

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**MERSİN İLİNDE YAŞAYAN BİREYLERDEKİ BİSFENOL A  
DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Dilek BATTAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Prof. Dr. İsmet ÇOK

MERSİN - 2012

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

# **MERSİN İLİNDE YAŞAYAN BİREYLERDEKİ BİSFENOL A DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Dilek BATTAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Prof. Dr. İsmet ÇOK

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
BAP-SBE FT (DB) 2011-7 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 231


MERSİN - 2012

**Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Ortak Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol A Düzeyinin Belirlenmesi” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 13/12/2012

  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. İsmet ÇOK  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Üyesi

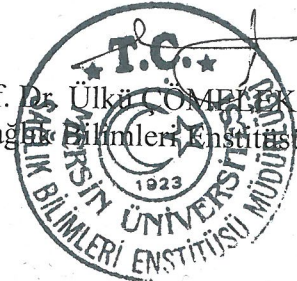
  
Prof. Dr. Bensu KARAHALİL  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Şahan SAYGI  
Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Ülkü ÇOMELEKOĞLU  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 25/12/2012 tarih ve 2012/391 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ülkü ÇOMELEKOĞLU  
MEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan danışman hocalarım, Prof. Dr. İsmet ÇOK'a ve Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN'a,

Bilimsel ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. Şahan SAYGI ve Prof. Dr. Bensu KARAHALİL'e,

Bilgi paylaşımları ve desteklerinden dolayı sayın hocalarım; Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA ve Prof. Dr. Sema BURGAZ'a,

Örneklerin toplanmasında özveriyle bana destek olan Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı yüksek lisans öğrencileri Ayça AKTAŞ ve Onur YILDIRIM'a,

Çalışmamın analiz aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan SEM A.Ş. Ar-Ge Laboratuvar Yöneticisi Dr. İrfan ÜNLÜSAYIN'a,

Her zaman gösterdikleri sabır ve destekleri için sevgili aileme,

Çalışmalarına verdiği desteklerden dolayı Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Dilek BATTAL**

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endokrin Sistem.....	4
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasallar.....	5
2.3. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Mekanizmaları.....	6
2.4. Bisfenol A'nın (BPA) Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	7
2.5. Bisfenol A'ya (BPA) Maruziyet Yolları.....	9
2.6.Bisfenol A'nın Biyotransformasyonu.....	11
2.7. Bisfenol A'nın Toksisitesi.....	12
2.8. Bisfenol A'nın Dişilerde Endokrin Bozucu Etkiler.....	15
2.9. Bisfenol A'nın Erkeklerde Endokrin Bozucu Etkileri.....	16
2.10. Bisfenol A'nın Tiroit Hormonu Üzerine Etkileri.....	18
2.11. Bisfenol A ve Metabolitlerinin Analizinde Kullanılan Analitik Yöntemler....	18
2.12. Türkiye ve Dünyada Bisfenol A ile İlgili Yasal Düzenlemeler.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Gereç.....	23
3.1.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Biyolojik Örneklerin Toplanması.....	23
3.1.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Araç ve Gereçler.....	24
3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1. BPA ve BPAG Analizi için Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması..	25
3.2.2. BPA ve BPAG Analizi için Biyolojik Örneklerin Hazırlanması.....	26
3.2.3. BPA ve BPAG Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları.....	26

3.2.4. Kreatinin Analizi için Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması.....	27
3.2.5. Kreatinin Analizi için Biyolojik Örneklerin Hazırlanması.....	27
3.2.6. Kreatinin Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları.....	27
3.2.7. Geliştirilen LC/MS-MS Yönteminin Validasyonu.....	28
3.2.8. İstatistiksel Analiz.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. LC/MS-MS Cihazı ile BPA ve BPAG Analizi Yöntem Validasyonu.....	29
4.1.1. LC/MS-MS Cihazının Kalibrasyonu.....	29
4.1.2. LC/MS-MS Cihazı ile BPAG Analizine ait Kromatogram.....	31
4.1.3. LC/MS-MS Cihazı ile BPA ve BPAG Analizine ait Kromatogram.....	32
4.1.4. LC/MS-MS Cihazında BPA ve BPAG Analizi Yöntem Parametreleri...33	
4.2 İdrar Örneklerinde BPA ve BPAG Analizi Yapılan Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri.....	35
4.3. Şehir Merkezi ve Kırsal Bölgede Yaşayan Bireylerin BPA ve BPAG Analiz Sonuçları.....	38
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>66</b>
<b>16 YAŞ ALTI ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ (EK-1).....</b>	<b>66</b>
<b>ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ (EK-2).....</b>	<b>69</b>
<b>ÖZ GEÇMİŞ.....</b>	<b>72</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil. 1.1. Mersin ili haritası.....	3
Şekil. 2.1. Yetişkin iç salgı bezleri.....	4
Şekil. 2.2. BPA ve BPAG'ın kimyasal yapısı.....	8
Şekil. 2.3. BPA'nın biyotransformasyonu.....	12
Şekil. 2.4. BPA'nın hücre proliferasyonuna dolaylı etkisi.....	15
Şekil. 4.1. BPA kalibrasyon grafiği.....	29
Şekil. 4.2. BPAG kalibrasyon grafiği.....	30
Şekil. 4.3. Kreatinin kalibrasyon grafiği.....	30
Şekil. 4.4. BPAG uygulanmış idrar örneğine ait kromatogram ( <i>spiked</i> ).....	31
Şekil. 4.5. BPA ve BPAG uygulanmış idrar örneğine ait kromatogram ( <i>spiked</i> )....	32
Şekil. 4.6. BPAG'nin kütle spektrumu.....	33
Şekil. 4.7. Şehir merkezi ve kırsal bölgede BPA ve BPAG belirlenen kadın, erkek ve çocuk sayılarının dağılımı.....	41
Şekil. 4.8. Şehir merkezi ve kırsal bölgede BPA ve BPAG belirlenen kişi sayılarının karşılaştırılması.....	41
Şekil. 4.9. Belirlenen toplam BPA'nın şehir merkezi ve kırsal bölgeye göre dağılımı.....	42
Şekil. 4.10. Şehir merkezi ve kırsal bölgede belirlenen toplam BPA'nın kadın, erkek ve çocuk sayılarına göre dağılımı.....	42

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge. 2.1.</b> Bazı endokrin değiştirici kimyasalların etki mekanizmaları.....	5
<b>Çizelge. 2.2.</b> BPA'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	9
<b>Çizelge. 2.3.</b> Düşük dozlarda BPA maruziyetinin sonuçları.....	18
<b>Çizelge. 4.1.</b> İdraraki BPA ve BPAG miktarlarının belirlenmesi için kullanılan MS-MS geçişleri ve LC/MS-MS parametreleri.....	33
<b>Çizelge. 4.2.</b> İdrarda BPA ve BPAG miktarlarını LC/MS-MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.....	34
<b>Çizelge. 4.3.</b> İdrarda BPA miktarını LC/MS-MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.....	34
<b>Çizelge. 4.4.</b> İdrarda BPAG miktarını LC/MS-MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.....	35
<b>Çizelge. 4.5.</b> Çalışmaya katılan şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin sosyodemografik özellikleri.....	37
<b>Çizelge. 4.6.</b> Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin BPA analiz sonuçları.....	39
<b>Çizelge. 4.7.</b> Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin BPAG analiz sonuçları.....	40



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- atm:** Atmosfer  
**BPA:** Bisfenol A  
**BADGE:** BPA diglisidileter  
**BPAG:** Bisfenol A Glukuronit (*bisphenol A  $\beta$ -D-glucuronide*)  
**CAS:** *Chemical Abstract Service*  
**CE:** *Collision Energy*  
**CERHR:** *Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction*  
**CYP:** Sitokrom P450 (*cytochrome P450*)  
**DES:** Dietilstilbesterol  
**E:** Erkek  
**EC:** *European Commission*  
**ECD:** Elektron yakalama dedektörü (*Electron Capture Detector*)  
**EFSA:** Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (*European Food Safety Authority*)  
**ELISA:** *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*  
**ERa:** Östrojen reseptörü a  
**ERb:** Östrojen reseptörü b  
**ERK:** Ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*)  
**ERR- $\gamma$ :** Östrojen reseptörü  
**US EPA:** Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu (*United States Environmental Protection Agency*)  
**ESI:** *Electron spray ionization*  
**FAI:** Serbest androjen indeksi  
**FV:** *Fragmentor Voltage*  
**GC-MS:** Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi  
**HPLC:** Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (*high pressure liquid chromatography*)  
**IS:** *Internal standard*  
**IUPAC:** *International Union of Pure and Applied Chemistry*  
**K:** Kadın  
**kPa:** Kilo Paskal  
**LC/MS-MS:** Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi  
**LD<sub>50</sub>:** Deney hayvanlarının %50'sini öldüren doz  
**LH:** Lüteinize edici hormon  
**LOAEL:** Gözlemlenen en düşük yan etki düzeyi (*lowest observed effect level*)  
**LOD:** Tesbit edilebilen miktar limiti (*limit of dedection*)  
**LOQ:** Miktarlandırılabilen derişim limiti (*limit of quantitation*)  
**MCF-7:** İzole edilmiş insan göğüs kanseri hücre serisi  
**mg/L:** Miligram/Litre  
**Mm:** Mili molar  
**MRM:** *Multiple reaction monitoring*  
**N<sub>2</sub>:** Azot  
**ng:** Nanogram  
**NK:** *Natural killer*

**NOAEL:** Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz (*no observed adverse effect level*)

**NTP:** *National Toxicology Program*

**PET:** *Polietilentereftalat*

**PFP:** *Pentafluorophenyl*

**ppb:** *part per billion*

**PVC:** *Polivinil chloride*

**RfD:** Referans doz

**ROS:** Reaktif oksijen bileşikleri (*Reactive Oxygene Species*)

**RSD:** Rölatif standart sapma

**SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globülin

**T4:** Tiroit hormonu 4

**TSH:** Tiroit uyarıcı hormon

**V:** Volt

**µg:** Mikrogram

## ÖZET

### Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol A Düzeyinin Belirlenmesi

Bisfenol A (BPA), diğer kimyasallarla kombine olarak uzun yıllardır plastik yapımında kullanılan bir kimyasaldır. Birçok çalışma sonucuna göre BPA maruziyeti çok düşük miktarda olsa da, endokrin sistem bozukluklarına, kromozomal ve gelişim anormalliklerine, beyin ve sinir sistemi işlev bozukluklarına, diyabete, obeziteye ve kemoterapiye direnç neden olabilmektedir. Çalışmamızda, sıvı kromatografisi/kütle spektrometresi (LC/MS-MS) cihazı kullanılarak, BPA ve majör metaboliti olan bisfenol A glukuronidin (BPAG) insan idrar örneklerinde belirlenmesine yönelik yöntem oluşturulmuş ve bu yöntem, Mersin ili şehir merkezi ( $n=100$ ) ve kırsal bölgesinde ( $n=100$ ) yaşayan 200 bireyin BPA maruziyetinin belirlenmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Mersin ili şehir merkezi ve kırsal bölgesinden toplanan ve analizleri yapılan 200 idrar örneklerinin, 74 tanesi erkek (%37), 69 tanesi kadın (%34.5) ve 57 tanesi de çocuklardan (%28.5) elde edilmiştir. Çalışmaya katılanların yaşları 3 ile 85 arasında değişirken, yaş ortalaması  $29.95 \pm 18.80$ 'dir. Çalışmamıza katılan ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde (100 kişi), BPA %4 (LOD=0.03 ng/mL), BPAG %37 (LOD=0.1 ng/mL), şehir merkezinde yaşayan bireylerde (100 kişi) ise BPA %13, BPAG %42 oranlarında dedeksiyon limitinin üzerinde (LOD) belirlenmiştir. Buna göre şehir merkezi ve kırsal bölge arasında BPA belirlenen birey sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken ( $p=0.022$ ), şehir merkezi ve kırsal bölgede BPAG belirlenen birey sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.470$ ). Çalışmamızda belirlenen ortalama BPA miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde  $0.46 \mu\text{g/g}$  kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise  $0.37 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak, ortalama BPAG miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde  $60.56 \mu\text{g/g}$  kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise  $30.28 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak belirlenmiştir. Belirlenen BPA miktarı gelişmiş ülkelerde yapılan benzer çalışma sonuçlarına ve EFSA'nın BPA için belirlediği referans değere ( $50 \mu\text{g/kg/gün}$ ) göre düşüktür.

**Anahtar sözcükler:** Bisfenol A, Bıyoizlem, İdrar, Maruziyet Düzeyi

## ABSTRACT

### Determination of Bisphenol A Level in Mersin Population

Bisphenol A (BPA) is a chemical that is mainly used in combination with other chemicals to manufacture plastics and resins. According to many research studies trace BPA exposure has been shown to disrupt the endocrine system and trigger a wide variety of disorders, including chromosomal and reproductive system abnormalities, impaired brain, and neurological functions, adult-onset diabetes, obesity and resistance to chemotherapy. In this study, a liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) technique has been developed and used for the determination of exposure level of BPA and its major metabolite bisphenol A glucuronide (BPAG) in human urine. Urines were collected and compared from residents of urban ( $n=100$ ) and rural ( $n=100$ ) area of Mersin City. Two hundred urine samples were collected and analyzed from urban and rural areas of Mersin, 74 of them were male (37%), 69 of them were female (34.5%) and in 57 of them children (28.5%) were obtained. The age range was from between 3 to 85 years (mean $\pm$ S.D.=29.95 $\pm$ 18.80). Individuals participating in the study, and living in rural areas (100 persons), BPA, 4% (LOD = 0.03 ng / mL), BPAG 37% (LOD = 0.1 ng / mL), individuals who live in the city center (100 people) 13% of the BPA, BPAG rates over 42% detection limit (LOD) was determined. Statistically significant difference was observed between number of individuals BPA detected in urban and number of individuals BPA detected in rural area ( $p=0.022$ ). There was no statistically significant difference between the numbers of individuals BPAG detected in urban area and numbers of individuals BPAG detected in rural area ( $p=0.470$ ). In our study, the average amount of detected BPA was 0.46  $\mu$ g/g creatinine in the urban area, and 0.37 mg/g creatinine in rural area. The average amount of detected BPAG was 60.56 mg/g creatinine in urban area and 30.28 mg/g creatinine in rural area. Determined amount of BPA in the present study is lower than the results of similar studies conducted in developed countries and EFSA has set for the reference value (50 mg/kg/day).

**Keywords:** Bisphenol A, Biomonitoring, Urine, Exposure Level

# 1. GİRİŞ

Biyolojik izleme, insanlarda ksenobiyotiklere günlük veya toplam maruz kalma miktarını, kimyasallar veya onların metabolitlerini kan, idrar veya dokudaki yoğunluğunu belirleyerek doğrudan ölçmektedir (1). Yeterli sayıda örneğin incelendiği biyolojik izleme, tüm kaynaklardan ksenobiyotiklere maruz kalma konusunda tam ve güvenilir bir ölçüm sağlayarak, risk değerlendirme sürecinde önemli bir rol oynar (2-4). Biyolojik izleme yöntemleri kullanılarak yapılan maruziyet değerlendirmeleri, çevrede ve gıdada bulunan ksenobiyotik miktarlarını esas alan dolaylı maruziyet değerlendirmelerinden (potansiyel doz) daha doğru sonuçlar vermektedir (1). “Dolaylı” değerlendirmeler, genellikle gıda tüketimi ve gıda ile temas materyallerinden bulaşan miktarlar gibi etkenlere dayanmaktadır ve bireysel maruz kalma durumları ile ilgili bilgi verememektedir. Dışarıdan maruz kalınan bir ksenobiyotiğin biyolojik örneklerde (doku, idrar, kan vb.) miktarını belirlemek, ksenobiyotiğin toksikokinetiği hakkında ayrıntılı bilgi ile kesin ve geçerli analitik yöntemler gerektirir. Ayrıca, biyolojik izleme için, olası maruziyet yolları hakkında bilgi ve insan vücudundaki miktara ilişkin değerlere gereksinim duyulmaktadır. Literatürde, biyolojik izleme ile ilgili özgün örnekleme, biyolojik işaretleyici olarak izlenen metabolitler ile dayanıklılığın belirlendiği çalışmalar bulunmaktadır (2, 3, 5).

Günümüzde gelişmiş analitik yöntem ve cihazlarla çok düşük miktarlarda maddelerin çeşitli biyolojik örneklerde güvenilir ve duyarlı analizi yapılabilmektedir (6-19). Buna bağlı olarak biyolojik izleme, maruz kalma değerlendirmelerinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Herhangi bir kimyasal maddenin toksikokinetiğine ilişkin bilgilerin varlığı ve analitik yöntemlerin sınırları göz önüne alındığında biyolojik izleme, bir etkene maruz kalma konusunda dolaylı değerlendirmelere göre daha kesin bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle de nüfusun çevresel kimyasallara maruz kalması konusundaki çalışmalarda biyolojik izleme kullanan programlar geliştirilmeye başlanmıştır (1-4, 20).

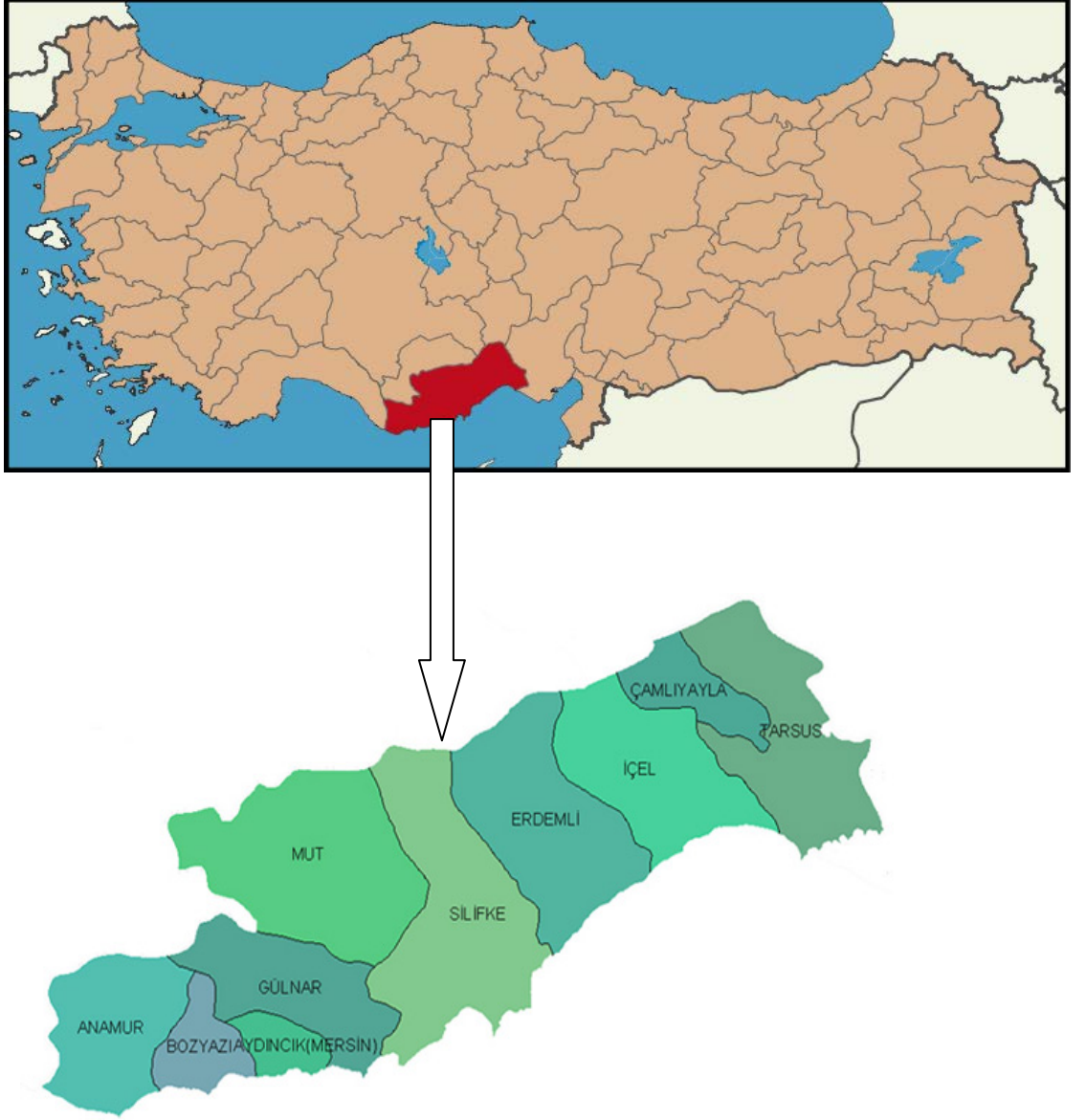
Canlı vücudunda östrojeni taklit eden ve farklı etki mekanizmaları ile endokrin bozucu etki gösteren çevresel kimyasallar “ksenoöstrojen” olarak adlandırılmaktadır. Ksenoöstrojenlerin bir kısmı hormon reseptör bölgelerine bağlanarak hormon gibi

davranmakta, bir kısmı ise doğal hormonun özgün reseptör bölgesine bağlanmasını engelleme şeklinde anti-hormonal etki göstermektedir. Bisfenol A (BPA), başka kimyasallarla kombine olarak uzun yıllardır plastik yapımında kullanılan bir maddedir (21). Literatürde yer alan birçok çalışma sonucuna göre BPA, insanlar ve hayvanlar için endokrin bozucu (ksenoöstrojenik etkisi) etkisi olan kimyasal maddedir. Yıllık üretimi 3 milyar kg'ın üzerinde olan BPA, günlük yaşantımızda kullandığımız polivinil klorür (PVC) plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, süt şişesi ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır. BPA, polikarbonat plastikler ya da epoksi malzemeler aracılığı ile gıda ve içeceklere bulaşabilmektedir. Aynı zamanda plastiklerin zarar görmesi ile de gıdalara geçişi söz konusu olabilmektedir. BPA'nın çok geniş kullanım alanlarının olması, günlük yaşamda kişilerin bu madde ile temas etme risklerini artırmaktadır.

BPA'nın deney hayvanları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik literatürde birçok çalışma bulunmasına karşın insanlar üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar sınırlıdır ve maruziyet belirlemek üzere yapılan değerlendirmelerin pek çoğu, çevresel ortamda ve gıda maddelerinde BPA miktarına veya BPA'nın gıda maddelerine geçişine ilişkin dolaylı verileri kullanmaktadır. Biyolojik izleme çalışmalarında, alınan dozların ölçümü için, kimyasallara maruz kalan kişilerin biyolojik örneklerinde (kan, idrar, saç v.b) rastlanan miktarların kullanılması daha doğrudan ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar, biyolojik örneklerde ölçülen kimyasal madde miktarlarını yeme alışkanlıkları, cinsiyet ve/veya sağlık durumu ile de ilişkilendirmektedir.

Çalışmamızda, çok düşük miktarlarda maddelerin çeşitli biyolojik örneklerde analizini duyarlı ve güvenilir ölçümüne olanak sağlayan, sıvı kromatografisi/kütle spektrometresi (LC/MS-MS) cihazı kullanılarak, önemli bir endokrin bozucu kimyasal madde olan BPA ve ana metaboliti olan BPAG'nin (bisfenol A glukuronit) insan idrar örneklerinde belirlenmesine yönelik yöntem oluşturulmuş ve bu yöntem, Mersin ili (Şekil 1.1) şehir merkezi (100) ve kırsal bölgesinde (100) yaşayan 200 bireyin BPA maruziyetinin belirlenmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmada amacımız, toplanan idrar örneklerinin analizinde duyarlı ve güvenilir bir analitik yöntem kullanıp, anket uygulayarak, şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin yaşam koşullarına bağlı olarak BPA'ya maruziyetleri (biyolojik izleme)

arasında fark olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışma, Türk insan popülasyonunun BPA'ya maruziyetinin belirlenmesine yönelik ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

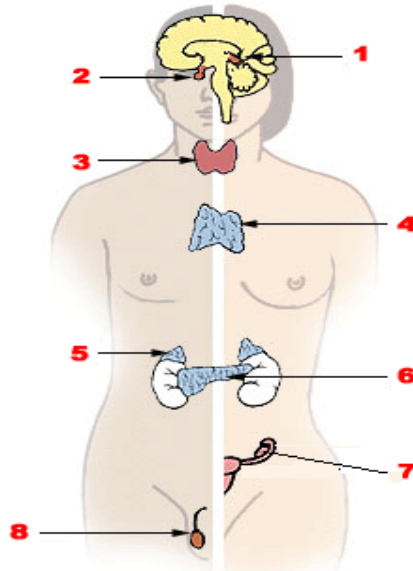


**Şekil. 1.1.** Mersin ili haritası

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endokrin Sistem

İç salgı bezleri tarafından üretilen, kan dolaşımına salgılanan ve yalnızca hedef hücelere etki yapabilen bileşiklere “hormon” adı verilmektedir. Hormonları salgılayan, belirli doku hücrelerindeki biyokimyasal tepkimeleri, iç ve dış değişime göre düzenlemek için mesajcı denilen etkin kimyasalları sentezleyen ve bunları kan dolaşımına veren bez veya beze şeklindeki organ ve dokuların tümü “endokrin sistem” olarak adlandırılmaktadır. Endokrin sistem bileşenlerinin insan vücudunda bulunduğu bölgeler Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Endokrin sistem hormonlar aracılığı ile organizmanın farklı metabolik işlevlerini, hücrelerdeki kimyasal tepkimelerin hızını, zarlardan madde taşınmasını, hücrelerin büyüme ve salgılama işlevlerini kontrol altında tutar. Hormonal sistemin bu etkileri bazen saniyeler bazen de bir kaç gün içinde başlayıp haftalar, aylar hatta yıllar boyunca devam etmektedir. Hormonların salınımındaki yetersizlikler ve aşırılıklar endokrin sistem hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu tür koşullarda ne gibi belirtilerin ortaya çıkabileceği, hormonun fizyolojik etkisinin iyi anlaşılması ile olasıdır. Eğer bir hormonun yetersizliği söz konusu ise bu hormona ilişkin fizyolojik etkiler gözlenemezken tersi durumda etkiler aşırı derecede ortaya çıkmaktadır (22).



Şekil. 2.1. Yetişkin iç salgı bezleri. (Erkek sol, kadın sağ tarafta.) 1. Epifiz 2. Hipofiz 3. Tiroit 4. Timus 5. Böbreküstü bezleri 6. Pankreas 7. Yumurtalıklar 8. Testis.



## 2.2. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu kimyasallar; endokrin sistemin gelişimi ve işlevlerini değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedirler. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik yapay ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar (23).

**Çizelge 2.1.**Bazı endokrin değiştirici kimyasalların etki mekanizmaları (23)

Etki Mekanizması	Endokrin Bozucu Kimyasallar
Östrojen reseptörlerini uyararak etkileyenler	Bisfenol A ve B, Dietilstilbestrol, Metoksiklor, Klordekon, Oksilfenol, Nonilfenol, Genistein, DDT ve metabolitleri
Androjen reseptörlerini inhibe ederek etkileyenler	Vinklozin, Flutamid, DDT ve metabolitleri, Metoksiklor, Fenitroton, Prosimidon, Linuron
Steroid hormon sentezini inhibe edenler	Fitalatlar, Trifeniltin, Fenarimol, Fadrozol, Ketokonazol, Finasterid, Endosulfan
Apoptozise neden olanlar	Deltametrin, Oksilfenol, 1,2-dibromo-3kloropropan

Kimyasal kirlilik yirminci yüzyılın ikinci yarısında artmıştır. 1940 yılında 1,3 milyar ton olan kimyasal madde üretimi 1980 yılında 320 milyar tona ulaşmış olup bu maddeler tüm dünyaya ve doğaya yayılmıştır. Son yarım yüzyılda Amerika Birleşik Devletleri'nde kayıt altına alınan 85000'den fazla kimyasal vardır ve bunlar önce çevreye yayılmış, daha sonra da insan vücudunda depolanmaya başlamıştır. Bu maddelerinin çoğunun insan sağlığı üzerindeki etkileri konusunda çok az bilgi vardır. Bu kimyasal maddelerin %50'si potansiyel toksisite yönünden test edilmemiştir. Çoğunun yalnızca akut toksisitesi bilinmekte, düşük dozda uzun süreli maruziyetin sağlık üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (24-26).

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar sonucu, çevresel ortamlarda bulunan bazı yapay ve doğal kimyasalların balıklar, yaban hayvanlar ve insanların endokrin sistemleri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ortaya çıkmıştır. Endokrin sistemin normal işlevini engelleyen kimyasallar genel olarak “endokrin bozucu bileşikler” (Endokrin Bozucu Kimyasallar-*Endocrine Disrupting Chemicals*) olarak

adlandırılmaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar, 1962’de biyolog Rachel Carson’un ‘Silent Spring’ (Sessiz Bahar) adlı kitabında kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkileriyle ilgili incelemelerini yayınlamasıyla gündeme gelmiştir. 1970’lerde Sullivan ve Barlow, çevredeki kimyasal maddelerin fetüs ve insanlar üzerindeki zararlı etkilerini bildirmişlerdir. 1988’de Finkelstein ve ark. ‘Bir cenaze hazırlayıcısının gizemi’ başlıklı makalesinde, 50 yaşındaki bir cenaze hazırlayıcısı erkekte; tedrici libido kaybı, testislerde küçülme, sakal büyümesinde yavaşlama, jinekomasti yakınmalarının endokrin bozucu kimyasallarla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Hasta bireyin serumunda, bilinmeyen bir maddenin radyoaktif işaretlenmiş östrojen ile yer değiştirdiği ve maddenin kaynağının sürekli kullanılan mumya kremi olduğu saptanmıştır. Kremle karşılaşma kesilince, yakınmalar düzelmiştir (30). Colborn 1993’de tıbbi açıdan, çevredeki kimyasal maddelerin endokrin sistem üzerine etkilerini vurgulamıştır. İnsan vücudunda ölçülebilen kimyasal maddelerin sayısı arttıkça ve bu kimyasalların endokrin sistem, üreme sistemi, sinir sistemi, immünolojik işlevler ve bu konunun en son noktasında yer alan karsinogenez üzerine etkileriyle ilgili gözlem ve yayınlar çoğaldıkça; konu Birleşmiş Milletler’in, Dünya Sağlık Örgütü’nün (*World Health Organization*, WHO) ve hükümetlerin de gündemine girmiştir. 14 Mart 1997’de Birleşmiş Milletler Çevre ve Kalkınma Toplantısı’nda endokrin bozucular ele alınmıştır. Bu toplantıda insan vücudunda ölçülebilen en az 500 kimyasal maddenin taşındığı, bu maddelerin 1920’den önce insan kimyasının bir parçası olmadığını, son 20 yılda doğan bebeklerin anne rahminde bu maddelerle karşılaştıklarını bildirilmiştir. Başta Amerika olmak üzere pek çok ülke hükümeti, ‘Çevre ve Doğal Kaynaklar Komiteleri’ kurarak, endokrin bozucularla ilgili araştırmalar başlatmış ve stratejiler geliştirmişlerdir. Türkiye için endokrin bozucular son yıllarda gündeme gelmiştir (27-33).

### **2.3. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Mekanizmaları**

Önceleri endokrin bozucu kimyasalların etkilerini doğrudan östrojen reseptörleri, androjen reseptörleri, projesteron reseptörleri, tiroit reseptörleri ve retinoit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörleri üzerinden gösterdiği düşülmüştür. Ancak zaman ilerledikçe endokrin bozucu kimyasalların çok daha çeşitli etki mekanizmalarının

olduğu anlaşılmıştır. Endokrin bozucular etkilerini nükleer reseptörlerle, nükleer olmayan steroid hormon reseptörleriyle (rneğin membran östrojen reseptörleri), nonsteroid reseptörlerle (rneğin dopamin, serotonin ve norepinefrin reseptörleri gibi nörotransmitter reseptörleri), ksz reseptörlerle (rneğin arilhidrokarbon reseptörü) ve karmaşık enzimatik yollarla göstermektedir. Endokrin bozucu kimyasallar reseptörler aracılığıyla etki gösterebileceği gibi hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını da değiştirebilir. Tüm bu etkilerin bir veya bir kaçı bir arada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular, tüm etkilerin toplamına göre gerçekleşmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları şunlardır:

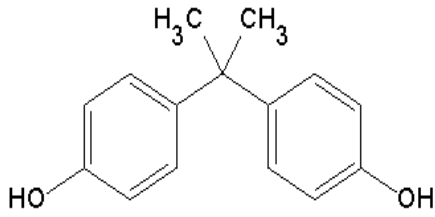
1. Hormonların yapımı üzerine artırıcı veya azaltıcı etki
2. Hormonların taşınması üzerine artırıcı veya azaltıcı etki
3. Hormonların metabolizması üzerine artırıcı veya azaltıcı etki
4. Hormonların atılımı üzerine artırıcı veya azaltıcı etki
5. Hormonların hedef hücredeki etkisine benzer veya ters etki (32, 34, 35).

Tüm bu etkilerin bir veya bir kaçı bir arada olabilmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların kendine özgü doz-yanıt eğrileri vardır. Maruz kalma hangi düzeyde olursa olsun (zellikle de maruz kalma kritik bir gelişim penceresinde meydana gelmişse), çok düşük düzeylerde bile endokrin bozukluklar ve üreme anormallikleri gelişebilir. şaşırtıcı bir şekilde, küçük dozlar büyük dozlardan daha güçlü etkiler yapabilir.

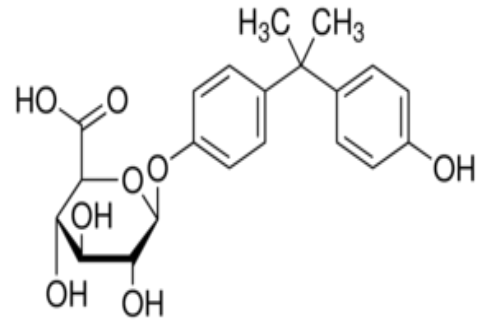
#### **2.4. BPA'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal zellikleri**

BPA, 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan yapısında, iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir bileşiktir (izelge 2.2, şekil 2.2). Organik sıvılarda çözünürlüğü yüksek, suda çözünürlüğü azdır. İlk olarak Rus kimyager Dianin tarafından 1891'de sentezlenmiştir (36). BPA, başka kimyasallarla kombine olarak uzun yıllardır plastik yapımında kullanılan bir maddedir (21). Dünyada 1980'lerde yıllık üretim kapasitesi 1 milyon ton iken, günümüzde 3 milyon tonu aşmıştır (dünyada toplam kimyasal madde üretiminin % 0.6 - 0.8'i kapsamaktadır). Artan retimi ve kullanım alanları nedeniyle 1990'ların sonlarında BPA'ya olan ilgi artmıştır. BPA, günlük yaşantımızda kullanılan polivinil klorür (PVC) plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, süt şişesi ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde

kullanılmaktadır. 1930'larda Dodds ve Lawson, BPA'nın östrojenik etkisi olduğunu saptamıştır ve ardından maddenin kemiricilerde östrojenik etki gösterdiği belirlenmiştir (37, 38). Bu nedenle östrojen replasman tedavilerinde çok kısa bir süre kullanılmış, daha sonra yerini dietilstilbesterol (DES) almıştır (39). BPA, polikarbonat plastikler ya da epoksi malzemeler aracılığı ile gıda ve içeceklere bulaşabilmektedir. Aynı zamanda plastiklerin zarar görmesi ile de gıdalara geçiş söz konusu olabilmektedir. BPA'nın çok geniş kullanım alanlarının olması, günlük yaşamda kişilerin bu madde ile temas etme risklerini artırmaktadır.



Bisfenol A (BPA)



Bisphenol A beta-D-Glucuronide (BPAG)

Şekil. 2.2. BPA ve BPAG'ın kimyasal yapısı

**Çizelge. 2.2.** BPA'nın genel, kimyasal ve fiziksel özellikleri

IUPAC adlandırması	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS numarası	80-05-7
Kimyasal formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Yapısal formülü	$(CH_3)_2-C - (C_6H_4-OH)_2$
Moleküler ağırlığı	228.9
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Sudaki çözünürlüğü (25°C)	120 mg/L
IUPAC adlandırması	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS numarası	80-05-7
Kimyasal formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Yapısal formülü	$(CH_3)_2-C - (C_6H_4-OH)_2$
Moleküler ağırlığı	228.9
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Sudaki çözünürlüğü (25°C)	120 mg/L

### 2.5. BPA'ya Maruziyet Yolları

BPA, molekülleri birçok üründe sıkça kullanılan epoksi reçineler ve polikarbonat plastiklerdeki polimerlere bağlanır. Plastikler kararlı yapıda olduklarında

BPA molekülleri arasındaki kimyasal bağlar kararsız olur ve BPA plastikle ilişkili yiyecek ve içeceklerle geçer. Tip 3 plastiklere sertleştirici, Tip 7 plastiklere antioksidan olarak eklenen BPA, çoğunlukla şeffaf ve dayanıklı, yeniden kullanılabilen plastik ürünlerin yapısında (biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, kola ve meyve suyu şişeleri) ile metal kutuların iç yüzeyinde metal yüzey ile gıda ürünlerinin etkileşimini engellemesi amacıyla ince bir tabaka halinde (örneğin kola ve bira kutularının iç yüzeyinde kaplama materyali olarak) bulunmaktadır. Ayrıca dış yapımı malzemelerinde, fungusit ve diğer bazı pestisitlerin içeriğinde, sanayide köpük ve paketleme sistemlerinde, *fiberglass* üretiminde, beton restorasyonu ve korumasını içine alan inşaat uygulamalarında da kullanılır (40, 41). Literatürde polikarbonat bebek biberonlarının normal kullanımı ile <0.03-5 ppb (42,43), polikarbonat şişelerin otoklav edilmesi ile 2.8 ppb (44) ve epoksi film kaplı konserve kutusundan 80 ppb BPA'nın açığa çıkabildiği belirtilmektedir (45). 50 mg dış dolgu maddesinin uygulanmasından 1 saat sonra 0.05-1 ppm BPA'nın açığa çıktığı belirtilmektedir (46, 47).

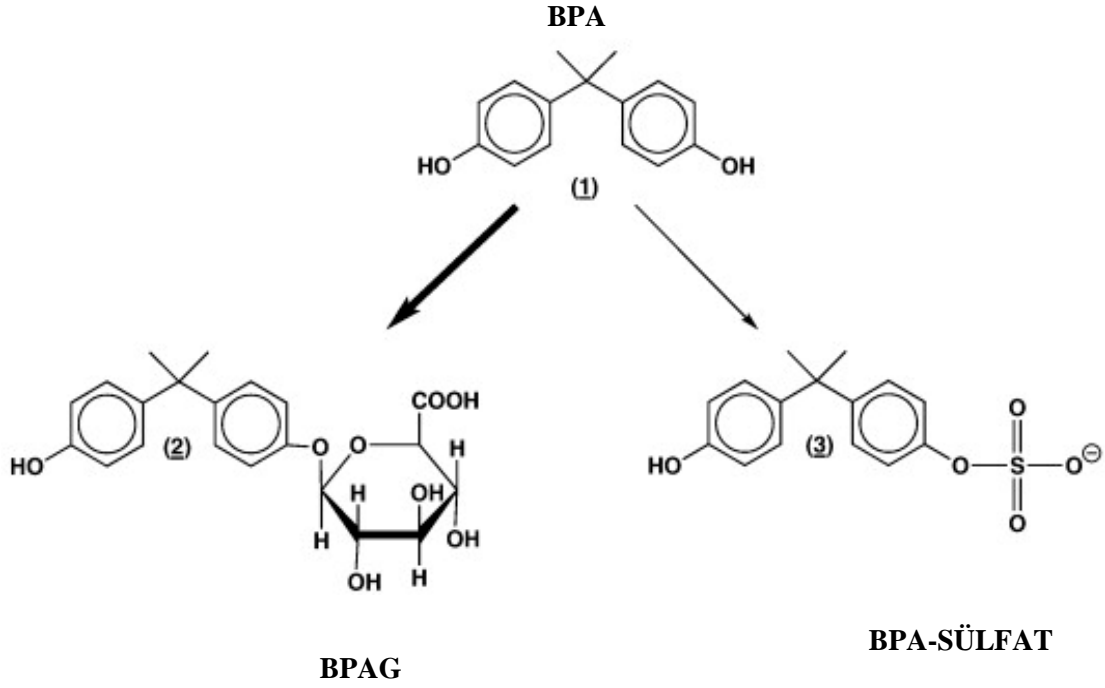
Farklı ülkelerde değişik gıda maddelerini kapsayan BPA migrasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Inoue ve ark. (48) yaptıkları çalışmada epoksi bazlı ambalajlarda muhafaza edilen 107 bal örneğinde tespit edilemeyen düzey ile 33,3 ng/g arasında BPA bulduklarını bildirmişlerdir. Maragou ve ark. (49) yaptıkları çalışmada metal kutuda ambalajlanmış süt örneklerinde <1,7-15,2 ng/g arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Cao ve ark. (50) metal kutuda muhafaza edilen bebek mamalarında 2,27-10,2 ng/g düzeylerinde BPA saptadıklarını bildirmişlerdir. Shao ve ark. (51) Pekin (Çin) pazarlarından temin ettikleri domuz, balık, tavşan, ördek ve tavuk etini kapsayan 27 et örneğinin 13 tanesinde 0,33-7,08 µg/kg oranlarında BPA saptadıklarını belirtmişlerdir. Cao ve ark. (52) Kanada'nın Ottawa şehri marketlerinden temin ettikleri 72 adet meşrubatta BPA miktarlarını araştırmışlardır. Analize aldıkları 72 adet meşrubat örneğininin %69'unda 0,032-4,5 µg/L aralığında BPA saptadıklarını belirtmişlerdir. Türkiye'de gıdalarda BPA miktarları ile ilgili çok kısıtlı çalışma yapılmıştır. Literatürde BPA türevli bir madde olan BPA diglisidileter (BADGE) ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Erkan ve ark. (53) yaptıkları çalışmada Türkiye'deki marketlerden temin ettikleri farklı markalara ilişkin balık örneklerinde BADGE miktarlarını araştırmışlardır. Çalışmada sardalya ve hamsi balıklarında yüksek miktarlarda BADGE saptadıklarını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Er (54), Ankara

bölgesinde tüketime sunulan konserve ton balıklarında BPA miktarlarını araştırmıştır. Bu çalışmada analize alınan 160 örneğin %24.8'inin Türk Gıda Kodeksi sınır değerinden (0.6 mg/kg) yüksek olduğu belirtilmiştir.

Pek çok üretim alanında üretim aşamasında BPA kullanılması nedeniyle insanlar açısından BPA'ya maruz kalma oranlarının çok daha yüksek düzeylere ulaşabileceği ileri sürülmektedir (55, 56).

## **2.6. BPA'nın Biyotransformasyonu**

BPA ile ilgili yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. İnsanlarla yapılan az sayıda çalışma vardır (kaza ile temas eden kişilerde veya gönüllülerde). Bu nedenle BPA'nın metabolik yoluyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. BPA'ya maruziyet en çok oral yolla gerçekleşir. Okul çocuklarında ve daha küçük çocuklarda temasın %99.9'unun oral yolla olduğu bildirilmektedir (57). İnsanlarda oral alınan BPA, gastrointestinal sistemden emiliminin ardından karaciğerde başlıca CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar ve ardından glukuronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla ana metaboliti BPA glukuronit (BPAG) ve minor metaboliti BPA sülfata dönüşür (Şekil 2.3). Yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir ve yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı belirlenmiştir. Az sayıda gönüllü ile yapılan bir çalışmada BPA'nın %9.5'nin hiç değişmeden, %69.5 BPAG ve %21'nin BPA sülfat konjüгатları şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir (41, 58). Dermal yoldan maruz kalındığında %10 kadar emilim olabileceği gösterilmiştir. İnhalasyon yoluyla da temas olasıdır; sentezi sonrasında BPA'nın yılda yaklaşık 100 tonunun atmosfere yayıldığı bildirilmektedir (41). Vücutta idrardan (0.4-149 µg/L) başka kan (0.1-10 µg/L), yağ dokusu, semen, anne sütü, amniyotik sıvı (0.1-10 µg/L), plasenta, fetüs, kolostrum, kord kanında ve tükürükte de BPA bulunduğu bildirilmiştir (59, 60). Amerikan popülasyonunun %95'inde idrar BPA düzeyleri saptanabilir limitler içinde olduğu belirtilmiştir (61).



Şekil.2.3. BPA'nın biyotransformasyonu (62).

## 2.7. BPA'nın Toksisitesi

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. Yinelenen doz toksisite çalışmaları (yüksek doz aralıklarını kapsayan üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları dahil), yan etkilerinin 50 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır (63-65).

Yapılan çalışmalarda ksenoöstrojenik ve östrojenik olmayan *in vivo* ve *in vitro* BPA maruziyetinin etkileri, memeli ve adrenal bezler, dokular ve organlarda yer alan hücrelerin değişimindeki gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonuna bağlanmaktadır (Şekil 2.4) (66, 67). BPA'nın çevresel maruziyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda, BPA maruziyetinin kronik hastalıklarla ve özellikle gelişimin kritik aşamalarında davranışsal ve gelişimsel anormalliklerle ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir (68-70).

BPA'nın zayıf östrojenik olmasının üreme ve gelişim toksisitesi ile ilgili çeşitli parametrelere etkisinin çok daha düşük doz aralıklarında (2-20 µg/kg/gün) gözlemlendiğini ortaya koyan ve deney gruplarında az sayıda hayvan kullanılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (71, 72). Bu etkilerin bildirildiği doz aralıklarının çevresel maruz kalma



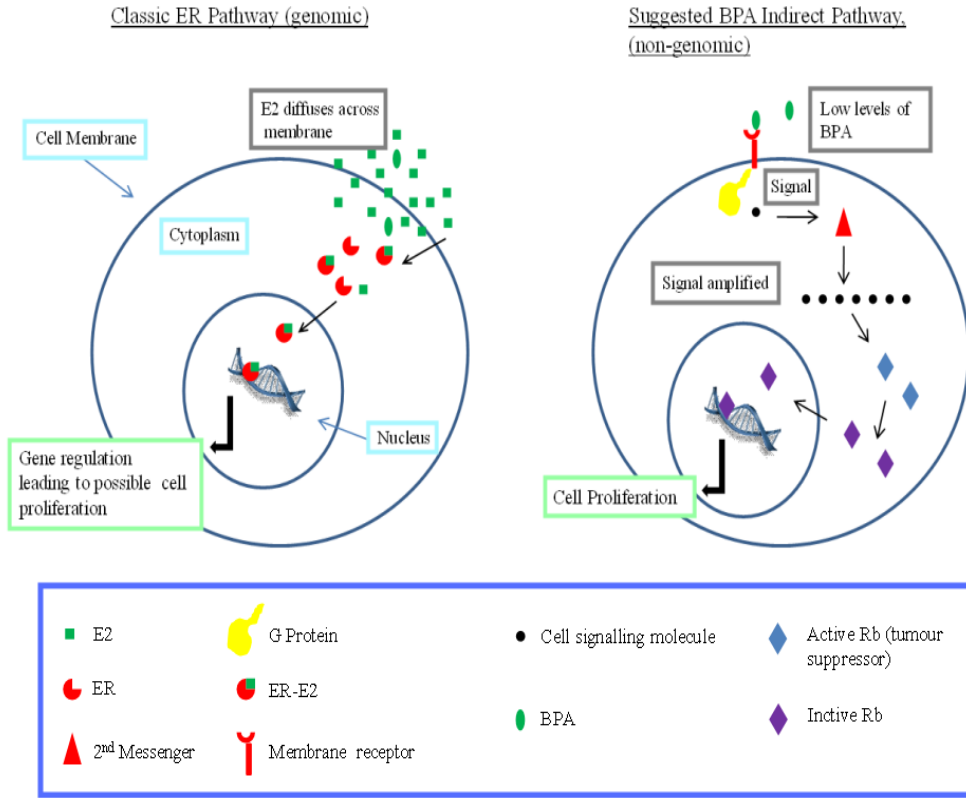
sonucu insanlarda rastlanan dolaysız BPA'ya yakın kan/BPA düzeylerine yol açtığı da ileri sürülmektedir (73). Düşük doz BPA uygulanan deney hayvanları ile yapılan çalışmaların insanlar için anlamlılığı çok net değildir. Genellikle her bir doz grubu için daha fazla hayvan, daha yüksek doz düzeyleri ve katı kalite kontrolleri kullanılarak yürütülen toksisite çalışmalarında, BPA'ya maruz kalma sonrası karşılaşılan düşük doz etkilerinin sonuçları yinelenmemektedir (74-77).

Ksenoöstrojenlerin göğüs kanseri ve prostat büyümesi riskini artırdığı bilinmektedir. Öteki uzun dönem etkileri ise fetal dönemde maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Östrojen dişi ve erkeklerde beyin gelişiminde çok önemli görev üstlenmektedir. Östrojen yokluğunda, nöron gelişimi sırasında BPA tek başına östrojeni taklit etmekte, çok düşük dozlarda bile östrojen etkinliğini inhibe etmektedir. Çünkü östrojen nöron gelişimini düzenler ve büyümeyi artırır, bu sonuçlar BPA'nın beyin gelişimine zarar verdiği düşüncesini desteklemektedir (77,78). Yapılan bazı çalışmalarda BPA'nın anne vücudundan fetüse geçebildiği, fetüsün üreme organlarında anormalliklere ve davranış değişikliklerine neden olduğu, BPA'nın endokrin bozucu etkisine serbest BPA'nın neden olduğu ve BPA metabolitlerinin (BPAG, BPA-sülfat) hormonlar ile etkileşmediği gösterilmiştir (30, 31). Sıçanlarda maruz kalınan BPA'nın, karaciğerde konjügasyona uğradıktan sonra düşük de olsa ince ve kalın bağırsaklarda enzimlerle dekonjüge olabildiği gösterilmiştir. İnsanların glukorinidaz 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 (57).

BPA'nın birincil endokrin bozukluğu yanında endojen östrojenlerin etkinliğinde değişiklikler, tiroit hormon işlevlerinde bozukluklar, merkezi sinir sistemi işlevinde farklılıklar, immün sistemin baskılanması ve ayrıca androjen sistem üzerine etkileri olabilmektedir (79). Ayrıca BPA'nın düşük dozlarda alınması sonucunda farklı dokularda çok çeşitli biyolojik etkiler ortaya çıktığı ve lipofilik özellikte olduğu içinde insanda yağlı bölgelerde birikebildiği belirtilmiştir (79, 80). Hugo ve ark. (81) tarafından insanlardan alınan taze yağ dokusu üzerinde yapılan araştırmada, BPA'nın vücuttaki insülin duyarlılığını düzenlemekle görevli olan ve "adiponektin" adı verilen hormonu inhibe ederek insanları metabolik sendrom açısından fazlaca riske soktuğu

anlaşılmasıdır. Bu çalışmayı, BPA ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalardan ayıran tarafı ise, ilk defa bir ekibin insanların normal yaşamlarında uğradıkları BPA etkisine eş dozlarda yaptıkları bir çalışma ile BPA'nın insan sağlığı üzerine olan etkilerini, deney hayvanları yerine insan dokusu üzerinde denemeleri ve bunların sonuçlarını bilimsel olarak yayınlamalarıdır.

BPA'nın akut oral toksisitesinin belirlenmesi için yapılan bir başka çalışmada 5'er adet dişi ve erkek sıçana oral yoldan 2000 mg/kg ve 5000 mg/kg miktarlarında BPA verildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, BPA'nın 2000 mg/kg dozunda ölüme neden olmadığı, 5000 mg/kg dozunda erkeklerden birinin ve dişilerin hepsinin öldüğü ve sonuçta da dişilerin erkeklerden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise, erkek ve dişi farelerde BPA'nın akut oral toksisitesi araştırılmıştır. LD<sub>50</sub> değerinin erkek ve dişi fareler için sırasıyla 5200 ve 4100 mg/kg olduğu bildirilmiştir (82).



**Şekil. 2.4.** BPA'nın hücre proliferasyonuna dolaysız etkisi

## 2.8. BPA'nın Dişilerde Endokrin Bozucu Etkileri

BPA, hem östrojen reseptörü a (ERa), hem de östrojen reseptörü b (ERb)'ye bağlanabilen ksenoöstrojenik madde olarak tanımlanmaktadır; ancak ERb'ye afinitesi ERa'ya göre 10 kat daha fazladır. Ancak BPA'nın bu reseptörlere afinitesi östrojenden ~10.000 kat daha azdır (83, 84). Ayrıca BPA'nın östrojen reseptörü ERR- $\gamma$ 'ya (ER $\gamma$ ) da bağlandığı bildirilmiştir (85). Bu nedenle BPA "zayıf östrojen ve endokrin bozucu" olarak tanımlanmıştır; ancak MCF-7 meme kanseri hücreleriyle yapılan çalışmalarda bu hücrelere kalsiyum girişini östrojen ile eşit miktarda artırdığının gösterilmesiyle bu tanımın tam anlamıyla doğru olmayabileceği anlaşılmıştır (86-88). Diğer yandan, BPA'nın ksenoöstrojenik etkisinin ERK/NF- $\kappa$  yolu aracılıklı olabileceği de bildirilmiştir (89). Howdessel ve ark. (90) tarafından yapılan bir çalışmada intra-uterin BPA'ya maruz kalan dişi farelerde erken puberte geliştiği görülmüştür. Daha sonra

yapılan birçok araştırmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (91, 92). Doğumdan itibaren veya erken prepubertal dönemde BPA'ya maruz kalan farelerin kontrol grubuna göre puberteye daha erken girdikleri gözlenmiştir (93, 94). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ortalama yaşları 9 olan New York'lu 192 kızın meme ile pubertal gelişimleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada da 6-8 yaş (ortalama yaş 7.77) arası 1151 kız çocuğun idrar BPA düzeyleri ile bir yıllık pubertal gelişimleri arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (95, 96). Ancak, bilindiği gibi insanlarda uzun süreli çalışmalar yapmak oldukça zordur; anne karnındaki maruziyet düzeyleri ile ileriki yaşlarda ortaya çıkabilecek sorunlar veya hastalıkları ilişkilendirmek güçtür ve bu nedenle insan çalışmaları ile doğrudan kesin bir neden-sonuç ilişkisi göstermek daha güç olmaktadır.

## **2.9. BPA'nın Erkeklerde Endokrin Bozucu Etkileri**

BPA'nın erkek üreme sistemi üzerine etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğu deney hayvanlarında yapılmıştır. *In utero* dönemde 16-18 gün boyunca BPA'ya maruz kalmış erkek farelerde anojenital açıklığın azaldığı, prostat büyümesi ve epididimal ağırlık azalmasının gözlendiği bildirilmektedir (96, 97). Sıçanlarla *in utero* dönemde yapılan bir başka çalışmada, BPA'ya oral maruziyet sonucunda testis ağırlığında önemli bir artışın ortaya çıktığı saptanmıştır (98). Erişkin farelerin 4 hafta süreyle i.p. olarak 20 mg/kg/gün BPA'ya maruziyeti sonucu, günlük sperm üretimlerinde ve toplam sperm sayılarında azalma; prostat ve seminal vezikül ağırlıklarında düşüş belirlenmiş; ancak testis veya epididimis ağırlıkları değişmemiştir. Bu çalışmada, sıçanların serum testosteron düzeylerinin düştüğü, karaciğer ve böbrek ağırlıklarında azalma olduğu da gözlenmiştir (99). Sakaue ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada, yüksek dozda BPA'ya oral maruziyetin günlük sperm üretiminde ve fertilitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir; ancak 20 µg/kg/gün dozunun altında sperm üretimi önemli ölçüde farklı bulunmamıştır.  nesil sıçan üstünde yapılan çalışmalar sonucu sistemik toksisite için advers etki gözlenmeyen doz düzeyi (NOAEL) 75 ppm (5 mg/kg/gün); üreme ve postnatal etkiler için NOAEL değeri 750 ppm (50 mg/kg/gün) olarak verilmiştir (77). Başka bir çalışmada sıçanlara içme suyu ile verilen BPA'nın üreme, testis patolojisi ve

spermatogenez üzerine etkisi dört döl boyunca incelenmiş (2-200 µg/kg vücut ağırlığı gün), BPA'nın sıçanlarda üreme, testis patolojisi ve özellikle spermatogenez üzerinde olumsuzluklara neden olduğu belirlenmiştir (60). BPA'nın düşük çevresel derişimleri (2.4 µg/kg) sıçanlarda eşeyssel olgunluğun hızlanması ve postnatal gelişmelerde anormalliklere neden olmaktadır (61). Bazı çalışmalarda BPA'nın erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkisi, spermde oksidatif stresin indüksiyonu ile açıklanmaktadır. Sıçanların oral yoldan artan dozlarda BPA'ya maruziyetinin, antioksidan savunma sisteminin azalmasına ve epididimal spermelerde oksidatif stresin artışına yol açabileceği bildirilmektedir. BPA'ya maruz kalan sıçanlarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz etkinlikleri azalırken, reaktif oksijen bileşiklerinin (ROS) ve lipid peroksidasyonun anlamlı ölçüde arttığı belirtilmiştir (101). BPA'nın tarla fareleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, 10–250 mg/kg dozlarında BPA verilen tarla farelerinde BPA'nın yüksek dozlarında, farelerin serum testosteron düzeyinde artış olduğu ve aynı farelerde karaciğer glutatyon S transferaz enzim etkinliğinin düştüğü belirtilmiştir (102).

Literatürde BPA üzerine erkeklerde yapılan çalışmalar kadınlara göre daha sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 375 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada semen parametreleri ve idrar BPA derişimleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, serbest androjen indeksi (FAI) ve FAI/lüteinize edici hormon (LH) oranı ile idrar BPA düzeyleri arasında belirgin bir ters ilişki ve BPA ile cinsiyet hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri arasında belirgin bir pozitif ilişki bulunmuştur (103). Öte yandan, hamile kadınlar ve eşleri üzerinde yapılan bir çalışmada, çiftlerin idrar BPA düzeylerinin ilişkili olduğu belirlenmiştir (104). İnsan ve kemirgenlerde düşük doz BPA maruziyetinin sonuçları Çizelge 2.3'de özetlenmiştir.

**Çizelge 2.3.** Düşük dozlarda BPA maruziyetinin sonuçları

<b>Fare ve sıçanlar üzerinde advers etkileri</b>	<b>İnsan sağlığına olası advers etkileri</b>
Prostat hiperplazisi ve kanser	Prostat kanseri artışı
Anormal üretra/obstrüksiyon	Hipospadiyas
Sperm sayısının azalması	Sperm sayısının azalması
Vücut ağırlığı artışı	Obezitenin artışı

### **2.10. BPA'nın Tiroit Hormonu Üzerine Etkisi**

BPA'nın tiroit hormonları üzerine etkileri hayvan ve az sayıda insan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Gebe sıçanlara BPA uygulaması sonucu, doğan yavruların 15. gün toplam T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış olduğu, ancak 35. günde bu değerlerin normale döndüğü gözlenmiştir (105). Öte yandan, BPA'nın tiroit hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroit hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (106). BPA'nın tiroit hormon reseptörlerinin transkripsiyonunu genomik olmayan bir mekanizma ile baskıladığı bildirilmiştir (107). İnsanlarda BPA'nın tiroit hormonları üzerine etkisi konusunda yeterli sayıda çalışma yoktur. İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek ile yapılan bir çalışmada, idrar BPA düzeyleri ile serum tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir (108). 1346 yetişkin ve 329 adolesan üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve toplam T<sub>4</sub> düzeyleri arasında yine ters bir ilişki saptanmıştır (109).

### **2.11. BPA ve Metabolitlerinin Analizinde Kullanılan Analitik Yöntemler**

Biyolojik izleme, yalnızca uygun örnekleme, saklama ve geçerli analitik yöntemler uygulandığında sağlıklı sonuçları verir (110). Çevresel maruz kalmaya yönelik biyolojik izlemede karşılaşılan düşük madde miktarları, yanıtıcı olabilen

kompleks matrisler, örnek çalışma süreçleri ve bazı analiterin düşük dayanıklılığı nedeniyle; doğru sonuçların elde edilmesi; örnek toplama, saklama, kullanılacak cihaz ve yöntemin uygunluğu ve validasyonuna bağlıdır.

Literatürde biyolojik örneklerde BPA ve metabolitlerinin miktarını ölçmeye yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (111-115). Geliştirilen analitik yöntemlerden bazıları, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC), Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometrisi (GC/MS) olarak sıralanabilir. BPA analizi için tek kromatografi kullanan yöntemler, biyolojik izlemede rastlanan düşük miktar aralıklarında yeterli derecede duyarlı olmayabilir. BPA analizi için hem single hem de triple quadrupole kütle spektrometrisine (LC/MS-MS) dayanan daha duyarlı yöntemler de bulunmaktadır. Kütle spektrometrisi yöntemleriyle, çok sayıda parçacık veya dönüşümün miktarı da belirlenebildiğinden daha spesifiktirler.

ELISA'lar basit, düşük maliyetli ve pahalı ekipman gerektirmeyen testler olmakla birlikte, standardizasyon sorunları ve genellikle idrar ve kan örneklerinde bulunan öteki bileşiklerle oluşan çapraz tepkime, bu yöntemin insan kan veya idrar örneklerinde düşük BPA miktarının ölçümü açısından kullanımını güçleştirmektedir. Eşleşmiş 52 insan kan ve serum örneği, piyasada satılan üç ELISA kiti ve analitik cihazlarla (HPLC ve LC/MS-MS) incelenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. BPA ve BPAG'ı pozitif olarak belirleyen LC/MS-MS yöntemi, LC/ECD ile korelasyon gösteren sonuçlar vermiştir. Ancak üç ELISA kitinin sonuçları LC bazlı yöntemlerle zayıf korelasyon gösterdiği gibi, birbiri içinde de zayıf tutarlılık göstermiştir. Öteki çalışmalar da ELISA'nın insan sperminde ve BPA verilen maymunların serumunda var olan BPA miktarlarını olduğundan çok daha fazla belirlediği ve BPA alan maymunların serumundaki BPA yoğunluklarının tespiti için kullanıldığında çok düşük duyarlılık gösterdiğini (12.5 µg BPA/L tespit limiti) ortaya koymaktadır (116). Yakın zaman önce, düşük miktarda BPA belirlenmesi amacıyla yenilenmiş bir ELISA yöntemi geliştirildiği bildirilmiştir. Ancak bu yöntemin biyolojik örneklerde BPA yoğunluklarının analizindeki performansına ilişkin veri bulunmamaktadır (111). İnsan idrar veya kanında BPA'nın belirlenmesi için kullanılan LC/MS-MS yönteminin, örnek hazırlama ve yöntem geliştirme sürecinde BPA miktarlandırması 1 mg/L LOD'un altına düşürülmüştür. Kullanılan yöntem, stabil izotop işaretli standart (d<sub>16</sub>-BPA) ve

glukuronidaz ön işlemini içermektedir (115). Yayınlanan çalışmalarda, çeşitli analitik cihazların yanı sıra farklı örnek hazırlama yöntemleri de kullanılmıştır. Bunların arasında; kan veya idrarla atılan, etil asetat veya etere konulan BPA, katı faz ekstraksiyonu ve iki kolonlu kromatografi sayılabilir. Bazı çalışmalar BPA'nın başlıca metabolitleri olan BPAG ve BPA-sülfatın ayrılması için glukuronidaz ve/veya sülfataz kullanırken bazı çalışmalar da BPAG analizi için farklı yöntemler kullanmış, bazıları da yalnızca BPA'yı belirlemiştir (115, 117, 118).

## **2.12. Türkiye ve Dünyada BPA ile İlgili Yasal Düzenlemeler**

BPA'nın düşük östrojenik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi BPA'nın düşük östrojenik etkisi yıllardır bilinmektedir (119, 120). Ayrıca, insanlar çok sayıda pestisit, PCB, vb. düşük östrojenik etkili kimyasala maruz kalmaktadır (121-123). Bu nedenle, BPA'nın düşük doz etkilerini açıklayan çalışmalar, risk değerlendirmesine temel oluşturmaya yetecek kadar sağlıklı kabul edilmemektedir (124). Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), BPA için kabul edilebilir günlük doz alımını ağırlıklı olarak iki kemirgenli çok aşamalı çalışmaya dayandırmaktadır. Bu çalışmada, geniş bir doz yelpazesi kullanılmakta, düşük doza maruz kalma ve toksikiteği farklı türler de çalışmaya dahil edilmektedir. Sıçanlarda üç nesili kapsayan çalışmada, günde 50 mg/kg/gün ve üzeri BPA alımında yetişkin vücut ağırlığı ve yavru vücut ile organ ağırlıklarında dikkat çekici düşüşler gözlenmiştir. İki nesili kapsayan fare çalışmasında ise günde 50 mg/kg/gün BPA alımının ardından hafif veya orta şiddette hepatosit büyümesi görülmüştür (125). Her iki çalışma da günde 50 mg/kg/gün altındaki dozlarda üreme ve gelişim toksisitesi görülmemiştir. Bu nedenle, BPA'nın advers etki gözlemlenmeyen düzeyi (NOAEL) hem farelerde hem de sıçanlarda günde 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu NOAEL değerine dayanarak kabul edilebilir günlük alım miktarı, genel uygulanabilir emniyet faktörü 100 olmak üzere (türler arası farklılık için 10, bireysel farklılıklar için 10) EFSA'nın AFC paneli tarafından 0.05 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir (124) ve bu ölçü, türlerin BPA toksikokinetiklerindeki farklılıklar nedeniyle koruyucu kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu da (US EPA), sıçanlarda 50 mg/kg/gün BPA dozunun 103 hafta yüksek belirsizlik faktörüyle (1000) uygulanmasının ardından



görülen vücut ağırlık artışıdaki düşüşler nedeniyle (gözlemlenen en düşük yan etki düzeyi, LOAEL, kullanımı sonucu) BPA için 0.05 mg/kg/gün referans doz (RfD) belirlemiştir (126). BPA'nın insan sağlığı üzerindeki etkisini netleştirmek ve ortak bir dil kullanabilmek için; bağımsız bilim adamları Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) of the National Toxicology Program (NTP) tarafından düzenlenen bir organizasyon ile 2007'de bir araya gelerek 2,5 gün süren bir toplantı yapmışlardır. Bu toplantının raporunun basına yansıyan özeti şöyledir; “BPA'nın yeni doğan bebekler ve çocukların üzerinde potansiyel negatif etkileri üzerine “bazı endişeler” vardır. Risklerin ne olduğunun tamamen anlaşılabilmesi için BPA ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.” (127).

BPA dünyada ilk kez Kanada tarafından Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edilmiştir. 2011 yılında Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye, 2012 yılında da Amerika Birleşik Devletlerinde bebek biberonlarında kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Birçok Avrupa ülkesinde üç yaşın altında çocuklar için kullanılan ürünler ve yiyecek kaplarında da BPA kullanımı büyük ölçüde azaltılmıştır. 12 Ekim 2011 tarihinde Fransa Parlamentosu 2014 yılına kadar Fransa'da tüm gıda ambalajlarında BPA'nın kullanımının yasaklanması kararını almıştır. Fransız Parlamentosu yasaklama kararını French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) raporlarına dayandırmaktadır. Japonya'da ise 1998-2003 yılları arasında BPA içeren birçok ürünün (okul sıralarından yiyecek kaplarına kadar) yerini polietilentereftalat (PET) malzeme almıştır. Bu gönüllü dönüşüm üzerine yapılan çalışmalarda Japon halkının BPA maruziyetinin %50 azaldığı gözlenmiştir. Gıda maddeleri ile temasta bulunan madde ve malzemeler ile ilgili Avrupa Birliği 2002/72/EC sayılı komisyon direktifinde BPA'nın özgün migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir (128). Türkiye'de BPA ile ilgili yapılan düzenlemeler Avrupa Birliği direktiflerine uyumludur. Türk Gıda Kodeksi ile Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki Tebliğ'de BPA'nın spesifik migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir (129). Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğünün 17.01.2011 tarih 1919 sayılı yazısında, AB Komisyon kararı dikkate alınarak, "Bisfenol A maddesi kullanılarak üretilen bebek biberonlarının ithalatı ve üretiminin 1 Mart 2011 tarihinden itibaren yasaklanması, bu tarihten önce ithal edilmiş veya üretilmiş biberonların 1 Haziran 2011

tarihinden itibaren piyasaya sunumuna izin verilmemesi" hususunun Bakanlıklarınca uygun görüldüğü bildirilmiştir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Biyolojik Örneklerin Toplanması

Biyolojik izleme çalışmamızda, Mart 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında Mersin ili şehir merkezi ve kırsal kesiminde (Değirmendere, Bahşiş, Evci ve Burhan köyleri) yaşayan ve rastgele seçilen bireylere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen kişilerden, yüz yüze görüşmenin ardından BPA içermeyen cam örnek toplama kapları verilerek idrar örnekleri alınmıştır. Mersin ilinin toplam nüfusu 2010 yılı genel nüfus sayımı verilerine göre 1.647.899, Mersin merkez nüfusu ise 843.429 kişidir (130). Mersin ili kırsal kesiminden alınan örnekler için seçilen köyler, şehir merkezine yaklaşık 30-40 km uzaklıktadır ve nüfusları 1500-2500 kişi arasında değişmektedir. Toplanan biyolojik örnekler, şehir merkezinde yaşayan 37 erkek, 36 kadın ve 27 çocuktan, kırsal kesimde yaşayan 100 kişi ise 37 erkek, 33 kadın ve 30 çocuktan oluşmaktadır. Toplanan 200 adet idrar örneği analiz aşamasına kadar -20°C'de saklanmıştır. Alınan örneklerde, sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemi uygulanarak, sıvı kromatografisi kütle spektrometresi cihazı ile BPA ve majör metaboliti BPAG düzeyleri belirlenmiştir.

Çalışmamızda, BPA ve BPAG'nin idrarla atılım hızını belirlemek ve bunu düzeltme faktörü olarak BPA ve BPAG miktarlarına yansıtmak üzere ek bir çalışma da yapılmıştır. LC/MS-MS cihazı ile tüm idrar örneklerinin kreatinin düzeyleri belirlenmiştir.  $[BPA \text{ (BPAG) miktarı}] \text{ (ng/mL)} \times [1/\text{kreatinin miktarı}] \text{ (}\mu\text{g/L)} = [\text{düzeltmiş BPA (BPAG) miktarı}] \text{ (}\mu\text{g/g)}$  formülü kullanılarak, her kreatinin miktarı ile idrar örneklerinde belirlenen BPA ve BPAG düzeyleri düzeltilmiştir. Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7'de kreatinin ile düzeltilmiş ve düzeltilmemiş BPA ve BPAG değerlerinin ortalamaları gösterilmiştir.

Örnek toplanan grubun sosyodemografik özellikleri ve BPA maruziyeti ile ilgili olabilecek yaşam koşullarını belirlemek amacıyla Etik Kurul tarafından onaylanan, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, içme suyu kullanım alışkanlıkları gibi soruları içeren yetişkin ve çocuklara (16 yaş altı) ayrı ayrı sunulan anket formları tüm bireylere uygulanmıştır. Yetişkin ve çocukların cevapladığı anket formlarının örnekleri ekte

sunulmuştur (EK 1 ve EK 2). Bu çalışmada yapılan tüm işlemler için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (17/11/2011 tarihli ve 2011/53 sayılı karar).

### **3.1.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Araç ve Gereçler**

Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC/MS/MS) Cihazı...(Agilent 1200/6460, Amerika)

Derin dondurucu (-20°C) .....(Beko, No Frost, Türkiye)

Etüv.....(Medcenter Einrichtungen GmbH, Incucell, Almanya)

Santrifüj..... (Hettich Universal 320)

Su banyosu.....(Memmert, Almanya)

pH metre.....(Thermo, Orion 3 star, Almanya)

Vorteks..... (Heidolph, Almanya)

Manyetik karıştırıcı.....(Wisd Wisestir MSH 320, Almanya)

Elektronik hassas terazi.....(Mettler Toledo, Amerika)

LC/MS/MS kolonu.....(Agilent SB-C18, 3X50 mm, Amerika)

LC/MS/MS kolonu.....(Agilent PFP, 100X30 mm, Amerika)

Distile su cihazı.....(Elga Labwater Veolia, Fransa)

Amber vial.....(Agilent, Amerika)

Viyal.....(Agilent, Amerika)

Viyal kapağı.....(Agilent, Amerika)

*Repeater* pipet.....(Eppendorf, Almanya)

Polipropilen *repeater* pipet ucu.....(Eppendorf, Almanya)

Cam Pasteur pipeti.....(HBG HHH, İtalya)  
Teflon kapaklı cam kap.....(89309, Grace, Amerika)  
Balonjoje.....(Isolab)  
Otomatik pipet.....(Eppendorf, Almanya)  
Pipet ucu.....(Agilent, Amerika)

### **3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Metanol.....(34860 HPLC grade, Merck, Almanya)  
Asetonitril.....(Merck, Almanya)  
Amonyum asetat.....(J.T Baker, Amerika)  
Formik asit.....(Merck, Almanya)  
 $\beta$ -Glukuronidaz/Sulfataz.....(G7017 Sigma-Aldrich, Amerika)  
Bisfenol A .....(239658 Sigma-Aldrich, Amerika)  
 $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA.....(sc-217773 Santa Cruz, Amerika)  
Bisfenol A  $\beta$ -D-glucuronide.....(sc-210951 Santa Cruz, Amerika)  
Kreatinin.....(C4255 Sigma-Aldrich, Amerika)  
Kreatinin-d<sub>3</sub>..... (sc-217956 Santa Cruz, Amerika)

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. BPA ve BPAG Analizi için Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması**

LC/MS/MS cihazı ile idrar örneklerinde BPA ve BPAG analizi için kalibrasyon yapmak üzere hazırlanan standartlar, BPA için 1, 2, 4, 10, 20, 40 ve 100 ng/mL, BPAG

için ise 10, 20, 40, 100, 200, 400 ve 1000 ng/mL olarak hazırlanmıştır. Internal standart olarak  $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA (IS) kullanılmıştır.

### 3.2.2. BPA ve BPAG Analizi için Biyolojik Örneklerin Hazırlanması

Çalışmamızda, rastgele seçilen Mersin ili şehir merkezinde ve kırsal kesiminde yaşayan kişilerden 200 adet idrar örneği BPA içermediği bilinen cam kaplara toplanmıştır. Toplanan örnekler analizleri yapılana kadar viyallerde küçük hacimlere ayrılarak  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Analiz için oda sıcaklığına getirilen idrar örnekleri, otomatik pipet yardımı ile cam tüp içine 500  $\mu\text{L}$  alındı üzerine 500  $\mu\text{L}$  hazırlanan çöktürme reaktifi (%70'lik metanol içinde asetonitril) ve  $^{13}\text{C}_{12}$ -BPA standardı (IS) eklenerek 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatantla viyallere alınarak analiz için cihaza yerleştirilmiştir.

### 3.2.3. BPA ve BPAG Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları

Agilent 1200 Series 6460 triple quadropole LC/MS with Jet-Stream® (ESI-MS/MS) cihazı ile BPA ve BPAG analizini aynı enjeksiyonda yapabilecek bir yöntem geliştirilmiştir. Pursit 3 PFP (100X3.0 mm) Agilent marka kolonda analize yönelik en iyi sonuçlar elde edilmiştir. BPA ve BPAG miktarlarını belirlemek üzere analize hazırlanan idrar örneklerinin katı faz ekstraksiyonu *on-line* olarak yapılmıştır (*on-line solid phase extraction*). Cihazın MS 2 segmenti kullanılmıştır. MS *source*'un kontaminasyonunu önlemek için cihazın *diverter valve* kısmı atık pozisyonunda çalıştırılmıştır. Mobil faz A 2 mM amonyum asetat içeren su, mobil faz B metanol olarak kullanılmıştır. Akış hızı 700  $\mu\text{L}/\text{dk}$  olarak belirlenmiştir. Gradient olarak uygulanan çalışma koşulları aşağıda belirtildiği gibidir:

<u>Zaman (dk)</u>	<u>%B (Metanol)</u>
0	%33
3.5	%33
4	%60
6	%95
7	%95
7.1	%33
9.5	%33

Çalışmada MS/MS, elektrosprey (ESI) negatif iyon çoğaltıcı reaksiyon görüntüleme modunda (*multiple reaction monitoring*, MRM) çalıştırıldı. Optimize edilen elektron spreyci iyonizasyon (ESI) koşulları ise şöyledir: Sheath gaz and auxiliary gaz (N<sub>2</sub>, 99.995%) akış hızı 11 L/dk; sheath gaz and auxiliary gaz sıcaklıkları sırasıyla 350°C and 300°C; kapiler voltaj 2250 V, negatif; nozzle voltaj 300 V, negatif. Kolon sıcaklığı 20°C'ye ayarlanmıştır.

#### **3.2.4. Kreatinin Analizi için Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması**

LC/MS-MS cihazı ile idrar örneklerinde kreatinin analizi için kalibrasyon yapmak üzere hazırlanan standartlar, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 ve 6 µg/mL, Internal standart (IS) olarak kreatinin-d<sub>3</sub> kullanılmıştır.

#### **3.2.5. Kreatinin Analizi için Biyolojik Örneklerin Hazırlanması**

BPA ve BPAG analizi için hazırlanan örneklerden 20 µL alınarak üzerine cam tüp içinde 10 mL distile su eklenmiştir. Bu karışımdan 1 mL alınarak viyallere 100 µL kreatinine-d<sub>3</sub> (IS, 5 ppm) ile birlikte konulmuştur ve analiz için cihaza yerleştirilmiştir.

#### **3.2.6. Kreatinin Analizi için LC/MS-MS Çalışma Koşulları**

*Agilent 1200 Series 6460 triple quadropole LC/MS with Jet-Stream®* (ESI-MS/MS) cihazı ile kreatinin analizinde Agilent Zorbax SB-C18 kolon (3 X 50 mm, 3.5 µm partikül büyüklüğü) kullanılarak çalışılmıştır. Mobil faz A ve B olarak sırasıyla su içinde 2 mM amonyum asetat ve metanol kullanılmıştır. LC/MS/MS, izokratik olarak %80 B (metanol) ile elektrosprey (ESI) pozitif iyon çoğaltıcı tepkime görüntüleme modunda MRM çalıştırılmıştır. MRM geçişleri ise şöyledir: Kreatinin için 114.1 > 86.1 ve kreatinin-d<sub>3</sub> için ise 117.2 > 89.2. Kapiler voltaj 2250 V, *cone* gaz (N<sub>2</sub>) ve desolvation gaz (N<sub>2</sub>) 11 L/dk, dwell time 75 ms, *collision* enerji 7 V olarak optimize edilmiştir.

### 3.2.7. Geliştirilen LC/MS-MS Yönteminin Validasyonu

LC/MS/MS cihazı ile idrar örneklerinde BPA ve BPAG analizi için geliştirilen yönteme ilişkin validasyon parametreleri olarak, cihaz ile ölçülebilen en düşük miktar (LOD) ve miktarlandırılabilen en düşük değer (LOQ) belirlenmiştir (Çizelge 4.2) Bilinen üç farklı miktarda BPA ve BPAG uygulanan idrar örneklerinin cihaz ölçümlerinin, birbirini izleyen üç farklı gün için, gün içi (*Intraday*) ve günler arası (*Interday*) ortalama (Ort), duyarlılık (*Relative Standard Deviation*, % RSD) ve doğruluk (% *recovery*, Rec) değerleri de validasyon parametreleri olarak belirlenmiştir (Çizelge. 4. 3, Çizelge. 4. 4).

### 3.2.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda, LOD'nin altında kalan değerler için BPAG ölçümlerinde 0.1 ng/mL, BPA ölçümlerinde ise 0.03 ng/mL değerleri dikkate alınmıştır. LOD'nin altında kalan verilerde uyum sorunu yaşanmaması için LOD/2 değerleri kullanılmıştır. LOD/2 değerleri yalnızca geometrik ortalamanın hesaplanmasında kullanılmış, istatistiksel analizler ve grup karşılaştırmaları LOD'nin üzerinde tespit edilen ve miktarı belirlenebilen verilerle yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, kategorik verilerin analizinde çapraz tablo istatistiklerinden Chi-square veya Likelihood Ratio testleri kullanılmıştır. Düzeltilmiş ve düzeltilmemiş BPA ve BPAG değerleri bakımından bölge, cinsiyet, BPA bilgisi olup olmaması gibi grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanılmıştır. İstatistik analizlerde 0.05'ten küçük *p* değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

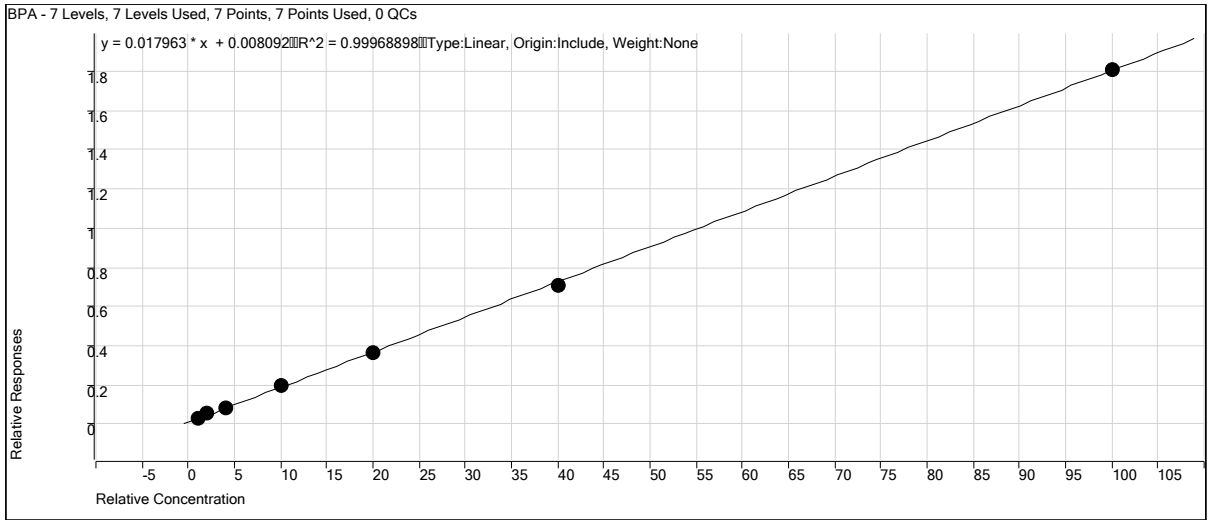


## 4. BULGULAR

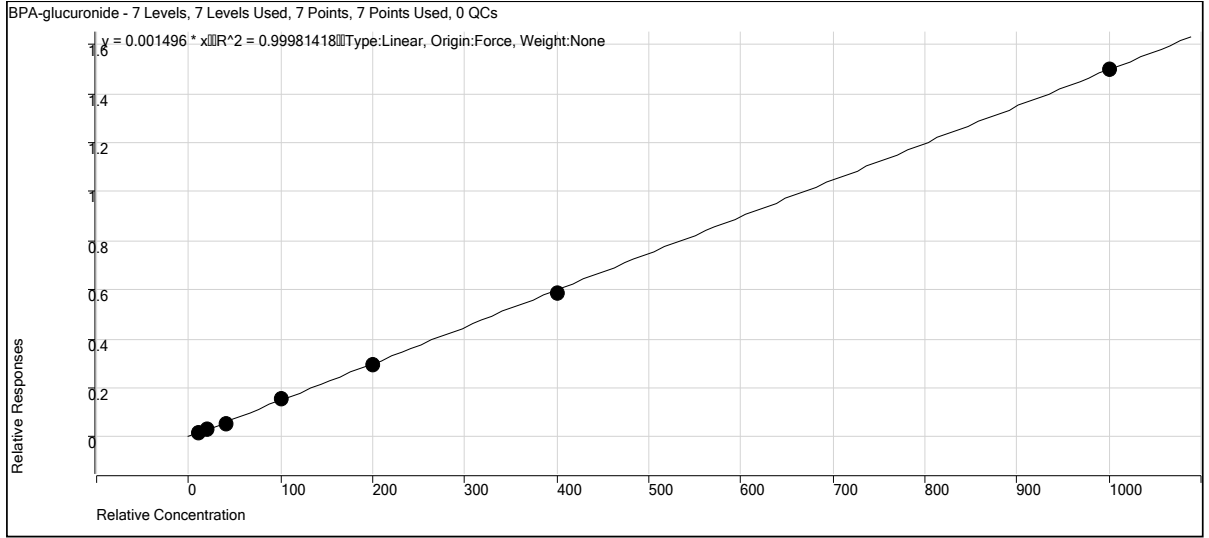
### 4. 1. LC/MS-MS Cihazı ile BPA ve BPAG Analizi Yöntem Validasyonu

#### 4. 1.1. LC/MS-MS Cihazının Kalibrasyonu

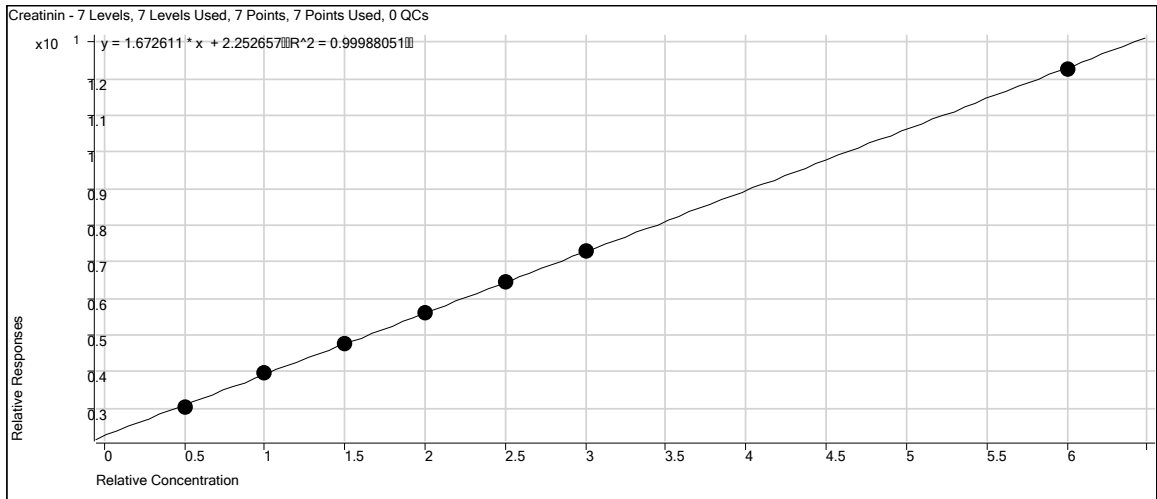
İdrar örneklerinde BPA, BPAG ve kreatinin analizleri için geliştirilen yöntem kullanılarak yapılan cihaz kalibrasyonuna ilişkin grafikler Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir. Kalibrasyon grafiklerine ilişkin  $r^2$  değerleri BPA için 0.9996, BPAG ve kreatinin için 0.9998 olarak bulunmuştur.



Şekil. 4.1. BPA kalibrasyon grafiği



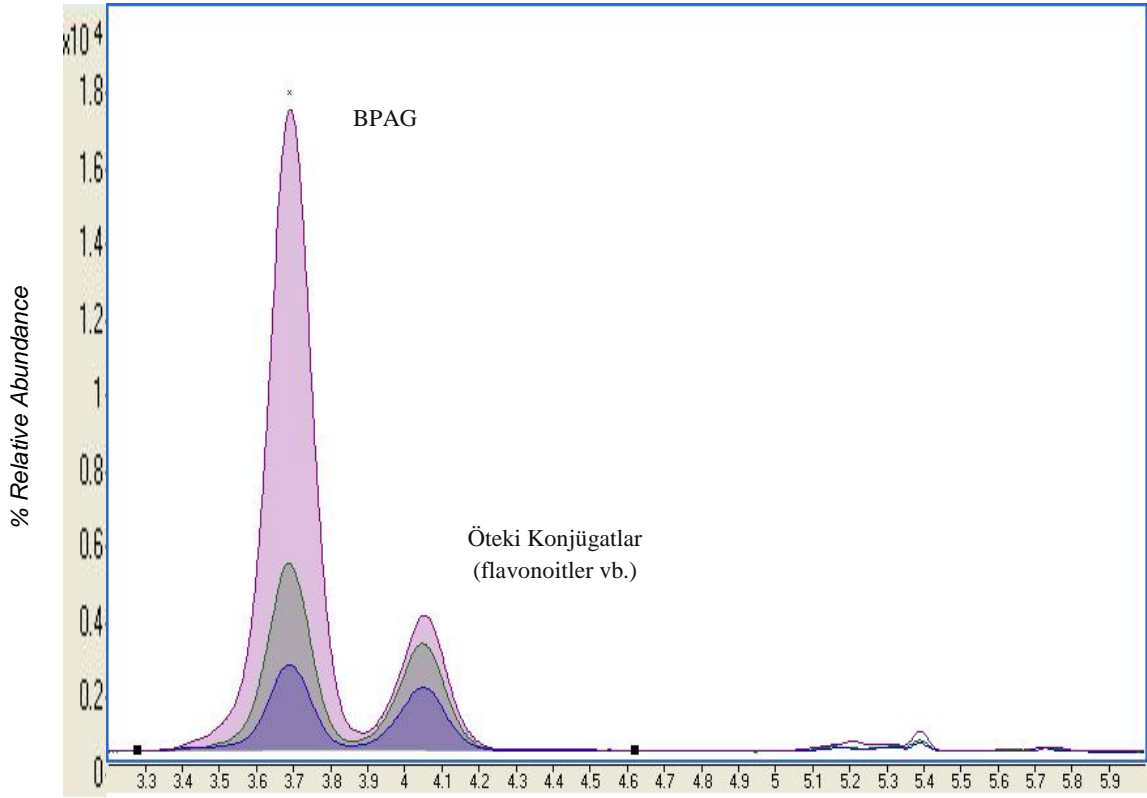
Şekil. 4.2. BPAG kalibrasyon grafiği.



Şekil. 4.3. Kreatinin kalibrasyon grafiği.

#### 4.1.2. LC/MS-MS Cihazı ile BPAG Analizine İlişkin Kromatogram

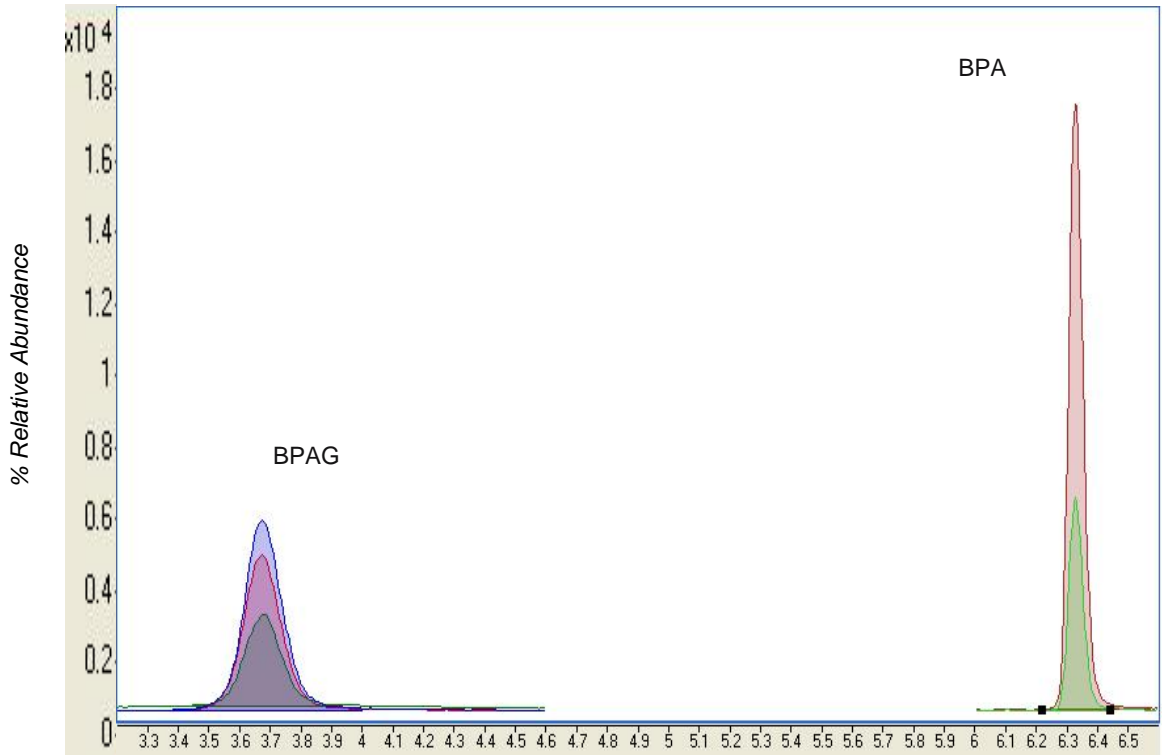
LC/MS-MS cihazı ile BPAG analizinde, BPAG'ye ilişkin kromatogramda pik büyüklüğü (% *Relative Abundance*) başlangıçta beklenenden yüksek bulunduğu için beslenme ve yaşam koşullarına bağlı olarak BPAG ile benzer molekül ağırlığına (403.0) sahip olan ve idrar örneklerinde olması beklenen başka konjugatların (flavonoitler vb.) kromatogramda ayrılması sağlanmıştır. Yapılan bu çalışmaya ilişkin kromatogram Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



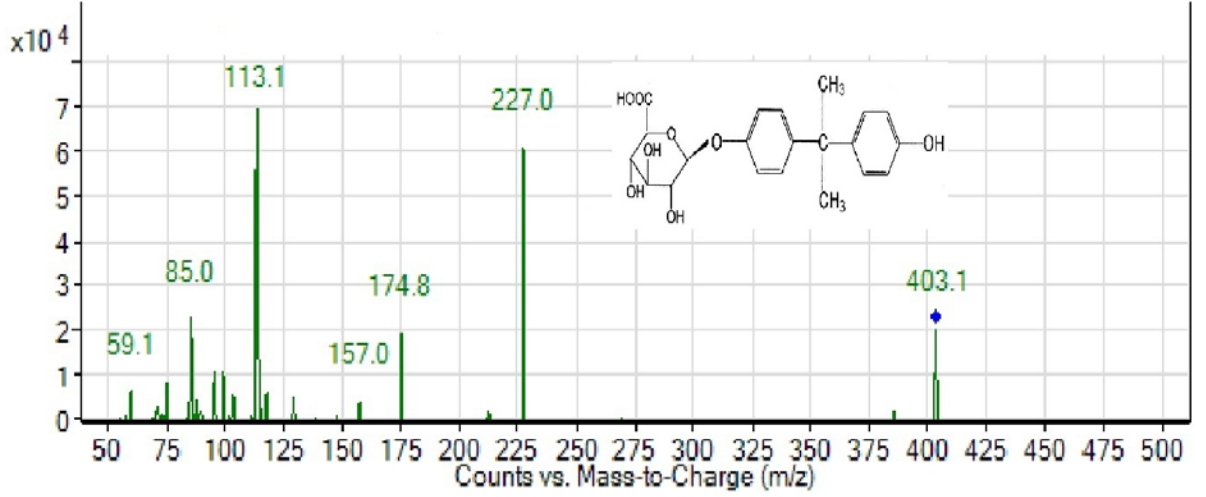
Şekil. 4.4. BPAG uygulanmış idrar örneğine ilişkin kromatogram (*spiked*).

#### 4.1.3. LC/MS-MS Cihazı ile BPA ve BPAG Analizine İlişkin Kromatogram

LC/MS-MS cihazı ile BPA ve BPAG analizi için geliştirilen yöntemde, LC/MS-MS cihazının otosamplerinde yer alan aynı viyalden tek enjeksiyon ile BPA ve BPAG miktarlandırması yapılması amaçlanmıştır. Bu analize ilişkin kromatogram Şekil 4.5'te gösterilmiştir. LC/MS-MS cihazında BPAG'ye ilişkin kütle spekturumu da Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil. 4.5. BPA ve BPAG uygulanmış idrar örneğine ilişkin kromatogram (*spiked*).



Şekil. 4.6. BPAG'nin kütle spektrumu

#### 4.1.4. LC/MS-MS Cihazında BPA ve BPAG Analizi Yöntem Parametreleri

LC/MS-MS cihazı kullanılarak, idrardaki BPA ve BPAG miktarlarının belirlenmesi için geliştirilen yöntem ve yöntem validasyon parametreleri Çizelge 4.1, Çizelge 4.2, Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

İdrar örneklerine üç farklı derişimde BPA uygulanmış ve gün içi (*intraday*) ve günler arası (*interday*) doğruluk (RSD) ve üç farklı günde analiz edilmiştir.

Çizelge. 4.1. İdraraki BPA ve BPAG miktarlarının belirlenmesi için kullanılan MS/MS geçişleri ve LC/MS/MS parametreleri.

Bileşik	Geçiş (Transition)	FV*	CE**	Elementel Bileşim
BPA ( <i>quantifier</i> )	227.0-132.8	110	21	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
BPA ( <i>qualifier</i> )	227.0-212.1	120	13	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
BPA gluc ( <i>quantifier</i> )	403.1-113.1	160	24	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub>
BPA gluc ( <i>qualifier</i> )	403.1-227.0	160	24	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub>
<sup>13</sup> C <sub>12</sub> -BPA (IS)	239.2-224.1	120	12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C( <sup>13</sup> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub>

\*FV: *Fragmentor voltage*

\*\*CE: *Collision energy*

**Çizelge. 4.2.** İdrarda BPA ve BPAG miktarlarını LC/MS/MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.

	<b>LOD (ng/mL)</b>	<b>LOQ (ng/mL)</b>
<b>BPA</b>	0.03	0.08
<b>BPAG</b>	0.1	0.33

**Çizelge. 4.3.** İdrarda BPA miktarını LC/MS/MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.

Uygulanan BPA Miktarı (spiked)	BPA [kreatinin-düzeltilmiş (µg/g)]											
	1. gün			2. gün			3. gün			Günler Arası (Interday)		
	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS*** (%)
<b>BPA Uygulanmayan (unspiked)</b>	0.98			0.86			0.89			0.91		
<b>1.0 ng/mL</b>	1.41 ± 0.02	141	2.05	1.56 ± 0.16	156	10.25	1.66 ± 0.25	166	15.06	1.54 ± 0.12	154	7.79
<b>10.0 ng/mL</b>	10.83 ± 0.33	108.3	3.047	11.00 ± 0.15	110	1.36	11.16 ± 0.30	111.6	2.68	10.99 ± 0.11	109.9	1.45
<b>100 ng/mL</b>	98.97 ± 0.21	98.97	0.22	99.17 ± 0.55	99.17	0.55	99.30 ± 0.45	99.3	0.45	99.14 ± 0.16	99.14	0.161

\*Ort: Ölçülen derişimlerin ortalaması

\*\* Rec: Geri kazanım (Recovery, accuracy)

\*\*\*RSS: Rölafit standart sapma (Doğruluk)

**Çizelge. 4.4.** İdrarda BPAG miktarını LC/MS/MS cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri.

Uygulanan BPAG Miktarı (spiked)	BPAG [kreatinin-düzeltilmiş (µg/g)]											
	1. gün			2. gün			3. gün			Günler Arası (Interday)		
	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS** * (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS** * (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS** * (%)	Ort* (n=6)	Rec** (%)	RSS** * (%)
<b>BPAG Uygulanmayan (unspiked)</b>	4.16			3.82			3.91			3.96		
<b>10 ng/mL</b>	11.94 ± 1	119.4	8.81	11.99 ± 0.629	119.9	5.24	12.14± 0.52	121.4	4.29	12.02± 0.10	120.2	0.86
<b>100 ng/mL</b>	99.42 ± 1.199	99.42	1.20	99.74 ± 1.147	99.74	1.14	100.0± 1.37	100.0	1.36	99.72±0. 30	99.72	0.30
<b>1000 ng/mL</b>	915.66 ± 2.313	91.56	0.25	915.83 ± 2.353	91.58	0.25	916.1 ± 2.40	91.61	0.26	915.8±0. 22	91.58	0.024

\*Ort: Ölçülen derişimlerin ortalaması

\*\* Rec: Geri kazanım (*Recovery, accuracy*)

\*\*\*RSS: Rölatif standart sapma (Doğruluk)

#### 4.2. İdrar Örneklerinde BPA ve BPAG Analizi Yapılan Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

BPA ve BPAG miktarı belirlenmek üzere idrar örnekleri alınan, kırsal bölge ve şehir merkezinde yaşayan bireylere anket uygulanmıştır. Uygulanan ankette yer alan sorulara kırsal bölge ve şehir merkezinde yaşayan bireylerin sosyodemografik özellikleri ve verdiği cevaplar Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %28.5'i çocuk (57), %34.5'i (69) kadın ve %37.0'si (74) erkektir (Şekil 4.7). Kırsal bölge ve şehir merkezinde yaşayan, bireylerin yaş ortalaması sırasıyla 32.17±20.72 ve 27.73±16.45'tir. Erkek, kadın ve çocukların yaş ortalamaları Çizelge 4.5'te sunulmuştur. Anket sorularında plastik kap kullanımı üç kategoriye ayrılmıştır. Buna göre plastik kapları hiç kullanmayan kırsal bölgede 33 kişi (%47.2), sık kullanan 8 kişi

(11.5), nadiren kullanan ise 29 kişidir (%41.3). Şehir merkezinde hiç kullanmayan 20 kişi (%27.4), sık kullanan 7 kişi (%9.6), nadiren kullanan ise 46 kişidir (%63). Çalışmaya katılan bireylerden 47'sinin (%23.5) bilinen bir hastalığı vardır. Bu oran şehir merkezinde 17 kişi, kırsal bölgede ise 30 kişi olarak gözlenmiştir. Bireylerden %21'inin (42) sürekli kullandığı en az bir ilaç vardır. Gıda maddesi satın alırken her zaman dikkat eden kırsal bölgede 24 kişi (%24.0) kişi, şehir merkezinde ise 58 kişidir (%58). Gıda maddesi satın alırken ambalaj kalitesine her zaman dikkat eden kırsal bölgede de şehir merkezinde de 8 kişidir (%8.0). Çalışmamıza katılan bireylerden bilinen bir genetik hastalığı olan kırsal bölgede 11 kişi, şehir merkezinde ise 6 kişidir (%8.5). Mikrodalga fırın kullanan kırsal bölgede 29 kişi, şehir merkezinde ise 41 kişidir. Mikrodalga fırında plastik kap kullanan ise 2 kişidir (%2.9). Mikrodalga fırını sürekli kullandığını bildiren 5 kişi (%7.1) bulunmaktadır. Çalışmamıza katılan bireylerden üreme sağlığı ile ilgili hastalığı olan 6 kişi (%3.0) bulunmaktadır. Bu rakam kırsal bölgede 1 kişi, şehir merkezinde ise 5 kişi olarak belirlenmiştir. Biberon ve emzik kullanan 125 kişi (%81.2) bulunmaktadır. Ankette biberon ve emzik kullanımı için belirlenen üç kategori yer almaktaydı. Buna göre 0-1 yıl arası kullanan 24 (%18.9) kişi, 1-2 yıl kullanan 68 (%53.5) kişi, 2 yıldan fazla kullanan ise 35 (%27.6) kişi olarak belirlenmiştir. Anket çalışması uygulandığında BPA ile ilgili bilgisi olan 21 kişi (%10.5) bulunurken, 179 kişinin (%89.5) BPA ile ilgili herhangi bir bilgisinin olmadığı belirlenmiştir.



**Çizelge. 4.5.** Çalışmaya katılan şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin sosyodemografik Özellikleri.

		Kırsal Bölge		Şehir Merkezi	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Cinsiyet</b>	<b>Yaş Ortalaması±SS</b>				
Erkek	36.81±15.94	37	37.0	37	37.0
Kadın	39.92±15.11	33	33.0	36	36.0
Cocuk	8.96±3.74	30	30.0	27	27.0
<b>Eğitim Durumu</b>					
Anasınıfı		4	4.0	13	13.0
İlköğretim		78	78.0	21	21.0
Lise		13	13.0	19	19.0
Üniversite		3	3.0	47	47.0
Hiç eğitim almamış		2	2.0	0	0
<b>Sigara Kullanımı</b>					
Evet		20	28.6	31	42.4
Hayır		50	71.4	42	57.6
<b>Alkol Kullanımı</b>					
Evet		9	12.9	33	45.2
Hayır		61	87.1	40	54.8
<b>İçme Suyu Kaynağı</b>					
Şehir şebekesi		80	80.0	53	53.0
Hazır su		1	1.0	31	31.0
Şehir şebekesi ve hazır su		16	16.0	16	16.0
Kuyu suyu		3	3.0	19	19.0

*n*: Örnek sayısı

SS: Standart sapma

### **4.3. Şehir Merkezi ve Kırsal Bölgede Yaşayan Bireylerin BPA, BPAG ve Toplam BPA Analiz Sonuçları**

Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin idrar örneklerinde belirlenen BPA ve BPAG miktarlarının aritmetik ve geometrik ortalaması ile değişim aralıkları Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7’de gösterilmiştir. İdrar örneklerinde belirlenen BPA ve BPAG miktarlarının yaşanılan bölgeye bağlı olarak değişimi ise Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Belirlenen toplam BPA’nın şehir merkezi ve kırsal bölgeye göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (Şekil 4.9). Şehir merkezi ve kırsal bölgede belirlenen toplam BPA’nın kadın, erkek ve çocuk sayılarına göre dağılımı Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

BPA										
Değişken	Kreatinin-Düzeltilmiş (µg/g)					Kreatinin-Düzeltilmemiş (ng/mL)				
	GO	AO	Ortanca	[%25-75]*	Değişim Aralığı (Min-Max)	GO	AO	Ortanca	[%25-75]*	Değişim Aralığı (Min-Max)
<b>Şehir Merkezi</b>	0.02	0.46	0.31	0.18-0.81	0.06-0.99	0.02	0.51	0.35	0.23-0.84	0.07-1.34
<b>Kırsal Bölge</b>	0.02	0.37	0.31	0.25-0.55	0.23 -0.62	0.02	0.24	0.21	0.09-0.42	0.06-0.49
<b>Kadın</b>	0.015	0.31	0.27	0.13-0.45	0.6-0.74	0.015	0.20	0.22	0.08-0.31	0.07-0.35
<b>Erkek</b>	0.02	0.54	0.62	0.22-0.87	0.15-0.99	0.02	0.72	0.62	0.49-0.87	0.25-1.34
<b>Çocuk</b>	0.015	0.60	0.60	0.28-0.91	0.28-0.91	0.015	0.52	0.52	0.19-0.84	0.19-0.84

LOD: 0.03 ng/ml, E: Erkek, K: Kadın, GO: Geometrik Ortalama, CI: Güven Aralığı, AO: Aritmetik Ortalama

\*1. ve 3. Çeyrek değerleri %25 ve %75 olarak verilmiştir.

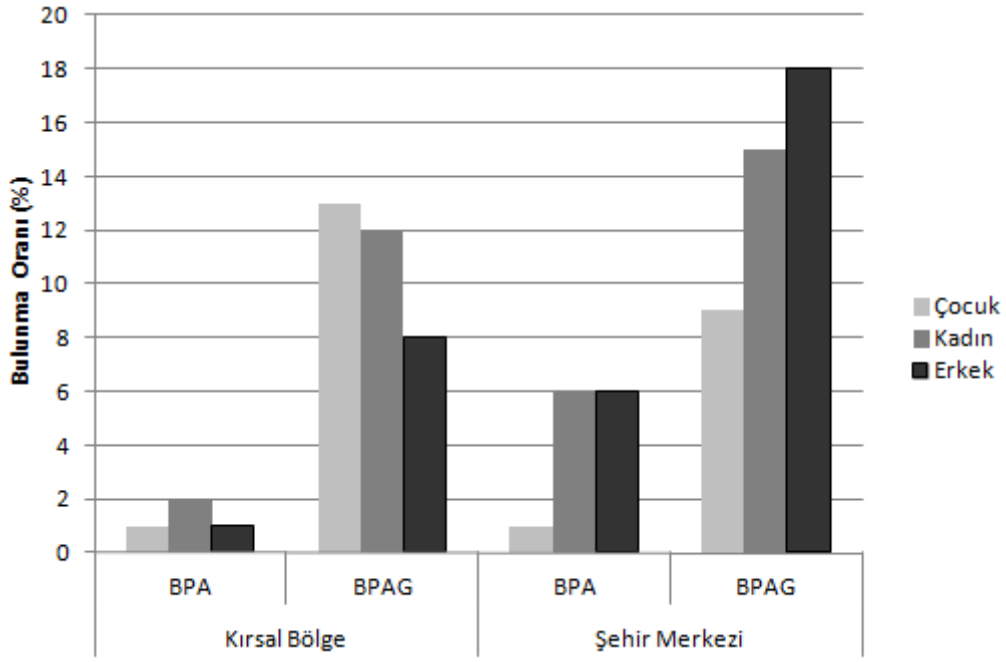
**Çizelge. 4.6.** Şehir Merkezi ve Kırsal Bölgede Yaşayan Bireylerin İdrar Örneklerinin BPA Analiz Sonuçları

BPAG										
Değişken	Kreatinin-Düzeltilmiş (µg/g)					Kreatinin-Düzeltilmemiş (ng/mL)				
	GO	AO	Ortanca	[%25-75]*	Değişim Aralığı (Min-Max)	GO	AO	Ortanca	[%25-75]*	Değişim Aralığı (Min-Max)
<b>Şehir Merkezi</b>	0.74	60.56	30.97	17.10-52.93	2.21-615.44	0.79	78.57	43.62	17.73-100.55	1.23-921.88
<b>Kırsal Bölge</b>	0.44	30.29	20.05	11.56-36.48	1.35-164.45	0.47	35.0	22.76	13.51-47.12	1.15-129.64
<b>Kadın</b>	0.06	57.57	26.26	8.27-44.12	2.22-615.44	0.67	79.33	19.78	6.45-90.72	1.24-921.87
<b>Erkek</b>	1.00	31.70	22.60	14.14-43.31	1.35-164.5	1.08	44.70	35.10	20.21-61.10	1.16-129.7
<b>Çocuk</b>	0.46	56.68	29.20	10.36-43.37	2.22-166.1	0.49	50.57	35.15	16.50-59.18	3.40-168.36

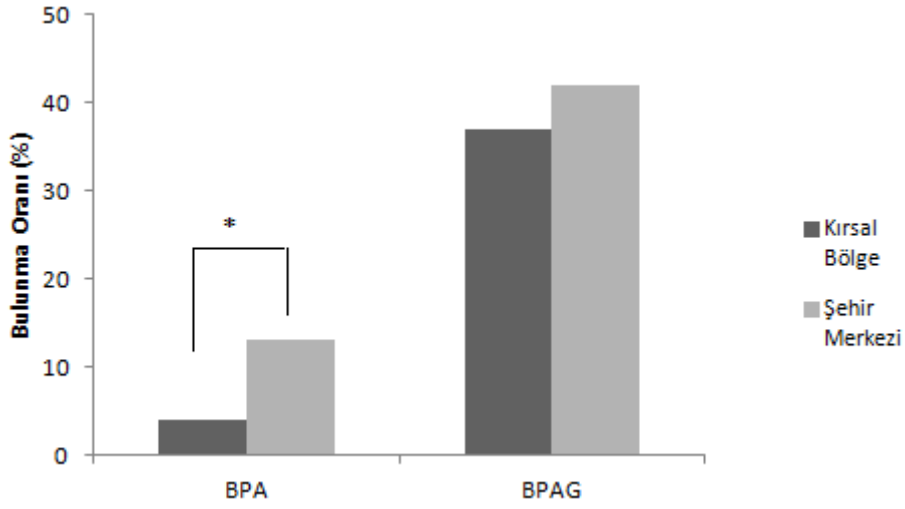
LOD: 0.1 ng/ml, E: Erkek, K: Kadın, GO: Geometrik Ortalama, AO: Aritmetik Ortalama

\*1. ve 3. Çeyrek değerleri %25 ve %75 olarak verilmiştir.

**Çizelge. 4.7.** Şehir Merkezi ve Kırsal Bölgede Yaşayan Bireylerin BPAG Analiz Sonuçları

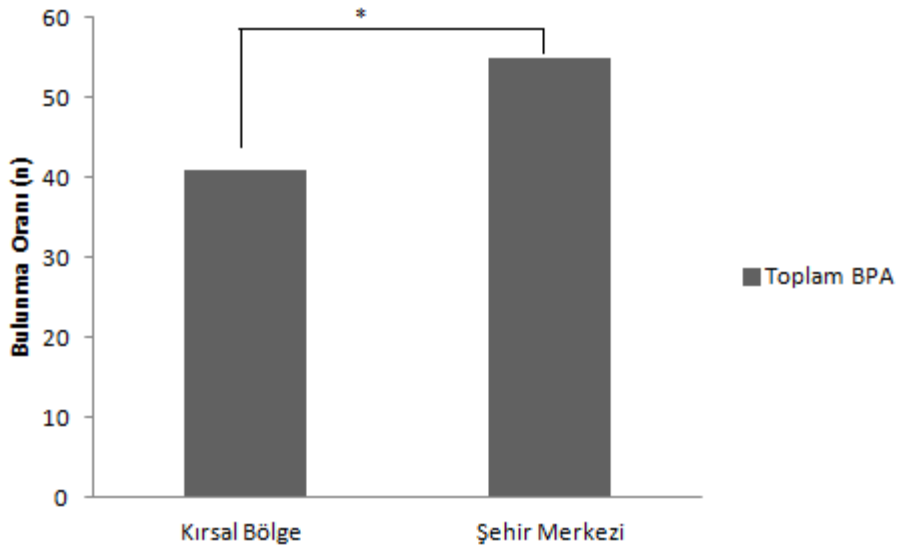


Şekil. 4.7. Şehir merkezi ve kırsal bölgede BPA ve BPAG belirlenen kadın, erkek ve çocuk sayılarının Dağılımı.



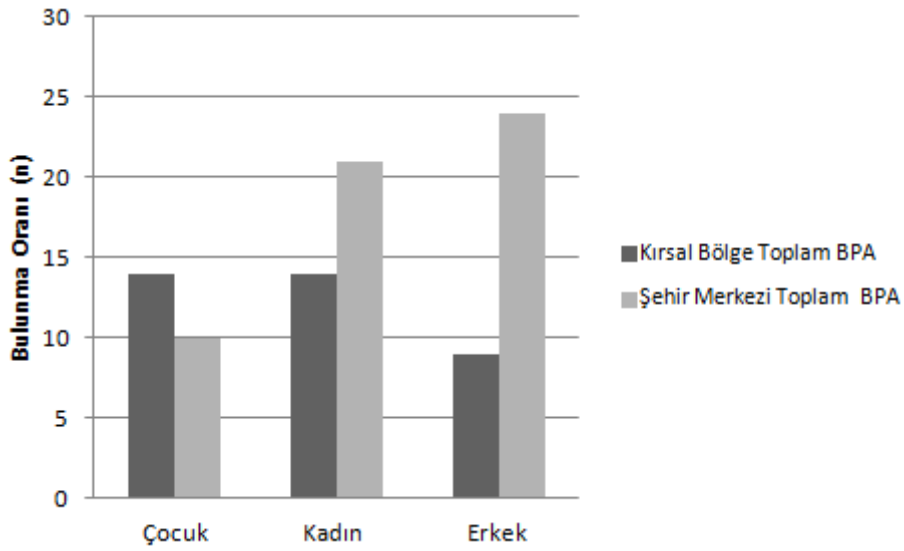
\*İstatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık gözlenen gruplar

Şekil. 4.8. Şehir merkezi ve kırsal bölgede BPA ve BPAG belirlenen kişi sayılarının karşılaştırılması.



\*İstatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık gözlenen gruplar

Şekil. 4.9. Belirlenen toplam BPA'nın şehir merkezi ve kırsal bölgeye göre dağılımı.



Şekil. 4.10. Şehir merkezi ve kırsal bölgede belirlenen toplam BPA'nın kadın, erkek ve çocuk sayılarına göre dağılımı.

## 5. TARTIŞMA

Başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere pek çok ülke hükümeti, ‘Çevre ve Doğal Kaynaklar Komiteleri’ kurarak, endokrin bozucularla ilgili araştırmalar başlatmış ve stratejiler geliştirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde Çevre Koruma Örgütü 1996 yılında endokrin bozucuları bir çevre sağlık sorunu olarak belirlemiştir. 1999’da Avrupa Komisyonu endokrin bozucuların belirlenmesi için strateji oluşturmuştur. 2000 yılına gelindiğinde 553 insan yapımı madde ve 9 yapay/doğal hormon, potansiyel endokrin bozucu madde olarak belirlenmiştir. Endokrin bozucu maddelerin belirlenebilmesini mümkün kılacak testlerin bulunabilmesi için her iki komisyon arasında ortak çalışmalar sürmektedir. Türkiye için endokrin bozucular son yıllarda gündeme gelmiştir (23).

Başka kimyasallarla kombine olarak uzun yıllardır plastik yapımında kullanılan BPA, çok geniş kullanım alanı olan (PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, süt şişesi ve bebek biberonu) ve literatürde yer alan bir çok çalışma sonucuna göre de insan ve hayvan endokrin sistemi üzerinde ksenoöstrojenik (östrojen benzeri davranış gösteren) etki gösteren bir maddedir. BPA’nın deney hayvanları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik literatürde birçok çalışma bulunmasına karşın, insanlar üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar sınırlıdır.

Son yıllarda yapılan araştırmaların BPA ve benzeri kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi zararlar verdiği, bunun da yalnızca üremeyi değil, vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmektedir (131). BPA’nın fetüs, bebek ve çocuklar üzerinde nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olduğu, prostat ve meme bezlerini etkilediği, kızlarda erken ergenliğe neden olduğu belirtilmektedir (132,133). Kadınlarda uzun süre BPA ve BPA benzeri maddelere maruz kalmanın üretkenliği azalttığı gösterilmiştir (134). BPA’nın gebeleri de etkilediği ileri sürülmüştür (135). Liu ve ark. (136) gebelerde yapmış olduğu bir çalışmada gebelerin idrarında bulunan BPA ile kendiliğinden gelişen ve yineleyen düşük arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir. Braun ve ark. (137) BPA’nın çocuk sağlığına etkisi adlı derlemelerinde, idrar BPA konsantrasyonu ile cinsiyet hormonu arasında ilişki olduğunu ve yapılan bir çalışmada idrarında yüksek miktarda BPA olan kızlarda göğüs

büyümesinin geciktiğini bildirmiştir. Prenatal dönemde BPA'ya maruz kalmanın kız çocuklarında görülen hiperaktif ve agresif olma durumu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (136). BPA ve öteki toksik maddelerin oksidatif stres oluşturarak PI3K/c-Src/FAK ve MAPK gibi sinyalleme yolları etkiledikleri, bunun sonucunda da sperm sayısının azaldığı ve kalitesinin düştüğü ifade edilmektedir (138). Bir başka çalışmada BPA'nın sertoli sinyal moleküllerini düzenleyerek spermatozu negatif etkilediği de gösterilmiştir (139).

Biyolojik izleme çalışmalarında idrar kullanımının en önemli avantajlarından biri, idrar örneklerinin zaman sınırsız (*spot*) toplanmasıdır ki tüm idrar örneklerinin 24 saatlik bir sürede toplanması eziyetli olduğundan, *spot* toplama biyolojik izleme amaçlı olarak sıkça kullanılmaktadır. Oral yoldan alınan BPA, alımın ardından 24 saat içinde idrarda tamamen ortaya çıktığından, insanlarda kümülatif günlük maruz kalma miktarı BPA'nın idrarla BPA metaboliti olarak atılımından hesaplanabilir (140). BPA maruziyeti etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda BPA'nın serbest olarak bulunan miktarının, etkin ve zarar verebilme potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (ksenoöstrojen). Bu nedenle idrar ve kanda yapılan çalışmalarda BPA'nın ana metaboliti olan BPAG (*conjugated*) ile serbest BPA (*unconjugated*) miktarı da belirlenmektedir.

Brock ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada ilk kez serbest BPA'yı LOD'nin altında (LOD= 0.12 ng/mL) ve BPAG'yi 0.11-0.51 ng/mL aralığında idrar örneklerinde tespit etmişlerdir (141). Yapılan ilk idrarda BPA maruziyetini belirleyen biyolojik izleme çalışması sonrasında çeşitli yöntem, popülasyon ve ölçeklerde idrarda BPA maruziyetini gösteren biyolojik izleme çalışmaları yapılmıştır (113,114,118,142-153). Yapılan bu çalışmalarda toplam 604 yetişkinin *spot* idrar örnekleri kullanılmış ve 518 kişide (%85.8) BPA ve/veya BPAG tespit edilmiştir (154).

Çalışmamızda, çok düşük miktarlarda maddelerin çeşitli biyolojik örneklerde analizini duyarlı ve güvenilir olarak gerçekleştiren, LC/MS-MS cihazı kullanılarak, önemli bir endokrin bozucu kimyasal madde olan BPA ve ana metaboliti olan BPAG'nin (BPA glukuronit) insan idrar örneklerinde belirlenmesine yönelik yöntem oluşturulmuş ve bu metod, Mersin ili şehir merkezi ve kırsal alanında yaşayan 200 bireyin BPA maruziyetinin belirlenmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılmıştır.



Yapılan çalışma, Türk insan popülasyonunun BPA'ya maruziyetinin gösterilmesi açısından da ilk olma özelliği taşımaktadır.

Literatürde son yıllarda BPA ve majör metaboliti BPAG'yi LC/MS-MS yöntemi ile belirlemeye yönelik birçok yöntem ve çalışma bulunmaktadır (155-161). Toplam BPA miktarını belirlemeye yönelik bu çalışmalarda, idrar örneklerindeki BPAG'nin dekonjugasyonunu sağlamak için glukuronidaz/sülfataz enzimi kullanılmasına karşın bu enzimin miktarını optimize eden bir çalışmaya rastlanmamıştır. BPAG konjugasyonunda enzim kullanımının çalışmamıza belirsizlik getirebileceği düşünülerek daha duyarlı ve basit örnek hazırlama yöntemi kullanılmıştır. Örneklerin analizinde BPAG standartı kullanılmış ve idrar matriks baskılamalarından kurtulmak için LC/MS-MS kolonunda (PFP) *online* SPE işlemi baştaki izokratik elüsyon ile gerçekleştirilmiştir. Sondaki yıkama ile kolon bir sonraki analiz için temizlenmiş ve iyon kaynağını kirletmemek için yalnızca analitlerin geldiği zaman aralıklarında *diverter valve* kullanılarak MS/Waste pozisyonunda çalışılmıştır. BPAG ve BPA miktarlandırılması işlemi IS olarak <sup>13</sup>C<sub>12</sub>-BPA kullanılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız yöntemle literatürde yer alan bir çok çalışmaya göre [2.0 ng/mL (95); 2.6 ng/mL (155); 1.3 ng/mL (157); 2.7 ng/mL (156); 1.82 ng/mL (158); 0.52–0.61 ng/mL (160); 2.52–4.50 ng/mL (161)] daha duyarlı ve güvenilir sonuçlar alınmıştır (LOD (BPA)= 0.3 ng/mL, LOD (BPAG)= 1.0 ng/mL).

Mersin ili şehir merkezi ve kırsal bölgesinden toplanan ve analizleri yapılan 200 idrar örneğinin, 74 tanesi erkek (%37), 69 tanesi kadın (%34.5) ve 57 tanesi de çocuklardan (%28.5) elde edilmiştir. Çalışmaya katılanların yaşları 3 ile 85 arasında değişirken, yaş ortalaması 29.95±18.80'dir. Çalışmamıza katılan ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde (100 kişi), BPA %4 (LOD=0.3 ng/mL), BPAG %37 (LOD=1.0 ng/mL), şehir merkezinde yaşayan bireylerde (100 kişi) ise BPA %13, BPAG %42 oranlarında dedeksiyon limitinin üzerinde (LOD) belirlenmiştir. Buna göre şehir merkezi ve kırsal bölge arasında BPA belirleme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken (p= 0.022), BPAG'nin şehir merkezi ve kırsal bölgede belirlenme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p= 0.470). Çalışmamızda BPA belirlenen toplam 17 idrar örneğinin 16 tanesinde aynı zamanda majör metaboliti BPAG'de tespit edilmiştir. Rudel ve ark. (162) idrarda belirlenen BPA

miktarlarının gıda ambalajlarına bağı olarak %66 oranında değıştığını, Braun ve ark. (163) da ağılık durumu ile idrarda BPA belirlenebilirliğı arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir. İdrar örneklerinde belirlenen BPA miktarını yiyecek ve içeceklerin dışında çevresel faktörler de etkileyebilmektedir. Yetişkin ve çocuklarda BPAG belirlenme oranları ( $p= 0.869$ ) ve belirlenme miktarları ( $p= 0.131$ ) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda belirlenen ortalama BPA miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde  $0.46 \mu\text{g/g}$  kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise  $0.37 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak, ortalama BPAG miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde  $60.56 \mu\text{g/g}$  kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise  $30.28 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak belirlenmiştir. Şehir merkezi ve kırsal bölgede dedeksiyon limitlerinin (LOD) üzerinde belirlenen ortalama BPA ve BPAG miktarları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Belirlenen toplam BPA'nın şehir merkezi ve kırsal bölgeye göre dağılımları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Çalışmamıza benzer olarak Kore'de yapılan ve 1870 katılımcının sosyodemografik özellikleri ile birlikte idrar örneklerinde BPA maruziyetinin araştırıldığı bir çalışmada, BPA tespit edilen birey sayısı ile BPA miktarları, kırsal bölgede ve şehirde yaşayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (164). BPA maruziyeti ile ilgili 2003-2004 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Merkezi (NHANES) tarafından yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzeri bireylerin idrardaki BPA geometrik ortalaması  $2.39 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak bildirilmiştir. Benzer bir çalışma da 2007-2009 yılları arasında Kanada Sağlık Araştırmaları Merkezi (CHMS) tarafından yapılmış ve 20-79 yaş aralığı için idrardaki BPA geometrik ortalaması  $1.26-1.49 \mu\text{g/g}$  kreatinin olarak bildirilmiştir (165,166). LaKind ve ark. tarafından Amerika ve Kanada'da yapılan bu çalışmaların karşılaştırıldığı bir başka çalışma yapılmış ve sonuç olarak tüm yaş gruplarında Kanada'da istatistiksel olarak anlamlı daha düşük BPA miktarları belirlendiğı bildirilmiştir (167). Çalışmamızda idrar örneklerinde belirlenen BPA derişimlerinin geometrik ortalaması, Kore, Amerika ve Kanada toplumlarında yapılan çalışmalardan daha düşük düzeydedir. Toplumlar arasındaki bu farklılıklara, BPA biyotransformasyonunda rol oynayan etnik farklılıklar, kullanılan analiz yöntemlerinin

farklılığı, idrar toplama zamanı, yaş, cinsiyet, bireyler arası genetik farklılıklar ve en çok da toplumların farklı yaşam tarzları neden olabilmektedir.

Çok sayıda bireyi (2517'ye varan sayıda) kapsayanlar dahil referans topluluklarda idrarda BPA miktarına ilişkin tüm çalışmalarda, seçili topluluğun konumundan bağımsız olarak BPA idrar yoğunlukları aralıklarının, 16 µg/L'nin altında [(5,18 µg/L (61) 11,5 µg/L (114) ve 15.9 µg/L (155)] düzeylere ulaşmış; çoğu çalışmada BPA miktarlarının ortalama veya ortanca değeri 3 µg/L altında kalmıştır. Yalnızca Kore'de yapılan bir çalışma, 9 µg/L gibi yüksek bir BPA yoğunluk ortalaması bildirmiş olmakla birlikte, çalışma için seçilen topluluğu idrarda BPA miktarındaki bu dikkat çekici artışın nedeni bilinmemektedir. Daha yakın zamanda aynı araştırmacılar, daha düşük ortalama değerleri içeren yeni bir çalışma sunmuş ve BPA miktarlarında görünürdeki düşüşün gerçek bir düşüş yansıtmayıp analitik tekniklerde süregelen değişimlerden kaynaklanabileceği (20) bu nedenle de daha önce kaydedilen yüksek değerlerin yapay olabileceği yorumunu yapmışlardır. Çin'de yapılan bir çalışma, idrarda (1 mg/L) aralığında BPA yoğunluğu kaydetmiştir ki bu miktar, başka çalışmalarda gözlemlenen miktarların binde bir kadar üzerindedir (118). Çalışma, aynı zamanda çeşitli endojen hormonların idrarla atılımını değerlendirmekte, normalde kadınlarda görülen miktarların yaklaşık üç kat üzerinde yoğunluklar bildirmekte ve tüm analitler için sistematik laboratuvar ve raporlama hatası olasılığını varsaymaktadır.

Çalışmamızda LOD'nin üzerinde belirlenen BPA (p= 0.203) ve BPAG (p= 0.737) miktarlarında erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. BPA'nın idrar örneklerinde erkekler için belirlenen miktarı 1.35-164.45 µg/g ve kadınlar için 2.21-615.44 µg/g olarak belirlenmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada idrar örneklerinde BPA miktarı (%95 güven aralığında), bireylerin %95'inde erkekler için 0.037-0.064 µg/kg bw ve kadınlar için 0.043-0.075 µg/kg bw olarak belirlenmiştir (168). Çalışmamızda yetişkin ve çocuklarda BPA belirlenme oranları (p= 0.110) ve miktarları (p= 0.456) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kadın (8) ve erkek (9) bireyler arasında da dedeksiyon limitinin (LOD) üzerinde BPA belirlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p= 0.491).

Çalışmamızda, kırsal bölgede plastik kap kullanmayanlarda BPAG belirlenme oranı %27.3 kullananlarda ise %40.5 olarak belirlenmiştir. Bu iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte ( $p= 0.243$ ) BPAG belirlenme oranının plastik kap kullananlarda yüksekliği dikkat çekicidir. Kırsal bölgede plastik kap kullanmadığını bildiren 33 bireyde LOD'nin üzerinde BPA tespit edilmemiştir. Buna karşın plastik kap kullandığını bildiren 37 kişiden üçünde (%8.1) BPA LOD'nin üzerinde belirlenmiştir. Bu durum istatistiksel olarak önemlilik göstermektedir ( $p= 0.047$ ). Plastik kap kullanımı ile ilgili kırsal bölgedeki bu tabloya karşılık şehir merkezinde yaşayan bireyler için plastik kap kullanımı ile BPA ve BPAG'nin LOD'nin üzerinde belirlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Buna göre şehir merkezinde kırsal bölgeye göre daha fazla bireyde LOD'nin üzerinde BPA ve BPAG'nin belirlenmesine plastik kap kullanımından farklı kaynakların (hazır yiyecek ve içecek tüketiminin fazlalığı ve saklama koşulları vb.) neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan benzer bir çalışmada idrar örnekleri, Mısır'ın şehir merkezi ve kırsal bölgesinde yaşayan kız çocuklarından alınan ve BPA analizleri Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, Mısır'ın şehir merkezi ve kırsal bölgesindeki BPA maruziyeti yaşam koşulları ve plastik kullanımına bağlı olarak değerlendirilmiştir. Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan 57 denekle yapılan bu çalışmada, BPA belirlenme oranı ile yaşanan bölge, yiyecek, içecek tüketim ve saklama alışkanlıkları ile yaş istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir (169). Mısır'da bu çalışma için seçilen bölgenin (*Gharbiah Province*) şehir merkezinde yaşayan kadınlarda kırsal bölgede yaşayan kadınlara göre 3-4 kat daha fazla meme kanseri gözlemlendiği de belirtilmektedir (170).

Bazı çalışmalarda 24 saatlik bir zaman aralığında idrarla BPA atılımını tespit etmiştir ki bu süre, günlük alım değerlendirmesi açısından en uygun aralık olarak kabul edilmektedir. 24 saatte toplanan idrar örneklerindeki toplam BPA boşaltımı, günde 1.3-5  $\mu\text{g}$  aralığında gerçekleşmiştir. Beş günlük sürede beş erkek denekten idrarla BPA atılımının ardından günlük ortalama 0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw boşaltım hesaplanmıştır (142). Bununla birlikte bu çalışmada, kişilerde günlük BPA boşaltımı oranlarında günler ve kişiler arasında önemli farklılıklar görülmüştür. Biyolojik izleme çalışmalarında *spot* idrar örnekleri son zamanlarda maruz kalınan BPA miktarını gösterse de, BPA

maruziyetinin izlenmesi için değişik zamanlarda idrar örnekleri alınarak yapılacak olan daha ileri biyolojik izleme çalışmaları gerçekleştirilmelidir.

BPA'nın kan ve idrar düzeylerine yönelik sonuçların yorumlanması ile ilgili genel bir problem, BPA içeren örneklerin kontaminasyona maruz kalmasıdır ki bu da düşük miktarlarda ölçümü engellemektedir. Çalışmalar, çözeltilerden, örnekleme, örnek saklama, işleme veya analiz için kullanılan materyallerden BPA ekstraksiyonu sırasında BPA bulaştığını kaydetmektedir (115,140,142,171,172). Çalışmamızda idrar örneklerinin analizinde kontaminasyona karşı maksimum duyarlılık gösterilmiştir. Bu amaçla deneysel çalışmalarda mümkün olan tüm malzemelerin (örnek toplama kapları, pipet uçları vb.) BPA içermemesine dikkat edilmiştir.

Sonuç olarak, BPA, son yıllarda yapılan araştırmalara göre insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi zararlar veren, bununla yalnızca üremeyi değil, vücut gelişimi ve davranışları da etkilediği ileri sürülen oldukça yaygın kullanımı olan bir kimyasaldır. BPA maruziyetinin etkileri göz önüne alınarak objektif bilimsel yargılama yapılabilmesi için deneysel ve biyolojik izleme çalışmalarına daha geniş ölçekli olarak ve değişik deneysel modeller oluşturularak devam edilmelidir. Kimyasal maddelere çevresel maruziyetin araştırılması, bu kimyasallara çevresel maruz kalmayla hastalıkların ilişkisi ve yaygınlığını belirlemek, gerekirse bu kimyasallarla ilgili önlem almak ve yasal düzenlemeleri yapmak açısından önemlidir. Konu ile ilgili olarak Ülkemizde de, gelişmiş ölkelerde [Amerika Birleşik Devletleri (NHANES), Kanada (CHMS)] olduğu gibi asli görevi, halkın sağlığını ilgilendiren konularda (çevresel kimyasallara maruziyet (biyolojik izleme), beslenme vb.) güvenilir bilimsel araştırmalar yaparak sonuçlarını kamuoyu ile paylaşan yetkin bir kurum görevlendirilmelidir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çeşitli kimyasallara maruziyetin araştırılması, risk analizlerinin yapılması, ülke ekonomisi ile insan sağlığı ve çevrenin korunması arasındaki dengenin bilimsel yöntemlerle sağlanmasıdır. BPA günümüzde başta çocuklar olmak üzere tüm popülasyonun en yaygın maruz kaldığı maddelerden biridir. Özellikle biberon gibi bebeklerin kullandığı polikarbonat ürünlerin içinde bulunması BPA'nın toksik etkilerinin araştırılmasında büyük rol oynamıştır. Olası advers etkileri gözönüne alınarak BPA'nın hem Avrupa Birliği'nde, hem de ülkemizde çocukların kullanabileceği polikarbonat materyalin yapısında bulunması yasaklanmıştır. Ancak, ülkemize özellikle ithalat ile gelen ucuz plastik ve polikarbonatların yapısında hala BPA'nın bulunabileceği dikkate alınarak, bu ürünlerin özellikle bebekler ve çocuklar tarafından kullanılmaması konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir. İnsanların BPA'ya maruz kalması, epoksi reçine ile kaplı yiyecek ve içeceklerden, özellikle polikarbonat şişelerden, yiyeceklerin kontaminasyonu ile de olmaktadır. Çalışmalar yiyecek kaynaklı olmayan BPA risklerine de dikkat çekmektedir. Bazı malzemelerde (termal kağıtlarda, yanmayı geciktiricilerde vb.) BPA katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. BPA'nın bu malzemelerden kolayca ayrılacağı ve dokunan kişilerin derisinden geçebileceği gösterilmiştir. Mümkün olduğunca BPA maruziyetinden korunmak için aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

- Sıcak ya da kaynar süt ile su ve mamalar plastik şişelere konulmamalıdır.
- Plastik kaplar mikrodalga fırında ısıtılmamalıdır.
- İçi plastik kaplı metal kaplarda bulunan mamalar kullanılmamalıdır.
- Yiyecekler polikarbonat kaplarda ısıtılmamalı, bunlara sıcak yiyecekler konulmamalıdır.
- Polikarbonat kapkacak kullanılmamalıdır.
- BPA salınımı olabilecek plastik malzeme ile kaplı metal ve öteki kutularda satılan yiyeceklerden kaçınılmalıdır.
- Tüm plastik malzemelerde türünü gösteren işaretlere dikkat edilmelidir.

- Uzman panellerinde, BPA risk analizleri yapılırken deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla birlikte biyolojik izleme çalışmaları da dikkate alınmalı ve tartışılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Angerer J, Ewers U, Wilhelm M.** Human biomonitoring: state of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2007**; 210:201–228.
2. **Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Kuklenyik Z, Needham LL.** Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int. J. Androl*, **2006**; 29: 166–171.
3. **Needham LL, Calafat AM, Barr DB.** Uses and issues of biomonitoring. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2007**; 210:229–238.
4. **Pirkle JL, Osterloh J, Needham LL, Sampson EJ.** National exposure measurements for decisions to protect public health from environmental exposures. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2005**; 208: 1–5.
5. **Boogaard PJ.** Human biomonitoring activities-programmes by industry. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2007**; 210:259–261.
6. **Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, Li YF, Liao C, Minh TB, Mohd MA, Nakata H, Ren N, Kannan K.** Urinary Bisphenol A Concentrations and Their Implications for Human Exposure in Several Asian Countries. *Environ. Sci. Technol*, **2011**; 45: 7044–7050.
7. **Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge DR, Churchwell MI, Gunawan R, Graham M.** 24-Hour Human Urine and Serum Profiles of Bisphenol A During High Dietary Exposure. *Toxicological Sciences*, **2011**; 122 (2).
8. **Cunha SC, Fernandes JO.** Quantification of free and total bisphenol A and bisphenol B in human urine by dispersive liquid–liquid microextraction (DLLME) and heart-cutting multidimensional gas chromatography–mass spectrometry (MD–GC/MS). *Talanta*. **2010**; 83: 117-125.
9. **Volk W, Kiranoglu M, Fromme H.** Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environmental Research*. **2011**; 111: 143-148.
10. **Doerge RD, Vanlandingham M, Twaddle NC, Delclos KB.** Lactational Transfer of Bisphenol A in Sprague–Dawley Rats. *Toxicology Letters*, **2010**; 199: 372-376.
11. **Brock WJ, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham L.** Measurement of Bisphenol A Levels in Human Urine. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, **2001**; 11: 323-328.
12. **Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G.** Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, **2010**; 118: 1055-1070.



13. **Coughlin JL, Winnik B, Buckley B.** Measurement of bisphenol A, bisphenol A  $\beta$ -D: -glucuronide, genistein, and genistein 4'- $\beta$ -D: -glucuronide via SPE and HPLC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*, **2011**; 401: 995-1002.
14. **Fox SD, Falk RT, Veenstra TD, Issaq HJ.** Quantitation of Free and Total Bisphenol A in Human Urine Using Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry. *J Sep Sci*, **2011**; 34: 1268-1274.
15. **Markham DA, Waechter JM Jr, Wimber M, Rao N, Connolly P, Chuang JC, Hentges S, Shiotsuka RN, Dimond S, Chappelle AH.** Development of a Method for the Determination of Bisphenol A at Trace Concentrations in Human Blood and Urine and Elucidation of Factors Influencing Method Accuracy and Sensitivity. *J Anal Toxicol*, **2010**; 34: 293-303.
16. **Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM.** Biomonitoring Equivalents for Bisphenol A (BPA). *Regul Toxicol Pharmacol*, **2010**; 58: 18-24.
17. **Salian S, Doshi T, Vanage G.** Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring—An Overview. *Reproductive Toxicology*, **2011**; 31: 359–362.
18. **Ginsberg G, Rice DC.** Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environmental Health Perspectives*, **2009**; 117: 1639-1643.
19. **Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D.** Association of Urinary BisphenolA Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA*, **2008**; 300: 1303-1310.
20. **Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T.** Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects. *Environ Mol Mutagen*, **2006**; 47(8):571-8.
21. **Bondesson M, Jönsson J, Pongratz I, Oleab N, Cravedi JP, Zalkoc D, Håkansson H, Halldind K, Lorenzoe DD, Behlf C, Mantheyf D, Balaguerg P, Demeneixh B, Fini JB, Laudeti V, Gustafssona JA.** A Cascade of Effects of Bisphenol-A. *Reproductive Toxicology*, **2009**; 28: 563–567.
22. **Tunçel N.** Endokrin sistem. Fizyoloji.  
Erişim: [www.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1211/unite04.pdf](http://www.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1211/unite04.pdf) Erişim tarihi: 18.04.
23. **Yeşilkaya E.** Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri Dergisi*, **2008**; 6: 76-82.
24. **Aykut O, Orhan G, KOÇ MORGİL G.** İlköğretim çağı çocuklarının çevresel kirlenmeler ile temas durumları ve sağlık göstergeleri ile davranış üzerine etkileri. *Türk Hij. Den. Biyol. Derg.*, **2008**; 65(2): 7-8.
25. **Tekbaş ÖF.** Kimyasallar ve üreme sağlığı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, **2006**; 5(1): 50-59.

26. **Coşkun T.** Çevre – besin etkileşimi ve çocuk.  
Erişim: <http://www.danoneenstitusu.org.tr/newsfiles/111cevre-beslenme.pdf>  
Erişim Tarihi:05.02.2012
27. **Göktekin E.** Gebelik süresince uygulanan oktilfenolün ergin sıçanlarda endokrin sistem üzerindeki histopatolojik etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, **2006**; 1-29.
28. **Carson R.** *Silent Spring*. 40th Ed., Boston: Houghton Mifflin Company, **2002**.
29. **Sullivan FM, Barlow SM.** Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **1979**; 205: 91-110.
30. **Finkelstein JS, Mc Cully WF, MacLaughlin DT, Godine JE, Crowley WF.** The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. *N Eng J Med*, **1988**; 318: 5-961.
31. **Colborn T, vom Saal FS, Soto AM.** Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Persp*, **1993**; 101: 378-384.
32. **Çetinkaya S.** Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, **2009**; 36(1): 59-66.
33. **Buyukgebiz A, Bober E.** Premature thelarche caused by plant growth factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2003**; 16: 237.
34. **Durmaz E, Özmert EN.** Fitalatlar ve çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **2010**; 53: 305-317.
35. **Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice L, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC.** Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, **2009**; 30(4): 293-342.
36. **Dianin AP.** Condensation of ketones with phenols Zhurnal Russkago Fiziko-Khimicheskago Obshchestva (J.Russ. Phys. Chem. Soc.) St. Petersburg, **1891**.
37. **Dodds EC, Lawson W.** Synthetic oestrogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus. *Nature*, **1936**; 137:996,
38. **Dodds EC, Lawson W.** Proceedings of the Royal Society of London, Series B. *Biological Sciences*, **1938**; 125(839):222-232.
39. **Erler C, Novak J.** Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy. *J Ped Nursing*, **2010**; 25: 400-7.

40. **Halden RU.** Plastics and health risks. *Annu Rev Public Health.*, **2010**; 31:179-94.
41. **National Toxicology Program (NTP).** U.S. Department of Health and Human Services. Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008. NIH Publication No. 08-5994, 2008. Erişim: [http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR\\_notices/state\\_listing/data\\_callin/pdf/NTP\\_CERHR\\_0908\\_bisphenolA.pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/state_listing/data_callin/pdf/NTP_CERHR_0908_bisphenolA.pdf).
42. **Mountfort KA,** Kelly J, Jickells SM, Castle L. Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilization with consequent release of bisphenol A. *Food Addit Contam*, **1997**; 14(6-7):737-40.
43. **Biles JE, White KD, McNeal TP, Begley TH.** Determination of the diglycidyl ether of bisphenol A and its derivatives in canned foods. *J Agric Food Chem*, **1999**; 47(5): 1965-9.
44. **Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D.** Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, **1993**; 132(6): 2279-86.
45. **Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N.** Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect*, **1995**; 103(6):608-12.
46. **Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C.** Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*, **1996**; 104(3):298-305.
47. **Fung EY, Ewoldsen NO, St Germain HA Jr, Marx DB, Miaw CL, Siew C, Chou HN, Gruninger SE, Meyer DM.** Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J Am Dent Assoc.*, **2000**; 131(1):51-8.
48. **Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishi, T, Fukushima Y, Iwano H, Yokota H, Kato S.** Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metab Dispos*, 2004; 33:55-59.
49. **Maragou NC, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA.** Determination of Bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, **2006**; 1129:165-173.
50. **Cao XI, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicki M, Beraldin F, Rulibikiye A.** Levels of bisphenol A in canned liquid infant Formula products in canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem*, **2008**; 56(17):7919-7924.
51. **Shao B, Han H, Li D, Ma Y, Tu X, Wu.** Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chem*, **2007**; 105:1236-1241.

52. **Cao X, Corriveau J, Popovic S.** Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian Markets. *J Agr Food Chem*, **2009**; 57: 1307–1311.
53. **Erkan N, Hele N, Özden O.** Determination of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) in canned fish in oil from the Turkish market. *Deut Lebensm-Rundsch*, **2005**; 101(7): 301–305.
54. **Er B.** Ton balığı konservelerinde katı faz ekstraksiyon ve HPLC metodu ile bisfenol A varlığının incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara. **2010**.
55. **Saal V, Huges C.** An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*, **2005**; 113(8):926-33.
56. **Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV.** Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, **2007**; 24(2):139-77.
57. **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. *Endocr Rev*, 2009; 30: 75-95.
58. **Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM.** Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect*, **2011**; 119: 983-8.
59. **Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y.** Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod*, **2002**; 17: 2839–41.
60. **Lakind JS, Naiman DQ.** Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003–2004 NHANES urinary BPA data. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, **2008**; 18: 608-15.
61. **Calafat AM, Kuklennyk Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL.** Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Persp*, **2005**; 113(41):391-395.
62. **Dekant W, Völkel W.** Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2008**; 228(1):114-34.
63. **EU.** European Union Risk Assessment Report. Bisphenol A, CASNo: 80-05-7. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, European Commission Joint Research Centre, 3rd Priority List, Luxembourg; Office for Official Publications of the European Communities **2003**.

64. **Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ, Lewis AS, Rhomberg LR.** An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol*, **2006**; 36(5):387-457.
65. **Gray GM, Cohen JT, Cunha G, Hughes C, McConnell EE, Rhomberg L, Sipes GI, Mattison D.** Weight of the evidence evaluation of low-dose reproductive and development effects of bisphenol A. *Hum. Ecol. Risk Assess*, **2004**; (10):875-921.
66. **Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS.** In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*, **2007**; 24: 199-224.
67. **Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM.** In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, **2007**; 24: 178-198.
68. **Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA.** Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*, **2007**; 109:2667-2711.
69. **Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yoltan K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP.** Impact of early-life bisphenol a exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, **2011**; 128:873-882.
70. **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**; 119:252-257.
71. **Sheehan DM.** Activity of environmentally relevant low doses of endocrine disruptors and the bisphenol A controversy: initial results confirmed. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, **2000**; 224: 57-60.
72. **vom Saal FS, Richter CA, Ruhlen RR, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV.** The importance of appropriate controls, animal feed, and animal models in interpreting results from low-dose studies of bisphenol A. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*, **2005**; 73: 140-145.
73. **Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS.** An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod. Toxicol*, **2007**; 24: 240-252.
74. **Ashby J, Tinwell H, Haseman J.** Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol*, **1999**; 30: 156-166.
75. **Cagen SZ, Waechter Jr. JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW, Joiner RL, Shiotsuka RN, Veenstra GE, Harris LR.** Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci*, **1999**; 50: 36-44.
76. **Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A.** Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol*, **2011**; 15: 505-523.

77. **Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM.** Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague–Dawley rats. *Toxicol. Sci*, **2002**; 68: 121–146.
78. **Belcher S.** Bisphenol A (BPA) has been linked to damage in developing brain tissue. Erişim: <http://www.news-medical.net/news/2005/12/02/14790.aspx>Erişim Tarihi: 16.05.2012
79. **Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, Mclachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM.** In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, **2007**; 24: 178–198.
80. **Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD.** Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, **2009**; 304:49–54.
81. **Hugo RE, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N.** Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environ Health Perspect*, **2008**; 116(12):1642–1647.
82. **ECB.** European Chemicals Bureau, european union risk assessment report 4,4'-isopropylidenediphenol(bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities **2003**.
83. **Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, Safe S, McDonnell DP, Gaido KW.** Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol*, **1998**; 142:203-14.
84. **Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA.** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, **1998**; 139:4252-63.
85. **Matsushima A, Teramoto T, Okada H, Liu X, Tokunaga T, Kakuta Y, Shimohigashi Y.** ERRgamma tethers strongly bisphenol A and 4-alpha-cumylphenol in an induced-fit manner. *Biochem Biophys Res Commun*, **2008**; 373:408-13.
86. **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**; 113: 926-33.
87. **Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS.** Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca<sup>2+</sup> fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ. Health Perspect*, **2005**; 113: 431-39.
88. **Ohyama KI, Nagai F, Tsuchiya Y.** Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor. *Environ. Health Perspect*. 109: 699-703, 2001.

89. Lee YM, Seong MJ, Lee JW, Lee YK, Kim TM, Nam SY, Kim DJ, Yun YW, Kim TS, Han SY, Hong JT. Estrogen receptor independent neurotoxic mechanism of bisphenol A, an environmental estrogen. *J Vet Sci*, 8: 27-38, **2007**.
90. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, **1999**; 401:763-4.
91. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol*, **2004**; 18: 803-11.
92. Nah WH, Park MJ, Gye MC. Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clin Exp Reprod Med*, **2011**; 38(2):75-81.
93. Rasier G, Parent AS, Gérard A, Denooz R, Lebrethon MC, Charlier C, Bourguignon JP. Mechanisms of interaction of endocrine-disrupting chemicals with glutamate-evoked secretion of gonadotropin-releasing hormone. *Toxicol Sci*, **2008**; 102: 33-41.
94. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, Liu Z, Berkowitz G, Larson S, Forman J. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res*, **2008**; 107:393-400.
95. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Godbold J, Biro F, Kushi HL, Pfeiffer CM, Calafat AM. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect*, **2007**; 115:116-21.
96. Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*, **1998**; 14: 239-60.
97. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med*, **2000**; 224: 61-8.
98. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology*, **2000**;141: 3898-907.
99. Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice. *Food Chem Toxicol*, **2003**; 41: 1035-44.
100. Sakaue M. Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J Occup Health*, **2001**; 43: 185-90.

- 101. Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP.** Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*, **2003**; 185:119-27.
- 102. Shimizu M, Ohta K, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S.** Sulfation of bisphenol A abolished its estrogenicity based on proliferation and gene expression in human breast cancer MCF-7 cells. *Toxicol In Vitro*, **2002**; 16: 549-56.
- 103. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Silva MJ, Redmon JB, Sparks A, Drobnis EZ, Wang C, Liu F, Swan SH.** Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl*, **2011**; 34: 369-78.
- 104. Mahalingaiah S.** Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect*, **2008**;116:173-8.
- 105. Zoeller RT, Bansal R, Parris C.** Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*, **2005**; 146:607-12.
- 106. Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N, Hanada H, Kashiwagi K, Kashiwagi A.** Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sci*, **2005**; 76: 1589-601.
- 107. Sheng ZG, Tang Y, Liu YX, Yuan Y, Zhao BQ, Chao XJ, Zhu BZ.** Low concentrations of bisphenol a suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol*. 259: 133-42, 2012.
- 108. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R.** Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol*, **2010**; 44: 1458-63.
- 109. Meeker JD, Ferguson KK.** Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect*, **2011**;119:1396-402.
- 110. Hoppin JA, Ulmer R, Calafat AM, Barr DB, Baker SV, Meltzer HM, Ronningen KS.** Impact of urine preservation methods and duration of storage on measured levels of environmental contaminants. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol*, 2006; 16: 39-48.
- 111. Kim A, Li CR, Jin CF, Lee KW, Lee SH, Sho KJ, Park NG, Kim DK, Kang SW, Shim YB, Park JS.** A sensitive and reliable quantification method for bisphenol A based on modified competitive ELISA method. *Chemosphere*, **2007**; 68: 1204-1209.
- 112. Kodaira T, Kato I, Li J, Mochizuki T, Hoshino M, Usuki Y, Oguri H, Yanaihara N.** Novel ELISA for the measurement of immunoreactive bisphenol A. *Biomed. Res*, **2000**; 21: 117-121.



- 113. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM.** Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Anal. Chem*, **2005a**; 77: 5407–5413.
- 114. 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 *on-line* solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem*, **2005b**; 383:638–644.
- 115. Völkel W, Bittner N, Dekant W.** Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos*, **2005**; 33: 1748–1757.
- 116. Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, Yoshikawa Y.** Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology*, **2006**; 226:208–217.
- 117. Moors S, Blazkewicz M, Bolt HM, Degen GH.** Simultaneous determination of daidzein, equol, genistein and bisphenol A in human urine by a fast and simple method using SPE and GC-MS. *Mol. Nutr. Food Res*, **2007**; 57: 787–798.
- 118. Mao L, Sun C, Zhang H, Li Y, Wu D.** Determination of environmental estrogens in human urine by high performance liquid chromatography after fluorescent derivatization with p-nitrobenzoyl chloride. *Anal. Chim. Acta*, **2004**; 522:241–246.
- 119. Bitman J, Cecil H.** Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agric. Food Chem*, **1970**; 18: 1108.
- 120. Dodds EC, Lawson W.** Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* **1936**; 137:996.
- 121. Bolt HM, Janning P, Michna H, Degen GH.** Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity: I. Definition of a hygiene-based margin of safety (HB MOS) for xeno-oestrogens against the background of European developments. *Arch. Toxicol*, **2001**; 74: 649–662.
- 122. Safe S.** Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology*, **2004**; 205:3–10.
- 123. Safe SH.** Endocrine disruptors and human health—is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect*, **2000**; 108:487–493.
- 124. EFSA.** Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on request from the Commission related to 2,2-bis(hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) Question number EFSA-Q-2005–100, adopted on 29 November 2006. *The EFSA Journal* 428:1–75.
- 125. Tyl RW, Myers CB, and Marr MC.** Final Report: Two-generation reproductive toxicity evaluation of Bisphenol A (BPA; CAS No. 80–05–7) administered in the feed to CD-1 Swiss

mice (modified OECD 416). RTI International Center for life Sciences and Toxicology, Research Triangle Park, NC, USA **2007**.

- 126.**IRIS (2002). US Environmental Protection Agency-Integrated Risk Information System: Bisphenol A (CASRN 80–05–7). Erişim: <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>. Erişim tarihi: 16.09.2012.
- 127.****National Toxicology Program** U.S. Department of Health and Human Services (NTP). Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction. Brief on Bisphenol A [CAS NO. 80 – 05 – 07].
- 128.****EC(2002b)**: European Parliament and Council Directive No 2002/72/EC. Relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Erişim:<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:220:0018:0058:EN:PDF>. Erişim Tarihi: 01.08.2008.
- 129.** **TGK (2005)**: Türk Gıda Kodeksi.Gıda maddeleri ile temasta bulunan plastik madde ve malzemeler tebliği- 2005/31. Erişim:<http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2005-31.html#27652>. Erişim Tarihi: 07.03.2012.
- 130.**Türkiye İstatistik Kurumu 2010 genel nüfus sayımı verileri. Erişim: [http://rapor.tuik.gov.tr/reports/rwservlet?adnksdb2&ENVID=adnksdb2Env&report=wa\\_turkiye\\_il\\_koy\\_sehir.RDF&p\\_kod=1&p\\_yil=2010&p\\_dil=1&desformat=html](http://rapor.tuik.gov.tr/reports/rwservlet?adnksdb2&ENVID=adnksdb2Env&report=wa_turkiye_il_koy_sehir.RDF&p_kod=1&p_yil=2010&p_dil=1&desformat=html) Erişim tarihi: 01/10/2012.
- 131.****Arnich N, Canivenc-Lavier MC, Kolf-Clauw M, Coffigny H, Cravedi JP, Grob K, Macherey AC, Masset D, Maximilien R, Narbonne JF, Nesslany F, Stadler J, Tulliez J.** Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health*, 2011.
- 132.****Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ.** The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, **2011**; 59(3):296-305.
- 133.****Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ.** Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, **2010**; 126(4):760-768.
- 134.****Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M.** Environment and women’s reproductive health. *Hum Reprod Update*, **2011**; 17(3):418-433.
- 135.****Golub MS, Wu KL, Kaufman FL, Li LH, Moran-Messen F, Zeise L, Alexeeff GV, Donald JM.** Bisphenol A: developmental toxicity from early prenatal exposure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **2010**; 89(6):441-466.
- 136.****Liu YM, Shen YP, Liang H, Wang Y, Luo XM, Shen ZJ, Chen X, Yuan W.** A correlative study on Bisphenol A and recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, **2011**; 45(4):344-349.

137. **Braun JM, Hauser R.** Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr*, **2011**; 23(2):233-239.
138. **Wong EW, Cheng CY.** Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*, **2011**;32(5):290-299.
139. **Izumi Y, Yamaguchi K, Ishikawa T, Ando M, Chiba K, Hashimoto H, Shiotani M, Fujisawa M.** Molecular changes induced by bisphenol-A in rat Sertoli cell culture. *Syst Biol Reprod Med*, **2011**; 57(5):228-32.
140. **Völkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W.** Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol*, **2002**; 15: 1281–1287.
141. **Brock WJ, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham L.** Measurement of Bisphenol A Levels in Human Urine. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, **2001**; 11: 323-328.
142. **Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H.** Daily Urinary Excretion of Bisphenol A. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **2004**; 9: 22-26.
143. **Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY.** Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*, **2009**; 117:1368–1372.
144. **García-Prieto A, Lunar ML, Rubio S, Pérez-Bendito D.** Determination of urinary bisphenol A by coacervative microextraction and liquid chromatography-fluorescence detection. *Anal Chim Acta* **2008**; 630: 19–27.
145. **Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C.** Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc*, **2006**; 137:353–362.
146. **Kawaguichi M, Sakui N, Okanouchi N, Ito R, Saito K, Izumi SI.** Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry for measurement of phenolic xenoestrogens in human urine samples. *J Chromatogr B*, **2005**; 820: 49–57.
147. **Kim YH, Kim CS, Park S, Han SY, Pyo MY, Yang M.** Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem Biophys Res Commun*, **2003**; 312:441–448.
148. **Liu Z, Wolff MS, Moline J.** Analysis of environmental biomarkers in urine using an electrochemical detector. *J Chromatogr B*, **2005**; 819:155–159.
149. **Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL.** Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Perspect*, **2003**; 111:101–104.
150. **Nepomnaschy PA, Baird DD, Weinberg CR, Hoppin JA, Longnecker MP, Wilcox AJ.** Within- person variability in urinary bisphenol A concentrations: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environ Res*, **2009**; 109(6):734–737.

- 151.Ouichi K, Watanabe S.** Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection. *J Chromatogr B*, **2002**; 780:365–370.
- 152.Schöringhumer K, Cichna-Markl M.** Sample clean-up with sol-gel enzyme and immunoaffinity columns for the determination of bisphenol A in urine. *J Chromatogr B*, **2007**; 850:361–369.
- 153.Yang M, Kim SY, Lee SM, Chang SS, Kawamoto T, Jang JY, Ahn YO.** Biological Monitoring of Bisphenol A in a Korean Population. *Arch. Environ. Contam.Toxicol*, **2003**; 44:546–551.
- 154.Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G.** Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, **2010**; 118:1055-1070.
- 155.Calafat AM, Needham LL.** Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment. *Int J Androl*, **2008**; 31: 139–143.
- 156.Hong YC, Park EY, Park MS, Ko JA, Oh SY, Kim H.** Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicol Lett*, **2009**; 184:139–144.
- 157.Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J.** Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect*, **2008**; 116:173–178.
- 158.Nepomnaschy PA, Baird DD, Weinberg CR, Hoppin JA, Longnecker MP, Wilcox AJ.** Within-person variability in urinary bisphenol A concentrations: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environ Res*, **2009**; 109(6):734–737.
- 159.Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Reidy JA.** Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ Res*, **2008**; 106:257–269.
- 160.Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH.** Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res*, **2009**; 109(6):797–801.
- 161.Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VWV, Tiemeier H.** Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*, **2009a**; 212(5):481–491.
- 162.Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ.** Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect*, **2011**; 119:131–137.

- 163. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG.** Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*, **2011**;119(7):914-20.
- 164. Kim K, Park H, Yang W, Lee JH.** Urinary concentrations of bisphenol A and triclosan and associations with demographic factors in the Korean population. *Environmental Research*, **2011**; 111: 1280–1285.
- 165. Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C.** Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Rep*, **2010**; 21(3):7-18.
- 166. 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**; 116:39–44.
- 167. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Brayn S, Clarke J, Naiman DQ.** Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: Bisphenol A intake as a case study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, **2012**; 22: 219-226.
- 168. Miyamoto K, Kotake M.** Estimation of daily bisphenol A intake of Japanese individuals with emphasis on uncertainty and variability. *Environ Sci*, **2006**; 13(1):15–29.
- 169. Nahar SM, Soliman AS, Colacino JA, Calafat AM, Battige K, Hablas A, Seifeldin IA, Dolinoy DC, S Rozek LS.** Urinary bisphenol A concentrations in girls from rural and urban Egypt: a pilot study. *Environmental Health*, 2012; 11: 20.
- 170. Dey S, Zhang Z, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M, El-Hamzawy H, Soliman AS.** Geographic patterns of cancer in the population-based registry of Egypt: Possible links to environmental exposures. *Cancer Epidemiol*, **2011**; 35: 254-264.
- 171. Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J.** Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999; 24;736(1-2):255-61.
- 172. Sajiki J.** Determination of bisphenol A in blood using high-performance liquid chromatography-electrochemical detection with solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, **2001**; 755 (1-2):9-15.

## EK-1

Anket No :

Tarih :

Uygulandığı yer :

### ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ (16 YAŞ ALTI)

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN ve Prof. Dr. İsmet Çok'un sorumlu araőtırmacısı olduğu, "Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol-A Düzeyinin Belirlenmesi" adlı bir yüksek lisans tez projesi yapılması planlanmaktadır. Bu ankette, cevaplanması 10 dakikanızı alacak 19 soru bulunmaktadır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu nedenle adınızı ve kimliğinizi belirtmeniz gerekmemektedir. Vereceğiniz doğru bilgiler sayesinde araştırma sağlıklı sonuçlara ulaőacaktır. Teşekkürler.

Dilek BATTAL, MEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi

1. Çocuğunuzun Cinsiyeti:

Erkek  Kız

2. Çocuğunuzun Yaşı :

0-3  4-8  9-12  13-16

3. Çocuğunuzun Eğitim Durumu:

Anası nı fi  İlköğretim  Lise

4. Çocuğunuz kaç yıldı r Mersin'de yaşı yor?

5. Çocuğunuz içme suyunu hangi kaynaktan sağlı yor?

Şehir şebekesi  Hazı r su  Kuyu suyu

6. 5. soruya yanıtını yazdıysanız su ise çocuğunuz kaç yıldır su kullanıyor?

7. Çocuğunuzun içme suyu için, su arıtma sistemi kullanıyor musunuz?

Evet  Hayır

8. Çocuğunuzun bildiğiniz herhangi bir hastalığı var mı?

Evet  Hayır

9. Çocuğunuzun düzenli kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

Evet  Hayır Varsa adı :.....

10. Çocuğunuz için alışverişlerinizde, gıda maddeleri satın alırken ambalaj içeriğine ve kullanma talimatına dikkat edermisiniz?

Her zaman  Bazen  Hiçbir zaman

11. Çocuğunuz için plastik malzeme ile kaplanmış gıda maddelerini alması için alması için herhangi bir önlem almanız var mı?

Her zaman  Bazen  Hiçbir zaman

12. Çocuğunuzun genetik bir hastalığı var mı?

Evet  Hayır  Bilmiyorum Varsa adı :...

13. Çocuğunuza yemek ısıtmak için mikrodalga fırın kullanıyor musunuz?

Evet  Hayır

**14.** 13. Soruya cevabınızı evet ise mikrodalga fırınında plastik kap içinde yemek ısıtırdı mı siz?

Evet  Hayır

**15.** 14. soruya cevabınızı evet ise kullanım sıklığını belirtiniz.

Her zaman  Sık sık  Bazen

**16.** Çocuklarınızda üreme sağlığına yönelik (erken-geç ergenlik, doğumda bir anomalininmemiş testis gibi) bir problem var mı?

Evet  Hayır Varsa belirtiniz:.....

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

Evet  Hayır

**18.** 17. soruya cevabınızı evet ise süresini belirtiniz.

0-1 yıl  1-2 yıl  2 yıldan fazla

**19.** Çocuğunuz Bisfenol A (BPA) isimli madde hakkında herhangi bir bilgiye sahip mi?

Evet  Hayır



## EK-2

Anket No :

Tarih :

Uygulandığı yer :

### ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN ve Prof. Dr. İsmet Çok'un sorumlu araőtırmacısı olduğu, "Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol-A Düzeyinin Belirlenmesi" adlı bir yüksek lisans tez projesi yapılması planlanmaktadır. Bu ankette, cevaplanması 10 dakikanızı alacak 22 soru bulunmaktadır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu nedenle adınızı ve kimliğinizi belirtmeniz gerekmemektedir. Vereceğiniz doğru bilgiler sayesinde araştırma sağlıklı sonuçlara ulaőacaktır. Teşekkürler.

Dilek BATTAL, MEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi

1. Cinsiyetiniz:

Erkek  Kadın

2. Yaşı nı z:

18-30  31-40  41-50  51-60  61+

3. Eğitim durumunuz:

Okumadı m  İlköğretim  Lise  Üniversite

4. Kaç yıldı r Mersin de yaş amaktasını z?

5. Sigara kullanı yor musunuz?

Evet  Hayı r

6. Alkol kullanı yor musunuz?

Evet

Hayı r

7. Günde ne kadar plastik ve/veya köpük bardakta içecek tüketiyorsunuz?

8. İ çme suyunuzu hangi kaynaktan sağlı yorsunuz?

Şehir şebekesi

Hazı r su

Kuyu suyu

9. 8. soruya cevabı nı z “hazı r su” ise kaç yı ldı r hazı r su kullanmaktası nı z?

10. İ çme suyunuz için, su arı tma sistemi kullanı yor musunuz?

Evet

Hayı r

11. Bildi ğiniz herhangi bir hastalı ğı nı z var mı ?

Evet

Hayı r

12. Düzenli kullandı ğı nı z herhangi bir ilaç var mı ?

Evet

Hayı r

Varsa adı :.....

13. Alı şverişlerinizde ğı da maddeleri satı n alı rken ambalaj içeri ğine ve kullanma talimatı na dikkat eder misiniz?

Her zaman                       Bazen                       Hiçbir zaman

**14.** Plastik materyalle kaplanmış gıda maddelerini alması için kullanır mı?

Her zaman                       Bazen                       Hiçbir zaman

**15.** Genetik bir hastalığı var mı?

Evet                       Hayır                      Varsa adı :.....

**16.** Evde yemek ısıtmak için mikrodalga fırını kullanır mı?

Evet                       Hayır

**17.** 16. soruya cevabınız evet ise mikrodalga fırında plastik kap içinde yemek ısıtır mı?

Evet                       Hayır

**18.** 17. soruya cevabınız evet ise kullanım sıklığı belirtiniz.

Evet                       Hayır

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

Evet                       Hayır                      Varsa bildiriniz:.....

**20.** Çocuğunuz için plastik biberon ve/veya emzik kullandı mı?

Evet                       Hayır

**21.** 20. soruya cevabınız evet ise süresini belirtiniz.

0-1 yıl                       1-2 yıl                       2 yıldan fazla

**22.** Bisfenol A (BPA) isimli madde hakkında herhangi bir bilgiye sahip misiniz?

Evet                       Hayır

## **ÖZ GEÇMİŞ**

Dilek BATTAL 10/09/1970 tarihinde Adana'da doğmuştur. İlk, orta ve lise eğitimini Adana'da tamamlamıştır. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun olmuştur. 2001-2009 yılları arasında araştırma görevlisi olarak görev yaptığı Çukurova Üniversitesi Adli Tıp Ana Bilim Dalında yüksek lisans ve doktora eğitimini tamamlamıştır. 2010 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında Yardımcı Doçent Doktor olarak göreve başlamıştır. Halen bu görevini sürdürmektedir. İki çocuk annesidir.