (123).

Kan basıncı, kardiyak fonksiyon ve kardiyak adipozite üzerine etkilerin yanı sıra, BPA maruziyeti kalpteki kollajen ekspresyonunu ve birikimini değiştirerek anormal fibröz ve kardiyak remodelinge neden olduğu belirtilmiştir. Bu deneysel bulgular, özellikle

kardiyak iskemiye yanıt olarak BPA'nın kalp sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini desteklemiştir (136).



### **3. HASTALAR ve YÖNTEM**

#### **3.1 Hastalar ve Yöntem**

Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum Servisi'ne Nisan 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında gebelik izlemi için başvuran 94 kadın ve bebekleri çalışmaya alındı. Rutin gebelik izlemi esnasında intrauterin dönemde doğumsal kalp hastalığı teşhisi alan ve doğum sonrası transtorasik ekokardiyografi ile tanısı doğrulanan 44 bebek ve annesi hasta grubuna, sağlıklı olanlardan 50 bebek de kontrol grubuna dâhil edildi.

Annelerin döllenme öncesindeki 1 aydan başlayan ve ilk trimesterin sonuna kadar olan dönemdeki maruziyeti göz önünde bulunduruldu.

Tüm anne ve babalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Endokrin bozucu maruziyeti açısından ailelere sorular soruldu ve anket dolduruldu.

Ankette; bebeğe ait demografik bilgiler (doğum haftası, doğum kilosu, doğum boyu, cinsiyeti) , anneye ait demografik bilgiler (anne yaşı, eğitim durumu, mesleği), sigara içimi, gebelikte ilaç kullanımı, gebelik bilgileri, hamilelik dönemindeki toksik madde maruziyeti ve babanın yaş, eğitim düzeyi, sigara içimi sorgulandı.

İntrauterin doğumsal kalp hastalığı olduğu belirtilen bebekler doğduktan sonra transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Doğumsal kalp hastalığı doğrulanmadığı takdirde hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## **3.2 Endokrin Bozucu Kimyasalların Ölçümü**

Doğum salonunda, doğumdan hemen sonra hasta grubunu oluşturan anne ve bebeklerden ve kontrol grubunu oluşturan bebeklerden kan örnekleri alındı. Bu işlem yapılırken; kord anne tarafından ve bebek tarafından klemlenerek metal iğne ucuyla cam tüplere 3 cc kan alındı ve böylece plastik malzeme ile temas engellenmeye çalışıldı. Eş zamanlı olarak da sadece hasta grubunu oluşturan annelerden kan alındı. Kanlar 4000/dk devir ile santrifüj edilip plazmalarına ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri -80 dereceye dayanıklı vial tüplere konuldu. Vial tüplerin plastik kapakları altına alüminyum folyo konulup kapatılarak plastik kapakla teması engellendi ve -80 derecede muhafaza edildi.

### **3.2.1 Bisfenol A Ölçümü**

#### **3.2.1.1 Materyal ve Metod**

Ölçümler, Varian marka 325 tandem gold Triple Quadrupole LC-ESI-MS/MS, kromatografik kütle spektrometre sistemi ve Welch marka, Ultisil PFP 100\*2,1mm 3 um kolon kullanılarak yapıldı. Esi (-) Negatif Polarizasyon modu BPA molekülü için iyonizasyon modu olarak seçilmiş olup, iki farklı iyon geçişi, biri kantitasyon diğeri doğrulama amaçlı tanımlanmıştır. HPLC kısmında gradient uygulama; mobil faz A fazı 0,5mm amonyum asetat, B fazı ise asetonitril içerecek şekilde uygulanmış ve akış hızı 0,2 ml/dk'dır. Enjeksiyon hacmi 50 µl olarak belirlenmiştir.

Numune hazırlık basamağında, 300 µl serum numunesine, 300 µl MS uyumlu asetonitril durham cam tüp içerisinde eklenerek vorteks işlemi uygulandı. Bu basamak serumda olası girişime neden olacak proteinlerin organik solvent ile çöktürülmesi ve BPA molekülünün ekstraksiyon basamağıdır. Devamında numune santrifüj edilerek (5 dk 6000 rpm), 300 µl hacminde üst faz temiz bir cam viale aktarıldı. Üst faza, 300 µl ultra saf su eklenerek numune 1'e 1 seyreltilerek enjeksiyon verildi.

Çalışmada matriks eşleşmiş kalibrasyon eğrisi kullanılmış olup, kalibrasyon standartları için, Recipe marka liyofilize, blank serum numunesinden 300 µl alınarak; üzerine BPA saf standardı kalibrasyon değerlerine (2 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 50 ng/ml,

100 ng/ml, 200 ng/ml, 400 ng/ml) denk gelecek şekilde eklendi ve vortekslendi. Daha sonra rutin numuneler ile aynı prosedür uygulandı.

Çalışma sonucunda, BPA için alıkonma zamanı 9,01 dk olarak belirlendi. Çalışma standartlarından elde edilen pik alanlarına göre, doğrusal kalibrasyon eğrisinin çizilerek numunelerin pik alanlarından hesaplama yapıldı.

### **3.3 İstatistik**

Verilerin analizi IBM SPSS 22.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, ILL) programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve n (%) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklerde t testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Pearson ve Spearman Korelasyon Analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testi yöntemi ile bakıldı.  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum Servisi'ne gebelik izlemi için başvuran 94 kadın ve bebekleri alındı. Rutin gebelik izlemi esnasında intrauterin dönemde doğumsal kalp hastalığı teşhisi alan ve doğum sonrası transtorasik ekokardiyografi ile tanısı doğrulanan 44 bebek ve annesi hasta grubuna, sağlıklı olanlardan 50 bebek kontrol grubuna dâhil edildi.

### 4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya kabul edilen hastaların 28'i erkek (% 63,6), 16'sı kız (% 36,4); sağlıklı kontrol grubununun 24'ü erkek (% 48), 26'sı kızdı (% 52). Çalışmadaki toplam hasta ve kontrollerin de 52'si erkek (% 55,3), 42'si kızdı (% 44,7). Toplam hasta sayısında istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya kabul edilen gruplarda doğum haftaları, ağırlığı ve boyları göz önüne alındığında; hasta ve kontrol grubunun doğum haftaları ortancası 38 hafta (min:24 – maks:40 hafta) olup istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Doğum ağırlıkları açısından kontrol grubunda ortanca ağırlık 3150 gram (min:2320 - maks:4150 gram) iken; hasta grubunda 2800 gram (min:700 – maks:3840 gram) dı. Her iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,018$ ). Doğum boyları ise; her iki grupta da ortancaları 49 cm olup istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Tablo 8)



**Tablo 8.** Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	HASTA n:44	KONTROL n:50	P değeri
Cinsiyet			
Erkek n (%)	28 (63.6)	24 (48)	>0,05 *
Kız n (%)	16 (36.4)	26 (52)	
Doğum Haftası <sup>Φ</sup>	38 (24-40)	38 (35-40)	>0,05 <sup>□</sup>
Doğum Ağırlığı (Gram) <sup>Φ</sup>	2800 (700-3840)	3150 (2320-4150)	<0,018 <sup>□</sup>
Doğum Boyu (cm) <sup>Φ</sup>	49 (35-52)	49 (29-54)	>0,05 <sup>□</sup>
Baba Yaşı <sup>±</sup>	32,97±6,41	35,52±7,39	>0,05 <sup>Y</sup>
Anne Yaşı <sup>±</sup>	30,25±5,1	31,5±6,3	>0,05 <sup>Y</sup>

<sup>±</sup> Ortalama ± standart sapma / <sup>Φ</sup>Ortanca (min-maks) / \* Ki kare testi / <sup>□</sup> Mann Whitney U Testi / <sup>Y</sup> Anova Testi

Çalışmaya alınan annelerin yaşları hasta grubunda ortalama 30,25±5,1 iken, kontrol grubunda ortalama 31,5±6,3 olarak saptandı. Anne yaşı açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 8).

Babaların yaşları değerlendirildiğinde ise hasta grubunda ortalama 32,97±6,41 iken; kontrol grubunda ortalama 35,52±7,39 olarak saptandı. Baba yaşı açısından da gruplar arası anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 8).

#### 4.2 Anne Meslek Grubu Dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubu annelerinin 4'ü (% 9,1) memur, 2'si (% 4,5) özel sektör, 38'i (% 86,4) ev hanımı olduğu belirlendi. Kontrol grubu annelerinin 9'u (% 18) memur, 3'ü (% 6) özel sektör, 38'i (% 76) ev hanımı idi. Kontrol ve hasta grubu annelerin meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

#### 4.3 Ebeveyn Sigara Kullanımı

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol ve hasta grubu annelerin sigara kullanımı ile DKH arasındaki ilişkiye bakıldığında; hasta grubundaki annelerin 34'ü (% 77,3) sigara kullanmıyorken, 10'u (% 22,7) kullanıyordu. Kontrol grubunda ise; annelerin 42'si (% 84) sigara kullanmıyorken, 8'i (% 16) kullanıyordu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol ve hasta grubu babaların sigara kullanımı ile DKH arasındaki ilişkiye bakıldığında; hasta grubundaki babaların 16'sı (% 36,4) sigara kullanmıyorken; 28'i (% 63,6) sigara kullanıyordu. Sağlıklı kontrol grubundaki

babalarda ise 21'i (% 42) sigara kullanmıyorken, 29'u (% 58) sigara kullanıyordu. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Hasta grubuna dâhil edilen anne serum BPA değeri ile maternal sigara kullanımı arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile yapıldı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p >0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Anne serum BPA düzeyi ve maternal sigara kullanımı ilişkisi

Maternal Sigara Kullanımı	Anne Serum BPA düzeyi [ng/ml]		
	Median	Minimum	Maximum
Yok	73,2120	9,93	736,41
Var	65,5480	,00	503,60
Total	73,2120	,00	736,41

<sup>φ</sup>Ortanca (min-maks)

#### 4.4 Plastik Şişe Kullanımı

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu annelerin plastik şişe kullanımına Mann Whitney U testi ile bakıldı. Hasta grubunda plastik şişe kullanan 25 (% 56,8) kişi, plastik şişe kullanmayanlar 19 (% 43,2) kişi iken; kontrol grubunda 40 (% 80) kişi plastik şişe kullanıyorken, 10 (% 20) kişi de kullanmıyordu. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ) (Tablo 10).

Plastik şişe kullanan annelerdeki ortanca serum BPA düzeyi 93,16 ng/ml (min:0-max:736,41) iken; kullanmayanların serum BPA düzeyi ortancası 52,37 ng/ml (min:9,93-max:443,39) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10)

Plastik şişe kullanımı ile meslek grupları arasında ilişkiye bakıldığında memur grubunun %84,6'sı, özel sektör grubunun %80'i ev hanımı grubunun %66'sında plastik şişe kullanımı mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10.** Plastik şişe kullanımı ile anne serum BPA düzeyi arasındaki ilişki

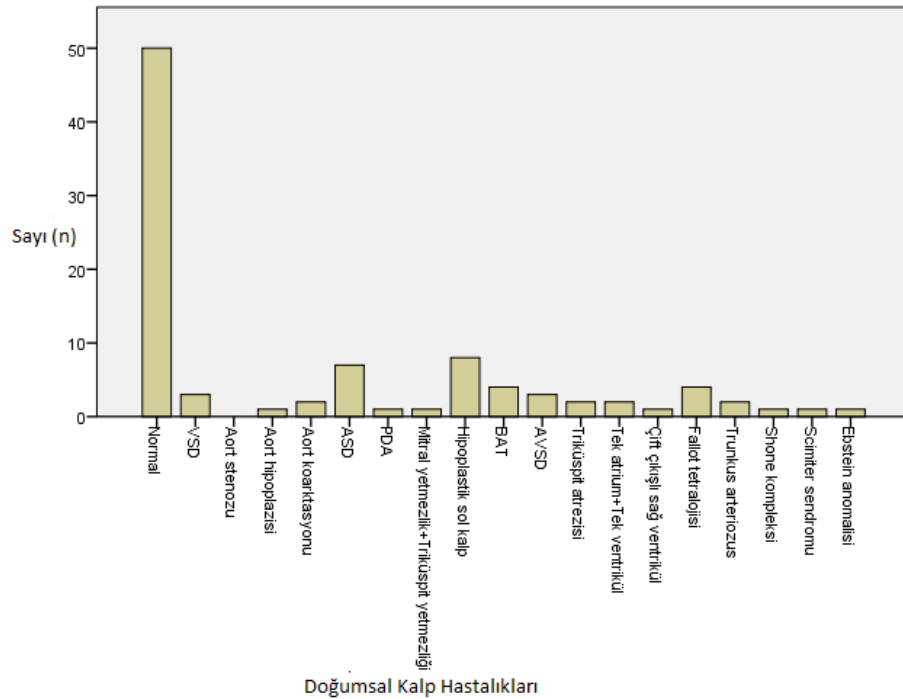
	Anne Serum BPA düzeyi (ng/ml) <sup>Φ</sup>	Hasta Grup Anneler n (%)	Kontrol Grup Anneler n (%)
Plastik Şişe Kullanan	93,16 (0-736,41)	25 (% 56,8)	40 (% 80)
Plastik Şişe Kullanmayan	52,37 (9,93-443,39)	19 (% 43,2)	10 (% 20)
TOPLAM	73,21 (0-736,41)	44 (% 46,8)	50 (% 53,2)

<sup>Φ</sup>Ortanca (min-maks)

#### 4.5 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Dağılımı

Çalışmaya 44 hasta dâhil edildi. Bunların % 61,4 ü (n:27) asiyanotik kalp hastalığı iken; % 38,6 sı (n:17) ise siyanotik kalp hastalığı grubundandı.

Hastaların n (%) dağılımları şöyleydi: VSDsi olan 3 (% 6,8) hasta, Aort hipoplazisi: 1 (% 2,3) hasta, Aort koarktasyonu: 2 (% 4,5) hasta, ASD: 7 ,( % 15,9) hasta, PDA: 1 (% 2,3) hasta, Mitral yetmezlik+Triküspit yetmezliği: 1 (% 2,3) hasta, Hipoplastik Sol Kalp Sendromu: 8 (% 18,2) hasta, BAT: 4 (% 9,1) hasta, AVSD: 3 (% 6,8) hasta, Triküspit Atrezisi: 2 (% 4,5) hasta, Tek Atrium+Tek Ventrikül: 2 (% 4,5) hasta, Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül: 1 (% 2,3) hasta, Fallot Tetralojisi: 4 (% 9,1) hasta, Trunkus Arteriozus: 2 (% 4,5) hasta, Shone Kompleksi: 1 (% 2,3) hasta, Scimiter Sendromu: 1 (% 2,3) hasta, Ebstein Anomalisi: 1 (% 2,3) hasta idi. (Şekil 3)



**Şekil 3.** Çalışmaya alınan hasta grubu dağılım şeması

#### 4.6 BPA Düzeyi Ölçümü

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubundaki yenidoğanların kord kanı BPA düzeyi ortancası 60,24 ng/ml (0-708,29) iken; kontrol grubu kord kanı BPA düzeyi ortancası ise 123,64 ng/ml (0-1166,26) olarak saptandı. İki grup arasında kord kanı BPA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ( $p < 0.16$ ) (Tablo 11)

Hasta grubu anne serum BPA düzeyi ortancası ise; 73,21 ng/ml (0-736,41) idi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Kord ve anne serum BPA düzeyleri

	HASTA n:44	KONTROL n:50	P değeri
Kord BPA (ng/ml) <sup>Φ</sup>	60,24 (0-708,29)	123,64 (0-1166,26)	<0.016
Anne Serum BPA <sup>Φ</sup> (ng/ml)	73,21 (0-736,41)-	-	-

<sup>Φ</sup>Ortanca (min-maks)

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının Bisfenol A düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Erkek yenidoğanların kord kanı BPA düzeyi ortanca değerleri: hasta grubunda 41 ng/ml (0-708); kontrol grubunda 126 ng/ml (0-813) olarak saptandı. Kız yenidoğanların kord kanı BPA düzeyi ortanca değerleri hasta grubunda 73,9 ng/ml (5,8- 427,7); kontrol gurubunda 120 (0-1166) ng/ml idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Cinsiyet ve ortalama kord kanı BPA değerleri

	Kız	Erkek	P değeri
HASTA <sup>Φ</sup> n:44*	73,9 (5,8-427,7)	41 (0-708)	0,172 <sup>□</sup>
KONTROL <sup>Φ</sup> n:50*	120 (0-1166)	126 (0-813)	0,969 <sup>□</sup>

<sup>Φ</sup>Ortanca (min-maks)

Hasta grubunu oluşturan anne serum ve kord kanı BPA düzeyi arasındaki ilişkide spearman korelasyon testi yapıldığında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. ( $p$  değeri:0,043). Ayrıca her iki değişken bağımlı t testi ile karşılaştırıldı. Anne serum BPA ile kord kanı BPA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

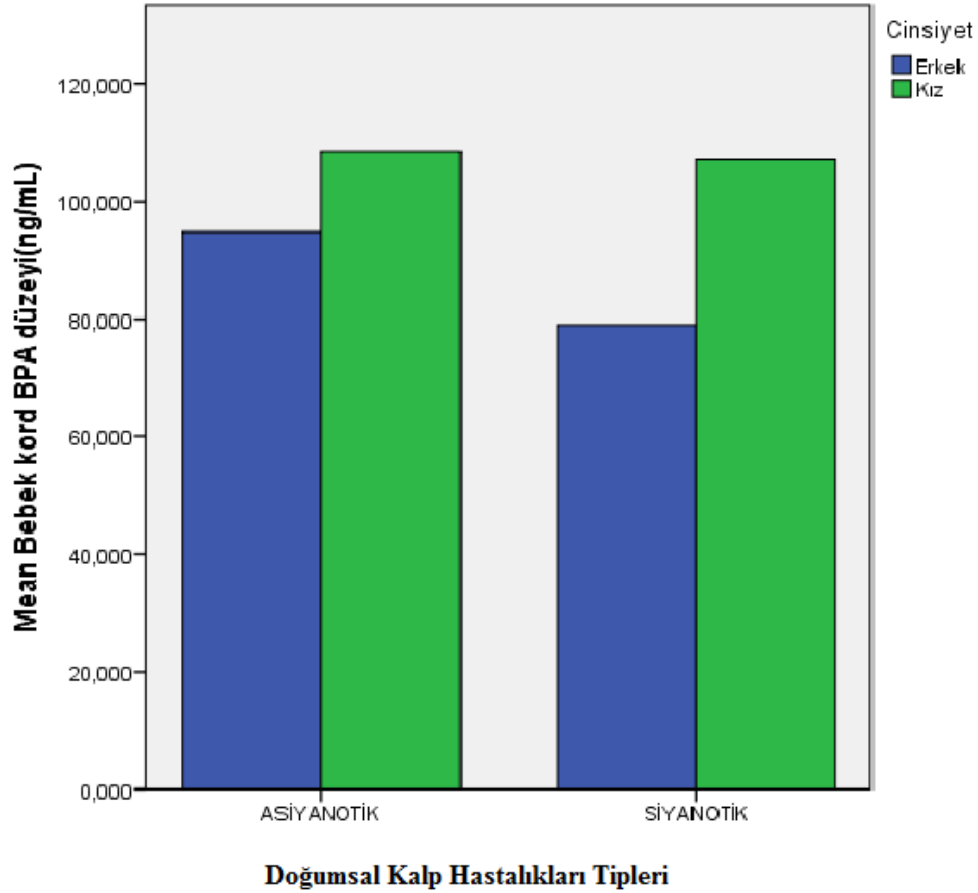
Asiyanotik kalp hastalığı grubunda kord kanı BPA düzeyi ortancası 60,976 ng/mL (0-708,290) iken; siyanotik kalp hastalığı grubunda bu değer 59,52300 ng/mL (0-344,604) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Ayrıca her iki grup arasında cinsiyet açısından da istatistiksel olarak fark yoktu (Şekil 4).

**Tablo 13.** Siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarında kord BPA düzeyleri

	Kord BPA düzeyi(ng/mL) Median	Kord BPA düzeyi(ng/mL) Minimum	Kord BPA düzeyi(ng/mL) Maximum
ASIYANOTİK	60,97600 <sup>Φ</sup>	,000	708,290
SİYANOTİK	59,52300 <sup>Φ</sup>	,000	344,604

<sup>Φ</sup>Ortanca (min-maks)



**Şekil 4.** Siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarında kord BPA düzeyleri

Çalışmaya alınan hasta grubu 27 asiyanotik, 17 siyanotik kalp hastası mevcut olup; siyanotik kalp hastalığı olanların 10'u (% 58,8) erkek,7'si (% 41,2) kız iken, asiyanotik kalp hastalığı olanların 18'i (% 66,7) erkek, 9'u (% 33,3) kız olarak saptandı. Cinsiyet ile doğumsal kalp hastalığı tipleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalıklarının etiyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber % 90' ı genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır (15).

Düşük doğum tartısı ile kardiyak malformasyon arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Fallot tetralojisi, atriyoventriküler septal defekt, hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, atriyal ve ventriküler septal defekt gibi kalp defekti ile doğan bebeklerin aynı gestasyon haftasında doğan normal bebeklere kıyasla düşük doğum tartısında olduğu görülmüştür (13, 35). Claudia ve ark. yapmış olduğu toplam 904 çocuk ve her iki ebeveynin dâhil edildiği bir çalışmada; olgular, kontrol çocuklarıyla karşılaştırıldığında gebelik yaşına göre düzeltildikten sonra DKH olan hasta grubunda önemli ölçüde daha düşük doğum ağırlığı olduğu görülmüştür (137). Yapılan çalışmada literatür bilgileriyle uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla doğum ağırlığı düşük olarak saptandı (p:0,018).

Tüm kalp defektlerinin doğumsal sıklığı, özellikle siyanotik ve kompleks olanları erkeklerde kızlardan daha fazla olarak görülmektedir (13). Yapılan çalışmada, siyanotik ve asiyanotik kalp hastalığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte; hasta grubunun % 63,6 sı erkek olup bunlardan % 58,8'i siyanotik kalp hastalığı tanılıydı.

Doğumsal kalp hastalığının etiyolojisi multifaktöryel olup anne ve baba yaşı da bu konuda önemli bir yere sahiptir. Anne ve baba yaşının ileri olması DKH riskini

arttırmaktadır. Çalışmaya alınan hasta grubunda anne yaşı ortalaması  $30,25 \pm 5,1$  iken, kontrol grubunda ortalama  $31,5 \pm 6,3$  olarak saptandı. Kontrol grubundaki baba yaşı ortalaması  $35,52 \pm 7,39$  iken; hasta grubunda  $32,97 \pm 6,41$  olarak saptandı. Anne yaşı ve baba yaşı açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Böylelikle gruplar arasında anne ve baba yaşından kaynaklanabilecek artmış DKH riski elimine edilmiş olundu.

Anneye ait pek çok durumun DKH'na neden olduğu öne sürülmektedir. Gebelik öncesi ve sonrası hastalıkları, maruz kaldığı zararlı maddeler (teratojenler, endokrin bozucular), beslenme yetersizliğine bağlı vitamin ve eser element eksikliği veya fazlalığı gibi nedenlerin DKH etiolojisindeki yeri incelenmiş ve incelenmeye de devam edilmektedir. Annenin gebelik sırasında geçirdiği enfeksiyonlar, aktif ve pasif sigara içiciliği, alkol tüketimi, kimyasal maddelere maruz kalma ve radyasyon gibi pek çok neden ise çevresel faktörler içerisinde yer almaktadır (138). Yapılan bu çalışmada anneden kaynaklanabilecek faktörler arasında maternal sigara kullanımı, anne meslek grubu ve plastik şişeden su tüketimi anket sorularıyla elde edilmiştir.

Anne meslek gruplarının doğumsal malformasyonlar açısından risk faktörü olabileceği düşünülerek geçmişte birçok çalışma yapılmıştır (2). Zhu ve ark. 517 kuaför ve 3317 mağaza çalışanı arasında doğumsal malformasyonlar açısından yapılan bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (139). Baltimore-Washington Bebek Çalışmasında ise gebe kalma öncesi ve sonrasında çalışmaya maruz kalan kadınlarla çalışmayanların bebekleri arasında pulmoner ven defekti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (140). Danimarka'da yapılan bir çalışmada anne ve baba meslekleri ile endokrin bozucu maruziyeti arasında ilişkiye bakıldığında riskli grup en yaygın meslekler, temizlikçiler, laboratuvar teknisyenleri, kuaförler ve tarım işçileri olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (141). Wang ve ark yaptığı çalışmada ebeveynlerin mesleki maruziyetleri anketler üzerinden değerlendirildi. Vaka grubu annelerin kimyasallara maruz kalma prevalansı % 5, kontrol grubu annelerde ise % 6,2'ydi. Annenin perikonsepsiyonel dönemde kimyasallara maruziyetinin bebekteki DKH riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (2). Yapılan bu çalışmada da hasta grubundaki annelerinin 4'ü (% 9,1) memur, 2'si (% 4,5) özel sektör, 38'i (% 86,4) ev hanımı olduğu belirlendi. Kontrol grubu annelerinin 9'u (% 18) memur, 3'ü (% 6) özel sektör, 38'i (%



76) ev hanımı idi. Kontrol ve hasta grubu annelerin meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Literatürde yer alan endokrin bozucu maruziyeti açısından ev hanımları dışında riskli sayılan mesleklere sahip olan bireyler çalışmamızda yer almadı. Ayrıca yine literatüre benzer olarak anne meslek grubu açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Claudia ve ark. ebeveynlerin sigara maruziyetini anketlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda 424 vaka ve 480 kontrol grubu arasında maternal sigara kullanımı açısından anlamlı fark olmadığını saptamıştır (137). Yapılan çalışmada da literatürle uyumlu olarak anketler doğrultusunda elde ettiğimiz verilerle, maternal sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Doğumsal kusurlar ve endokrin bozucular arasındaki ilişkilerde genellikle maternal etkilenimlere yönelinilmiş olursa da paternal etkilenim de bir o kadar önemlidir. Gebelik döneminde daha çok anneye ait faktörler DKH'na neden olurken; olayın fertilizasyon dönemine kadar uzandığı artık bilinmektedir. Bu yüzden annenin yanı sıra babadan gelecek olan spermi etkileyen faktörler de araştırılmaktadır (142). Germ hücreleri üzerindeki doğrudan etkilenim, seminal sıvılardaki toksin mevcudiyeti yoluyla veya iş giysisi veya iş materyalleri ile ev içi temas yoluyla maddeye ikincil maternal maruziyeti doğum kusurları için paternal aracılı toksik kimyasal riskler için önerilen belli mekanizmalardır (143). Bu amaçla geçmişte gebelik öncesi ve sonrası hastalıkları, ebeveynlerin maruz kaldığı zararlı maddeler (teratojenler, endokrin bozucular), beslenme yetersizliğine bağlı vitamin ve eser element eksikliği veya fazlalığı gibi nedenlerin DKH etiyolojisindeki yeri incelenmiş ve incelenmeye de devam edilmektedir (138). DKH ile ebeveynlerin mesleki olarak endokrin bozuculara maruziyeti arasındaki ilişki yönünden yapılan bir çalışmada; babalarda çalışmamızla uyumlu olarak yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiş olup; sigara kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark vardı (2). Yapılan çalışmada literatür bilgilerinin aksine baba sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) Bu sonucun çalışmada yer alan vaka sayısının kısıtlı olmasında kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmada anketler üzerinden endokrin bozucu maddelerin yoğun olarak bulunduğu plastik şişe maruziyeti de değerlendirildi. Plastik şişe kullanımında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Hasta grubunda plastik şişe kullanan 25 (% 56,8) kişi iken, plastik şişe kullanmayanlar 19 (% 43,2) kişi olup; kontrol grubunda 40 (% 80) kişi plastik şişe kullanıyorken, 10 (% 20) kişi de kullanmıyordu. Plastik şişe kullanan annelerdeki ortanca serum BPA düzeyi 93,16 ng/ml (min:0- max:736,41) iken; kullanmayanların serum BPA düzeyi ortancası 52,37 ng/ml (min:9,93-max:443,39) idi. Plastik şişe kullanan bireylerde her ne kadar BPA düzeyi yüksek saptansa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonucun yine vaka sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Meyve ve sebzelerde bulunan antioksidan flavonoidler veya çevresel kirletici olarak plastikleştirici bazı türler, endüstriyel kimyasallar endokrin bozucular grubunda yer almaktadır. Ayrıca çeşitli endüstriyel işlemlerde kullanılan temizleyiciler, yağ gidericiler ve meslek ortamlarında ortak kullanılan pestisitler, poliklorlanmış bileşikler, fitoöstrojenler, fitalatlar, organohalojenler, alkilfenolik bileşikler, BPA ve ağır metaller endokrin bozucuları oluşturmaktadır.

Hayatımızın her alanında bu kadar yoğun bulunan endokrin bozucular üzerinde yoğunlaşmış ve kardiyak etkileri açısından da birçok çalışma yapılmıştır: Örneğin; Perflorlanmış bileşikler (PFC'ler) tipik bir endokrin bozucu kimyasallar grubudur. Mükemmel stabiliteleri ve hidrofobik oleofobik özelliklerinden dolayı yapışmaz, yağ ve grese dayanıklı gıda ambalajı kaplamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (144). Prenatal maruziyetle, sıçan yavrularının kalbinde bir mitokondriyal aracılı apoptosise yol açtığı görülmüştür (145).

Endokrin bozuculardan biri olan pestisitlerin de bazı DKH'larının etiolojisinde rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Roan ve ark. (1984), pestisitlere maruz kalan erkeklerin çocuklarını; maruz kalmamış kardeşleriyle karşılaştırıldığında DKH ların yalnızca maruz kalan çocuklar arasında rapor edildiği görülmüştür (146). Baltimore-Washington Bebek Çalışması'nın verilerini kullanarak Correa-Villasenor ve arkadaşları, maternal pestisit maruziyetinin DKH dan anormal pulmoner geri dönüşde üç kat artma riski bildirmiştir (147).

Endokrin bozucular içerisinde daha birçok türleri olmakta birlikte en yaygın olanı ve üzerinde en çok çalışma yapılanı Bisfenol A'dır. Biz de bu çalışmada endokrin bozucu olarak Bisfenol A düzeyini değerlendirdik. Çalışmanın ana maddesi olan Bisfenol A, darbeye dayanıklı emniyet ekipmanlarında kullanılan polikarbonat plastik ve epoksi reçine üretiminde, metal gıda kutuları içinde koruyucu kaplama olarak, komposit ve dolgu yapımında kullanılan, dünya genelinde en fazla üretilen bir kimyasaldır (67). Dünyada üretilen BPA'nın % 70'i polikarbonat plastiklerin, % 25'i epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır. Geriye kalan % 5'i ise; fenoplast reçineleri, fenolik reçineler, doymamış poliester reçineleri, kutu kaplamaları, PVC üretimi ve işlenmesinde, termal kâğıt üretimi için katkı maddeleri, polioller dâhil olmak üzere çeşitli ürünlerde kullanılır (68). Bu da hayatımızın her köşesinde karşımıza çıkan BPA'yı araştırılması değer bir madde yapmıştır.

Literatürde BPA'nın; deney hayvanları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik birçok çalışma bulunmasına karşın, insanlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Birkaç çalışmada in vivo bir memeli modeli kullanılarak BPA'nın kardiyak etkileri incelenmiştir Yaşam boyu BPA maruziyetinin (0,5 - 5mg/kg/gün) farelerde kalp yapısını ve fonksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (135). Bae ve ark. 60 yaş üzeri popülasyonda kardiyovasküler hastalık ile üriner BPA düzeyi arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmada; yüksek BPA idrar konsantrasyonları; artmış koroner arter hastalığı, hipertansiyon, karotis aterosklerozu, anjina ve miyokard infarktüsü ve azalmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkili bulmuştur (123).

Endokrin bozucuların insanlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı olup; bu sınırlı çalışmaların pek çoğu endokrin sistem üzerine etkilerini incelemektedir. DKH oluşma riskini konu alan çalışmalar sınırlı sayıda olup hepsi deney hayvanı çalışmasıdır. Biz buradan yola çıkarak çalışmamızda DKH ile anne serum ve bebek kord kanı BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında kord kanı BPA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın; ilginç olarak kontrol grubunu oluşturan bebeklerin kord kanındaki BPA düzeyleri, DKH olan bebeklerin kord kanına göre yüksek saptanmıştır. Bu veri literatürle çelişiyor gibi görünmekle birlikte yine literatürde yer alan doğumsal kalp hastalıkları multifaktöryeldir bilgisiyle uyumludur.

Biz çalışmamızda DKH olan bebeklerin kord kanında ve intrauterin maruziyeti açıklayacak olan anne kanında BPA düzeyinin artmış olmasını öngörmüştük. Ancak beklenenin aksine kontrol grubu bebeklerde hasta grubuna göre serum BPA düzeylerini yüksek bulduk. Bunun nedeni olarak da kontrol grubu annelerin BPA maruziyetinin daha yüksek olabileceği düşünüldü. Fakat biz kontrol grubu annelerin BPA düzeylerini çalışmadığımız için bu konuda yorumlarımız kısıtlı olmaktadır. Yüksek BPA düzeyi ile DKH olma riski birebir ilişkilidir diyemeyiz. Genetiğin yanısıra çevresel birçok faktörde hastalığın etiolojisinde yer almaktadır. Bu da gösteriyor ki; DKH etiolojisinde sadece BPA maruziyeti yoktur ve multifaktöryeldir. Ayrıca insanlar günlük hayatta çok sayıda farklı toksinlere maruz kalmaktadır. BPA'dan başka doğumsal hastalıklara yol açabilecek, yaygın olarak hayatımızda bulunan kardiyak etkilenime sebep olan, birçok endokrin bozucular da mevcuttur.

Yapılan bu çalışma Doğumsal Kalp Hastalıkları ile bebek kord kanı ve anne serum Bisfenol A düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bebek kord kanı BPA düzeyleri arasında hastalık yönünden istatistiksel açıdan fark saptanılmamış olsa da bu durum bize DKH da birçok etkenin olduğunu ve bunların ileriki çalışmalarda araştırılması gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca hayatımızın her köşesinde olan endokrin bozuculara karşı dikkatli olunması gerektiği farkındalığı yaratmıştır. Gelecek çalışmalarda, hem annenin hem babanın endokrin bozucularla çevresel ve mesleki maruziyetine bakılmalı ve daha iyi değerlendirmeleri üzerine odaklanılmalıdır. Bununla birlikte, bu çalışma kısıtlamalarına rağmen, önceki çalışmalarda iyileşme sağlanması ve gelecekteki araştırmalara rehberlik etmesi açısından da umut vericidir.

## 6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum ünitesinde Nisan 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında gebelik izlemi için başvuran 94 kadın ve bebekleri çalışmaya alındığı “Endokrin Bozucuların Doğumsal Kalp Hastalıkları Üzerine Etkisi” başlıklı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Hasta ve kontrol grubu arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda doğum ağırlığı düşük saptandı.
- 2- Her iki grupta anne ve baba yaşı ile DKH arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 3- Hasta ve kontrol grubu arasında BPA düzeylerinde DKH ve cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark yoktu.
- 4- Kontrol grubu BPA düzeyi hasta grubuna göre yüksek saptandı. Kontrol grubunun plastik şişe kullanımının bu durumla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.
- 5- Plastik şişe kullanan grupta anne serum BPA düzeyi diğer gruba göre yüksek saptandı.
- 6- Anne serum BPA düzeyi yüksek saptananlarda kord kanı BPA düzeyi de yüksek olup, pozitif korelasyon saptanmıştır.
- 7- Anne meslek grubu ile DKH arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca meslekler arası plastik şişe kullanımı açısından da anlamlı bir fark yoktu.

8- Ebeveyn sigara kullanımı ile DKH arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca maternal sigara kullanımı ile anne serum BPA düzeyi arasında da ilişki yoktu.

9- Doğumsal kalp hastalıkları tipleri (siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıkları) ile bebek kord BPA düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

10- Doğumsal kalp hastalıklarının cinsiyet dağılımı açısından tipleri arasında anlamlı fark yoktu.



## KAYNAKLAR

1. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP, Davis BJ, Gorski J, Gray LE, et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(Suppl 4):613.
2. Wang C, Zhan Y, Wang F, Li H, Xie L, Liu B, et al. Parental occupational exposures to endocrine disruptors and the risk of simple isolated congenital heart defects. *Pediatric cardiology*. 2015;36(5):1024-37.
3. Ferencz C, Boughman JA. Teratology, genetics, and recurrence risks. *Cardiology clinics*. 1993;11(4):557-68.
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American college of cardiology*. 2002;39(12):1890-900.
5. Freedom RM MJ, Yoo SJ, Benson LN. *Congenital Heart Disease: Textbook of Angiocardiography*. New York: Futura Publishing; 1997.
6. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355(2):201-7.
7. Chia S-E, Shi LM, Chan OY, Chew SK, Foong BH. A population-based study on the association between parental occupations and some common birth defects in Singapore (1994–1998). *Journal of occupational and environmental medicine*. 2004;46(9):916-23.
8. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 11 ed. TW S, editor. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2009.
9. Moorman AFM BN, AndersonRH. *Embryology of the heart*. 3 ed. AndersonRH BE, Penny D, Redington AN, Rigby ML, WernovskyG, editor. Philadelphia: Churchill Livinstone; 2010.
10. Bernstein D. *Congenital heart disease*. 17 ed. Behrman RE KR, Jenson, HB, editors. Philadelphia: Saunders; 2004.
11. Gürkan B. *Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi*. 1 ed. Yurdakök M, G E, editors. Ankara: Alp Ofset; 2004.

12. Güven H, Bakiler AR, Kozan M, Aydınlioğlu H, Helvacı M, Dorak C, et al. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49:8-11.
13. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. Progress in Pediatric cardiology. 2004;19(1):5-13.
14. Saenz RB, Beebe DK, Triplett L. Caring for infants with congenital heart disease and their families. American family physician. 1999;59(7):1857-68.
15. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O ET, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
16. Rudolph AM KR, Overby KJ. Rudolph's Fundamentals of PEDIATRICS. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003.
17. Hoffman JI, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. The American journal of cardiology. 1965;16(5):634-53.
18. Dammann JF, Thompson W, Sosa O, Christlieb I. Anatomy, physiology and natural history of simple ventricular septal defects\*. American Journal of Cardiology. 1960;5(2):136-66.
19. Gumbiner CH TA. Ventricular septal defect. Garson A BJ, Fisher DJ, Neish SR, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
20. Rubio AE LM. Ventrikular septal defects. Allen HD DD, Shaddy RE, Feltes TF, editor. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2013.
21. Canbaz S. Atrial Septal Defekt ve Cerrahi Tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2006;2(12):28-35.
22. Çil E. Yenidoğan prematürelde patent duktus arteriyozus. Güncel Pediatri. 2006;3:69-71.
23. Sağıroğlu T, Murat M, Bilal Ms, Alkan T, Bakır İ, Sarıoğlu A, et al. Sol Ventrikül Çıkım Yolu darlıklarında Aortoventriküloplasti Operasyonunun Orta-Uzun Dönem Sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 1998;6(5):405-11.



24. Friedman W. Aortic stenosis. Emmanouilides G RT, Allen HD, Gutgesell HP, editor. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
25. Heper C HY, Moğol E. Kardiyoloji. 1 ed. İstanbul: Alfa yayınları; 2000.
26. Park M. Pediatric cardiology for practitioners. 3 ed. St.Louis: Mosby; 1996.
27. Ünsal A, Karaman CZ, Kazak E. Aort koarktasyonuna eşlik eden sakküler inen aortanevrizması. 2006.
28. Demirağ Mk, Keçeligil Ht. Fallot tetralojisi ve cerrahi tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2006;2(12):51-8.
29. Nisanoğlu V, Erdil N, Battaloğlu B. Pulmoner atrezi ve cerrahi tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2006;2(12):40-50.
30. Açikel Ü, Erdal C. Triküspit Atrezisi, Cerrahi Tedavi Seçenekleri ve Fontan Dolaşımı. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences. 2006;2(12):59-63.
31. Bingöl H, Bolcal C, Yılmaz At, Karaeren H, Tatar H, Gata K, Et Al. Erişkin Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisinde Cerrahi Yaklaşım: Olgu Sunumu. Gülhane Tıp Dergisi (Gtd) Gülhane Medical Journal (Gmj). 2003:85.
32. Belgi A, Kardelen F, Kabukçu M, Sancaktar O. Opere edilmeden erişkin yaşa ulaşan tek ventrikül olgusu. Ana Kar Der. 2002;2:70-2.
33. Ferencz C, Boughman JA. Congenital heart disease in adolescents and adults. Teratology, genetics, and recurrence risks. Cardiol Clin. 1993 Nov;11(4):557-67.
34. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. Pediatrics. 2004 Apr;113(4 Suppl):1058-69
35. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington Infant Study. American journal of epidemiology. 1991 Jun 15;133(12):1273-81.
36. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. The New England journal of medicine. 2000 Nov 30;343(22):1608-14.

37. Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstetrics and gynecology*. 1985 Feb;65(2):155-65.
38. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e647-53.
39. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric research*. 2001 May;49(5):636-42.
40. Abel EL. Fetal alcohol syndrome: the 'American Paradox'. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 1998 May-Jun;33(3):195-201.
41. Kallen K. Maternal smoking and congenital heart defects. *European journal of epidemiology*. 1999 Sep;15(8):731-7.
42. Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*. 2008;6(2).
43. Kelce WR WE. Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. Metzler M, editor. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2001.
44. Keith LH. Environmental endocrine disruptors. *Pure and Applied Chemistry*. 1998;70(12):2319-26.
45. Nimrod AC, Benson WH. Environmental estrogenic effects of alkylphenol ethoxylates. *Critical reviews in toxicology*. 1996 May;26(3):335-64.
46. Wildlife Ewotioedohha, editor. *European Workshop On The Impact Of Endocrine Disruptors On Human Health And Wildlife; 2–4 December 1996; Weybridge, UK*.
47. Kitis M, Yigit N, Civelekoglu G, Kaplan S. Doğal Sularda ve İçme Suyu Kaynaklarında Canlılarda Endokrin-Üreme Sistemini Bozabilecek Kimyasallar. 1. Ulusal Çevre Kongresi. 2004:13-5.
48. Sullivan FM, Barlow SM. Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1979 Jul 18;205(1158):91-110.

49. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Bmj*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.
50. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, Jr., et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*. 1996 Aug;104 Suppl 4:741-803.
51. McGinn AP. Phasing out persistent organic pollutants. *USA Today Magazine*. 2000;129(2664):62-5.
52. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*. 1993 Oct;101(5):378-84.
53. Solomon GM, Schettler T. Environment and health: 6. Endocrine disruption and potential human health implications. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000 Nov 28;163(11):1471-6.
54. Daston GP, Gooch JW, Breslin WJ, Shuey DL, Nikiforov AI, Fico TA, et al. Environmental estrogens and reproductive health: a discussion of the human and environmental data. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1997 Jul-Aug;11(4):465-81.
55. Yokosuka M, Ohtani-Kaneko R, Yamashita K, Muraoka D, Kuroda Y, Watanabe C. Estrogen and environmental estrogenic chemicals exert developmental effects on rat hypothalamic neurons and glia. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2008 Feb;22(1):1-9.
56. Ayotte P, Muckle G, Jacobson JL, Jacobson SW, Dewailly E. Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2003 Jul;111(9):1253-8.
57. Xu XH, Wang YM, Zhang J, Luo QQ, Ye YP, Ruan Q. Perinatal exposure to bisphenol-A changes N-methyl-D-aspartate receptor expression in the hippocampus of male rat offspring. *Environmental toxicology and chemistry*. 2010 Jan;29(1):176-81.

58. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010 Jun;64(6):432-9.
59. Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb;118(2):273-7.
60. Guo H, Liu T, Uemura Y, Jiao S, Wang D, Lin Z, et al. Bisphenol A in combination with TNF-alpha selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with an estrogen-like activity. *Cellular & molecular immunology*. 2010 May;7(3):227-34.
61. Lupo PJ, Sym2qwanski E, Langlois PH, Lawson CC, Malik S, Gilboa SM, et al. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and congenital heart defects among offspring in the national birth defects prevention study. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012 Nov;94(11):875-81.
62. Sweeney T. Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals? *Domestic animal endocrinology*. 2002 Jul;23(1-2):203-9.
63. Weber RF, Pierik FH, Dohle GR, Burdorf A. Environmental influences on male reproduction. *BJU international*. 2002 Jan;89(2):143-8
64. Erdin E, Alten A, Hegemann W, Emiralioglu A. Endokrin Maddeler Ve Çevresel Etkileri. I. Ulusal Qevre Kongresi.13-5.
65. Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2003;75(5):631-81.
66. Analysts GI. Global Bisphenol-A Market to Grow 5. 17% by 2020-Low Oil Prices Affecting Upstream Value Chain-Research and Markets. 2016.
67. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Garcia-Arevalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 May 22;355(2):201-7.

68. Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *Journal of environmental science and health Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*. 2006;24(2):225-55.
69. Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, et al. Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Perspect*. 2003 Jan;111(1):101-4.
70. Sendon Garcia R, Paseiro Losada P. Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*. 2004 Apr 2;1032(1-2):37-43.
71. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007 Aug-Sep;24(2):178-98.
72. Arvanitoyannis IS, Bosnea L. Migration of substances from food packaging materials to foods. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2004;44(2):63-76.
73. Union E. European Union Risk Assessment Report: 4, 4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Office for Official Publications of the European Communities Luxembourg/Belgium; 2003.
74. Ashby J, Odum J, Paton D, Lefevre PA, Beresford N, Sumpter JP. Re-evaluation of the first synthetic estrogen, 1-keto-1,2,3, 4-tetrahydrophenanthrene, and bisphenol A, using both the ovariectomised rat model used in 1933 and additional assays. *Toxicol Lett*. 2000 Jun 5;115(3):231-8.
75. Greiner E, Kaelin T, Toki G, Bisphenol A. *Chemical Economics Handbook*. Menlo Park, CA: SRI Consulting. 2004.
76. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon*. 2008 Sep(22):v, vii-ix, 1-64 passim.

77. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008 Jan;116(1):39-44.
78. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006 Sep 21;226(2-3):79-89.
79. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 2005 Apr;113(4):391-5.
80. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. Comparison of Elisa- and LC-MS-Based Methodologies for the Exposure Assessment of Bisphenol A. *Toxicology mechanisms and methods.* 2006;16(8):427-30.
81. Kamrin MA. Bisphenol A: a scientific evaluation. *MedGenMed : Medscape general medicine.* 2004 Sep 3;6(3):7.
82. *Chemical Week* (Sep. 24, Issue No. 33), 165, 41.
83. *Chemical Week PfBA*, Northbrook, IL, USA, October 26, 2005, p. 42.
84. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere.* 1998 Apr;36(10):2149-73.
85. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2007 Aug-Sep;24(2):139-77.
86. Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food additives and contaminants.* 2001 Jan;18(1):69-75.
87. Allen DT. Evaluating environmental fate: Approaches based on chemical structure. *Green Engineering-environmental conscious design of chemical processes* Prentice-Hall, New Jersey. 2002:93-138.

88. EFSA (2006 Kasım). 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 (Bisphenol A). Erişim 19.04.2011
89. Sheehan DM. Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed (44515). SAGE Publications Sage UK: London, England; 2000.
90. Von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2010 Mar;30(3):473-87.
91. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environmental research. 2007 Jan;103(1):9-20.
92. vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ Health Perspect. 2005 Aug;113(8):926-33.
93. Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. Human reproduction (Oxford, England). 2010 Feb;25(2):519-27.
94. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. Environ Health Perspect. 2011 Jan;119(1):131-7.
95. U.S. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>. Erişim tarihi: 4 Nisan, 2018.
96. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE, Jr., Hayward SW, Lees PS, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology. 2008 Jun;83(3):157-395.

97. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010 Aug;118(8):1055-70.
98. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* 2009 Dec;117(12):1945-52.
99. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1092-7.
100. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6 Suppl):S56-69.
101. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY).* 2007 Aug-Sep;24(2):259-64.
102. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Feb 15;291(1):76-8.
103. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2006 Feb 2;831(1-2):110-5.
104. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2008 Apr;28(4):258-63.



105. Schonfelder G, Flick B, Mayr E, Talsness C, Paul M, Chahoud I. In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. *Neoplasia* (New York, NY). 2002 Mar-Apr;4(2):98-102.
106. Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J, et al. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009 Nov;212(6):685-92.
107. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect*. 2009 Apr;117(4):639-44.
108. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 2000 Nov 1;168(3):225-34.
109. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical chromatography : BMC*. 2004 Oct;18(8):501-7.
110. Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect*. 2002 Nov;110(11):A703-7.
111. Buckiova D, Kyselova V, Piknicova J, Boubelik M. Low Doses of Bisphenol A (BPA) Affect Fertility in CD Mice. *Reprod Toxicol*. 2001;15:459.
112. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human reproduction* (Oxford, England). 2002 Nov;17(11):2839-41.
113. Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*. 2002 Oct;15(10):1281-7.

114. Volkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett.* 2008 Jul 10;179(3):155-62.
115. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM. 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.* 2005 Oct;383(4):638-44.
116. Goodman JE, Witorsch RJ, McConnell EE, Sipes IG, Slayton TM, Yu CJ, et al. Weight-of-evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Critical reviews in toxicology.* 2009;39(1):1-75.
117. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY).* 2007 Aug-Sep;24(2):199-224.
118. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252-7.
119. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology.* 2002 Jul;68(1):121-46.
120. Buyukgebiz A, Bober E. Premature thelarche caused by plant growth factors. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM.* 2003 Feb;16(2):237.
121. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine reviews.* 2009 Feb;30(1):75-95.
122. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *Plos One.* 2010 Jan 13;5(1):e8673.

123. Bae S, Kim JH, Lim YH, Park HY, Hong YC. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012 Sep;60(3):786-93.
124. Chapalamadugu KC, Vandevort CA, Settles ML, Robison BD, Murdoch GK. Maternal bisphenol a exposure impacts the fetal heart transcriptome. *Plos One*. 2014;9(2):e89096.
125. MohanKumar SM, Rajendran TD, Vyas AK, Hoang V, Asirvatham-Jeyaraj N, Veiga-Lopez A, et al. Effects of prenatal bisphenol-A exposure and postnatal overfeeding on cardiovascular function in female sheep. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2017 Feb;8(1):65-74.
126. Koneva LA, Vyas AK, McEachin RC, Puttabyatappa M, Wang HS, Sartor MA, et al. Developmental programming: Interaction between prenatal BPA and postnatal overfeeding on cardiac tissue gene expression in female sheep. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2017 Jan;58(1):4-18.
127. Ye N, Ding Y, Wild C, Shen Q, Zhou J. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1). *Journal of medicinal chemistry*. 2014 Aug 28;57(16):6930-48.
128. Hill C, Wurfel A, Heger J, Meyering B, Schluter KD, Weber M, et al. Inhibition of AP-1 signaling by JDP2 overexpression protects cardiomyocytes against hypertrophy and apoptosis induction. *Cardiovasc Res*. 2013 Jul 1;99(1):121-8.
129. Khachigian LM. Early growth response-1 in cardiovascular pathobiology. *Circulation research*. 2006 Feb 3;98(2):186-91.
130. Rayner BS, Figtree GA, Sabaretnam T, Shang P, Mazhar J, Weaver JC, et al. Selective inhibition of the master regulator transcription factor Egr-1 with catalytic oligonucleotides reduces myocardial injury and improves left ventricular systolic function in a preclinical model of myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2013 Jul 31;2(4):e000023.
131. Xia W, Jiang Y, Li Y, Wan Y, Liu J, Ma Y, et al. Early-life exposure to bisphenol a induces liver injury in rats involvement of mitochondria-mediated apoptosis. *Plos One*. 2014;9(2):e90443.

132. Gao X, Wang HS. Impact of bisphenol a on the cardiovascular system - epidemiological and experimental evidence and molecular mechanisms. *International journal of environmental research and public health*. 2014 Aug 15;11(8):8399-413.
133. Cypher AD, Ickes JR, Bagatto B. Bisphenol A alters the cardiovascular response to hypoxia in *Danio rerio* embryos. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*. 2015 Aug-Sep;174-175:39-45.
134. Yan S, Chen Y, Dong M, Song W, Belcher SM, Wang HS. Bisphenol A and 17beta-estradiol promote arrhythmia in the female heart via alteration of calcium handling. *Plos One*. 2011;6(9):e25455.
135. Patel BB, Raad M, Sebag IA, Chalifour LE. Lifelong exposure to bisphenol a alters cardiac structure/function, protein expression, and DNA methylation in adult mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013 May;133(1):174-85.
136. Belcher SM, Gear RB, Kendig EL. Bisphenol A alters autonomic tone and extracellular matrix structure and induces sex-specific effects on cardiovascular function in male and female CD-1 mice. *Endocrinology*. 2015 Mar;156(3):882-95.
137. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012 May;27(5):1510-7.
138. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2995-3014.
139. Zhu JL, Vestergaard M, Hjollund NH, Olsen J. Pregnancy outcomes among female hairdressers who participated in the Danish National Birth Cohort. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2006 Feb;32(1):61-6.

140. Jackson LW, Correa-Villasenor A, Lees PS, Dominici F, Stewart PA, Breysse PN, et al. Parental lead exposure and total anomalous pulmonary venous return. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2004 Apr;70(4):185-93.
141. Morales-Suarez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM, et al. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environmental health : a global access science source*. 2011 Jan 14;10(1):3.
142. Olshan AF, Faustman EM. Male-mediated developmental toxicity. *Annual review of public health*. 1993;14:159-81.
143. Garcia AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods, and results. *American journal of industrial medicine*. 1998 Mar;33(3):232-40.
144. Fromme H, Tittlemier SA, Volkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009 May;212(3):239-70.
145. Deb P, Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Pandita TK, et al. Endocrine disrupting chemical, bisphenol-A, induces breast cancer associated gene HOXB9 expression in vitro and in vivo. *Gene*. 2016 Sep 30;590(2):234-43.
146. Roan CC, Matanoski GE, McIlroy CQ, Olds KL, Pylant F, Trout JR, et al. Spontaneous abortions, stillbirths, and birth defects in families of agricultural pilots. *Archives of environmental health*. 1984 Jan-Feb;39(1):56-60.
147. Correa-Villasenor A, Ferencz C, Boughman JA, Neill CA. Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Teratology*. 1991 Oct;44(4):415-28.

**BİSFENOL MARUZİYETİ ANKET SORULARI**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

Uygulama Tarihi:

.../.../.....

Bu form siz ve çocuğunuzun demografik bilgilerini değerlendirmeyi ve kimyasal maddelerle maruziyet durumunuzu belirlemeyi amaçlar. Bu formu doldururken özellikle gebe kalmadan önceki 1 ay ve gebelik sürecindeki ilk 3 ayı göz önünde bulundurunuz.

- 1) Çocuğun
- a) doğum tarihi: .../.../...
  - b) cinsiyeti: Kız( ) Erkek( )
  - c) doğum haftası: .....haftalık
  - d) doğum kilosu: .....gram
  - e) doğum boyu: .....cm
- 2) Annenin
- a) yaşı: .....
  - b) eğitim durumu: okur-yazar değil ( )  
ilkokul mezunu ( )  
ortaokul mezunu ( )  
lise mezunu ( )  
üniversite mezunu ( )
  - c) sigara içme durumu: E( ) H( )  
sigara sayısı: günde.....adet
  - d) meslek:..... maruz kaldığı maddeler:.....

e) hamilelik döneminde toksik madde maruziyeti: E( ) H( )

\* temizlikte kullandığınız

malzemeler:.....

\*radyasyon maruziyeti E( ) H( )

\*tarım ilacı kullanımı E( ) H( )

\*plastik şişede su tüketimi E( ) H( )

\*hazır gıda tüketimi E( ) H( )

\*kimyasal kişisel bakım

malzemeleri.....

3)Babanın a) yaşı:.....

b) eğitim durumu: okur-yazar değil ( )

ilkokul mezunu ( )

ortaokul mezunu ( )

lise mezunu ( )

üniversite mezunu ( )

c) sigara içme durumu: E( ) H( )

sigara sayısı: günde.....adet

T.C.

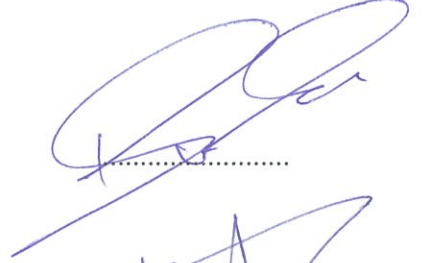
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

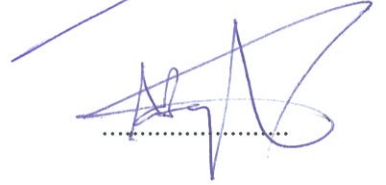
**Dr. Deniz Koçak GÖL'e ait " Endokrin Bozucuların Doğumsal Kalp Hastalıkları Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih: 21.01.2018

Başkan : Prof. Dr. Nazmi NARİN



Üye : Prof. Dr. Ali BAYKAN



Üye : Dr. Öğretim Üyesi Öge PAMUKCU

