

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SADECE ANNE SÜTÜ İLE BESLENEN SAĞLIKLI BEBEKLERİN
İDRARINDA VE ANNELERİNİN SÜT VE İDRARINDA BİSFENOL A
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. İlker Ufuk SAYICI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SADECE ANNE SÜTÜ İLE BESLENEN SAĞLIKLI BEBEKLERİN
İDRARINDA VE ANNELERİNİN SÜT VE İDRARINDA BİSFENOL A
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. İlker Ufuk SAYICI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON

**Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
16L0230005 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
2018**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: İlker Ufuk Sayıcı	Sınav tarihi: 08 /01/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Filiz Şimşek Orhon	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: <i>Sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerin idrarında ve annelerinin süt ve idrarında Bisfenol A düzeylerinin belirlenmesi</i>		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

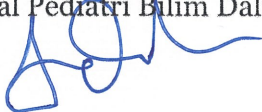
III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>		

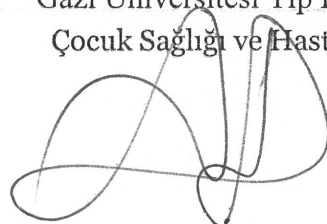
Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı



Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Filiz Şimşek Orhon
Sosyal Pediatri Bilim Dalı



Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Aysu Duyan Çamurdan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları



TEŐEKKÖR

Ankara Öniversitesi Tıp FakÖltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tezimin oluŐumunun her aŐamasındaki sonsuz desteği ve eğitimdeki katkıları sebebiyle tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON'a, asistanlık eğitimimiz için canla baŐla çalıŐıp çıtayı sÖrekli daha yÖkseğe taŐımayı kendine hedef belirleyen Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Semra ATALAY'a, kliniğimizde beraber çalıŐtıęım hocalarım, uzmanlar ve araştırma gÖrevlilerine, eğitimim sÖresince maddi manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim aileme, hep yanımda olan eŐim Dr. BaŐak UZUNYAYLA SAYICI'ya, hayatımı anlamlandıran biricik kızım Defne'ye sonsuz teŐekkÖrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
Tablolar.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Çevresel kirleticiler.....	3
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler.....	4
2.2.1. Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları	5
2.3. Bisfenol A	6
2.3.1. Bisfenol A metabolizması	7
2.3.2. İnsanlarda bisfenol A maruziyeti	8
2.3.3. Bisfenol A'nın sistemler üzerine etkileri	10
2.3.4. Vücut sıvılarında bisfenol A varlığı ile ilgili çalışmalar.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışmanın Kapsamı	16
3.2. Laboratuvar Analizi	18
3.3. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	20
4.1. Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin sosyodemografik özellikleri.....	20

4.2. Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin antropometrik özellikleri.....	22
4.3. Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin BPA içeren yiyecek, içecek, malzeme ve alet ile temas öyküsünün değerlendirilmesi.....	22
4.4. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında ölçülen BPA düzeylerinin değerlendirilmesi .	26
4.5. Çalışmada yer alan anne ve bebek çiftlerinin sosyodemografik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi	28
4.6. Çalışmada yer alan annelerin vücut kitle indekslerine göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	30
4.7. Çalışmada yer alan bebeklerin yaş, cinsiyet ve antropometrik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
ÖZET.....	55
ABSTRACT.....	58
KAYNAKÇA	61
EKLER.....	69
EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	69
EK 2. Araştırma Anket Formu.....	72
EK 3. Çevresel Kirletici Öyküsü.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BPA: Bisfenol A

DDT: Diklorodifeniltrikloroethan

DEHP: Di (2-ethylhexyl) phthalate

EPA: ABD Çevre Koruma Kurumu

ER: Östrojen reseptörü

GC-MS:Gaz kromatografisi-Kütle spektrometresi

LC/MS-MS: Likit kromatografi-kütle spektrometresi

LGA: Doğum haftasına göre büyük

PKB: Poliklorinlibifeniller

PVC: Polivinil klorür

SGA: Doğum haftasına göre küçük

VKİ: Vücut kütle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. BPA yapısı	6
Şekil 4.1. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarındaki BPA düzeyleri.....	27
Şekil 4.2. Plastik kaptan yoğurt tüketimi ile bebek idrarındaki BPA düzeyi arasındaki ilişki.....	35
Şekil 4.3. Plastik bardakta sıcak içecek kullanımı ile anne sütü BPA düzeyi arasındaki ilişki.....	35
Şekil 4.4. Evde PVC kullanımı ile anne sütü BPA düzeyi arasındaki ilişki.....	38

TABLULAR

Sayfa

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan ailelerin sosyodemografik özellikleri.....	21
Tablo 4.2. Araştırmaya katılan anne ve bebeklerin antropometrik özellikleri... ..	22
Tablo 4.3. Plastik kaplara konulan yiyecek ve içecek yolu ile BPA temas öyküleri.	24
Tablo 4.4. Plastik içeren malzeme, araç ve gereç yolu ile BPA temas öyküleri.	25
Tablo 4.5. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında ölçülen BPA değerleri ..	26
Tablo 4.6. Çalışmada yer alan annelerin sosyodemografik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.7. Çalışmada yer alan annelerin eğitim durumuna göre BPA düzeyleri.	30
Tablo 4.8. Annelerin vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4.9. Bebeklerin yaş, cinsiyet ve ağırlık artımlarına göre BPA düzeyleri .	32
Tablo 4.10. Anne-bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketimi yolu ile temas öykülerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi .	34
Tablo 4.11. Anne-bebek çiftlerinin plastik içeren malzeme, araç ve gereç yolu ile temas öykülerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	37

1. GİRİŞ

Bisfenol A (BPA); polikarbonat plastiklerin üretiminde kullanılan, östrojen gibi etki gösteren ve endokrin bozucu çevresel kirleticiler içinde yer alan bir moleküldür. BPA günümüzde pek çok alanda kullanılmakta olup yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, uzun ömürlü süt kutularının iç yüzeyleri, konserve kutularının iç yüzeyleri, diş dolguları, içme suyu, biberonlar, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu bu çevresel kirleticinin bulunduğu kaynaklar olarak gösterilmektedir. Vücuda en çok ağız yoluyla alındığı düşünülen BPA ısıtma ve asidik ortama maruziyet sonucunda plastik kapların polimerlerinden yiyecek ve içeceklere sızabilmekte ve insanlara geçişi genellikle bu yolla olmaktadır.

BPA, östrojene oldukça benzer (ksenostrojen) sentetik bir yapıya sahip olup klasik nükleer östrojen reseptörüne (ER) ve ayrıca ER α ve ER β 'ya bağlanabilen bir östrojen agonistidir. Yapılan çalışmalarda; BPA'nın çeşitli dokularda enzim aktivitesini ve metabolizmayı etkilediği, ayrıca hedef dokularda hormon reseptörlerinin sayısında ve hormon reseptör geni aktivitesinde değişikliklere yol açarak endokrin sistemi bozduğu gösterilmiştir.

Endokrin bozucu olarak değerlendirilen başta BPA olmak üzere birçok kimyasalın yoğun bir şekilde kullanıldığı son yıllarda endokrin hastalıklarda ciddi artışlar görülmüştür. Dış etkenlere oldukça açık olan yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde BPA ve diğer çevresel toksinlere maruziyetin uzun dönemdeki etkileri henüz net olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda birçok toplumda obezite, puberte prekoks ve diyabet gibi hastalıklarda belirgin artış gözlenmektedir. Buna bağlı olarak endokrin bozucu olarak adlandırılan bu maddelerin etki mekanizmaları ve insanlarda olan olası etkileri birçok çalışmada araştırılmaya başlanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BPA'nın pankreasta insülin salınımı yapan hücrelere, glikozu hücre içine alacak taşıyıcılara, yağ hücrelerinin farklılaşmasına ve genişlemesine etkisi olduğu belirlenmiştir.

Vücuda alınan BPA'nın yarı ömrü 5-6 saat olup en önemli atılım şekli idrardır. BPA, karaciğerden metabolize olur ve glukronid konjugat olarak idrarla atılır. Lipofilik olması nedeniyle, BPA'nın ayrıca insan yağ dokusunda da birikebileceği öne sürülmektedir. Önceki çalışmalarda; insanda BPA maruziyeti; idrar, anne sütü, maternal ve fetal plazma, amniyotik sıvı ve plasental doku gibi çeşitli vücut doku ve sıvılarındaki düzeyleri ölçülerek araştırılmıştır.

Bu araştırmanın amacı; sağlıklı, sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarında ve bu bebeklerin sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan annelerinin süt ve idrarında BPA düzeylerinin belirlenmesi, ailenin sosyodemografik özellikleri ile plastik kullanım öyküsünün anne ve bebek BPA düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Bu amaçla anne-bebek çiftlerinin sosyodemografik özellikleri ve plastik kullanım öyküsü sorgulanmış ve örneklem grubundaki bebeklerin idrarında, annelerinin sütü ve idrarında BPA düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Bebeklerin idrarında ölçülebilir düzeyde BPA'nın belirlenmesi, çevresel bir kirlenici olan BPA'nın yaşamın erken dönemlerinde bebeğe geçebileceğini ve anne sütünün bu geçiş için bir kaynak olabileceğini göstermesi bakımından literatüre önemli bir katkı sağlayabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, annelerin çevresel kirleniciler konusunda uyarılması, eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması açısından yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Çevresel kirleticiler

“Bir Dünya hayal edin; hayvancılığın tükendiği, vahşi hayvanların bitkin, hasta ve ölmüş olduğu; böceklerin dolaşmadığı, tozlaşmanın etkili bir şekilde gerçekleşmediği için meyvelerin olmadığı; yol kenarlarındaki bitki örtüsünün kuruyup kahverengi olduğu; şarkı söyleyecek tek bir kuş kalmadığı için sessizliğin her yeri kapladığı bir Dünya...” Bu satırlar, 1962 yılında Rachel Carson’un, Sessiz Bahar adlı kitabında pestisitler, böcek öldürücüleri ve herbisitlere bağlı zehirlenmeler sonucunda oluşan dünyayı okuyuculara resmetmesidir (1).

Çevresel kirleticiler tanım olarak; çevreye giren ve istenmeyen etkileri olan ya da bir kaynağın kullanımını olumsuz etkileyen bir madde ya da enerjidir. Çevresel kirleticiler, bitki ya da hayvan türlerinin büyümesini değiştirerek ya da insanların imkânlarına, rahatına, sağlığına ya da mülki değerlerine müdahale ederek kısa veya uzun vadeli hasara neden olabilmektedir. Yapılan incelemelerde bazı tehlikeli kirleticilerin, biyolojik olarak parçalanabildiği ve bu nedenle çevrede uzun süre kalıcı olmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan; bazı çevresel kirleticiler ise doğada uzun süre kalarak canlılar üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olmaktadır. Sürdürülebilir çevre sağlığı üzerindeki potansiyel risklerini ortadan kaldırmak için çevrede uzun süre kalıcılığı olan kirleticilerin temizlenmesi ya da iyileştirilmesi gerekmektedir. Toprağı, suyu ve havayı kirleten çevresel kirleticilerin başlıca kaynakları; fosil yakıtlar, endüstriyel atıklar, kentsel ve tarımsal atıklar, pestisitler, ağır ve hafif metaller ve diğerleridir (2).

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre 5 yaş altı hastalıkların yaklaşık %30’luk bir kısmının kaynağı çevresel sebepler olarak belirtilmiştir. 14 yaş altı ölümlerin de %36’lık kısmından çevresel sebepler sorumlu olup bu sebepler ortadan kaldırıldığında dört milyona yakın çocuğun yaşam şansı olacağı tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda; enfeksiyonlar, kurşun zehirlenmesi, astım ve maligniteler gibi birçok sağlık problemi çevresel kirleticilerle ilişkilendirilmektedir (3).

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 80.000'in üzerinde kimyasal maddenin kullanıldığı ve her yıl yaklaşık 1000-2000 yeni kimyasal maddenin ticarete sokulduğu bildirilmektedir. Ancak ABD Çevre Koruma Kurumu (EPA), mevcut veya yeni kimyasalların tümü ile ilgili güvenlik ve riskleri rutin olarak değerlendirmemektedir. Bu kimyasalların yarısından daha az bir kısmının oluşturabileceği toksisiteler açısından testten geçirilmiş olduğu bildirilmektedir. Diğer yandan, çocuk yaş grubu göz önüne alındığında, kirleticilerin sadece %20'lik bir kısmının oluşturabileceği gelişimsel toksisite açısından ve yalnızca %8-10'unun ise çocuklardaki nörotoksik etkileri açısından test edilmiş olduğu gözlenmiştir. Günümüzde kullanımda olan ve gıdalara eklenen 2000'in üzerindeki katkı maddelerinin östrojenik yan etkileri açısından testten geçirilmemiş olduğu da çevre savunucuları tarafından bildirilmektedir (4).

2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler

Çevresel kirleticilerden olan endokrin bozucu bileşimler, Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı (EPA) tarafından, "endokrin sistem yapısını veya fonksiyonunu değiştirerek, organizma, organizmanın yavruları, alt popülasyon veya popülasyon seviyesinde bilimsel prensiplere ve verilere dayanarak istenmeyen etkilere yol açtığı belirlenen, ekzojen kimyasal madde veya karışımlar" olarak tanımlanmıştır (5, 6). Avrupa Birliği tarafından 600'ün üzerinde kimyasal madde endokrin bozucular olarak tanımlanmaktadır. Endokrin bozucuların hormonların üretimi, salınımı, bağlanması, taşınması, etkinliği, yıkımı ve vücuttan atılımları üzerine etki ettiği ve bu etkileri sonucunda, vücutta hormon sistemini taklit ederek vücut gelişimini, doğurganlığı ve hücre metabolizmasını bozduğu bilinmektedir. İnsanlarda endokrin bozucu kimyasallara maruz kalınmasının sonucunda; sperm sayısında azalma, testis ve meme kanseri sıklığında artma, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumlarda artma ve erkek fetüste inmemiş testis ve hipospadias gibi bozuklukların sıklığında artma gibi sorunlar bildirilmektedir (7).

Yapılan analizlerde endokrin bozucuların, yağdaki yüksek çözünürlükleri nedeniyle yağ dokusunda biriktiği gösterilmiştir. Endokrin bozucuların bazılarının uzun yarı ömre sahip olması planlanarak üretildiği ve kullanım alanları açısından bu durumun avantaj yarattığı bildirilmektedir. Fakat bu maddeler basit şekilde metabolize edilemediği, metabolize edildiklerinde ise daha toksik maddeler açığa çıkabildiği için, önceki dönemlerde kullanılmış olup toksisitesi sebebiyle yasaklanan maddelerin yan etkileri günümüzde de ortaya çıkabilmektedir (8).

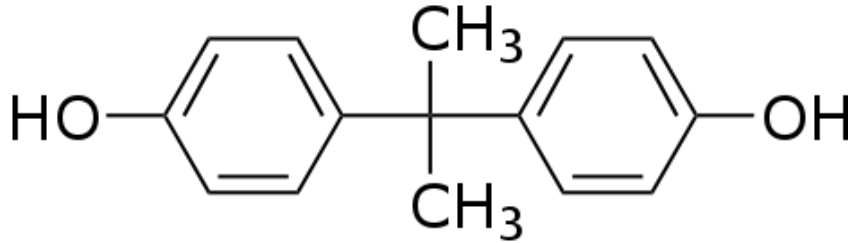
2.2.1. Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları

Endokrin bozuculara maruziyet, doğanın pek çok farklı endokrin bozucu ile kontaminasyonu riski olması nedeniyle genel olarak birden fazla maddeye bağlı olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda endokrin bozucuların etki gösterebilmesi için gereken doz konusunda netlik bulunmamaktadır. Erişkin dönemde endokrin bozucu maruziyeti ile fetüs veya süt çocuğunun maruziyetinin farklı sonuçlar doğurduğu araştırmalarda bildirilmektedir. Özellikle süt çocukluğu dönemi gibi gelişimin ve büyümenin hızlı olduğu dönemlerde bu maddelere çok düşük dozlardaki maruziyette dahi organizmada olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (9). Böylece gelişimi devam eden bir fetüsün maruz kaldığı çevresel koşullar ve ailesinden kalıtılan genlerin etkileşimi, hayatında geçireceği hastalıklar ya da bozukluklara ışık tutmaktadır. “Erişkin hastalıkların fetal temeli” olarak adlandırılan kavramın temelinde bu durum yatmaktadır (10). Diklorodifeniltrikloroethan’a (DDT) maruz kalan erkek farelerde fertilitede azalma ve kriptorşidizm izlenmesi (11), BPA’ya maruz kalan erkek farelerde prostat ağırlığının artarak prostat kanseri görülmesi (12) ve BPA maruziyeti olan dişi farelerde erken puberte izlenmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (13). Diğer yandan, BPA maruziyeti ile ilişkili olarak yapılan bazı çalışmalarda düşük dozların yüksek dozlardan daha etkili olabildiğinin gösterilmesi bu maddelerin organizmaya etkileri açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (14).

Endokrin bozuculardan bir diğeri olan poliklorinbifenillerin (PKB) 1970'lerde yasaklanmış ve o dönemden itibaren kullanılmamış olmasına karşın doğada kontamine şekilde varlığını sürdürdüğü, hatta insan dokularında bulunabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu maddelerin maruziyeti düşük zeka seviyesi, azalmış görsel hafıza, dikkat eksikliği ve motor defisitlerle sonuçlanmakta olup PKB'lerin hayvanlarda T4 düzeyini düşürdüğü ve bu durumun yarattığı rölatif hipotiroidi ile zeka seviyesinde düşüklüğe neden olduğu öne sürülmüştür (15). Bu veriler, endokrin bozucuların doğada uzun süre kalabileceği ve insan dokularında bulunabileceği görüşlerini destekleyen önemli verilerdir.

2.3. Bisfenol A

Endokrin bozucular grubundan olan bisfenol A (BPA) [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], EPA tarafından "bireylerin ve çocukların endokrin sisteminin fonksiyonel yapısını değiştiren ve yan etkileri bulunan dış bir kimyasal madde veya karışım" olarak tanımlanmaktadır. BPA, Şekil 2.1'de görüldüğü şekilde iki adet fenol halkasına sahip olup dietilstilbesterol ile yapısal benzerlik göstermektedir.



Şekil 2.1 BPA yapısı

BPA, ilk olarak 1891 yılında sentezlenmiş ve 1930'larda sentetik östrojen olarak adını duyurmuş kimyasal bir ajandır. 1950'lerde ise çok farklı bir alanda karşımıza çıkan BPA, sağlamlık, yüksek darbe emici özelliği, pürüzsüz şeffaflık ve yüksek ısıya dayanıklılık gibi özellikleri sebebiyle plastik sanayiinde kullanılmaya

başlanmıştır (16). BPA, dünya çapında en fazla üretilen kimyasallardan biri olup her yıl 6 milyar pound miktarında üretilen ve yılda 100 tonun üzerinde atmosfere salınımı olan bir ajandır.

BPA, polikarbonat plastiklerin yapı taşıdır. Yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, uzun ömürlü süt kutularının iç yüzeyleri, konserve kutularının iç yüzeyleri, dış dolguları, içme suyu, biberonlar, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın bulunduğu kaynaklar olarak gösterilmektedir (17).

Gıda ürünleri, BPA maruziyetinin başlıca kaynağı olup diğer alım yollarıyla karşılaştırıldığında temasın en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, BPA'nın polikarbonat bebek şişelerinden ve tekrar kullanılabilen polikarbonat su şişelerinden şişe içinde bulunan sıvılara sızdığını göstermiştir (17, 18). BPA'ya maruziyet açısından diğer yollar değerlendirildiğinde; BPA'nın buhar basıncının düşük olması nedeniyle, genel popülasyonun inhalasyon yoluyla BPA maruziyetinin tüm BPA maruziyetlerinin çok az bir kısmını oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir (19). BPA'nın, atık su arıtımı sırasında tamamen ortadan kaldırılmadığı, fabrikalarda oluşan atık suyun içinde bulunabildiği ve bu nedenle BPA içeren bu atık suyun ve su ortamının organizmalar için kontaminasyon kaynağı olabildiği de birçok çalışmada gösterilmiştir (20, 21). İlginç bir veri olarak; BPA'nın herhangi bir bozulma olmaksızın deniz suyunda nehir suyuna göre daha uzun süre kalabildiği, deniz suyunda kalma zamanının yaklaşık 30 gün olduğu ve bir deniz organizmasında BPA kontaminasyonu ihtimalinin, tatlı su organizmasından daha yüksek olduğu da çalışmalarda bildirilmektedir (22).

2.3.1. Bisfenol A metabolizması

BPA ile ilgili çalışmaların genel olarak hayvanlar üzerinde yapılması sebebiyle metabolizmasıyla ilgili bilinenler sınırlılık göstermektedir. BPA ile etkilenimin genel olarak oral yolla olduğu, hepatik sisteme girişinde ilk olarak glukronik asit ile konjugasyonu sonrasında glukronize BPA ve sülfat ile konjugasyonu sonrasında

BPA sülfat olduğu bilinmektedir (23). Vücuda alınan BPA'nın yarı ömrü 5-6 saat olup en önemli atılım şekli idrardır. Lipofilik olması nedeniyle, BPA'nın ayrıca insan yağ dokusunda da birikebileceği öne sürülmektedir (24, 25). İnsan üzerinde çalışma yapmanın etik olmaması sebebiyle tam olarak dağılımı ve birikimi bilinmese de sık maruziyet sonrasında BPA'nın yağdan zengin dokularda birikebileceği öne sürülmüştür (26).

BPA'nın endokrin yan etkilerinin serbest BPA ile olduğu, buna karşın metabolitlerinin hormonlar ile etkileşiminin olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (27). Karaciğerdeki BPA glukronidasyonu üzerine etki edebilecek karbamazepin, fenitoin gibi ilaçların serbest BPA fraksiyonunda artışa neden olduğu bilinmektedir (28). Bazı çalışmalarda plasenta ve dokularda bulunan enzimlerle konjuge BPA'nın dekonjuge olarak tekrar serbest formuna dönebileceği gösterilmiştir (29). Diğer yandan, mama kullanımı vb yollarla BPA'ya maruz kalan küçük bebeklerin özellikle maruziyetin fazla olduğu durumlarda gelişimsel olarak sınırlı glukronidasyon kapasitesine bağlı olarak vücut sıvılarında BPA düzeylerinin yükseldiği ve böylece serbest formunun arttığı da önceki çalışmalarda bildirilmektedir (30). Bu nedenle, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde glukronidasyonda görev alan enzimlerin yeterli olgunluğa ulaşmamış olması sebebiyle küçük yaştaki çocukların BPA ile etkilenim riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir.

2.3.2. İnsanlarda bisfenol A maruziyeti

Günümüzde birçok alanda kullanılan bir madde olan BPA'ya maruziyetin antenatal dönemden itibaren başladığı bildirilmektedir. BPA'nın insan organizmasına geçişinde; gıda maddesi ile ambalaj materyali arasındaki etkileşim ile meydana gelen kütle transferi rol oynamakta ve BPA'nın çok geniş kullanım alanının olması günlük hayatta kişilerin BPA ile temas etme risklerini arttırmaktadır (31). Erişkinlerde BPA maruziyetinin birincil kaynağı konserve şeklindeki gıda maddelerinin oral alımıdır (32). Bu gıdaların depolanması

esnasında BPA'nın geçişini etkileyen en önemli safha, konserve işlemleri sırasındaki ısınma süresi ve sıcaklıktır. Eğer konserveleme işlemi düşük ısıda yapılırsa, konserve kaplamasının üzerinde rezidüel miktarda BPA kalır ve bu da depolama sırasında bekledikçe gıdadaki BPA konsantrasyonunda bir artışa neden olur(33). Yapılan bir çalışmada ton balığı konserve kutularına herhangi bir ısı işlemi uygulanmadığı zaman başlangıçta kutu içerisine BPA'nın geçmediği (<0.2 ng/g); ancak 70 günden sonra 12.5 ng/g gibi bir geçiş olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, ton balığı konserve kutularına 121°C/90 dakika ısı işlemi uygulandığında başlangıç (82 ng/g) ve 70. gün (80 ng/g) BPA düzeyleri arasında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (34).

Bebeklerde ise en önemli BPA maruziyet kaynağının polikarbonat biberonlar olduğu bilinmektedir. ABD'de Arizona grubundan bildirilen bir çalışma, polikarbonat plastiklerden BPA geçişini göstermiş olup bu çalışmada yeni polikarbonat bebek biberonlarından çıkan BPA konsantrasyonlarının 1.0-3.5 ppb'nin altında olduğu, ancak kullanılan ve çizilmiş biberonlarda ise bu düzeyin 10-28 ppb bulunduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada yeni ve eski polikarbonat kafesler için de benzer sonuçlar elde etmiştir. Benzer şekilde, Brede ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; birinci (yeni bebek şişeleri), ikinci (51 günlük kullanım) ve üçüncü testlerde (169 günlük kullanım) ortalama BPA düzeylerinin sırasıyla 0.2, 8.4 ve 6.7 µg/dm² olarak bulunduğu gösterilmiştir (35). Yapılan çalışmalar BPA maruziyetinin süt çocukluğu döneminde (1-11 µg/kg/g) ileri yaşlara (erişkinde 0,008-1,5 µg/kg/g) göre daha fazla olduğunu göstermiştir (36).

BPA için tolere edilebilen günlük alım sınırı Avrupa Gıda Komisyonu'nca 10 µg/kg/gün olarak kabul edilirken Amerika Çevre Koruma Örgütü bu sınırı 50 µg/kg/gün olarak belirlemiştir (37). Ancak yapılan çalışmaların 5 µg/kg/gün altındaki dozların dahi endokrin sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğunu göstermesi sebebiyle bahsi geçen bu sınırların güvenilirliği son yıllarda sorgulanmaya başlanmıştır (38). Diğer yandan; son yıllarda yapılan çalışmalarda

BPA'nın etkisini doz bağımlı klasik etki şeklinde göstermediği öne sürülmüş olup bazı çalışmalarda etki-zaman grafiğinin 'U' veya 'ters U' şeklinde olduğu da bildirilmiştir (39).

BPA maruziyeti açısından değerlendirildiğinde; Dünya Sağlık Örgütü (WHO); bir senaryo olarak kg vücut ağırlığı başına günlük BPA maruziyetini; sadece anne sütü alan 0-6 ay arasındaki bebeklerde 0.3 µg/kg, polikarbonat plastikten yapılmış biberonla mama alan bebeklerde 2.4 µg/kg, polikarbonat içermeyen biberonlarla mama alan bebeklerde 0.5 µg/kg ve erişkinlerde ise 1.4 µg/kg olarak öngörmüştür (40).

2.3.3. Bisfenol A'nın sistemler üzerine etkileri

Bisfenol A'nın organizmalar üzerindeki olumsuz etkileri birçok hayvan ve insan çalışmasında araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda; BPA'nın çeşitli dokularda enzim aktivitesini ve metabolizmayı etkilediği, ayrıca hedef dokularda hormon reseptörlerinin sayısında ve hormon reseptör geni aktivitesinde değişikliklere yol açarak endokrin sistemi bozduğu bilinmektedir.

BPA, östrojene oldukça benzer (ksenostrojen) sentetik bir yapıya sahiptir. Böylece BPA, klasik nükleer östrojen reseptörüne (ER) ve ayrıca ER α ve ER β 'ye bağlanabilen bir östrojen agonisti olarak işlev yapmaktadır (9). Bu nedenle, BPA metabolizması ile ilgili olarak yapılan in vivo ve in vitro birçok çalışmada BPA'nın östrojenik etki gösterdiği bulunmuştur (41). Diğer yandan, BPA'nın etkisinin genelde östrojenik agonist etki olduğu bilirse de östrojen reseptör α üzerinden agonist ve antagonist etki gösterebildiği de öne sürülmektedir. Ek olarak bu reseptör üzerinden tiroid reseptör etkileşiminin olduğu da bazı çalışmalarda bildirilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda; BPA maruziyetinde daha çok kronik ve uzun dönemde devam eden düşük dozda maruziyetin söz konusu olduğu öne sürülmüştür. Bunu destekler nitelikte olmak üzere, kısa dönemde maruz kalınan BPA'nın geçici

insülin direnci yaptığı; fakat etkinin kronikleşmesi durumunda insülin direncinin kalıcı hal aldığı gösterilmiştir (43).

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda; BPA'nın sperm sayısında azalma, erken ergenlik ve endokrinolojik sistemi içeren birçok etkilerinin olduğu gösterilmiştir. BPA'ya prenatal ve perinatal maruziyet sonucunda; yüksek doz maruziyette fetüsün ölebileceği, düşük dozlarda ise intrauterin büyüme geriliği, cinsiyet farklılaşma problemleri, genital malformasyonlar ve davranış bozuklukları gibi sorunların ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (44).

Çalışmalarda perinatal dönemde BPA'ya maruz bırakılan deney hayvanlarının yavrularında kilo artışının olduğu (39), ayrıca BPA'ya yaşamın erken dönemlerinde maruz kalındığında obezite ve hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir (45). Klinik olarak insanda BPA ve obezite ilişkisini inceleyen bir epidemiyolojik çalışmada; diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra vücut kütle indeksi (VKİ) ile BPA arasında da korelasyon bulunmuştur (18). BPA'nın vücut ağırlığı üzerinde oluşturduğu bu olumsuz etkilerini östrojenik etkileri nedeniyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir (46).

BPA'nın tiroid hormon reseptörüne bağlanarak T3'ün etkisini antagonize ettiği ve çok düşük dozlarda bile tiroid hormon reseptörü aracılı gen ekspresyonunu inhibe ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (47). Bu bulguyu destekler nitelikte olmak üzere; gelişimsel süreçte BPA'ya maruz kalan farelerde tiroid hormon direnci benzeri hormon profilinin geliştiği gösterilmiştir(48).

Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar, BPA'nın çeşitli psikiyatrik ve gelişimsel sorunlara yol açabileceğini; gestasyonel BPA maruziyetinin saldırganlık, anksiyete ve seksüel dismorfik tercihler oluşturduğunu ve nörogelişimsel davranışları bozduğunu göstermiştir (14, 49, 50). Bu alanda yapılan çalışmalarda dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, otizm ve depresyon gibi bozuklukların hayatın erken dönemlerindeki endokrin bozucu maruziyeti ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (51, 52). Ayrıca BPA ve nörogelişimsel sistem üzerine yapılan diğer

bazı araştırmalarda BPA'nın öğrenme sorunlarına ve hafıza bozukluğuna yol açtığı da öne sürölmüştür (53).

BPA'nın letal dozu ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde temas sonrasındaki LD₅₀ değerleri balıklar için 4,7 mg/L, sıçanlar için 3250 mg/L olarak tespit edilmiştir. İnsanlar için letal doz bilinmemekle birlikte asıl tehlike oluşturan durumun yüksek dozdan ziyade kronik temas olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (27).

2.3.4. Vücut sıvılarında bisfenol A varlığı ile ilgili çalışmalar

Önceki çalışmalarda; insanda BPA maruziyeti; idrar, anne sütü, maternal ve fetal plazma, amniyotik sıvı ve plasental doku gibi çeşitli vücut doku ve sıvılarındaki düzeylere bakılarak gösterilmiştir. BPA birçok biyokimyasal yöntemle analiz edilebilmektedir. BPA analizinde; likit kromatografi kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yönteminin gaz kromatografi-kütle selektif belirleme (GC-MS), LC/MS gibi yöntemlere göre çok daha duyarlı olduğu, bu yöntemin küçük numune hacimlerinde bile yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir (54, 55).

Erişkinlerde BPA düzeylerini ve bu düzeyi etkileyen faktörleri gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda BPA'nın erişkinlerden alınan idrarların %91-93'ünde ölçülebilir olarak saptandığı (56) ve yüksek üriner BPA seviyeleri ile konserve gıdaların tüketimi arasında pozitif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir (57-59). İdrarda saptanan bu kadar yaygın BPA yüksekliği, su ortamı, hava ve toprak gibi çevresel ortamlardan BPA maruziyeti olduğunu gösteriyor gibi görünse de birincil maruziyet yolunun gıdalar olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (17, 18).

Süt çocuklarında BPA'nın idrardaki düzeyini belirleyen şimdiye kadar yapılmış az sayıda araştırma vardır. Nachman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ikisi yalnızca anne sütü alan, diğerleri mama ve anne sütü ile beslenen 12 yenidoğan bebeğin idrar örneklerinde BPA-glukuronid düzeyi median 0.66 ng/ml olarak saptanırken, serbest BPA düzeyinin 0,1 ng/ml düzeyinin altında olduğu

bildirilmiştir (60). Calafat ve arkadaşlarının yaptığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan prematür bebeklerin idrarında Bisfenol A ve diğer fenollerin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada; özellikle di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) içeren plastik medikal cihazların kullanıldığı bebeklerdeki BPA düzeyi, daha az miktarda DEHP'li cihazlarla temas eden bebeklere göre 8,75 kat daha yüksek bulunmuş ve total BPA geometrik ortalama değeri 30.3 µg/L olarak saptanmıştır (61). Bu çalışmada Calafat ve arkadaşları günlük alınan toplam BPA düzeyini de değerlendirmiş olup Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen sınırların altında sonuçlar bulduklarını bildirmiştir.

Anne sütünde çeşitli çevresel kirleticilerin varlığına dair kanıtlar son yıllarda oldukça tartışılan bir alandır. Bu kirleticilerin anne sütüne nasıl geçtiği, anne sütü aracılığıyla bebeğe geçme durumu ve yenidoğan bebeklerin maruz kalınan bu kimyasallardan nasıl etkilendiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Dört adet anne sütü örneğinde yapılan bir çalışmada BPA'nın serbest formunun lipofilik olması sebebiyle anne sütüne rahat bir şekilde geçebildiği gösterilmiştir (62). Amerika Ulusal Toksikoloji Programı'nın BPA'nın riskleri üzerine yayımladığı raporunda BPA'nın monoglukronid formunun yağ hücrelerinde birikip anne sütüne geçebileceği ifade edilmiştir (63).

Önceki bazı çalışmalarda anne sütünde BPA düzeyleri araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (62, 64-67). Cao ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı bir çalışmada; 278 anne sütü örneğinin %25.9'unda BPA saptanabilir miktarda bulunmuştur (68). Völkel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sağlıklı 47 süt çocuğunun idrarında BPA ortanca değeri <0,45µg/L olarak belirlenmiştir (69). Duty ve arkadaşları 2015'te yenidoğan yoğun bakım servisinde yatan prematürlerin nutrisyonel alım şekli ve BPA içeren plastik cihazlara maruziyet durumuna göre idrar BPA düzeyini incelemiştir. Bu çalışma sonucunda anne sütü alan ve formula mama ile beslenen bebekler arasında BPA düzeyleri açısından fark saptanmazken, BPA içeren üçten fazla medikal cihaz ile teması olan bebeklerde BPA oranı yüksek bulunmuştur (70). Deceuninck ve arkadaşlarının

2015 yılında gaz kromatografi-kütle spektrometri yöntemi ile 30 annenin sütünde BPA ve derivasyonlarını inceledikleri çalışmanın sonucunda BPA düzeyleri anne sütünde <math><0.010-1.16 \mu\text{g}/\text{kg}</math> arasında bulunmuştur (71). Hines ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 34 annenin idrarı, sütü ve serumunda BPA dahil çeşitli kimyasal düzeylerine bakılmış olup idrar ve süt örneklerinin %80-90'ında BPA bulunmuş, serumda ise nadiren saptanmıştır (72). Zimmers ve arkadaşlarının 2014 yılında Amerikalı annelerin sütünde sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi ile yaptıkları BPA ölçümü sonrasında serbest BPA, örneklerin %62'sinde saptanmıştır (aralık: $\leq 0.22-10.8 \text{ ng/mL}$) (73). Diğer yandan, Cariot ve arkadaşları 2012 yılında anne sütünde BPA ölçümü için sıvı kromatografi-kütle spektrometri yönteminin etkinliğini gösteren bir çalışma yayımlamışlardır (74). Konu ile ilgili olarak Nakao ve arkadaşlarının 2015'te Japonya'da yaptığı çalışmada; 17 annenin sütünde BPA analizi yapılmış ve tüm anne sütlerinde 1.4-380 ng/g aralığında BPA'ya rastlandığı bildirilmiştir (75).

Hem annenin hem de bu annenin bebeğinin vücut sıvılarında BPA düzeylerinin belirlenmesini içeren araştırmalar, anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan etkilerini göstermesi bakımından önemli görülmektedir. Bu konuda literatürde yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bunlardan birisinde; Mendonca ve arkadaşlarının doğum sonrası 27 anne ve onların 3-15 ay arasındaki 31 bebeğinde yaptığı ve 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada; anne sütü ve bebek idrarında serbest ve total BPA düzeyleri ölçülmüştür. Bu pilot çalışmada bilinen bir çevresel maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarlarının %93'ünde, anne sütlerinin de %75'inde BPA'nın gösterilebilir düzeyde olduğu; BPA düzeylerinin bebeğin cinsiyeti ya da beslenme tipinden etkilenmediği saptanmıştır (76). Arbuckle ve arkadaşlarının yaptığı ve 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada ise; 80 gebeden gebelikleri boyunca ve doğumdan 2-3 ay sonra idrar toplanmıştır. Doğumdan sonra mekonyum, anne sütü, bebek idrarı ve bebek maması ile birlikte annelerden toplanan idrarda BPA düzeyleri ölçülmüştür. Serbest BPA bebek idrarlarının %11'inde saptanmış ve mama ile beslenen

bebeklerin idrarında anne sütü ile beslenenlere göre BPA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (44). Her iki çalışmada da anne sütü alan bebeklerin bir kısmının biberonla mama aldığı ve olası maruziyetin bu yolla olabileceği tartışılmıştır.

Literatürde sadece anne sütü alan, biberon veya formül mama kullanmayan, bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayıp sağlıklı olan bebeklerin idrarında ve bu bebeklerin sağlıklı olup BPA maruziyeti öyküsü olmayan annelerinin süt ile idrarlarında BPA düzeyini gösteren, böylece anneden anne sütü yoluyla BPA geçişinin varlığını sorgulayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı; sağlıklı, sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarında ve bu bebeklerin sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan annelerinin süt ve idrarında BPA düzeylerinin belirlenmesi, ailenin sosyodemografik özellikleri ile plastik kullanım öyküsünün anne ve bebek BPA düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmada sağlıklı, sadece anne sütü alan, formül mama almayan, biberon kullanmayan, dolayısıyla bilinen BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarında ölçülebilir düzeyde BPA'nın belirlenmesi, çevresel bir kirletici olan BPA'nın yaşamın erken dönemlerinde bebeğe geçebileceğini ve anne sütünün bu geçiş için bir kaynak olabileceğini göstermesi bakımından literatüre önemli bir katkı sağlayabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, annelerin çevresel kirleticiler konusunda uyarılması, eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması açısından yol gösterici olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Haziran 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği'ne rutin kontrol amacıyla getirilen 1-2 aylık bebekler ve anneleri araştırmaya alınmıştır. Örneklem büyüklüğü, önceki çalışmalarda bebek idrarında BPA'nın ölçülebilir düzeyde olduğu olgu yüzdesinin %15-90 arasında olduğu bilgisinden hareketle ve %10 örnekleme hatası içinde belirlenmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Araştırma projesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi tarafından (proje kodu: 16L0230005) desteklenmiştir.

3.1. Çalışmanın Kapsamı

Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine bebeğini rutin kontrol amacıyla getiren ve hem anne hem de bebek için belirlenen araştırmaya alınma kriterlerine uyan annelere öncelikle araştırma hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

Anne-bebek çiftlerinin araştırmaya alınma kriterleri; Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinde izlenen, miadında doğmuş, doğumda komplikasyon yaşamamış, yenidoğan yoğun bakımda yatmamış, doğumdan itibaren herhangi bir tıbbi girişimsel işlem (kateter takılması, tüp takılması vb) yapılmamış, rutin kontrol amacıyla polikliniğe getirilmiş, sadece anne sütü alan, formül mama almayan, biberon kullanmayan, bilinen bir akut BPA maruziyet öyküsü olmayan ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan 1-2 aylık bebekler ile bu bebeklerin bilinen bir kronik hastalığı ve kronik beslenme sorunu olmayan, yakın zamanda tıbbi bir girişimsel işlem yapılmamış (kateter, branül, tüp takılması vb) ve sağlıklı olduğunu ifade eden anneleri olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya katılmayı kabul eden annelerden yazılı onam formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek 1).

Bebeğin rutin muayenesinden sonra anne ve bebek aile görüşme odasına alınarak anneye sosyodemografik durumunu sorgulayan anket formu (Ek 2) ve plastik malzeme kullanım öyküsünü içeren anket formu (Ek 3) yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur.

Annenin meme çevresi ve ellerinin sabunlu su ile yıkanması sonrasında elle sağma yöntemi ile veya süt pompası kullanılarak (eğer pompa kullanıldıysa BPA içermeyen süt sağma seti ile) her iki memeden toplam 2 ml anne sütü alınmıştır. Anne sütü numunesi BPA içermeyen tüplere boşaltılıp tüpün üzerine annenin gerekli tanımlayıcı bilgilerinin olduğu QR kare kod yapıştırılmıştır.

Bebeklerden AMSure® firmasına ait Amsino marka BPA içermeyen idrar torbası ile 2 ml idrar toplanarak bebek idrarı yapar yapmaz torbadaki idrarlar seri şekilde BPA içermeyen uygun boyutta ağzı kapaklı tüplere boşaltılmıştır. Tüpün üzerine bebeğin gerekli tanımlayıcı bilgilerinin olduğu QR kare kod yapıştırılmıştır.

Anneden BPA içermeyen bir cam kavanoza 5 ml idrar yapması istenmiş ve alınan idrar BPA içermeyen uygun boyutta ağzı kapaklı tüplere seri şekilde aktarılmıştır. Tüpün üzerine annenin gerekli tanımlayıcı bilgilerinin olduğu QR kare kod yapıştırılmıştır.

Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrar numuneleri biyokimyasal analizler yapılmak üzere buzdolabında -20°C'de dondurularak tüm örneklerin toplanmasına kadar ortalama 26 gün (1-62 gün) bekletilmiştir.

Örneklerin tamamlanması ile birlikte anne sütü, anne idrarı, bebek idrarı şeklinde üçlü gruplar halinde örnekler hazırlanarak kuru buz içerisinde laboratuvara ısısını muhafaza edecek uygun yöntemler altında ulaştırılmıştır.

3.2. Laboratuvar Analizi

Araştırmada anne sütünde, anne idrarında ve bebek idrarında BPA düzeylerinin analizi proje kapsamında hizmet alımı sağlanan özel bir analiz laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Anne sütünde, anne idrarında ve bebek idrarında BPA düzeylerinin analizi laboratuvarında likit kromatografi-kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yöntemi ile çalışılmıştır. Sciex marka 2 adet ExionLC AC pumps, 1 adet ExionLC Controller, 1 adet ExionLC Degasser, 1 adet ExionLC AC Autosampler, 1 adet ExionLC AC Column Oven ve Fenil kolon (150x2,1 mm, 3 µm) modüllerinden oluşan 3200 QTrap model LC/MS-MS cihazı kullanılarak idrar veya anne sütü numuneleri filtre edildikten sonra cihaza verilerek analiz gerçekleştirilmiştir. Analiz sırasında tampon olarak mobil faz A'da 5 mm Amonyum Format / Su ve mobil faz B'de Asetonitril / Su kullanılmıştır. Analiz sonucunda anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı serbest BPA değerleri µg/L olarak verilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Anne-bebek çiftlerinin sosyodemografik özellikleri ve BPA temas öyküsünü gösteren veriler, tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında saptanan BPA konsantrasyonları tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile analiz edilmişve demografik veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. BPA düzeylerinin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edilmiş ve dağılımın normal olmaması sebebiyle sosyodemografik veriler ile BPA düzeylerinin karşılaştırılması parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Nonparametrik dağılım sebebiyle BPA değerlerinin ifadesi geometrik ortalama ve ortanca (min-max) şeklinde yapılmıştır. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA konsantrasyonları arasındaki ilişki korelasyon analizi ile test edilmiştir.

Araştırmanın istatistiksel analizinde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.
Araştırmanın verileri SPSS 24.0 programı ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 46 anne-bebek çifti çalışmaya alınmıştır. Fakat laboratuvar kaynaklı aksaklıklar sebebiyle 6 anne-bebek çifti çalışma dışında bırakılmıştır.

4.1. Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin sosyodemografik özellikleri

Çalışmada yer alan bebeklerin ve ailelerinin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan annelerin yaş ortalaması 29.7 ± 5.3 (21-41 yaş), babaların yaş ortalaması ise 33.2 ± 4.9 yaş olarak bulunmuştur (22-44 yaş). Çalışmaya katılan annelerin eğitim durumu ile ilgili yapılan değerlendirmede; %77,5'unun lise ve/veya üniversite mezunu olduğu ve %57,5'unun çalışmadığı, babaların ise %85'inin lise ve/veya üniversite mezunu olduğu ve %2,5'unun çalışmadığı saptanmıştır. Ailelerin %77,5'unun evde 3 veya 4 kişi olarak yaşadığı, tüm ailelerin sağlık güvencesinin olduğu ve %97,5'unun apartman dairesinde oturduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan ailelerin sosyodemografik özellikleri.

Anne yaşı	Sayı (n)	Yüzde (%)
20-30	20	50
31-40	19	47,5
41-50	1	2,5
Anne eğitim durumu		
İlkokul mezunu	4	1
Ortaokul mezunu	5	12,5
Lise mezunu	16	40
Üniversite mezunu	15	37,5
Anne mesleği		
Ev hanımı	23	57,5
Memur	12	30
Serbest	2	5
Diğer	3	7,5
Baba yaşı		
20-30	11	27,5
31-40	24	60
41-50	5	12,5
Baba eğitim durumu		
İlkokul mezunu	0	0
Ortaokul mezunu	6	15
Lise mezunu	18	45
Üniversite mezunu	16	40
Baba mesleği		
Memur	16	40
İşçi	6	15
Serbest	10	25
İşsiz	1	2,5
Diğer	7	17,5
Evde yaşayan kişi sayısı		
3 kişi	14	35
4 kişi	17	42,5
5 ve üzeri kişi	10	22,5
Yaşadıkları konut tipi		
Gecekondu	1	2,5
Apartman	39	97,5

4.2. Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin antropometrik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %35'i (n=14) erkek, %65'i (n=26) kız olup bebeklerin yaş ortalaması $41,1 \pm 14$ gün olarak belirlenmiştir. Bebeklerin ve annelerinin antropometrik ölçümleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Çalışmaya katılan bebeklerin değerlendirilmesinde; yaş ortanca değeri 33 gün (24-75 gün), ortalama vücut ağırlığı $4704 \pm 641,5$ gr (3500-5970 gr), ortalama boy uzunluğu $55,5 \pm 2,6$ cm (51-65 cm), ortalama baş çevresi $37,4 \pm 1,4$ cm (35-41 cm) ve ortalama günlük tartı alımı $38,8 \pm 14,7$ gr/gün (20-80 gr/gün) olarak bulunmuştur. Annelerin ortalama vücut kütle indeksi $24,7 \pm 2,9$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2. Araştırmaya katılan anne ve bebeklerin antropometrik özellikleri.

ÖZELLİK	ORTALAMA (SD)
Bebek yaşı (gün)	41,1 (14)
Cinsiyet (erkek/kız)	14/26
Bebek ağırlığı (gr)	4704 (641,5)
Bebek boyu (cm)	55,5(2,6)
Bebek baş çevresi (cm)	37,4 (1,4)
Bebek tartı alımı (gr/gün)	38,8 (14,7)
Anne yaşı	29,7 (5,3)
Anne ağırlık (kg)	65,2 (8,4)
Anne Boy (cm)	162,4 (5,6)
Anne vücut kütle indeksi (kg/m^2)	24,7 (2,9)

4.3. Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin BPA içeren yiyecek, içecek, malzeme ve alet ile temas öyküsünün değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan annelerin ve bebeklerinin plastik kaplara konulan yiyecek, içecek ile ve plastik içeren malzeme ve araç-gereçler ile temas öyküsünü içeren bulgular Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te verilmiştir. Konserve tüketim oranı her zaman

ve aralıklı tüketenlerle birlikte %27,5 oranında saptanmıştır. Uzun ömürlü kutu sütü tüketim oranı aralıklı ve her zaman tüketenlerle beraber %75 oranında belirlenmiştir. Plastik kutuda süt ve ayran tüketmeyenler sırasıyla %80 ve %85 olarak saptanmıştır. Plastik şişede su tüketimi aralıklı ve her zaman tüketenlerle birlikte %75 gibi bir oranda belirlenmiştir. Plastik kutudan yoğurt tüketimi toplamda %40 oranında bulunmuştur.

Plastik içeren malzeme ve araç-gereçlerle temas değerlendirildiğinde; genel olarak temasın daha düşük oranlarda olduğu saptanmıştır. Plastik tabak ve çatal kullanım oranının %5'lerde kaldığı görülmüştür. Evde plastik yer döşemesi ve plastik dolap bulunma oranları da %5 olarak kaydedilmiştir. Bununla birlikte pencerelerde ve kapılarda PVC oranı %82,5 olarak saptanmıştır. Bebeklerin %72,5'lük kısmı hiç emzik kullanmamışken diğerlerinin anneleri aralıklı veya sürekli olarak BPA içermeyen emzik verdiğini ifade etmiştir.

Tablo 4.3. Plastik kaplara konulan yiyecek ve içecek yolu ile BPA temas öyküleri.

	Evet N (%)	Hayır N (%)	Bazen N (%)
Uzun ömürlü kutu sütü	26 (65)	10 (25)	4 (10)
Konserve (mısır, balık, bezelye vb)	3 (7,5)	29 (72,5)	8 (20)
Plastik kutuda yoğurt	13 (32,5)	24 (60)	3 (7,5)
Plastik kutuda yağ	12 (30)	26 (65)	2 (5)
Plastik kutuda sirke	23 (57,5)	14 (35)	3 (7,5)
Plastik kutuda süt	3 (7,5)	32 (80)	5 (12,5)
Plastik kutuda ayran	3 (7,5)	34 (85)	3 (7,5)
Plastik şişede su	28 (70)	10 (25)	2 (5)
Plastikte içecek	9 (22,5)	23 (57,5)	8 (20)
Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb.	20 (50)	18 (45)	2 (5)
Plastik bardakta sıcak içecek (su, çay, meyve çayı, kahve vb.)	10 (25)	28 (70)	2 (5)
Plastikte salça	14 (35)	26 (65)	0 (0)
Plastikte turşu	16 (40)	24 (60)	0 (0)

Tablo 4.4. Plastik içeren malzeme, araç ve gereç yolu ile BPA temas öyküleri.

	Evet N (%)	Hayır N (%)	Bazen N (%)
Plastik tabak, çatal, kaşık vs	1 (2,5)	39 (97,5)	0 (0)
Plastik su ısıtıcısı (çaydanlık vs)	14 (35)	25 (62,5)	1 (2,5)
Plastik eldiven	3 (7,5)	34 (85)	3 (7,5)
Plastik dolap vb ev eşyası	1 (2,5)	38 (95)	1 (2,5)
Plastik yer döşemesi	2 (5)	38 (95)	0 (0)
PVC	33 (82,5)	7 (17,5)	0 (0)
Diş protezi veya kaplaması	8 (20)	32 (80)	0 (0)
Evde plastik kaplı su boruları	16 (40)	24 (60)	0 (0)
Bebeğe emzik	10 (25)	29 (72,5)	1 (2,5)
Bebeğe plastik biberon	0 (0)	40 (100)	0 (0)
Bebeğe plastik oyuncak	0 (0)	40 (100)	0 (0)
Bebeğe plastik diş kaşiyıcı	0 (0)	40 (100)	0 (0)
Bebek için plastik ev mobilyası	0 (0)	40 (100)	0 (0)

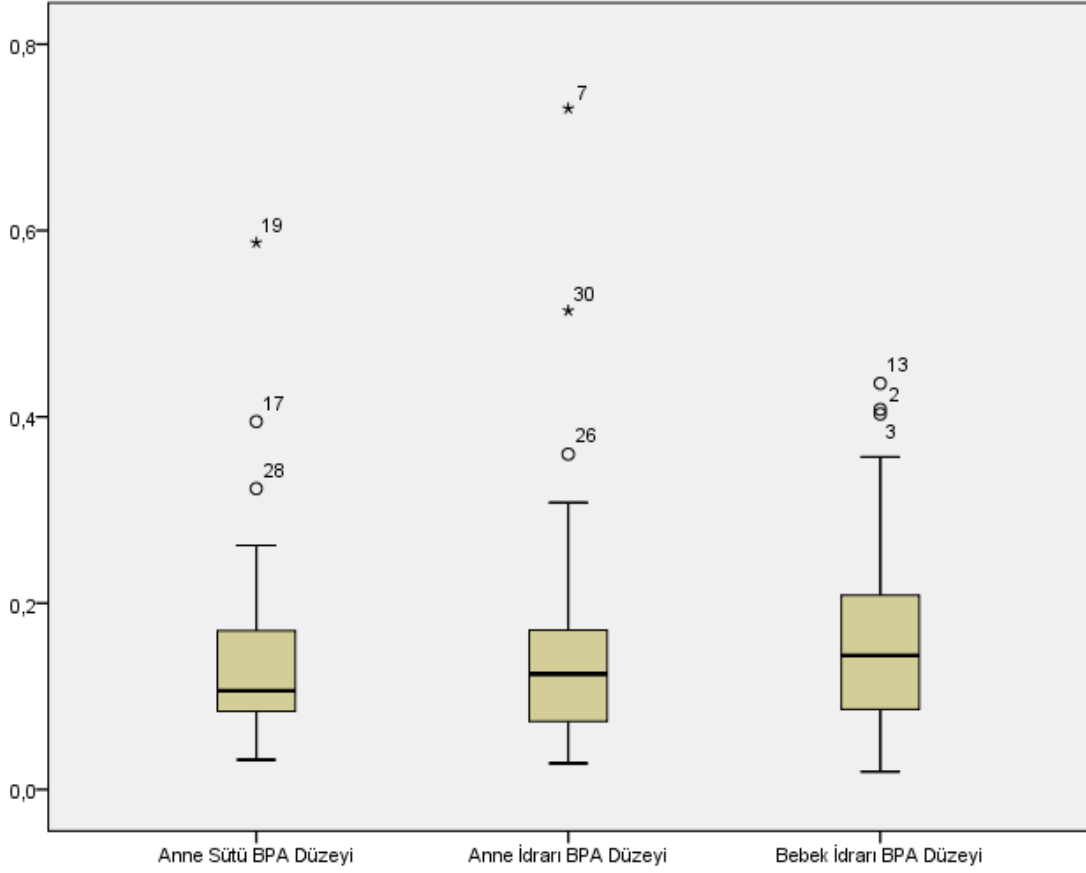
4.4. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında ölçülen BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.5 anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında ölçülen BPA düzeylerini göstermektedir. Annelerin sütünde BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,59), annelerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,73), bebeklerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması ise 0,13 µg/L (0,02-0,44) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3). Şekil 4.1 anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA dağılımını göstermektedir.

Tablo 4.5. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarında ölçülen BPA değerleri

	Anne Sütü BPA*	Anne idrarı BPA*	Bebek idrarı BPA*
N	40	40	40
Ortalama	0,14	0,16	0,17
Ortanca	0,11	0,12	0,14
Minimum	0,03	0,03	0,02
Maksimum	0,59	0,731	0,44
Geometrik ortalama	0,12	0,12	0,13

*Değerler µg/L olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarındaki BPA düzeyleri.

Korelasyon analizinde; anne sütü BPA düzeyi ile anne idrarı BPA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,75$, $r=-0,50$). Diğer yandan, anne sütü ile bebek idrarındaki BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan korelasyon analizinde de iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,38$, $r=-0,142$).

Genel olarak değerlendirildiğinde; anneden alınan süt ve idrardaki ortalama ve ortanca BPA düzeylerinin bebek idrarındaki değerlere göre daha düşük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5. Çalışmada yer alan anne ve bebek çiftlerinin sosyodemografik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.6, çalışmada yer alan anne-bebek çiftlerinin sosyodemografik özelliklerine göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini göstermektedir.

Genel olarak bakıldığında; annenin yaşı, eğitim düzeyi ve işini içeren sosyodemografik özellikleri ile anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6). Evde beraber yaşadıkları kişi sayısı ve yaşadıkları yer ile BPA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Anne yaşı 3 gruba ayrılarak incelendiğinde (20-30 yaş, 31-40 yaş, 41-50 yaş); 31-40 yaş grubunda anne sütü ve anne idrarı BPA düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Anne eğitim durumu ile ilgili olarak değerlendirildiğinde ve gruplar sırasıyla ilkokul-ortaokul mezunu ve lise-üniversite-doktora olarak ikiye ayrılıp incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte lise-üniversite-doktora grubunda anne sütü ve anne idrarı BPA düzeylerinin ilkokul-ortaokul eğitim grubundan daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Çalışmada yer alan annelerin sosyodemografik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

	Sayı (%)	Anne Sütü BPA*	Anne İdrar BPA*	Bebek İdrar BPA*
Anne yaşı				
20-30	20 (%50)	0,10	0,11	0,14
31-40	19(%47,5)	0,14	0,13	0,15
41-50	1 (%2,5)	0,09	0,03	0,13
P değeri		0,62	0,11	0,94
Anne eğitim durumu				
İlkokul mezunu	4(%10)	0,18	0,20	0,15
Ortaokul mezunu	5(%12,5)	0,13	0,11	0,16
Lise mezunu	16(%40)	0,11	0,13	0,12
Üniversite mezunu	15(%37,5)	0,10	0,10	0,17
P değeri		0,48	0,51	0,26
Anne mesleği				
Ev hanımı	23(%57,5)	0,10	0,14	0,14
Memur	12(%30)	0,11	0,09	0,15
Serbest	2(%5)	0,08	0,14	0,18
Diğer	3(%7,5)	0,16	0,14	0,17
P değeri		0,58	0,35	0,85

*Değerler ortanca değerler ve µg/L olarak verilmiştir.

Tablo 4.7.Çalışmada yer alan annelerin eğitim durumuna göre BPA düzeyleri.

	Anne eğitim durumu	N	Ortalama BPA($\mu\text{g/L}$)	P
Anne sütü BPA	İlkokul-ortaokul	9	0,18	0,13
	Lİse ve üzeri	31	0,13	
	Toplam	40		
Anne idrarı BPA	İlkokul-ortaokul	9	0,18	0,52
	Lİse ve üzeri	31	0,15	
	Toplam	40		
Bebek idrarı BPA	İlkokul-ortaokul	9	0,15	0,87
	Lİse ve üzeri	31	0,17	
	Toplam	40		

4.6. Çalışmada yer alan annelerin vücut kitle indekslerine göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu obezite tanımı göz önüne alınarak anneler VKİ değerlerine göre $VKİ \geq 30$ ve $VKİ < 30$ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (77). Tablo 4.8, vücut kitle indeksi gruplarına göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini göstermektedir. $VKİ < 30$ olan annelerin anne sütü BPA geometrik ortalaması 0,12 $\mu\text{g/L}$ (0,03-0,59), anne idrarı BPA geometrik ortalaması 0,11 $\mu\text{g/L}$ (0,03-0,73) ve bebek idrarı BPA geometrik ortalaması 0,13 $\mu\text{g/L}$ (0,02-0,40) olarak saptanmıştır. $VKİ \geq 30$ olan annelerin anne sütü BPA geometrik ortalaması 0,11 $\mu\text{g/L}$ (0,07-0,16), anne idrarı BPA geometrik ortalaması 0,21 $\mu\text{g/L}$ (0,16-0,27) ve bebek idrarı BPA geometrik ortalaması 0,25 $\mu\text{g/L}$ (0,15-0,44) olarak saptanmıştır. Yapılan değerlendirmede; $VKİ \geq 30$ olan annelerin idrar BPA düzeyi yüksek olarak gözlenmekle birlikte vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 4.8. Annelerin vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

	Anne sütü BPA*	Anne idrarı BPA*	Bebek idrarı BPA*	
VKİ<30	Sayı	38	38	38
	Minimum	0,03	0,03	0,02
	Maksimum	0,59	0,73	0,41
	Geometrik ortalama	0,12	0,11	0,13
	Ortanca	0,11	0,12	0,14
VKİ≥30	Sayı	2	2	2
	Minimum	0,070	0,16	0,15
	Maksimum	0,164	0,28	0,44
	Geometrik ortalama	0,11	0,21	0,25
	Ortanca	0,12	0,21	0,29

*Değerler µg/L olarak verilmiştir.

4.7. Çalışmada yer alan bebeklerin yaş, cinsiyet ve antropometrik özelliklerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan bebeklerin yaşları 1 ay (<32 gün) ve 2 ay (≥32 gün) olacak şekilde iki gruba ayrılarak incelendiğinde BPA düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Tablo 4.9, çalışmaya alınan bebeklerin yaş, cinsiyet ve ağırlıklarına göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini göstermektedir. Bebeklerin cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde; erkek bebeklerde anne sütü BPA geometrik ortalaması 0,117 µg/L (0,056-0,323), anne idrarı BPA geometrik ortalaması 0,105 µg/L (0,028-0,514), bebek idrarı BPA geometrik ortalaması 0,138 µg/L (0,061-0,403); kız bebeklerin anne sütü BPA geometrik ortalaması 0,122 µg/L (0,032-0,587), anne idrarı BPA geometrik ortalaması 0,122 µg/L (0,029-0,731), bebek idrarı BPA geometrik ortalaması 0,129 µg/L (0,019-0,436) olarak saptanmıştır. Bebeğin cinsiyeti ile anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bebekler, ağırlıklarına göre 2 gruba ayrılarak (2500-4000 gr, >4000 gr) BPA düzeyleri değerlendirildiğinde; bebeğin ağırlığı ile bebek idrar BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Bebeklerin yaş, cinsiyet ve ağırlık artımlarına göre BPA düzeyleri

	Sayı (%)	Anne Sütü BPA	Anne İdrar BPA	Bebek İdrar BPA
Bebeğin cinsiyeti				
Kız	26 (%65)	0,12	0,12	0,13
Erkek	14 (%35)	0,12	0,11	0,14
P değeri		0,84	0,51	0,70
Bebeğin yaşı				
<32 gün	21(%52,5)	0,12	0,10	0,13
≥32 gün	19(%47,5)	0,12	0,14	0,14
P değeri		0,85	0,21	0,26
Bebeğin ağırlık artımı				
<35 gr/gün	21(%52,5)	0,13	0,12	0,15
≥35 gr/gün	19(%47,5)	0,11	0,12	0,12
P değeri		0,52	0,87	0,11

*Değerler geometrik ortalama ve $\mu\text{g/L}$ olarak verilmiştir.

4.8. Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketimi öyküsüne göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.10 çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketim öyküsüne göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini göstermektedir.

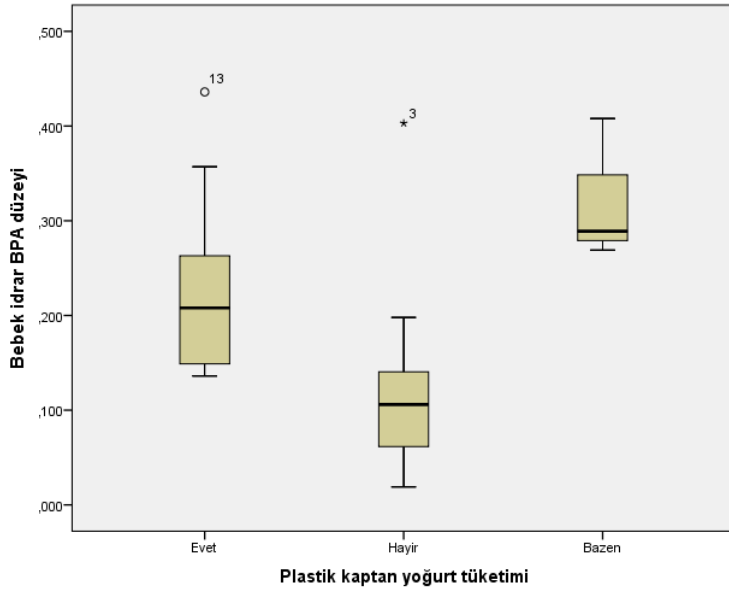
Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketim öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında; uzun ömürlü kutu sütü, konserve, plastik kutuda yağ, sirke, süt ve ayran, plastik şişede su ve soğuk içecekler, plastiğe sarılı peynir, tavuk ve et gibi yiyecekler, plastikte salça ve turşu tüketimi ile anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Diğer yandan; plastik kap içerisinde yoğurt tüketimi ile bebek idrarı BPA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.00$). Plastik kaptan yoğurt tüketen annelerin bebeklerinde idrar BPA düzeyi yüksek bulunmuştur. Şekil 4.2 plastik kaptan yoğurt tüketimi ile bebek idrarı BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Plastik kaptan yoğurt tüketimi olan annelerin idrarındaki BPA düzeylerinin de diğerlerine göre yüksek olduğu saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

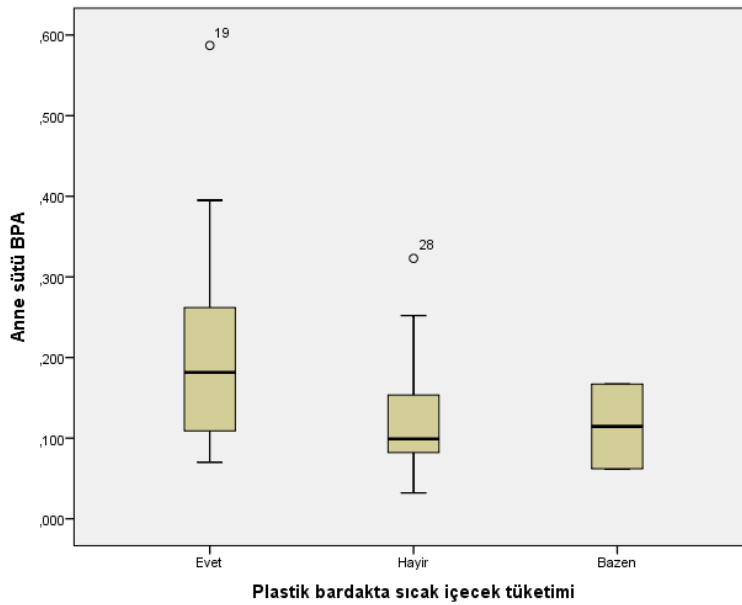
Plastik bardak ile sıcak içecek tüketimi olan annelerin plastik bardak ile sıcak içecek kullanım öyküsü olmayan grup ile karşılaştırılmasında; sıcak içecekleri plastik bardak ile içen annelerde anne sütü BPA düzeyleri diğerlerine göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,033$). Şekil 4.3 plastik bardakta sıcak içecek tüketimi ile anne sütü BPA düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Plastik bardakta sıcak içecek tüketen annelerin idrarında da diğer gruba göre yüksek BPA düzeyleri belirlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Diğer yandan, aralıklı olarak plastik bardakta sıcak içecek tükettiğini bildiren 2 annenin bebeğinde idrar BPA düzeyleri hiçbir şekilde bu tüketimi yapmadığını bildiren annelerin bebeklerine göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10.Anne-bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketimi yolu ile temas öykülerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Anne sütü BPA	Anne sütü BPA p	Anne idrarı BPA	Anne idrar BPA p	Bebek idrar BPA	Bebek idrar BPA p
Uzun ömürlü kutu sütü							
Evet	26	0,13	0,164	0,11	0,734	0,13	0,286
Hayır	10	0,10		0,12		0,16	
Bazen	4	0,14		0,12		0,09	
Konserve (mısır, balık, bezelye vb)							
Evet	3	0,12	0,990	0,08	0,697	0,14	0,912
Hayır	29	0,12		0,12		0,13	
Bazen	8	0,12		0,12		0,13	
Plastik kutuda yoğurt							
Evet	13	0,13	0,160	0,16	0,881	0,21	0,000
Hayır	24	0,11		0,10		0,10	
Bazen	3	0,11		0,10		0,32	
Plastik kutuda yağ							
Evet	12	0,11	0,736	0,09	0,308	0,10	0,137
Hayır	26	0,13		0,12		0,15	
Bazen	2	0,14		0,26		0,22	
Plastik kutuda sirke							
Evet	23	0,12	0,928	0,10	0,123	0,11	0,139
Hayır	14	0,13		0,11		0,17	
Bazen	3	0,12		0,36		0,19	
Plastik kutuda süt							
Evet	3	0,10	0,719	0,12	0,477	0,11	0,316
Hayır	32	0,12		0,11		0,14	
Bazen	5	0,13		0,19		0,10	
Plastik kutuda ayran							
Evet	3	0,10	0,691	0,17	0,225	0,12	0,800
Hayır	34	0,12		0,11		0,14	
Bazen	3	0,13		0,17		0,10	
Plastik şişede su							
Evet	28	0,12	0,314	0,11	0,505	0,13	0,892
Hayır	10	0,13		0,13		0,13	
Bazen	2	0,18		0,24		0,15	
Plastikte içecek							
Evet	9	0,10	0,259	0,10	0,564	0,14	0,954
Hayır	23	0,14		0,11		0,13	
Bazen	8	0,10		0,16		0,14	
Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb.							
Evet	20	0,11	0,930	0,11	0,590	0,12	0,174
Hayır	18	0,13		0,12		0,16	
Bazen	2	0,13		0,20		0,05	
Plastik bardakta sıcak içecek (su, çay, meyve çayı, kahve vb.)							
Evet	10	0,19	0,033	0,16	0,167	0,13	0,518
Hayır	28	0,10		0,10		0,13	
Bazen	2	0,10		0,13		0,21	
Plastikte salça							
Evet	14	0,11	0,234	0,14	0,281	0,10	0,217
Hayır	26	0,13		0,10		0,15	
Bazen	0	-		-		-	
Plastikte turşu							
Evet	16	0,11	0,355	0,11	0,989	0,12	0,610
Hayır	24	0,13		0,12		0,14	
Bazen	0	-		-		-	



Şekil 4.2. Plastik kaptan yoğurt tüketimi ile bebek idrarındaki BPA düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 4.3. Plastik bardakta sıcak içecek kullanımı ile anne sütü BPA düzeyi arasındaki ilişki

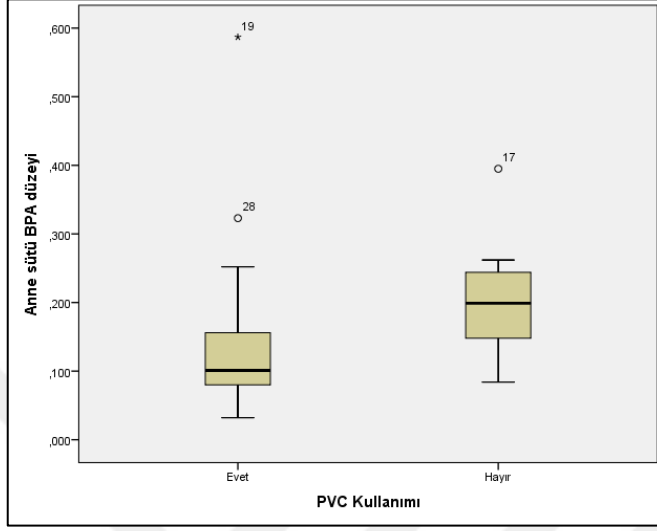
4.9. Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin BPA içeren malzeme, araç ve gereç ile temas öyküsüne göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.11 çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin BPA içeren malzeme, araç ve gereç ile temas öyküsüne göre anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini göstermektedir. Çalışmaya alınan anne-bebek çiftlerinin BPA içeren araç ve gereç ile temas öyküsüne göre değerlendirme yapıldığında; annenin plastik tabak, çatal ve kaşık, plastik su ısıtıcısı, plastik eldiven, plastik ev eşyası, plastik yer döşemesi, diş protezi ve kaplaması ve plastik kaplı su boruları ile temas öyküsü ile anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Evlerindeki pencere ve kapıların üretim malzemesi PVC olan anne-bebek çiftleri ile ahşap veya metal kesim olan anne-bebek çiftlerinin karşılaştırılmasında PVC'li pencere-kapıya sahip olan gruptaki annelerin sütündeki BPA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,022$) (Şekil 4.4).

Tablo 4.11.Anne-bebek çiftlerinin plastik içeren malzeme, araç ve gereç yolu ile temas öykülerine göre BPA düzeylerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Anne sütü BPA	Anne sütü BPA p	Anne idrarı BPA	Anne idrar BPA p	Bebek idrar BPA	Bebek idrar BPA p
Plastik tabak, çatal, kaşık vs							
Evet	1	0,10	0,931	0,15	0,573	0,13	0,634
Hayır	39	0,12		0,12		0,13	
Bazen	0	-		-		-	
Plastik su ısıtıcısı (çaydanlık vs)							
Evet	14	0,13	0,354	0,13	0,516	0,17	0,176
Hayır	25	0,11		0,11		0,12	
Bazen	1	0,22		0,06		0,06	
Plastik eldiven							
Evet	3	0,08	0,490	0,10	0,527	0,15	0,768
Hayır	34	0,12		0,11		0,13	
Bazen	3	0,12		0,18		0,15	
Plastik dolap vb ev eşyası							
Evet	1	0,09	0,284	0,10	0,767	0,21	0,291
Hayır	38	0,12		0,12		0,13	
Bazen	1	0,06		0,15		0,29	
Plastik yer döşemesi							
Evet	2	0,10	0,598	0,07	0,214	0,08	0,642
Hayır	38	0,12		0,12		0,14	
Bazen	0	-		-		-	
PVC							
Evet	33	0,11	0,024	0,12	0,873	0,14	0,346
Hayır	7	0,19		0,12		0,11	
Bazen	0	-		-		-	
Diş protezi veya kaplaması							
Evet	8	0,13	0,588	0,09	0,532	0,12	0,624
Hayır	32	0,12		0,12		0,14	
Bazen	0	-		-		-	
Evde plastik kaplı su boruları							
Evet	16	0,11	0,730	0,13	0,912	0,13	0,235
Hayır	24	0,12		0,11		0,14	
Bazen	0	-		-		-	
Bebeğe emzik							
Evet	10	0,15	0,422	0,11	0,586	0,15	0,915
Hayır	29	0,11		0,12		0,13	
Bazen	1	0,17		0,08		0,14	
Bebeğe plastik biberon							
Evet	0	-	-	-	-	-	-
Hayır	40	0,12		0,12		0,13	
Bazen	0	-		-		-	
Bebeğe plastik oyuncak							
Evet	0	-	-	-	-	-	-
Hayır	40	0,12		0,12		0,13	
Bazen	0	-		-		-	
Bebeğe plastik diş kaşığı							
Evet	0	-	-	-	-	-	-
Hayır	40	0,12		0,12		0,13	
Bazen	0	-		-		-	
Bebek için plastik ev mobilyası							
Evet	0	-	-	-	-	-	-
Hayır	40	0,12		0,12		0,13	
Bazen	0	-		-		-	



Şekil 4.4. Evde PVC kullanımı ile anne sütü BPA düzeyi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Endokrin bozucu kimyasal grubunun en önemli üyelerinden birisi olan bisfenol A, üreme sistemi, tiroid fonksiyonları, yağ dokusu ve glikoz metabolizması gibi birçok endokrin işlevi etkilemektedir. Bu etkilenimlerin özellikle küçük yaşta başlaması durumunda yıllar sonra bulguların oluştuğu bilinmektedir. Sağlık, yüksek darbe emici özelliği, pürüzsüz şeffaflık ve yüksek ısılara dayanıklılık gibi özellikleri sebebiyle BPA dünyada üretimi en fazla yapılan kimyasal maddelerden biri olmaya devam etmektedir. En sık oral ve inhalasyon şeklinde maruziyet söz konusu olan BPA'nın yarılanma ömrü 6 saat kadar olup karaciğerde konjuge edildikten sonra idrarla atılımı sağlanmaktadır (24, 25). BPA ile temasın akut etkilerinden ziyade günlük yaşamın her alanında bu maddeyle karşılaşılmasından dolayı kronik ve uzun dönem etkileri daha önemli görünmektedir (78). Mutfakta kullanılan plastik kaplar, konserve kutularının iç yüzeyi, dış dolguları, içme suyu, biberonlar, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın bulunduğu kaynaklar olarak gösterilmektedir. Gıda ürünleri, BPA maruziyetinin başlıca kaynağı olup diğer alım yollarıyla karşılaştırıldığında temasın en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir (79). Gıda ürünlerinin saklanması amacıyla kullanılan konservelerin iç kaplamalarında gıdaların ısısının ve metalin kararlılığının korunması amacıyla BPA kullanılmaktadır. Konserve ve plastik saklama kaplarının ısıtılması, BPA'nın bu kapların içerisine geçişini ve BPA maruziyet riskini arttırmaktadır (80). Düşük pH ve yüksek yağ içeren gıdalar, daha yüksek BPA konsantrasyonu içermektedir (81). BPA ayrıca plastik malzeme ile kaplı zeminden, epoksi reçine içeren malzemelerden, boyalardan ve ev içerisindeki elektronik aletlerden tozlara geçiş gösterebilmektedir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada 56 toz örneğinin %95'lik kısmında 0,8 µg/g ile 10 µg/g arasında BPA olduğu gösterilmiştir (82, 83). BPA ayrıca termal kağıtların önemli bir bileşeni olması sebebiyle 3 yaşından büyüklerde gıdalardan sonra BPA maruziyetinin en sık ikinci kaynağının bu tip maruziyet olduğu düşünülmektedir (84).

BPA içeren yiyecek, içecek ya da malzemelerle temasın BPA maruziyetinin bilinen en önemli etkilenme şekli olduğu bilindiğinden dolayı bireylerin temas öyküsünün sorgulanması bu maruziyet durumunu gösteren yöntemlerden biri olarak görülmektedir. Çalışmamızda anne bebek çiftlerinin plastik kap içinde yiyecek ve içecek tüketimi sorgulanmış ve plastik kullanımı ile ilgili olarak annelerin farkındalıkları belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda konserve tüketimi literatürde en sık BPA maruziyet nedeni olarak bildirilmektedir (33, 34). Buna karşın, çalışma popülasyonumuzda konserve tüketim sıklığının düşük olduğu, her zaman ve aralıklı kullananlar birlikte değerlendirildiğinde bu oranın %27,5 civarında olduğu saptanmıştır. Ancak iç kaplamasında BPA içerebilen uzun ömürlü kutu sütü tüketimi her zaman ve aralıklı kullananlar birlikte değerlendirildiğinde %75 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.

Aileler ile yapılan görüşmelerde gerek medya gerek internet aracılığıyla BPA hakkında ailelerin çoğunun bilgilerinin olduğu ve bebekleri bundan korumak için tüm ailelerin plastik tüketimini sınırlamaya çalıştığı gözlenmiştir. Örneğin; plastik içinde hazır yoğurt tüketimi, plastik kapların kullanımı ve plastik bardaktan sıcak içecek tüketim oranları düşük bulunmuştur. Buna karşın rutin olarak sürekli tüketilen su, süt ve salça gibi malzemelerin plastik kaplar içerisinde muhafaza edilme oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Aralıklı kullanılan ve alternatif olarak başka yöntemlerle temin edilip saklanabilecek olan malzemelerdeki özenin daha sık kullanılan gıda ve içecek maddelerine gösterilmemesinin uzun süreli BPA temas riskindeki artışa katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Plastik kaplarda muhafazası yapılarak satılan peynir, et, tavuk gibi ürünlerin ailelerin yarısı tarafından alındıktan sonra kendi paketlerinde muhafaza edildiği ve besinleri tüketene kadar bu paketlerden çıkarılmadıkları öğrenilmiştir. Asidik ortamda ve plastik kapta muhafazası yapılan turşunun ise bu şekilde kullanım oranı %40 oranında saptanmıştır.

Plastik içeren malzeme, araç ve gereçle ilgili olarak yapılan sorgulamada ailelerin bu konudaki farkındalık düzeyinin yiyecek ve içecek ile BPA maruziyet öyküsüne

göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Plastik tabak çatal kullanım oranı %2,5 iken plastik yer döşemesi ve plastik mobilya kullanım oranlarının da %2,5-5 oranında olduğu saptanmıştır. BPA içeren maddelerin ısıya maruziyeti sonrasında bu kimyasalın sızıntısının olabilmesi sebebiyle plastik ısıtıcıların ve plastik su borularının BPA maruziyeti açısından daha riskli olduğu bildirilmektedir (85). Çalışmamızda plastik su ısıtıcısı kullanım oranı %35 ve plastik su borusu kullanım oranı %40 oranında saptanmıştır. Bu oranlar diğer plastik içeren araç gereç ile temasa göre daha yüksek oranda bulunmuş olup BPA maruziyeti için olası bir yol olarak göze çarpmaktadır.

PVC, dünyada polietilen ve polipropilenden sonraki üçüncü en yaygın kullanılan plastik hammaddedir. En çok inşaat sektöründe boru ve pencere profillerinde klasik demir ve ahşap yerine kullanılmaktadır. PVC ile ilgili olarak 1974 yılında karaciğerde anjiosarkom riskini arttırdığı bildirilmiş ve sonrasında sistemik yan etkileri üzerine birçok yayın yapılmıştır (86). BPA'nın spesifik bir formu olan BPA diglycidyl ether (BADGE), PVC stabilizasyonu için kullanılmaktadır (87, 88). Plastik Sanayi Derneği'nin 1988 yılında tanımlamış olduğu plastik ambalaj reçine tanımlama kodlarından 3 numara PVC'yi tanımlamaktadır ve insan sağlığı için tehlikeli kabul edilmektedir (89). Çalışma popülasyonumuzda pencere ve balkon kapılarında PVC kullanım oranı %82,5 olarak saptanmış olup oldukça yüksek bir oran olarak göze çarpmaktadır.

Uzun dönem BPA maruziyetinin bebeklerde ve çocuklarda bir diğer önemli sebebi çingirak gibi oyuncaklar, emzik ve diş kaşıyıcılar ile salya teması olarak bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada; çingirak ve emzik ile 24 saatlik temas sonrası salyadaki BPA düzeyi sırasıyla 0.14–2.1 mg/l ve 0.11 mg/L-14 mg/L olarak saptanmıştır (90). Çalışmamızda hiçbir ailenin bebeğine plastik oyuncak, plastik diş kaşıyıcı ve plastik mobilya kullanım öyküsünün olmaması ve bebeğine emzik verdiğini bildiren annelerin hepsinin BPA içermeyen emzik kullandığını belirtmesi ailelerin bu konudaki dikkatini ve farkındalığını göstermektedir.

BPA ile ilgili olarak hayvanlarda yapılan çalışmalarda BPA'nın günlük dozları ve hayvanlarda olan düzeyleri belirlenerek endokrin etkilenmeler araştırılmıştır. İnsanlar için de BPA çok önemli bir endokrin bozucu ajan olduğundan dolayı maruziyet durumunun günlük alım hesaplanarak ya da düzey bakılarak gösterilmesi bu ajanın endokrin olumsuz etkilerinin araştırılması bakımından önemlidir. BPA için tolere edilebilen günlük alım sınırı Avrupa Gıda Komisyonu'nca 10 µg/kg/gün olarak kabul edilirken Amerika Çevre Koruma Örgütü bu sınırı 50 µg/kg/gün olarak belirlemiştir (37). Ancak yapılan çalışmalarda 5 µg/kg/gün düzeyinin altındaki dozların dahi endokrin sistemler üzerinde yan etkiler oluşturduğunun gösterilmesi sebebiyle bahsi geçen bu sınırların güvenilirliği sorgulanmaktadır (38). Diğer yandan, temas öyküsü sorgulanarak tolere edilebilen günlük alımın hesaplanması zaman zaman subjektif bir yöntem olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle önceki çalışmalar göstermiştir ki insanlarda BPA maruziyetinin derecesinin saptanması vücut sıvılarında bu endokrin bozucu ajanın düzeylerinin tespiti ile mümkün görünmektedir (18). İnsan vücudundaki BPA maruziyetinin tespiti; kan, idrar, sekresyonlar, anne sütü ve kolostrumda düzeylerin bakılması ile olası görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda bu vücut sıvılarındaki BPA düzeyleri için standardize edilmiş değerlerin olmadığı bildirilmektedir.

BPA maruziyeti ile ilgili yapılan insan çalışmaları özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarla başlamıştır. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada BPA düzeyinin gösterildiği en önemli vücut sıvısı idrar olarak göze çarpmaktadır. Gerçekten de erişkinlerde BPA düzeylerini ve bu düzeyi etkileyen faktörleri gösteren birçok çalışmada BPA'nın erişkinlerden alınan idrarların %91-93'ünde ölçülebilir olarak bulunduğu saptanmıştır (56). Buna karşın, literatürde birçok çalışmada farklı konsantrasyonda BPA değerleri bildirilmiştir. Süt çocuklarında BPA'nın idrardaki düzeyini belirleyen şimdiye kadar yapılmış az sayıda araştırma vardır. Hem annenin hem de bu annenin bebeğinin vücut sıvılarında BPA düzeylerinin belirlenmesini içeren araştırmalar, annenin ve bebeğin BPA maruziyetini ve

anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan etkilerini göstermesi bakımından önemli görölmektedir. Çalışmamız sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarları ve annelerinin idrar ve sütünde BPA düzeylerinin araştırıldığı ve bu düzeylerin plastik kullanım öyküsü ile ilişkisinin belirlendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızdaki BPA düzeyleri genel olarak değerlendirildiğinde; annelerin sütünde BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,59), annelerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,73), bebeklerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması ise 0,13 µg/L (0,02-0,44) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki değerler incelendiğinde; anne ve bebeğe ait farklı vücut sıvılarında saptanan BPA değerlerinin benzer olduğu ve korelasyon analizinde farklılık saptanmadığı gözlenmiştir. Çalışma populasyonumuzun sadece anne sütü alan, biberon kullanmayan, hastaneye yatış öyküsü olmayan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan bebekler ve bilinen bir BPA maruziyeti öyküsü olmayan sağlıklı annelerinin olması, bu anne ve bebeklerdeki BPA değerlerinin çok yüksek ve farklı bulunmamasını açıklayabilir. BPA maruziyetinin potansiyel olarak oldukça düşük olduğu bir örneklem üzerinde bu çalışmanın yapılması süte geçen serbest BPA düzeyinin düşük düzeyde kalmasına neden olabilir. Çalışmamızda elde edilen veriler sadece anne sütü alan, biberon kullanmayan ve bilinen bir BPA maruziyet durumu olmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarındaki standart BPA değerlerini göstermesi bakımından literatüre katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda anne ve bebek BPA düzeyleri değerlendirildiğinde düzeyler arasında bir korelasyon saptanmamakla birlikte; anneden alınan süt ve idrardaki BPA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bebek idrarındaki değerlere göre daha düşük olduğu görölmektedir. Bebeklerdeki glukronidasyon kapasitesinin sınırlı olması ve anne sütü aracılığıyla bebeklerin BPA'nın monoglukronit formunu alıyor olması bu yüksekliği açıklayabilecek mekanizma olarak düşünölmektedir. Literatürde önceki çalışmalarda mama kullanan

bebeklerin BPA düzeylerinin kullanmayanlara göre yüksek olması, maruziyetin fazla olması durumunda sınırlı glukronidasyon kapasitesine bağılı olarak yüksek BPA değerlerinin ortaya çıkacağını göstermektedir (18). Bizim çalışmamızdaki tüm bebeklerin anne sütü alıyor olması ve BPA'nın dış ortamdan bebeğe geçişine neden olabilecek bir maruziyet öyküsünün olmaması bebeğin BPA'yı dış ortamdan temas ile almadığını, buna karşın anneden süt aracılığıyla bebeğe BPA geçtiğini ve bunun da metabolize edilerek bebek idrarında görüldüğünü düşündürmektedir.

Genel olarak bakıldığında; annenin yaşı, eğitim düzeyi ve işini içeren sosyodemografik özelliklerinin anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeylerini etkilemediği de çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışma popülasyonumuzun sosyodemografik özellikler açısından benzer olması, bilinen bir BPA maruziyeti olmayan ve sağlıklı olan annelerin çalışmada yer alması BPA düzeylerinin bu annelerde benzer olarak saptanmasına yol açmış olabilir.

Anne ve bebek idrarındaki BPA düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalardan bir kısmı prenatal dönemdeki BPA maruziyetinin ve bu maruziyetin fetusta yarattığı sorunların araştırılması amacıyla yapılmış ve bu çalışmalarda bebeğin cinsiyeti ve doğum ağırlığı gibi özellikleri ile BPA düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2014'te Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; annelerin gebelik döneminde idrar BPA düzeyleri bakılmış ve özellikle erkek bebeklerde daha belirgin olmak üzere doğum ağırlığı ile BPA düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada annenin idrarındaki total BPA düzeyi geometrik ortalaması 1,29 µg/L olarak bulunmuştur (91). Padmanabhan ve arkadaşlarının 40 gebe ile yaptıkları bir çalışmada idrar BPA düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki bulunmamıştır (92). Cutanda ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada anne-bebek çiftlerinin idrar BPA düzeylerine bakılmış ve geometrik ortalamaları sırasıyla 2.0 µg/g ve 2.1 µg/g olarak saptanmıştır (93). Çalışmamızda bebeğin doğum ağırlığı, yaşı, cinsiyeti ve ağırlık artımı gibi özelliklerinin BPA düzeylerini etkilemediği saptanmıştır. Sağlıklı bebekler olarak gözlenen çalışma grubumuzun

özelliklerinin homojenite göstermesi ve özellikleri birbirinden farklı bir populasyon olmaması bu bulgunun nedeni olarak düşünülebilir. Diğer yandan; sözü edilen prenatal ve perinatal çalışmalardaki verilerle çalışmamızdaki veriler kıyaslandığında; çalışmamızdaki anne bebek çiftlerinin idrar BPA geometrik ortalamalarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamıza alınan anne bebek çiftlerinin araştırmaya dahil olma kriterlerine bağlı olarak BPA maruziyetinin potansiyel olarak en az düzeyde olmasının bu değerlerin diğer çalışmalarda elde edilen değerlere göre daha düşük saptanmasına yol açtığı düşünülmektedir.

Çocuk yaş grubunda BPA düzeyi ile ilgili olarak yapılan önceki çalışmaların birçoğunda bebekler biberon kullanımı gibi çeşitli şekillerde BPA'ya maruz kalmış ya da hastanede yatan bebekler olarak gözlenmektedir. Calafat ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan prematür bebeklerin idrarında Bisfenol A ve diğer fenollere baktıkları bir çalışmada özellikle di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) içeren plastik medikal cihazların kullanıldığı bebeklerin BPA düzeyi, daha az miktarda DEHP içeren cihazlarla temas eden çocuklara göre 8,75 kat daha yüksek bulunmuştur. Total BPA geometrik ortalama değeri 30.3 µg/L olarak (sonuç aralığı; 1,7-17,3µg/L) saptanmıştır (61). Nachman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; önceden sağlıklı olduğu bilinen ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olmayan 12 yenidoğan bebeğin idrar örneklerinde BPA-glukuronid düzeyi median 0.66 ng/ml, serbest BPA düzeyi <0,1 ng/mL olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmadaki 12 bebeğin 10'unun mama kullanım öyküsünün olması BPA maruziyetinin biberon yolu ile olduğunu düşündürmektedir (60). Duty ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım servisinde yatan prematürlerin nutrisyonel alım şekli ve BPA içeren plastik cihazlara maruziyet durumuna göre idrar BPA düzeyini inceledikleri bir çalışmada; anne sütü alan ve formula mama ile beslenen bebekler arasında BPA düzeyleri açısından fark saptanmazken, BPA içeren üçten fazla medikal cihaz ile teması olan bebeklerde BPA oranı yüksek olarak bulunmuştur (70). Bu çalışmalardan farklı olarak; çalışmamıza dahil edilen tüm bebekler yalnızca anne sütü ile beslenmekte olan,

biberon almamış, yenidoğan yoğun bakıma yatış öyküsü olmayan bebekler olup bebek idrar serbest BPA düzeyi geometrik ortalamaları 0,13 µg/L (sonuç aralığı; 0,02-0,44 µg/L) olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalarda biberon, kateter ya da medikal cihaz kullanımı gibi olası BPA maruziyetinin varlığı ve bebek idrar BPA düzeylerinin sonuç aralığının çok geniş gözlenmesi nedeniyle çalışmamız bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin değerlerini göstermesi bakımından önem arz etmektedir. Biberon kullanımının BPA maruziyeti açısından önemi önceki çalışmalarda gösterilmiş olup bunu destekler nitelikte olmak üzere; Dünya Sağlık Örgütü (WHO); bir senaryo olarak kg vücut ağırlığı başına günlük BPA maruziyetini; sadece anne sütü alan 0-6 ay arasındaki bebeklerde 0.3 µg/kg, polikarbonat plastikten yapılmış biberonla mama alan bebeklerde 2.4 µg/kg, polikarbonat içermeyen biberonlarla mama alan bebeklerde 0.5 µg/kg ve erişkinlerde ise 1.4 µg/kg olarak öngörmüştür (40).

Anne sütünde çeşitli çevresel kirleticilerin varlığına dair kanıtlar son yıllarda araştırmaların giderek arttığı bir alandır. Bu kirleticilerin anne sütüne nasıl geçtiği, anne sütü aracılığıyla bebeğe geçme durumu ve yenidoğan bebeklerin maruz kalınan bu kimyasallardan nasıl etkilendiği ile ilgili faktörler birçok araştırmada incelenmektedir. Çalışmamızda anne sütü düzeylerini belirlediğimiz BPA ile ilgili olarak Amerika Ulusal Toksikoloji Programı'nın bu ajanın riskleri üzerine yayımladığı raporunda; BPA'nın monoglukronid formunun yağ hücrelerinde birikip anne sütüne geçebileceği ifade edilmiştir (63). Önceki bazı çalışmalarda anne sütünde BPA düzeyleri araştırılmış olmasına karşın bu değerler ile ilgili olarak belli bir standardizasyon bulunmamaktadır. Cao ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı bir çalışmada; GC-MS yöntemi ile 278 anne sütü örneğinin %25.9'unda BPA saptanabilir miktarda bulunmuştur (68). Deceuninck ve arkadaşlarının yine aynı yöntem ile annenin sütünde BPA ve derivasyonlarına baktıkları çalışmanın sonucunda BPA düzeyleri <0.010-1.16 µg/kg arasında bulunmuştur (71). Hines ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 34 annenin idrarı, sütü ve serumunda BPA dahil çeşitli kimyasallar bakılmış ve idrar ve süt örneklerinin %80-90'ında

BPA bulunmuş, serumda ise nadiren saptanmıştır (72). Diğer yandan bazı çalışmalarda ise sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi kullanılmıştır. Zimmers ve arkadaşlarının 2014 yılında Amerikalı kadınların anne sütünde LC/MS-MS yöntemi ile yaptıkları BPA ölçümü sonrasında serbest BPA, örneklerin %62'sinde saptanmıştır (sonuç aralığı; 0.22–10.8 ng/mL) (73). Nakao ve arkadaşlarının 2015'te Japonya'da 17 hastanın anne sütünde yaptığı BPA ölçümü ile tüm hastalarda 1.4–380 ng/g aralığında BPA'ya rastlanmıştır (75). Çalışmamızda da LC-MS/MS yöntemi ile tüm örneklerde serbest BPA ölçümü yapılabilmektedir ve anne sütü serbest BPA geometrik ortalaması 0,12 µg/L olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda elde edilen anne sütü serbest BPA değerleri önceki çalışmalara göre daha düşük saptanmış olup bilinen bir BPA maruziyeti tespit edilmemiş ve sağlıklı kadınların sütlerindeki BPA düzeyini göstermesi bakımından önemlidir.

Hem annenin hem de bu annenin bebeğinin vücut sıvılarında BPA düzeylerinin belirlenmesini içeren araştırmalar, anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan etkilerini göstermesi bakımından önemli görülmektedir. Çalışmamız, anne idrarı ve sütü ile birlikte bu annenin bebeğinin idrarında BPA düzeylerinin araştırıldığı ve böylece anne-bebek maruziyet durumunun belirlendiği bir araştırmadır. Literatürde anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarındaki BPA düzeylerinin beraber incelendiği ve bu düzeyler arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir yayına Arbuckle ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında rastlanmamıştır. Bu çalışmada; 80 gebeden gebelikleri boyunca ve doğumdan 2-3 ay sonra idrar toplanmış, ayrıca doğumdan sonra mekonyum, anne sütü, bebek idrarı ve bebek maması alınmıştır. Çalışmanın sonucunda serbest BPA bebek idrarlarının %11'inde saptanmış ve mama ile beslenen bebeklerin idrarında anne sütü ile beslenenlere göre BPA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (44). Çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerde ve onların sağlıklı ve BPA maruziyet öyküsü olmayan annelerinde yapılmış ve plastik kullanım

öyküsünün sorgulandığı bir araştırmadır. Literatürde sadece anne sütü alan bebek ve annelerinde yapılmış, özellikle evde plastik kullanımının sorgulandığı ve BPA düzeylerini gösteren böyle bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın en güçlü yanlarından birisi ailelerin evde plastik kullanım öykülerinin ayrıntılı olarak sorgulanması ve bu özelliklerin vücut sıvılarındaki BPA düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Literatürde önceki birçok çalışmada biberon kullanımının sorgulandığı, hastanede yatan bebeklerde tıbbi cihaz kullanımının belirlendiği; fakat ev ortamında plastik kullanımı ile BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma olmadığı gözlenmektedir. Çalışmamızda plastik kap içinde saklanan birçok yiyecek ve içecek ve plastik araç-gereç teması ile BPA düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Fakat plastik kaptaki yoğurt tüketimi olan annelerin bebeklerinin idrar BPA düzeylerinin diğer bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan değerlendirmede; plastik kaptaki yoğurt tüketimi olan annelerin idrarındaki BPA düzeylerinin de diğerlerine göre yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, plastik kaptaki yoğurt tüketimi olan annelerin bu yolla BPA'ya maruz kaldığını, sağlıklı olan annenin maruz kaldığı BPA'yı metabolize edebildiğini, buna karşın sütü aracılığıyla bebeklerine BPA'nın geçtiğini gösterebilen bir bulgudur. Yenidoğan bebeğin glukronidasyon kapasitesinin düşük olması çalışma popülasyonumuzda BPA'ya bu şekilde maruz kalan bebeğin idrarında daha yüksek düzeyde BPA olması sonucunu doğurmaktadır. Yoğurt örneğinde görüldüğü üzere; sık kullanılan besinlerin plastik kaplar içinde saklanması BPA maruziyeti için önemli bir neden olduğu konusunda ailelerin farkındalık düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Konserve ihtiva eden gıdaların depolanması esnasında BPA'nın geçişini etkileyen en önemli safha, konserve işlemi sırasında ısınma süresi ve sıcaklığıdır. Üretim esnasında düşük sıcaklıkta işlem gören BPA içeren maddelerin bekleme süreci içerisinde özellikle ısıya maruz kaldığında daha fazla miktarda BPA salınımına neden olduğu görülmektedir (33). Dolayısıyla gıdanın plastik ya da BPA içeren bir

kap içinde sıcaklığa maruz kalması ile BPA salınımının gerçekleşebileceği bildirilmektedir. Benzer mekanizma ile çalışmamızda da plastik bardaktan sıcak içecek tüketen annelerin sütünde tüketmeyen grupla karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek BPA düzeyleri saptanmıştır. Bu annelerin idrarında da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek BPA düzeyleri gözlenmiştir. Diğer yandan, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, aralıklı olarak plastik bardakta sıcak içecek tükettiğini bildiren az sayıda annenin bebeğinde de idrar BPA düzeyleri hiçbir şekilde bu tüketimi yapmadığını bildiren annelerin bebeklerine göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgular da annenin BPA'ya özellikle bu yolla maruz kaldığını ve bebeğine de süt aracılığıyla BPA'nın geçtiğini gösteren veriler olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle, plastik araç gerecin kullanımı sırasında özellikle sıcak yiyecek ve içeceklerin bu kaplara konmaması konusunda ailelerin farkındalık düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Polivinil klorid (PVC) plastik grubundan bir madde olup özellikle kapı ve pencerelerde ve su borularında kullanılmaktadır. Araştırmalarda PVC'nin bir BPA maruziyet nedeni olabileceği bildirilmekle beraber daha çok ftalatlar ve nonilfenoller açısından risk taşıdığı gösterilmiştir (85). Çalışmamızda ailelerin evlerinde bu tip kapı, pencere ve su borusu kullanımı sorgulanmıştır. Beklediğimiz bulguların aksine; polivinil klorid (PVC) içeren kapı ve pencereleri olan evlerde oturan grup ile ahşap veya metal kesim olan grupların karşılaştırılmasında PVC hammaddeli pencere-kapıya sahip olan gruptaki annelerin BPA düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durumun iki grubun sayısal olarak heterojen dağılımından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüş olup bu ilişkiyi göstermek için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; VKİ ile BPA düzeyleri arasında ilişki olduğu, BPA maruziyeti fazla olan çocuklarda metabolik değişikliklere bağlı olarak yağ dokusunda artış olduğu ve buna bağlı olarak vücut kitle indeksi ile yağ dağılımının obezite lehine olacak şekilde değiştiği bildirilmektedir (94, 95). Buna karşın

obeziteye bağlı artan yağ dokusunun BPA'nın bu dokularda depolanmasını artırdığı ve bu sebeple VKİ yüksek olan bireylerde BPA düzeylerinin yüksek bulunduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (96). Çalışmamızda ek bir analiz olarak DSÖ'nün obezite sınırına göre VKİ yüksek olan ve düşük olan annelerin BPA düzeyleri karşılaştırılmış ve VKİ≥30 olan annelerin idrar BPA düzeyinin diğerlerinden belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak vaka sayısının az olması nedeniyle bu bulguyu desteklemek için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması, çalışma popülasyonunun sayı olarak sınırlı olmasıdır. Bununla birlikte, literatüre bakıldığında çalışma kurgusunun zor ve laboratuvar analiz maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle çalışma gruplarının küçük gruplardan olduğu gözlenmektedir. Literatürdeki anne bebek çiftinin değerlendirildiği pek çok çalışmaya göre çalışmamızda popülasyon daha fazla olsa da standart BPA değerleri elde etmek ve korelasyonları daha iyi belirlemek için daha fazla anne bebek çifti ile çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızda seçilen örneklemin literatürdeki çalışmalardan en önemli farkı; BPA ile maruziyeti potansiyel olarak en aza indirgenmiş anne bebek çiftlerinden oluşmasıdır. Bu sebeple özellikle bebek idrarındaki BPA düzeylerinin bilinen BPA maruziyeti olmayan 1-2 aylık bebekler için standart düzeyler olarak kullanılabilieceği düşünölmektedir. Annelerin sütü ve idrarındaki BPA düzeyleri de literatüre göre daha düşük olarak bulunmuş olup sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyeti öyküsü olmayan kadınlarda BPA'ya kronik maruziyeti gösteren bir veri olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endokrin bozucu kimyasal grubunun en önemli üyelerinden birisi olan bisfenol A, üreme sistemi, tiroid fonksiyonları, yağ dokusu ve glikoz metabolizması gibi birçok endokrin sistemi etkilemektedir. Bu etkilenimlerin özellikle küçük yaşta başlaması durumunda yıllar sonra bulguların oluştuğu bilinmektedir. BPA'nın endokrin yan etkilerinden sorumlu kısmı serbest formudur. Vücuda alınan BPA 6 saatlik yarılanma ömrüne sahip olup UDP-glukronozil transferaz enzimi ile glukronize BPA'ya dönüştürülmektedir.

Çalışmamızın amacı; sağlıklı, sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarında ve bu bebeklerin sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan annelerinin sütlerinde ve idrarında BPA düzeylerinin belirlenmesi, ailenin sosyodemografik özellikleri ile plastik kullanım öyküsünün anne ve bebek BPA düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarında bu çevresel kirlenici ajanın saptanması bebeğin anne sütü aracılığı ile bu ajana maruz kalabileceğini gösterecek bir bulgu olacaktır.

BPA içeren yiyecek, içecek ya da malzemelerle temasın BPA maruziyetinin bilinen en önemli etkilenme şekli olduğu bilindiğinden dolayı bireylerin temas öyküsünün sorgulanması BPA'ya maruziyet durumunu gösteren yöntemlerden biri olarak görülmektedir. Çalışmamızda anne bebek çiftlerinin plastik teması olan yiyecek ve içecek tüketimi sorgulanmış ve plastik kullanımı ile ilgili olarak annelerin farkındalıkları belirlenmiştir. Çalışma popülasyonumuzda; konserve tüketim sıklığının düşük olduğu, iç kaplamasında BPA içerebilen uzun ömürlü kutu sütü tüketimi sıklığının yüksek olduğu ve ayrıca rutin olarak sürekli tüketilen su, süt ve salça gibi malzemelerin plastik kaplar içerisinde muhafaza edilme oranlarının da yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşın plastik içeren araç gereçle ilgili olarak yapılan sorgulamada; ailelerin bu konudaki farkındalık düzeyinin yiyecek ve içecek ile BPA maruziyet öyküsüne göre daha yüksek

olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hiçbir ailenin bebeğine plastik oyuncak, plastik diş kaşıyıcı ve plastik mobilya kullanım öyküsünün olmaması ve emzik kullanan bebeklerin annelerinin hepsinin BPA içermeyen emzik kullandığını belirtmesi ailelerin bu konudaki dikkatini ve farkındalığını göstermektedir.

İnsan vücudundaki BPA maruziyetinin tespiti; kan, idrar, sekresyonlar, anne sütü ve kolostrumda düzeylerin bakılması ile olası görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda bu vücut sıvılarındaki BPA düzeyleri için standardize edilmiş değerlerin olmadığı bildirilmektedir. Hem annenin hem de bu annenin bebeğinin vücut sıvılarında BPA düzeylerinin belirlenmesini içeren araştırmalar, annenin ve bebeğin BPA maruziyetini ve anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan etkilerini göstermesi bakımından önemli grlmektedir. Çalışmamızdaki BPA düzeyleri genel olarak değerlendirildiğinde; annelerin sütünde BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 $\mu\text{g/L}$ (0,03-0,59), annelerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 $\mu\text{g/L}$ (0,03-0,73), bebeklerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması ise 0,13 $\mu\text{g/L}$ (0,02-0,44) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda elde edilen veriler sadece anne sütü alan, biberon kullanmayan ve bilinen bir BPA maruziyet durumu olmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarındaki standart BPA değerlerini göstermesi bakımından literatüre katkı sağlayabilir. Anne bebek çiftlerinde elde edilen tüm BPA düzeyleri tolere edilebilir limitler içerisinde bulunmakla birlikte belirlenen bu limitlerin çok daha altında endokrin yan etkilerin görülebildiği bilindiği için ileri dönemde bebeklerin izleminin önemli olduğu dşnlmektedir.

Çalışmamızda anne ve bebek BPA düzeyleri değerlendirildiğinde; bu düzeyler arasında bir korelasyon saptanamamakla birlikte; anneden alınan süt ve idrardaki BPA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bebek idrarındaki değerlere göre daha düşük olduğu grlmektedir. Bebeklerdeki glukronidasyon kapasitesinin sınırlı olması ve anne sütü aracılığıyla bebeklerin BPA'nın monoglukronit formunu alıyol olması bu yüksekliliği açıklayabilecek mekanizmalar olarak dşnlmektedir.

Çalışmamızın en güçlü yanlarından birisi ailelerin evde plastik kullanım öykülerinin ayrıntılı olarak sorgulanması ve bu özelliklerin vücut sıvılarındaki BPA düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Plastik kaptan yoğurt tüketimi olan annelerin bebeklerinin idrar BPA düzeylerinin diğer annelere göre daha yüksek olduğu saptanmış olup bu bulgu, plastik kaptan yoğurt tüketimi olan annelerin bu yolla BPA'ya maruz kaldığını, sağlıklı olan annenin maruz kaldığı BPA'yı metabolize edebildiğini, buna karşın sütü aracılığıyla bebeklerine BPA'nın geçtiğini gösterebilen bir bulgu olarak gözlenebilir. Yoğurt örneğinde görüldüğü üzere sık kullanılan besinlerin plastik kaplar içinde saklanması BPA maruziyeti için önemli bir neden olduğu konusunda ailelerin farkındalık düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Önceki çalışmalarda; gıdanın plastik ya da BPA içeren bir kap içinde sıcaklığa maruz kalması ile BPA salınımının gerçekleşebileceği bildirilmektedir. Benzer mekanizma ile, çalışmamızda da plastik bardaktan sıcak içecek tüketen annelerin sütünde tüketmeyen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek BPA düzeyleri saptanmıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte aralıklı olarak plastik bardakta sıcak içecek tükettiğini bildiren az sayıda annenin bebeğinde de idrar BPA düzeyleri hiçbir şekilde bu tüketimi yapmadığını bildiren annelerin bebeklerine göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgular da annenin BPA'ya özellikle bu yolla maruz kaldığını ve bebeğine de süt aracılığıyla BPA'nın geçtiğini gösteren nedenler olarak göze çarpmaktadır.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması, çalışma popülasyonunun sayı olarak sınırlı olmasıdır. Standart BPA değerleri elde etmek ve korelasyonları daha iyi belirlemek için daha fazla anne bebek çifti ile çalışılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarları ile annelerinin idrarları ve sütünde BPA düzeylerinin araştırıldığı, bu düzeylerin plastik kullanım öyküsü ile ilişkisinin belirlendiği literatürdeki ilk çalışma olarak görülmektedir. Çalışmamızda seçilen

örneklemde literatürdeki çalışmalardan en önemli farkı; BPA ile maruziyeti en aza indirgenmiş anne bebek çiftlerinden oluşmasıdır. Bu sebeple özellikle bebek idrarındaki BPA düzeylerinin bilinen BPA maruziyeti olmayan 1-2 aylık bebekler için standart düzeyler olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Annelerin sütü ve idrarındaki saptanabilir BPA düzeyleri de sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyeti öyküsü olmayan kadınlarda BPA'ya kronik maruziyeti gösteren bir veri olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen veriler, annelerin çevresel kirleticiler konusunda uyarılması, eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması açısından yol gösterici olacaktır.

ÖZET

Bisfenol A (BPA); polikarbonat plastiklerin üretiminde kullanılan, östrojen gibi etki gösteren ve endokrin bozucu çevresel kirleticiler içinde yer alan bir moleküldür. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde glukronidasyonda görev alan enzimlerin yeterli olgunluğa ulaşmamış olması sebebiyle küçük yaştaki çocukların BPA ile etkilenim riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı; sağlıklı, sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarında ve bu bebeklerin sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü bulunmayan annelerinin sütlerinde ve idrarında BPA düzeylerinin belirlenmesi, ailenin sosyodemografik özellikleri ile plastik kullanım öyküsünün anne ve bebek BPA düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Rutin kontrol amacıyla getirilen, araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplamda 40 adet 1-2 aylık bebek ve bu bebeklerin anneleri araştırmaya alınmıştır. Bebeğin muayenesinden sonra anneye sosyodemografik durumunu sorgulayan anket formu ve plastik malzeme kullanım öyküsünü içeren anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Daha sonra anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı uygun koşullarda alınmıştır. Anne sütünde, anne idrarında ve bebek idrarında BPA düzeylerinin analizi laboratuvarında likit kromatografi-kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan annelerin yaş ortalaması 29.7 ± 5.3 (21-41 yaş), babaların yaş ortalaması ise 33.2 ± 4.9 yaş olarak saptanmıştır (22-44 yaş). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %35'i (n=14) erkek, %65'i (n=26) kız olup bebeklerin yaş ortalaması $41,1 \pm 14$ gün olarak belirlenmiştir. Ailelerde konserve tüketim oranı %27,5, uzun ömürlü kutu sütü tüketim oranı %75, plastik kutuda süt ve ayran tüketimi sırasıyla %80 ve %85, plastik şişede su tüketimi %75 gibi bir oranda belirlenmiştir. Plastik araç gereçlerle temas değerlendirildiğinde;

genel olarak temasın yiyecek ve içecek ile temasa göre daha düşük oranlarda olduğu saptanmıştır. Bebeklerin %72,5'lük kısmı hiç emzik kullanmamışken kalanların anneleri aralıklı ve sürekli olarak BPA içermeyen emzik verdiğini ifade etmiştir.

Analiz sonucunda; annelerin sütünde BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,59), annelerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması 0,12 µg/L (0,03-0,73), bebeklerin idrarında BPA düzeyi geometrik ortalaması ise 0,13 µg/L (0,02-0,44) olarak hesaplanmıştır. Korelasyon analizinde; anne sütü BPA düzeyi ile anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,75, r=-0,50).

Genel olarak bakıldığında; annenin sosyodemografik özellikleri ile anne sütü, anne idrarı ve bebek idrarı BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). BPA ile temas öyküsü değerlendirildiğinde; plastik kaptan yoğurt tüketen annelerin bebeklerinde idrar BPA düzeyi yüksek bulunmuştur (p=0.00). Sıcak içecekleri plastik bardak ile içen annelerde anne sütü BPA düzeyleri diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,033). PVC'li pencere-kapıya sahip olan gruptaki annelerin sütündeki BPA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,022).

Hem annenin hem de bu annenin bebeğinin vücut sıvılarında BPA düzeylerinin belirlenmesini içeren araştırmalar, annenin ve bebeğin BPA maruziyetini, anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan endokrin etkilerini göstermesi bakımından önemli görülmektedir. Çalışmamız sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarları ve annelerinin idrarları ve sütünde BPA düzeylerinin araştırıldığı ve bu düzeylerin plastik kullanım öyküsü ile ilişkisinin belirlendiği literatürdeki ilk çalışma olarak görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler sadece anne sütü alan ve bilinen bir BPA maruziyet durumu olmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarındaki standart BPA değerlerini göstermesi bakımından önemlidir. Annelerin sütü ve idrarındaki

saptanabilir BPA düzeyleri de sağlıklı olan ve bilinen bir BPA maruziyeti öyküsü olmayan kadınlarda BPA'ya kronik maruziyeti gösteren bir veri olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda plastik kaptan yoğurt tüketimi ve plastik bardakta sıcak içecek tüketimi BPA maruziyetini gösteren en önemli yollar olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle, annelerin çevresel kirleticiler konusunda uyarılması, eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması özellikle BPA gibi endokrin bozucu ajanlara bebeğin maruziyetini azaltacak bir yöntem olarak görölmektedir. Standart BPA değerleri elde etmek ve korelasyonları daha iyi belirlemek için daha fazla anne bebek çifti ile yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Bisfenol A, anne sütü, bebek idrarı, anne idrarı, plastik kullanımı

ABSTRACT

Bisfenol A(BPA), is a substance considered as an Endocrine Disrupting Chemicals used in the manufacture of polycarbonate plastics and behaves like oestrogen. Especially, children at their tender ages, especially in the newborn and the infancy periods, are more prone to be affected due to the immaturity of the enzymes taken part in glucuronidation. The aim of our study is to determine the level of BPA in the urinary of healthy, 1-2 month old babies having no known BPA history and fed by only breast milk and their mother's breast milk and urinary and to determine the effect of sociodemographic attributes of the families and plastic use history on the the levels of BPA of the mother and the babies.

The study has been conducted in Ankara University School of Medicine Children Hospital Social Pediatrics Unit. 40 one to two month-old babies brought in Social Pediatrics Unit for routine well-child visit who are eligible to be a part of the research and their mothers have taken part in this study. Following the routine well-child visit of the baby, both the mother and the baby are taken into the interview room and the surveys containing the questions to determine the family's sociodemographic condition and the history of the plastic substance use are filled out by a face-to-face interview. Then, samples of the breast milk and the urinaries of the mother and baby are taken under proper conditions. The analysis of the BPA levels in the breast milk and the urinaries of the mother and the baby are conducted by the Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS).

Once the results are evaluated; the average age of the mothers taken part in the survey have been observed to be 29.7 ± 5.3 years (age of 21-41), the fathers' has been found to be 33.2 ± 4.9 years (age of 22-44). The %35 (n=14) of the babies taken into the study are male, %65 (n=26) are female and their average age has been determined as $41,1 \pm 14$ days.

As the mothers' and the babies' history of the use of food and beverages involved in an interaction with plastic and of the tools and instruments made out of plastic

has been examined, the ratio of use of cans has been determined as %27,5, the same ratio for the UHT milk boxes is %75, for the consumption of milk and ayran, it is %80 and %85, respectively and for the consumption of water in plastic containers, it is %75. It has been observed that the direct interaction with the plastic instruments is relatively less compared to that of food and beverages in plastic containers. %72,5 of the babies have never used pacifiers whereas the mothers of the rest have stated that they occasionally used pacifiers not containing BPA on their babies.

As a result of the analysis; the geometric average of BPA level of the breast milks has been determined as 0,12 µg/L (0,03-0,59), the geometric average of BPA level of the mothers' urinary has been determined as 0,12 µg/L (0,03-0,73), the geometric average of BPA level of the babies' urinary has been determined as 0,13 µg/L (0,02-0,44). In the correlation analysis, no meaningful relations have been observed between the level of the BPA in breast milk and the level of the BPA in the urinary of the mother ($p=0,75$, $r=0,50$).

In general, no stastically considerable difference has been observed between the mother's sociodemografic attributes and the breast milk and the mother's and the baby's urinaries ($p>0.05$). As the history with the interaction with BPA is considered; babies having mothers consuming yoghurt out of plastic containers are observed to have high BPA level ($p=0.00$). The BPA levels of the mothers consuming hot beverages out of plastic cups have been resulted higher compared to the rest ($p=0.033$). The BPA levels of mothers living in flats containing doors and windows made of PVC was considerably low by means of statistics ($p=0.022$).

The studies aiming to determine the level of BPA in both the mother's and the baby's body fluid are essential as they measure the level of exposure of mother and the baby to BPA, the possible BPA infections from mother to baby and the results of this infection on endocrine effects on the baby. Our research on the BPA levels in the urinaries of babies fed only by breast milk and having no BPA history

and urinary of their mothers and their breast milks and on the determination of the relation of those BPA levels with the plastic substance use history stands as the first of its subject in the literature. The data obtained in our study is important since they represent the standart level of BPA in the urinaries of the 1-2 month old babies fed only by breast milk and having no BPA history. The data on the BPA levels in the urinary of the mothers and their breast milks could also be seen as a data set on the chronic exposure of healthy women, having no BPA history, to BPA. In our study, yoghurt consumption out of plastic cans and consumption of hot beverages out of plactic cups glitter as the most affective ways showing the level of BPA exposure. Hence, educating the mothers and increasing their level of awareness on the environmental pollutants seem to be an important precaution against the baby's exposure to Endocrine Disrupting Chemicals such as BPA. In order to obtain standart BPA data and to improve the correlations further, a greater number of studies, consisting of more mother and baby pairs, are needed to be conducted.

Key Words: Bisphenol A, breast milk, baby urine, mother urine, plastic use

KAYNAKÇA

1. Carson R. Silent Spring. 25th anniversary edition New York: Houghton Mifflin Co. 1987.
2. Cameron RE. A Guide for Site and Soil Description in Hazardous Waste Site Characterization. Superfund Risk Assessment in Soil Contamination Studies: ASTM International; 1992.
3. Cinaz P DF, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Abacı A, Akçay T. Temel Çocuk Endokrinolojisi, Endokrin Bozucular. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013.
4. 1994 Toxic Substances Control Act: EPA's limited progress in regulating toxic chemicals. <http://archive.gao.gov/t2pbat3/151661.pdf>
5. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2009;30(4):293-342.
6. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environmental Health Perspectives. 1996;104(Suppl 4):715-40.
7. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:179-86.
8. Calafat AM, Needham LL. Human Exposures and Body Burdens of Endocrine-Disrupting Chemicals. In: Gore AC, editor. Endocrine-Disrupting Chemicals: From Basic Research to Clinical Practice. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 253-68.
9. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. Environmental Health Perspectives. 2003;111(8):994-1006.
10. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. European journal of epidemiology. 2003;18(8):733-6.
11. Rhouma KB, Tebourbi O, Krichah R, Sakly M. Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. Human & experimental toxicology. 2001;20(8):393-7.
12. Ho S-M, Tang W-Y, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental Exposure to Estradiol and Bisphenol A Increases Susceptibility to Prostate Carcinogenesis and Epigenetically Regulates Phosphodiesterase Type 4 Variant 4. Cancer Research. 2006;66(11):5624.

13. Andrew K, Thayer K. Environmental toxins: Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*. 1999;401:763-4.
14. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2007;24(2):131.
15. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Coglianò J, Kostyniak P, Moore J, et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environmental health perspectives*. 1999;107(Suppl 4):639.
16. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine reviews*. 2009;30(1):75-95.
17. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology letters*. 2008;176(2):149-56.
18. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24(2):139-77.
19. EU. European Union Risk Assessment Report. BisphenolA, CAS No: 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.
20. Körner W, Bolz U, Süßmuth W, Hiller G, Schuller W, Hanf V, et al. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. *Chemosphere*. 2000;40(9):1131-42.
21. Fürhacker M, Scharf S, Weber H. Bisphenol A: emissions from point sources. *Chemosphere*. 2000;41(5):751-6.
22. Basheer C, Lee HK, Tan KS. Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore. *Marine pollution bulletin*. 2004;48(11):1161-7.
23. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SCJ, Fennell TR. Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2000;168(3):225-34.
24. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International*. 2015;83:107-15.

25. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*. 2002;15(10):1281-7.
26. Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3056-8.
27. Erdem D, Belma Koçer G. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. An environmental endocrine disrupter: bisphenol A and evaluation of its toxic effects. 2013;56(4):192-9.
28. Verner M-A, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica*. 2010;40(2):83-92.
29. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environmental health perspectives*. 2009;117(11):1639.
30. O'hara K, Wright IM, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(6):1281-8.
31. Biles J, McNeal T, Begley T. Determination of bisphenol A migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997;45(12):4697-700.
32. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 2006;226(2):79-89.
33. Munguia-Lopez E, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food additives and contaminants*. 2005;22(9):892-8.
34. Munguia-Lopez EM, Soto-Valdez H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A– diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2001;49(8):3666-71.
35. Brede C, Fjeldal P, Skjevraak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives & Contaminants*. 2003;20(7):684-9.
36. US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008 NIH Publication No. 08-5994.

37. European Chemicals Bureau European Union Risk Assessment Report: 4 -IB-AI, Italy: European Commission 2003
38. vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology*. 2005;212(2):244-52.
39. Hugo ER, 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. *Environmental health perspectives*. 2008;116(12):1642.
40. WHO (World Health Organization) (2010) Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol a: summary report including report of stakeholders meeting on bisphenol A. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/97892141564274_eng.pdf. Accessed 10 Dec 2011.
41. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006;147(6):s56-s69.
42. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):178-98.
43. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor. *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):118-26.
44. Arbuckle TE, Weiss L, Fisher M, Hauser R, Dumas P, Bérubé R, et al. Maternal and infant exposure to environmental phenols as measured in multiple biological matrices. *Science of the Total Environment*. 2015;508:575-84.
45. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environmental health perspectives*. 2009;117(10):1549.
46. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1):63-8.
47. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5185-90.
48. 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(2):607-12.

49. Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS, Parmigiani S. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental research*. 2008;108(2):150-7.
50. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-9.
51. Martel MM, Klump K, Nigg JT, Breedlove SM, Sisk CL. Potential hormonal mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: a new perspective. *Hormones and behavior*. 2009;55(4):465-79.
52. Weiss B. Sexually dimorphic nonreproductive behaviors as indicators of endocrine disruption. *Environmental health perspectives*. 2002;110(Suppl 3):387.
53. Facciolo RM, Alò R, Madeo M, Canonaco M, Dessì-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst (2). *Environmental health perspectives*. 2002;110(Suppl 3):397.
54. Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and applied pharmacology*. 2008;228(1):114-34.
55. Lacroix M, Puel S, Collet S, Corbel T, Picard-Hagen N, Toutain P, et al. Simultaneous quantification of bisphenol A and its glucuronide metabolite (BPA-G) in plasma and urine: applicability to toxicokinetic investigations. *Talanta*. 2011;85(4):2053-9.
56. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):391.
57. Inoue K, Kawaguchi M, Funakoshi Y, Nakazawa H. Size-exclusion flow extraction of bisphenol A in human urine for liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2003;798(1):17-23.
58. Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, et al. Bisphenol A levels in human urine. *Environmental health perspectives*. 2003;111(1):101.
59. Yang M, Kim S, Lee S, Chang S, Kawamoto T, Jang J. Biological monitoring of bisphenol A in a Korean population *Arch Environ Contam Toxicol* 44: 546–551. Find this article online. 2003.
60. Nachman RM, Fox SD, Golden WC, Sibinga E, Veenstra TD, Groopman JD, et al. Urinary free bisphenol A and bisphenol A-glucuronide concentrations in newborns. *J Pediatr*. 2013;162(4):870-2.
61. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*. 2009;117(4):639.

62. Ye X, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Analytica Chimica Acta*. 2008;622(1):150-6.
63. Shelby M. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon*. 2008(22):v, vii-ix, 1-64 passim.
64. Otaka H, Yasuhara A, Morita M. Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Analytical Sciences*. 2003;19(12):1663-6.
65. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography*. 2004;18(8):501-7.
66. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2006;831(1):110-5.
67. Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*. 2007;66(6):1160-4.
68. Cao X-L, Popovic S, Arbuckle TE, Fraser WD. Determination of free and total bisphenol A in human milk samples from Canadian women using a sensitive and selective GC-MS method. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2015;32(1):120-5.
69. Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environmental Research*. 2011;111(1):143-8.
70. Duty SM, Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, Meeker JD, et al. Potential sources of bisphenol A in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2013;131(3):483-9.
71. Deceuninck Y, Bichon E, Marchand P, Boquien C-Y, Legrand A, Boscher C, et al. Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2015;407(9):2485-97.
72. Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, Ye X, Calafat AM, Fenton SE. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women. *Reproductive Toxicology*. 2015;54(Supplement C):120-8.
73. Zimmers SM, Browne EP, O'Keefe PW, Anderton DL, Kramer L, Reckhow DA, et al. Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of U.S. women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*. 2014;104(Supplement C):237-43.

74. Cariot A, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S, Migeot V. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. *Talanta*. 2012;100(Supplement C):175-82.
75. Nakao T, Akiyama E, Kakutani H, Mizuno A, Aozasa O, Akai Y, et al. Levels of tetrabromobisphenol A, tribromobisphenol A, dibromobisphenol A, monobromobisphenol A, and bisphenol A in Japanese breast milk. *Chemical research in toxicology*. 2015;28(4):722-8.
76. Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Arbuckle TE, Duty SM. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(1):13-20.
77. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
78. Onn Wong K, Woon Leo L, Leng Seah H. Dietary exposure assessment of infants to bisphenol A from the use of polycarbonate baby milk bottles. *Food additives and contaminants*. 2005;22(3):280-8.
79. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon J-P, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*. 2012;50(10):3725-40.
80. Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere*. 2011;85(6):943-7.
81. Munguia-Lopez EM, Peralta E, Gonzalez-Leon A, Vargas-Requena C, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from epoxy can coatings to jalapeno peppers and an acid food simulant. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(25):7299-302.
82. Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*. 2009;76(6):755-60.
83. Ma R, Sassoon DA. PCBs exert an estrogenic effect through repression of the Wnt7a signaling pathway in the female reproductive tract. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):898.
84. Authority E. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2015;13(1).
85. Cheng Y-C, Chen H-W, Chen W-L, Chen C-Y, Wang G-S. Occurrence of nonylphenol and bisphenol A in household water pipes made of different materials. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2016;188(10):562.
86. Wagoner JK. Toxicity of vinyl chloride and poly(vinyl chloride): a critical review. *Environmental Health Perspectives*. 1983;52:61-6.

87. Biles J, McNeal T, Begley T, Hollifield H. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1997;45(9):3541-4.
88. Yamamoto T, Yasuhara A. Determination of bisphenol A migrated from polyvinyl chloride hoses by GC/MS. *Bunseki Kagaku*. 2000;49(6):443-7.
89. The Society of the Plastics Industry IS.
Resin Identification Codes - Plastic Recycling Codes. 1988.
90. Konieczna A, Rutkowska A, Rachon D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2015;66(1).
91. Lee B-E, Park H, Hong Y-C, Ha M, Kim Y, Chang N, et al. Prenatal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study. *International journal of hygiene and environmental health*. 2014;217(2):328-34.
92. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *Journal of Perinatology*. 2008;28(4):258-63.
93. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A. Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother–child pairs from two Spanish locations. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015;218(1):47-57.
94. McGuinn LA, Ghazarian AA, Su LJ, Ellison GL. Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: evidence from NHANES 2003–2010. *Environmental research*. 2015;136:381-6.
95. Menale C, Grandone A, Nicolucci C, Cirillo G, Crispi S, Di Sessa A, et al. Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatric obesity*. 2017;12(5):380-7.
96. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama*. 2012;308(11):1113-21.

EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın adı:

Sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerin idrarında ve annelerinin süt ve idrarında bisfenol A düzeylerinin belirlenmesi

Sorumlu araştırmacı: Prof Dr Filiz Şimşek Orhon

Araştırmanın yürütüleceği yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı Polikliniği

Sayın anneler,

Çevresel kirlenmeler dünyada önemli bir sorundur. Bu kimyasal maddelerden birisi olan bisfenol A (BPA) plastik malzemelerde, biberonlarda ve ambalajlarda bulunan bir maddedir. Bu maddenin insanların hormon sistemini olumsuz olarak etkileyebileceği ve ergenliğe erken giriş, şişmanlık, davranış sorunları ve anne karnında bebeğin cinsiyetiyle ilgili sorunlara neden olabileceği öne sürülmektedir. BPA'nın bebeklerde en önemli kaynağı biberonlardır. Bu madde plastik malzemeleri kullanan insanların idrarında ve anne sütünde de saptanabilmektedir. BPA'nın anne sütü aracılığıyla bebeğe geçebileceği öne sürülmektedir.

Katılacağınız araştırmada amacımız; herhangi bir hastalığı olmayan, sağlıklı, sadece anne sütü alan ve biberon kullanmayan 1-2 aylık bebeklerin idrarında ve annelerinin süt ve idrarlarında bisfenol A düzeylerinin belirlenmesidir.

Araştırmada izlenecek işlemler:

Bu araştırma, bebeğinizin sağlık izlemlerinin yapıldığı Sosyal Pediatri Bilim Dalında yapılacaktır. Araştırmaya sizin bebeğiniz gibi izlem ve muayene amacı ile getirilen, sadece anne sütü alan ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan 1-2 aylık toplam 45 bebek ve sizin gibi herhangi bir sağlık sorunu olmayan anneleri alınacaktır.

Bebeğin muayenesinden sonra sizden süt pompası aracılığıyla toplam 5 ml (1 çay kaşığı kadar) anne sütü ve ayrıca 5 ml (Küçük bir cam tüpe örnek alınacaktır) idrar vermeniz istenecektir. Bebeğinize ise idrar torbası takılarak toplam 2 ml (yarım çay kaşığı kadar) idrar alınacaktır. Bu numuneler gruplandırılıp üzerine numaralar verilerek analiz yapılmak üzere saklanacak ve daha sonra araştırma laboratuvarına gönderilecektir.

Araştırma ile ilişkili risk:

Araştırma ile ilgili çocuğunuzun ve sizin sağlığınız açısından hiçbir risk yoktur. Anne sütü sağma işlemi günlük yaşamda da yapılan ve anneye herhangi bir zararı olmayan bir işlemdir. Bebeklerden idrar alabilmek için idrar torbası takılması da rutin bir işlem olup bebek üzerine herhangi bir zararlı etkisi yoktur. İdrar vermenizin de sağlık açısından bir riski yoktur.

Araştırma ile ilişkili yararlar:

Katılacağınız araştırma sonucunda plastik malzemelerde bulunan bisfenol A'nın sütünüzde, idrarınızda ve bebeğinizin idrarındaki varlığı incelenecektir. Elde edilecek sonuçlar, bebeğinizin ileri yaşamında olumsuz sorunlar oluşturabilecek bu kimyasalı içeren malzemelerin kullanımı ile ilgili olarak size ve ailenize öneriler verilmesinde yol gösterici olacaktır.

Gizlilik:

Bu araştırmaya katılmanız gönüllülüğünüze bağlıdır. Kimliğiniz gizli tutulacaktır. Araştırma ile ilgili sizden aldığımız tüm bilgiler ve sonuçlar gizlidir ve başka kişilere açıklanmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Bu araştırmaya katıldıktan sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret belirtmeksizin çekilme hakkına

sahipsiniz. Bu durum bebeğinizin izleminde herhangi bir aksama oluşturmayacaktır.

Araştırma sũresince uygulanacak testler için sizden herhangi bir ũcret talep edilmeyecektir. Sizin sosyal gũvencenizi sağlayan kurum mali yũk altına girmeyecektir. Araştırmanın bũtesi Ankara ũniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanacaktır

Her tũrlũ bilgi için yardımcı araştırıcı (Dr İlker Ufuk SAYICI) ile irtibata geçebilirsiniz.



EK 2. Araştırma Anket Formu

Anket no: Numune no:

Anket uygulama tarihi:

ANNE

1. Adı soyadı:
2. Yaşı:
3. Telefon no:
4. Adres (Semt, Şehir):
5. Eğitim durumu:
 Okur-yazar değil İlkokul mezunu Ortaokul mezunu
 Lise mezunu Üniversite mezunu Doktora-master sahibi
6. İşi – çalışma durumu:
 Ev hanımı Memur İşçi Serbest
 Diğer
7. Mesleği:
8. Aile ne tip bir evde oturuyor?
 Gecekondu Apartman dairesi Müstakil ev
9. Evde toplam kaç kişi yaşıyor?.....
10. Çocuk sayısı:
11. Sağlık güvencesi:
 Yok Yeşil kart SSK Emekli sandığı Özel sigorta
12. Sağlık problemi var mı?
 Hayır Evet

(.....)

13. Vücut ağırlığı:kg Boy: cm VKİ:

.....

BABA

14. Adı soyadı:
15. Yaşı:
16. Eğitim durumu:
 Okur-yazar değil İlkokul mezunu Ortaokul mezunu
 Lise mezunu Üniversite mezunu Doktora-master sahibi
17. İşi – çalışma durumu:
 Memur İşçi Serbest İşsiz Diğer
18. Mesleği:
19. Sağlık güvencesi:
 Yok Yeşil kart SSK Emekli sandığı Özel sigorta

BEBEK

20. Adı soyadı:

21. Protokol no:.....
22. Doğum tarihi:
23. Yaş:
24. Cinsiyeti: Erkek Kız
25. Ağırlık:..... gr (%.....)
Ağırlık artımı:gr/gün
Boy: cm (%.....)
BÇ:cm (%.....)



EK 3. Çevresel Kirletici Öyküsü

1. İkamet ettiğiniz bölge sanayi bölgelerine yakın mı?

- a. Evet (yaklaşık mesafe nedir?.....)
- b. Hayır

2. Eğer çalışıyorsanız mesleğiniz gereği kimyasallara ve ilaçlara direk temas ediyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır
- c. Bazen

Cevabınız **Evet** ise ne tip kimyasallara maruz kalıyorsunuz?

.....

3. Evde genellikle ne tür su içiyorsunuz?

- a. Hazır su/damacana su
- b. Kaynatılmış çeşme suyu
- c. Arıtma cihazı ile çeşme suyu
- d. Çeşme suyu
- e. Kuyu suyu
- e. Diğer.....

4. Genellikle ne tip yemek yiyorsunuz?

- a. Evde hazırlanmış yemekler yiyorum.
- b. Hazır gıdalar yiyorum

5. Hazır besinler yiyorsanız haftada ne kadar sıklıkla yiyorsunuz?

Haftada kez

6. Süt ve süt ürünleri alırken genellikle ne tip ambalaj tercih ediyorsunuz?

- a. Plastik ambalaj
- b. Pastörize kutu ambalaj
- c. Cam ambalaj
- d. Ambalaj fark etmiyor. Her tip kullanıyorum.

7. Soğuk yiyecek saklamak için genellikle ne tip kap kullanıyorsunuz?

- a. Plastik kap
- b. Cam kap yada kavanoz
- c. Çelik, çinko kaplama vs.
- d. Bez torba
- e. Diğer

8. Sıcak yemekleri saklamak için genellikle ne tip kap kullanıyorsunuz?

- a. Plastik kap
- b. Cam kap yada kavanoz
- c. Çelik, çinko kaplama vs.
- d. Diğer

9. Kış için yazdan hazırlanan yiyeceklerinizi (turşu, salça vb.) genellikle ne tip kaplarda muhafaza ediyorsunuz?

- a. Plastik kap
- b. Cam kap yada kavanoz
- c. Çelik, çinko kaplama vs.
- d. Diğer

10. Aşağıdaki yiyecek ve içecekleri düzenli olarak tüketir misiniz? (Uygun yanıtta X işareti koyunuz)

	Evet	Hayır	Bazen
Uzun ömürlü kutu sütü			
Konserve (mısır, balık, bezelye vb)			
Plastik kutuda yoğurt			
Plastik kutuda yağ			
Plastik kutuda sirke			
Plastik kutuda süt			
Plastik kutuda ayran			
Plastik şişede su			
Plastikte içecek			
Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb.			
Plastik bardakta sıcak içecek (su, çay, meyve çayı, kahve vb.)			
Plastikte salça			
Plastikte turşu			

11. Aşağıdaki araç gereçleri düzenli olarak kullanır mısınız? (Uygun yanıtı X işareti koyunuz)

	Evet	Hayır	Bazen
Plastik tabak, çatal, kaşık vs			
Plastik su ısıtıcısı (çaydanlık vs)			
Plastik eldiven			
Plastik dolap vb ev eşyası			
Plastik yer döşemesi			
PVC			
Diş protezi veya kaplaması			
Evde plastik kaplı su boruları			
Bebeğe plastik emzik			
Bebeğe plastik biberon			
Bebeğe plastik oyuncak			
Bebeğe plastik diş kaşığı			
Bebek için plastik ev mobilyası			