

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

İLKÖĞRETİM ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA PLASTİK MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: MERAM İLÇESİ ÖRNEĞİ

DR. REYHAN EVCİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

İLKÖĞRETİM ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA PLASTİK MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: MERAM İLÇESİ ÖRNEĞİ

DR. REYHAN EVCİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MEHMET UYAR

KONYA, 2020

ÖNSÖZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile üzerimde emekleri olan başta çok kıymetli Prof. Dr. Tahir Kemal ŞAHİN ve tez öğrencisi olduğum Doç. Dr. Mehmet UYAR olmak üzere sayın hocalarım Doç. Dr. Lütfi Saltuk DEMİR'e, Doç. Dr. Yasemin DURDURAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ'ye;

Bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek aldığım Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan ve güzel anılar biriktirdiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca attığım her adımda gösterdikleri sevgileri, anlayışları, fedakârlıkları, maddi ve manevi destekleri için tüm aileme;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

KASIM/2020 REYHANEVCİ

ÖZET

İLKÖĞRETİM ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA PLASTİK MARUZİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: MERAM İLÇESİ ÖRNEĞİ

DR. REYHAN EVCİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

Amaç: Bisfenol A'nın dünya genelinde birçok ülkede kullanımının yasaklanması ile BPA'ya alternatif olarak plastik ürünlere Bisfenol S ve Bisfenol F eklenmeye başlanmıştır. BPS ve BPF'nin kullanımının artması ile toksik etkileri de araştırılmaya başlamıştır. Biz de bu çalışmayla Meram ilçesinde çocukluk yaş grubunda bisfenol analoglarına maruziyetin sıklığını saptamayı ve saptanan bu maruziyetin katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve plastik ürün kullanım durumlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Kesitsel tipteki bu araştırmanın verileri 15 Haziran - 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Meram ilçesinde oturan sağlıklı çocuklar ve ebeveynleri ile görüşülerek toplandı. Örneklem büyüklüğü OpenEpi programıyla 70 olarak hesaplandı ve örneklem basit rastgele yöntemle seçildi. Araştırmacı tarafından literatür taranarak hazırlanan sosyo-demografik özelliklerin ve plastik ürün kullanım özelliklerinin sorgulandığı veri toplama formu ebeveynlerin yazılı ve sözlü onamı alındıktan sonra uygulandı. Ardından çocuklardan alınan 10 cc spot idrar örneği borosilikat cam tüplerde muhafaza edildikten sonra laboratuvar analizleri yapıldı. Veriler bilgisayar ortamında analiz edildi ve tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $10,58 \pm 2,28$, %58,6'sı kız, %24,3'ü fazla kilolu veya obez, %60,0'ı kentsel mahallelerde oturmaktaydı. İdrar numunelerinin tamamında (%100) BPS maddesi saptama sınırının üzerindeki konsantrasyonlarda iken ölçülen BPF konsantrasyonlarının hiçbirisi (%0) saptama sınırının üzerinde değildi. BPA ise 2 numune dışında hiçbir numunede ölçülemedi. Ölçülen BPS ve BPF ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) konsantrasyonları sırasıyla 0,74 (0,49-1,07) ng/mL ve 0,03 (0,02-0,03) ng/mL olarak bulundu. İdrar BPS ve BPF konsantrasyonları katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre anlamlı olarak değişmezken ($p > 0,05$), idrar BPS konsantrasyonları ile bazı plastik ürün kullanım özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Toplumumuzda BPA'nın plastik ürünlerde kullanımının terkedilmesiyle insanlarda BPA maruziyetinin azaldığı, onun en sık alternatifi olarak BPS kullanımının artmasıyla insanlarda bu kez BPS maruziyetinin arttığı bu çalışmada gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bisfenol, Plastik, Çocuk, Maruziyet

ABSTRACT
EVALUATION OF PLASTIC EXPOSURE IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN:
SAMPLE OF MERAM DISTRICT
DR. REYHAN EVCI
SPECIALIZATION THESIS
KONYA, 2020

Objective: Bisphenol S and Bisphenol F have been added to plastic products as an alternative to BPA, with the ban on the use of Bisphenol A in many countries around the world. With the increasing use of BPS and BPF, its toxic effects have begun to be investigated. With this study, we aimed to determine the frequency of exposure to bisphenol analogues in the childhood age group in the district of Meram and to evaluate the relationship between this exposure and the socio-demographic characteristics and plastic product usage characteristics of the participants.

Method: The data of this cross-sectional study were collected by interviewing with healthy children and their parents living in the district of Meram between 15 June - 31 August 2020. The sample size was calculated as 70 with the OpenEpi program and the sample was chosen by simple random method. The data collection form, which was prepared by the researcher by scanning the literature, in which sociodemographic characteristics and plastic product usage characteristics were questioned, was applied after the written and verbal consent of the parents was obtained. Then, 10 cc spot urine sample taken from the children was stored in borosilicate glass tubes, and laboratory analyzes were performed. Data were analyzed on computer and statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all tests.

Results: The average age of the participants was 10.58 ± 2.28 , 58.6% of them were girls, 24.3% were overweight or obese, 60.0% were living in urban neighborhoods. While in all urine samples (100%) the BPS substance was at concentrations above limit of detection, none of the measured BPF concentrations (0%) were above limit of detection. BPA could not be measured in any sample except 2 samples. The measured BPS and BPF median (25th percentile-75th percentile) concentrations were 0.74 (0.49-1.07) ng/mL and 0.03 (0.02-0.03) ng/mL, respectively. While urine BPS and BPF concentrations did not change significantly according to the socio-demographic characteristics of the participants ($p > 0.05$), a significant relationship was found between urine BPS concentrations and some plastic product use characteristics ($p < 0.05$).

Conclusion: This study also demonstrated that BPA exposure of humans has decreased, with the abandonment of the use of BPA in plastic products in our society, and with the increase in the use of BPS as its most common alternative, this time BPS exposure in humans has increased.

Keywords: Bisphenol, Plastic, Child, Exposure

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
1.1 Giriş.....	14
1.2 Amaç.....	15
1.3 Araştırmanın Hipotezleri	15
2. GENELBİLGİLER.....	16
2.1 Bisfenoller	16
2.2 Bisfenol S.....	17
2.2.1 Kullanım Alanları	17
2.2.2 Tespit Edildiği Yerler	18
2.2.3 Olumsuz Sağlık Etkileri.....	20
2.2.3.1 İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar.....	20
2.2.3.2 İnsan Maruziyet Çalışmaları.....	25
2.3 Bisfenol F.....	28
2.3.1 Kullanım Alanları	28
2.3.2 Tespit Edildiği Yerler	29
2.3.3 Olumsuz Sağlık Etkileri.....	31
2.3.3.1 İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar.....	31
2.3.3.2 İnsan Maruziyet Çalışmaları.....	35

3. GEREÇ VEYÖNTEM	38
3.1 Araştırmanın Tipi	38
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	38
3.3 Araştırmanın Evreni.....	38
3.4 Araştırmanın Örneklemi	38
3.5 Veri Toplama Araçları.....	38
3.5.1 Anket Formu (Ek-1).....	38
3.6 Verilerin Toplanması.....	39
3.7 Etik Durum	39
3.8 Araştırma Bütçesi.....	39
3.9 Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri.....	39
3.10 Verilerin Analizi	39
3.10.1 Deneysel Kısım	39
3.10.1.1 Kimyasal reaktifler.....	39
3.10.1.2 Enstrümantasyon	40
3.10.1.3 Numune analizi.....	40
3.10.1.4 Enzimatik reaksiyonlar.....	41
3.10.1.5 Dağıtıcı sıvı-sıvı mikro ekstraksiyon (DLLME) prosedürü.....	41
3.10.1.6 Metod validasyonu	41
3.10.2 İstatistik Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
4.1 Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri.....	44
4.2 Katılımcıların Günlük Yaşamlarında Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklıkları	46
4.3 Katılımcıların Günlük Yaşamlarında Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlıkları	47
4.4 Katılımcıların İdrar Numunelerinde Saptanan Bisfenol Analogları Miktarları.....	48
4.5 Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPS ve BPF Konsantrasyonları Arasındaki İlişki	50
4.6 Katılımcıların Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı ve Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı ile İdrar BPS ve BPF Konsantrasyonları Arasındaki İlişki ..	52
4.7 Katılımcıların Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı ve Plastik Materyaller İçinde	

Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı ile Sosyo-demografik Özelliklerinin İlişkisi	54
5 TARTIŞMA	59
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR.....	69
8 EKLER.....	79
EK-1 ANKET FORMU	79
EK-2 EBEVEYN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU.....	82
EK-3 NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI.....	83
EK-4 TÜRK ÇOCUKLARINDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ PERSENTİL DEĞERLERİ.....	85



TABLÖLAR

Tablo 3.1. Optimize LC-MS/MS koşulları

Tablo 3.2. Analitlerin LOD ve LOQ değerleri

Tablo 3.3. Yöntemin kesinliği ve doğruluğu

Tablo 4.1. Sosyo-demografik özellikler

Tablo 4.2. Plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı

Tablo 4.3. Plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları

Tablo 4.4. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonları

Tablo 4.5. İdrar numunelerinde BPS ve BPF saptanma sıklığı

Tablo 4.6. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonları ortalaması

Tablo 4.7. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile ilişkisi

Tablo 4.8. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile ilişkisi

Tablo 4.9. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile ilişkisi

Tablo 4.10. Katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

Tablo 4.11. Katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 BPA'nın kimyasal yapısı

Şekil 2.2 BPS'nin kimyasal yapısı

Şekil 2.3 BPF'nin kimyasal yapısı



SİMGELER ve KISALTMALAR

17βHSD:	17 β HİDROKSİ STEROİD DEHİDROGENAZ ENZİMİ
5αR:	5 ALFA REDÜKTAZ
5-HT:	5 HİDROKSİ TRİPTAMİN
8-OHdG:	8-OKSO-2-DEOKSİGUANOZİN
8-OHG:	8-HİDROKSİGUANOZİN
ABD:	AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ
AR:	ANDROJEN RESEPTÖR
BP:	BİSFENOL
BPA:	BİSFENOL A
BPF:	BİSFENOL F
BPS:	BİSFENOL S
BKİ:	BEDEN KİTLE İNDEKSİ
CYP17a:	SİTOKROM P450 17 A GENİ
DLLME:	DAĞITICI SIVI-SIVI MİKRO EKSTRAKSİYON
DNA:	DEOKSİRİBO NÜKLEİK ASİT
E2:	ESTRADİOL
ECHA:	AVRUPA KİMYASALLAR AJANSI
EPA:	ÇEVRE KORUMA AJANSI
ERα:	ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA
ERβ:	ÖSTROJEN RESEPTÖR BETA
ERRγ:	ÖSTROJEN İLİŞKİLİ RESEPTÖR GAMA
FDA:	AMERİKAN GIDA VE İLAÇ İDARESİ
GR:	GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖR

HPLC-MS/MS:	YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİ- KÜTLE SPEKTROMETRESİ/KÜTLESPEKTROMETRESİ
LC50:	LETHALKONSTRASYON
LPO:	LİPİTPEROKSİDAZ
LOD:	LİMİT OFDETECTION
LOQ:	LİMİT OFQUANTİFICATION
mRNA:	MESAJCI RİBO NÜKLEİKASİT
NHANES:	ULUSAL SAĞLIK VE BESLENME MUAYENEANKETİ
ND:	NOTDETECTED
NO:	NİTRİKOKSİT
PPARα:	PEROKSİZOM PROLİFERATÖR İLE AKTİVERESEPTÖR
PR:	PROGESTERONRESEPTÖR
PXR:	PREGNAN XRESEPTÖR
ROS:	REAKTİF OKSİJENTÜRLERİ
SOD:	SÜPEROKSİTDİSMUTAZ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Geniş çaplı araştırmalar Bisfenol A (BPA)'ya maruz kalmanın bir dizi sağlık yan etkisi yarattığını göstermiştir (Rochester 2013). 2008 yılından bu yana, bazı hükümetler BPA'nın güvenliğini sorgulamış ve medya da genellikle insanlar üzerindeki zararlı etkilerini duyurmuştur. Bazı perakendeciler ise BPA içeren ürünleri raflardan çıkarmaya başlamışlardır. Temmuz 2012'de, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bebek şişelerinde ve çocuklar için içecek kaplarında BPA kullanımını yasaklamıştır. Haziran 2011'de Çin, bebek şişelerinde BPA kullanımını yasaklamış ve diğer gıda ambalajları için sınırlamalar getirmiştir. Bu sınırlamalara yanıt olarak bisfenol analogları BPA'ya alternatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Li 2019). Sıkı yasalar nedeniyle, üreticiler bu yasa ve düzenlemelerden kaçmak için BPA'yı diğer analoglarıyla değiştirmeye başlamışlardır (Pang 2019). Literatürde açıklanan 24 bisfenol (BP) analogları arasında, bisfenol S (BPS) ve bisfenol F (BPF) en sık tespit edilenlerdir (Pelch 2017).

BPS ve BPF, epoksi reçine ve polikarbonat plastik üretiminde kullanılan BPA'nın başlıca ikameleridir (Chen 2016). Günümüzde, BP analogları, bazıları artık çeşitli ortamlarda ve insan örneklerinde tespit edildiğinden, çevresel kirlenici hale gelmektedir (Duan 2018, Wu 2018). Bisfenol analoglarının, atık su, çökeltiler veya hava gibi bir dizi çevresel kompartmanda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca bu kimyasallar, bazı tüketici ürünlerinde, konserve gıdalarda, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde, gıda ambalajlarında, termal kâğıt ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu ürünlere maruziyetin değerlendirilmesi halk sağlığı açısından önemlidir (Heffernan 2016, González 2019, Wu 2018, Liao 2012).

In vitro ve in vivo çalışmalar, bazı BP analoglarının (yani BPF, BPS vs.) BPA'ya benzer veya hatta daha büyük östrojenik, antiandrojenik ve genotoksik potansiyeller taşıdığını göstermiştir (Zhou 2019). Bisfenollerin, steroid, östrojen (ER α , ER β), androjen (AR) ve progesteron (PR) reseptörleri, östrojenle ilişkili reseptör γ (ERR γ) ve pregnan X reseptörü (PXR) dâhil olmak üzere çeşitli nükleer reseptörleri hedeflediği gösterilmiştir (Acconcia 2015, Delfosse 2012, Matsushima 2007, Molina-Molina 2013, Okada 2008, Rehan 2015, Sui 2012, Grimaldi 2019). Bisfenol maruziyeti genel olarak insanlarda oksidatif stres ile de ilişkilendirilmiştir (Zhang 2016).

Bisfenol analogları insanlarda idrar örneklerinde tespit edilmiştir (Liao 2012c, Usman 2019). Bazı çalışmalarda, tek bir spot idrar örnekleme yaklaşımının, bisfenollerin ortalama

vücut yükünü yeterince yansıtabileceğine (Chen 2016, Ye 2011) ve bazı bisfenollere uzun süreli maruziyeti öngörebileceğine dair kanıtlar vardır (Geens 2015). Bununla birlikte, tek spot idrar örneklerindeki bisfenol konsantrasyonlarının, bisfenollerin kronik maruziyet düzeylerini yansıtmayacağını raporlayan çalışma da mevcuttur (Ranciere 2015).

Ne yazık ki, diyet ve diyet dışı kaynaklardan BPA dışındaki BP analoglarına maruz kalmanın kapsamlı bir değerlendirmesi hala eksiktir. BP analoglarının insanda biyolojik olarak izlenmesi ile ilgili veriler hala çok sınırlıdır (González 2019).

1.2 Amaç

Dünyada insanların bisfenol analoglarına maruziyetinin değerlendirildiği çalışmaların sayısı artmaktadır. Ancak Türkiye’de bu çalışmalar genellikle sadece bisfenol A maddesinin varlığının gösterilmesiyle sınırlı kalmıştır.

Bu durum dikkate alınarak çalışmamızın amaçları;

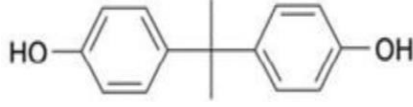
- Meram ilçesinde çocukluk yaş grubunda bisfenol analoglarına maruziyetin sıklığını saptamak,
- Saptanan bu maruziyetin katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve plastik ürün kullanım durumlarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

1.3 Araştırmanın Hipotezleri

- 1) İlköğretim çağındaki çocukların idrarında bisfenol analogları konsantrasyonları tespit edilebilir düzeyde saptanmaktadır.
- 2) İlköğretim çağındaki çocukların; sosyo-demografik özellikleri ve plastik ürün kullanım durumlarına göre idrar bisfenol analoglarının seviyelerideğişmektedir.

2. GENELBİLGİLER

2.1 Bisfenoller



Şekil 2.1. BPA'nın kimyasal yapısı

Bisfenoller iki adet hidroksifenil işlevsel grubu içeren kimyasal bileşiklerdir. Bisfenoller karbon ve diğer kimyasal yapıların oluşturduğu bir köprü ile birbirine bağlanmış iki fenolik halka içerir. Genelde yapıları difenilmetan yapısı üzerine kurulmuştur (Sur 2017). Bisfenollerin birçok farklı türevi (analoğu) bulunmaktadır ve bisfenol ifadesinin arkasına gelen büyük harf, içindeki reaktan atomu/bileşeni ifade etmek için kullanılır (Chen 2002). Örneğin, bisfenol A (BPA)'da reaktan grup aseton iken, bisfenol F (BPF)'de formaldehit, bisfenol S (BPS)'de kükürt trioksittir (Das 2004).

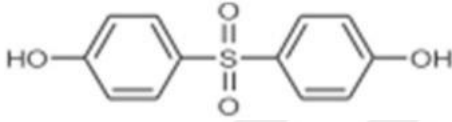
Polikarbonat ve epoksi reçinelerin üretiminde yaygın olarak kullanılan BPA, 1957'den beri üretilmektedir (Sur 2017). BPA, 2003 yılında 856,000 ton üretilmiş olup, bunun %72'si polikarbonat üretiminde; %21'i ise epoksi reçine üretiminde kullanılmıştır. 2009 yılında dünyada üretimi 2,2 milyon tonu geçmiştir. 2011 yılında ise, yaklaşık 5 milyon ton üretildiği bildirilmiştir (Staples 1998, Fiege 2000, Lintelmann 2003). BPA çevresel kompartmanlarda (su, toprak, kanalizasyon, atık, iç ortam havası ve tozu), tüketici ürünleri, kişisel bakım ürünleri, gıda maddelerinde, insanlarda serum, idrar, anne sütü, umbilikal kord kanı, plasenta materyalinde tespit edilmiştir. BPA uzun yıllardır üzerinde çok fazla çalışma yapılan bir endokrin bozucu olmakla birlikte infertilite, metabolik hastalıklar, kanser, astım, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, üreme ve gelişme problemleri, sinir sistemi ve immun sistemde hasarlanma gibi birçok patolojik durumla ve toksik etkiyle ilişkilendirilmektedir (Sur 2017, Chen2016).

Bu etkileri nedeniyle BPA ilk olarak bebek ürünlerinde yasaklanmaya başlanmıştır. Mart 2010'da Danimarka'da üç yaş altı çocukların kullanabileceği tüm ürünlerde BPA'nın bulunması yasaklanmıştır. Temmuz 2010'da Fransa, BPA içeren tüm biberonların üretimini, ithalatını ve ihracatını durdurmuştur. 2011 yılında Avrupa Komisyonu yapılan birçok çalışma ışığında, BPA'nın biberonlarda kullanımına kısıtlama getirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bebek biberonları, bebek bardakları ve emziklerinde BPA

kullanımı New York'ta 1 Aralık 2010'dan, Washington'da 1 Temmuz 2011'den, Maryland'de 1 Ocak 2012'den ve California'da 1 Temmuz 2013'den itibaren yasaklanmıştır. Ülkemizde ise, 2011 yılında yayınlanan “Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29)” ile BPA'nın bebeklerin kullandığı ürünlerin üretiminde kullanılması yasaklanmıştır (Barroso 2011, TGK 2011, Consumers Union 2017, Sur 2017).

Bisfenol A'nın dünya genelinde birçok ülkede kullanımının yasaklanması ile BPA'ya alternatif olarak bu ürünlere BPS ve BPF eklenmeye başlanmıştır. BPS ve BPF'nin kullanımının artması, toksik etkilerinin araştırılması ile ilgili çalışmaların da artmasına neden olmuştur (Sur 2017).

2.2 Bisfenol S



Şekil 2.2 BPS'nin kimyasal yapısı

Bisfenol S (BPS)'nin daha yüksek termal kararlılığı onu yaygın olarak BPA yerine kullanılan bir madde yapmıştır (Lotti 2011). Avrupa Kimyasallar Ajansı'nın raporuna göre, BPS'nin yıllık üretim veya ithalat oranı Avrupa Ekonomik Bölgesi'nde 10, 000-100, 000 ton kadar yüksektir (ECHA 2019).

2.2.1 Kullanım Alanları

BPS, biberon, mikrodalga çanak, yapay organ, diyalizör vb. geniş yelpazede kullanılan polimerlerin üretiminde BPA'nın yerini giderek daha fazla almaktadır. BPS yangın geciktiricilerde bir hammadde ve renklendirici, pestisit ve ilaçlar için bir ara madde olarak kullanılır (Vandenberg 2014, Noszczyńska and Piotrowska-Seget 2018). BPS ayrıca çeşitli endüstriyel uygulamalarda, örneğin temizlik ürünlerinde yıkama sabitleme maddesi, elektronik kaplama çözücüsü, fenolik reçine bileşeni, kaplama ve tabaklama maddesi, epoksi yapıştırıcı ve boyalarda katkı maddesi olarak kullanılır (Clark 2012, Vandenberg 2014, Chen 2016).

Bisfenol S, polikarbonat plastik ve “BPA içermeyen kâğıt” olarak pazarlanan ürünler de dâhil olmak üzere termal kâğıtların üretiminde kullanılan bir BP analogudur (Liao 2011, Liao 2012d, Pivnenko 2015, Wu 2018).

BPS, yüksek ısıdaki stabilitesi ve güneş ışığına dirençli olmasından dolayı kişisel bakım ürünleri (örn; vücut yıkama, saç bakım ürünleri, makyaj, losyonlar, diş macunu), kâğıt ürünler (örn; para, el ilanları, biletler, posta zarfları, uçak biniş kartları, bagaj etiketleri, gazete materyali), yiyecek (örn; süt ürünleri, et ve et ürünleri, sebzeler, konserve gıdalar, tahıllar) ve gıda ambalajları (konserve kutuları, kutu içecekler, hazır yemek kutuları) gibi birçok günlük üründe tespit edilmiştir (Liao 2012d, Liao 2014a, Vandenberg 2014, Rochester 2015, Wu 2018).

2.2.2 Tespit Edildiği Yerler

BPS ambalaj malzemelerinden sızabilir ve depolama sırasında belirli yiyecekleri kirletebilir. BPA’ya benzer şekilde, insanların diyet yoluyla BPS’ye maruz kalması baskın kaynak olarak kabul edilir (Liao and Kannan 2013).

ABD ve Çin’den toplanan gıda maddelerinde bisfenol analogları HPLC-MS/MS ile belirlenmiştir. ABD’den toplanan içecekler, sebzeler, meyveler, tahıllar, katı ve sıvı yağlar, balık ve deniz ürünleri, kırmızı et dâhil olmak üzere 267 gıda maddesinin %21’inde BPS tespit edilirken %43’lük bir oran ile yiyecekler arasında en sık ette tespit edildiği bildirilmiştir. Bu 267 gıda örneğindeki ortalama BPS konsantrasyonu 0,13 ng/g (taze ağırlık) iken ortanca BPS konsantrasyonu 0,005 ng/g (taze ağırlık) olarak bulunmuştur (Liao and Kannan 2013). Çin’de de ABD’dekine benzer çeşitteki gıda maddeleri için yapılan çalışmada alınan 289 numunenin %23’ünde BPS tespit edilmiştir (Liao and Kannan2014b).

Başka bir çalışmada, Danimarka’da evlerden toplanan termal kâğıt makbuz, karbon olmayan kopya kâğıdı ve yazıcı kâğıdı gibi evsel atık kâğıtlarda %73 oranında BPS saptanırken en yüksek BPS konsantrasyonu, 7800 µg/g ortanca değeriyle termal kâğıt makbuzlarında bulunmuştur (Pivnenko 2015).

2015 yılında Brezilya’daki farklı yerlerden (süpermarketler, restoranlar, bankalar gibi) rastgele toplanan 190 makbuz kâğıdının %6,3’ünde (n = 12) BPS bulunmuştur ve BPS konsantrasyonu 11-22 mg/g arasında değişmektedir (Rocha 2015).

Liao (2012d)’nin çalışmasında BPS, termal makbuzlar, kâğıt paralar, el ilanları, dergiler, gazeteler, gıda paket kâğıtları, uçak bagaj etiketleri, baskı kâğıdı, mutfak ruloları

(kâğıt havlular) ve tuvalet kâğıdı dâhil olmak üzere 16 tür kâğıt ve kâğıt ürünüde (n= 268) analiz edilmiştir. Tüm termal makbuz kâğıdı örneklerinde (n=111) 0,0000138 ila 22,0 mg/g (geometrik ortalama: 0,181 mg/g) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS saptanmıştır. 21 ülkeden alınan döviz bonosu örneklerinin (n=52) %87'sinde, ölçülebilir seviyenin altından (<LOQ) 6,26 µg/g'ye (geometrik ortalama: 0,0029 µg/g) kadar değişen konsantrasyonlarda BPS tespit edilmiştir. BPS ayrıca diğer 14 kâğıt türününün (n=105) %52'sinde <LOQ ile 8,38 µg/g (geometrik ortalama: 0,0036 µg/g) arasında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur. Analiz edilen kâğıt türleri arasında, termal makbuz kâğıtlarının (>%88 saptama sıklığı ile) insanların BPS'ye maruz kalmasının başlıca kaynakları olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

BPS'nin tespit edildiği çevre kompartmanları; iç ortam tozu, akarsu, yüzey suları, kanalizasyon, deniz tortusu gibi yerlerdir (Wu 2018). Çin'de Zhejiang Eyaleti, Hangzhou Körfezi'ndeki nehir suyunda ve sedimentinde BPS konsantrasyonlarının sırasıyla 0,29-19,0 ng/L ve 0,12-0,22 ng/g (kuru ağırlık) olduğunu bildirilmiştir (Yang 2014a). Liaohe Nehri Havzası'ndan (Liaohe Nehri ve Hunhe Nehri dâhil) ve Taihu Gölü'nden 46 su ve 42 tortu örneğinde birkaç bisfenol analogunun araştırıldığı başka bir çalışmada, Taihu Gölü, Liaohe Nehri ve Hunhe Nehri sularında BPS konsantrasyonlarının sırasıyla 0,28-67, 0,22-52 ve 0,61-46 ng/L aralıklarında değiştiği ve Taihu Gölü'nde BPS konsantrasyonlarına dayalı olarak tahmin edilen tortu bölme katsayısının 3,5 olarak saptandığı rapor edilmiştir (Jin and Zhu, 2016). 2013 yılında Taihu Gölü su ve tortusunda ortalama BPS konsantrasyonları 2,0 ng/L ve 0,071 ng/g (kuru ağırlık) iken (Jin and Zhu 2016), bu değerler 2016 yılında Liu (2017b)'nin aynı gölde yaptığı çalışmada sırasıyla 6,4 ng/L ve 0,57 ng/g (kuru ağırlık)'a yükselmiştir. 2015 yılında, dört Asya ülkesinden (Çin, Hindistan, Japonya ve Kore) alınan yüzey suları arasında Hindistan'daki sularda diğer üç ülkeye göre daha yüksek konsantrasyonlarda (26,5 ng/L, ortanca değer) BPS tespit edilmiştir (Yamazaki 2015). Başka bir kapsamlı çalışmada, ABD, Japonya ve Güney Kore'nin büyük sanayi bölgelerine yakın nehirlerden toplanan 172 tortu örneğinin %28,5'inde BPS tespit edilmiş, ortalama ve en yüksek konsantrasyon sırasıyla 12,4 ve 1970 ng/g (kuru ağırlık) olarak bulunmuştur (Liao 2012b). ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından 2006-2007'de yapılan çalışmada 74 atıksu arıtma tesisinden alınan 76 çamur örneğinin %84'ünde 1,79 ila 1480 ng/g (kuru ağırlık) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS tespit edilmiştir (Yu 2015). Çin ve Kore'deki kanalizasyon çamurlarının araştırıldığı çalışmada Çin'deki kanalizasyon

çamur örneklerinde ortalama BPS konsantrasyonu 4,34 ng/g, Kore’dekinde ise 3,80 ng/g olarak saptanmıştır (Song 2014, Lee 2015).

Üç Asya ülkesinden (Çin, Japonya ve Kore) ve ABD’den toplanan 156 iç ortam toz örneğinin %100’ünde 0,0008 ila 26,6 µg/g (0,34 µg/g, geometrik ortalama) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS’nin tespit edildiği bildirilmiştir (Liao 2012a). Wang (2015)’in, 12 ülkeden 388 iç ortam toz örneğinde (284 evlerden ve 104 ofis, laboratuvar, araç içi olmak üzere diğer mikro ortamlardan) bisfenol analoglarının oluşumunu karşılaştırdığı çalışmasında ev tozu için, Japonya (n = 14) ve Romanya’dan (n = 23) alınan tüm numunelerde BPS bulunmuştur ve diğer 10 ülkeden alınan numunelerde tespit sıklıkları sıfırdan (Çin) %86’ya (Yunanistan) kadar değişmiştir. Ev tozlarında en yüksek BPS seviyeleri Yunanistan’dan (0,86 µg/g, ortanca değer) ve Japonya’dan (0,16 µg/g, ortanca değer) alınan numunelerde bulunmuştur. Mikro ortamlardan alınan örneklerde ise BPS konsantrasyonları <0,002 µg/g olarak düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Xue (2016) ise araç garajları, berber dükkânları, ofis, laboratuvar gibi yerlerin iç ortam havasında %15,7 sıklıkta ve 0,07 ng/m³ ortalama konsantrasyonunda BPS tespit etmiştir.

ABD ve Çin’den toplanan 231 kişisel bakım ürününde (diş macunu, saç bakım ürünleri, duş jeli, yüz temizleyicileri, el sabunu, cilt losyonları, yüz kremleri, makyaj ürünleri) saptanan BPS ortalama konsantrasyonları ve tespit sıklığı Çin’de 0,45 ng/g (%15,4 sıklıkta), ABD’de 0,38 ng/g (%6,1 sıklıkta) olarak bulunmuştur (Liao2014a).

2.2.3 Olumsuz Sağlık Etkileri

2.2.3.1 İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar

BPS’nin insanlarda meme kanserine, zebra balığı larvalarında retina yapısında kısmi değişikliklere ve anormal motor davranışa, zebra balığı embriyolarında tiroid yıkımına ve balık karaciğerinde inflamatuvar strese neden olduğu gösterilmiştir (Hu 2019).

BPS’ye maruz kalmanın, obezite ve hepatik steatoz gibi farklı olumsuz sağlık etkileriyle ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Héliers-Toussaint (2014), fare 3T3-L1 adipositlerinin BPA veya BPS maruziyetinden sonra lipolizde bir azalma bildirirken, sadece BPS maruziyetinin glikoz alımını ve leptin üretimini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu bulgular, hem BPA’nın hem de BPS’nin obezite ve steatozda rol oynadığını, ancak farklı metabolik yollarla etkilediğini düşündürmektedir (Chen2016).

BPS’nin, zebra balığı yavrularında transgenerasyonel olarak tiroid bezinde endokrin hasara yol açtığına ve erken gelişimleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğuna dair

bulgular ortaya konmuştur (Wei 2018). Dişi yetişkin zebra balığının (*Danio rerio*) BPS'ye (>0,5 µg/L konsantrasyonda) maruz bırakılması, yumurta üretimini ve gonadosomatik indeksi önemli ölçüde azaltmıştır (Ji 2013). Gelişim döneminde zebra balığının BPS'ye maruz kalması yetişkinlikte de üreme potansiyelini ve hormonal dengeyi bozmuştur (Naderi 2014). Embriyonik dönemde zebra balığının düşük doz BPS'ye (1,7 µg/L konsantrasyonda) maruz bırakılması, hipotalamusta nörojenezde %240 artışa neden olduğu ve erken yaşam evrelerinde nörojenik gelişme sırasında BPS'ye maruz kalmanın, sonraki evrelerde hiperaktif davranışlar ortaya çıkardığı rapor edilmiştir. Ayrıca, zebra balıklarında estradiol sentezinde rol alan aromataz ekspresyonunun BPS'ye maruz kaldıktan sonra değiştiğini bulmuşlardır (Kinch 2015). BPS'nin düşük dozlarda bile zebra balıklarında testosteron üretimi ile Cyp17a ve 17βHSD mRNA seviyelerini düşürerek üremeyi etkileyebildiği gösterilmiştir (Ji2013).

Yapılan bir çalışmada, BPS'nin düşük dozlarının, kültürlenmiş hipofiz hücrelerinde membran tarafından başlatılan östradiol kaynaklı sinyal yollarını bozabileceği ve bunun da değişmiş hücre proliferasyonuna, hücre ölümüne ve prolaktin salınımına yol açabileceği bildirilmiştir (Vinas and Watson 2013).

Osteoblast fonksiyonu ve kemik biyolojisinde merkezi moleküller olan Opg, Runx2 ve Colla1 gibi genleri baskılaması nedeniyle BPS'nin kemik üzerindeki potansiyel zararlı etkisi ortaya konmuştur (Fic2015).

Erkek zebra balıklarında yapılan bir araştırma, BPS'ye maruz kalmanın açlık glikoz seviyelerini önemli ölçüde artırabileceğini, ancak insülin seviyelerini azaltabileceğini göstermiştir (Le Fol 2017). Çalışmalar aynı zamanda, BPS'nin karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi teşvik ettiğine, karaciğer ve kasta glikojen sentezini engellediğine dair kanıtlar içermektedir (Zhao2018a).

BPS'ye perinatal maruziyetin, erkek farelerin yavrularında hiperinsülinemiye ve insülin direncine neden olabildiği ve insülin reseptörü ve adiponektinin (insülin duyarlılığı özelliği olan bir hormon) mRNA ekspresyonunu azaltabildiği gösterilmiştir (Del Moral 2016).

BPS'nin östrojen ve androjen reseptör aktivitesi üzerine BPA ile aynı etkileri mevcutken, 17 OH progesteron üzerine diğer bisfenol analoglarından daha büyük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Rosenmai2014).

BPS'ye düşük konsantrasyonlarda (3 nM) bile maruz kalması domuz oositinin mayotik olgunlaşması üzerine önemli ölçüde olumsuz etkilere neden olmuştur (Zalmanova 2017).

BPS ve metabolitlerinin farklı hücre modellerinde endokrin aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada BPS'nin östrojen reseptörü üzerinde zayıf agonist ve metabolitin de tiroid hormon reseptörü üzerinde zayıf antagonist etki gösterdiği rapor edilmiştir (Skledar 2016). Yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonlu BPS maruziyetinden sonra, makrofajlarda proinflamatuvar sitokin (TNF- α) sekresyonunun arttığı, antiinflamatuvar sitokin salınımının azaldığı (IL-10) ve makrofajlarda proinflamasyonun indüklendiği tespit edilmiştir (Zhao 2017). Başka bir çalışmada, insan preadipositleri 0,1 nM ile 25 μ M arasında değişen konsantrasyonlarda BPS'ye maruz bırakılmış ve 25 μ M BPS'ye maruz kalan grupta hem mRNA hem de protein seviyelerinde birkaç anahtar adipojenik markerin (örneğin, lipoprotein lipaz ve adiposit protein 2) ekspresyonunun arttığı ve lipid birikiminin indüklendiği bulunmuştur (Boucher 2016). Qiu (2016), zebra balığı embriyonik ve larva gelişimi döneminde BPS'nin reproduktif nöronal endokrin sistem üzerindeki etkisini incelemiş ve östrojen reseptörleri, tiroid hormonu reseptörleri ve aromataz enzimiyle bağlantılı potansiyel mekanizmaları araştırmıştır. Erken gelişim aşamasında (zebra balığı embriyolarında postfertilizasyon 25. saat) düşük düzeyde BPS'ye (100 μ g/L) maruz kalmanın hipotalamusta Gonadotropin salgılayan nöronların ve üremeyle ilişkili genlerin (örn. kiss1, gnrh3 ve era) sayısını artırabileceğini bildirmişlerdir.

Ullah (2016)'ın yaptığı çalışmada, yetişkin erkek sıçanlar kronik olarak farklı BPS seviyelerine (0, 1, 5, 25, 50 mg/kg/gün) maruz bırakılmış ve in vitro olarak da yetişkin erkek sıçan testis dilimlerine çeşitli dozlarda BPS (0, 0,5, 1, 10 ve 100 ng/mL) uygulanmıştır. Yüksek dozlarda BPS'ye maruz kalan testis dokusunda, testiküler reaktif oksijen ve lipid peroksidasyonunda belirgin bir artış, in vivo olarak ise azalan bir plazma testosteron konsantrasyonu gözlenmiştir. Sonuçlar, yüksek BPS konsantrasyonlarına maruz kalmanın testiste oksidatif strese neden olabileceğini ve yetişkin üreme fonksiyonunu değiştirebilecek antiandrojenik özellikler gerçekleştirebileceğini göstermiştir.

Başka bir çalışmada, CD-1 fareleri, 8. gebelik gününden doğum sonrası 19. güne kadar 200 μ g/kg/gün dozunda BPS'ye maruz bırakılmış ve hem yumurtalık hem de uterusu östrojene yanıt veren genlerin ekspresyonunun değiştiği gözlenmiştir. Dişilerin östrojenik değişime anormal şekilde tepki vermesi dikkat çekici olurken, bu durum perinatal dönemde BPS'ye maruz kalmanın uterusun tepkilerini artırabileceğini ve östrojenik bir değişimle

yumurtalıklardaki tepkileri azaltabileceğini düşündürmüştür. Ek olarak, BPS'ye maruz kalmanın dişi farelerde üreme yolunun gelişimine müdahale edeceğinin gösterildiği bir çalışma da mevcuttur (Hill 2017).

BPS maruziyetinin farelerde maternal davranış ve beyin üzerindeki etkileri Catanese ve Vandenberg (2017) tarafından iki nesil CD-1 farede maternal bakım için kritik olan iki beyin bölgesinde östrojen reseptörü ve tirozin hidroksilaz immünoreaktif hücrelerin ekspresyonunu ve maternal davranışları değerlendirilerek araştırılmıştır. Kaudalmedial preoptik alanda östrojen reseptörü ekspresyonunun, dişi F0 nesli 200 µg/kg/gün BPS dozuna maruz bırakıldığında önemli ölçüde arttığı, ancak aynı fenomenin F1 neslinde bulunmadığı gösterilmiştir. Farelerde BPS'nin maternal davranış ve beyin üzerindeki etkisinin, maruziyet dozu, süresi ve nesile bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bisfenol analoglarının genç dişi sıçanlarda prefrontal korteks 5α redüktaz (5α-R) ekspresyonunu ve dopamin-serotonin sistemini farklı şekilde etkilediğinin gösterildiği bir çalışmada BPS maruziyetinden sonra 5α-R3 mRNA seviyelerinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı ortaya konmuştur. BPS'nin esas olarak dişi sıçanların prefrontal korteksinde 5-HT (serotonin) metabolizmasını etkilediği görülmüştür (Castro 2015).

BPA analoglarının sadece östrojen sinyal yoluna değil, aynı zamanda androjen sinyal yoluna da müdahale ettiği bulunmuştur. BPS'nin BPA kadar olmasa da androjen reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir (Perera 2017).

DNA onarım yollarında eksik olan bir mutant tavuk DT40 hücre dizisi paneli kullanılarak bisfenol analoglarının genotoksisite mekanizmasının araştırıldığı çalışmada BPS'nin, BPA'dan daha az güçlü genotoksik potansiyel gösterdiği bulunmuştur (Lee 2013).

Bisfenol analoglarının fare MA-10 Leydig hücrelerinde cinsiyet steroidleri üretimi üzerindeki etkilerinin ve ayrıca kolesterol biyosentezi ve steroidogenez yolu içindeki genlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada, BPS'ye maruziyetin AR veya GR aktivitesi üzerinde antagonistik bir etkisinin olmadığı, testosteron sekresyonunu etkilemediği ancak pregnenolon (P4 ve P5) seviyelerinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Roelofs2015).

Bisfenollerin sitotoksik etkilerinin, sağlıklı ve kanser hücrelerinin 3T3-L1, MCF-7, HeLa ve C6 hücre dizileri kullanılarak in vitro değerlendirildiği bir çalışmada tüm hücre dizilerinde BPS orta düzeyde toksik olarak bulunmuştur (Russo 2018).

24 saat, 48 saat ve 72 saat boyunca 10-500 mM BPS'ye maruz kalan H295R hücrelerinin canlılığının değerlendirildiği çalışmada 72 saatlik LC50 değerleri, hücre canlılığı yüzdesi ile belirlenerek 159,6 mM olarak bulunmuş ve BPS'nin sitotoksitesinin BPA'dan daha düşük olduğu gösterilmiştir. 1 ve 10 mM BPS'ye maruziyet, progesteronun önemli ölçüde yükselmesine neden olmuştur (sırasıyla % 50,3 ve % 91,0 artış). Aldosteron seviyelerinde, artan dozlarda BPS maruziyetinden sonra anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Kortizol üretiminde artan dozlarda BPS maruziyetlerinden sonra anlamlı bir düşüş, testosteron üretiminde de yine anlamlı bir düşüş rapor edilmiştir. 17b-östradiol üretimi farklı dozlardaki BPS maruziyetinden etkilenmemiştir (Feng 2016).

Fare fetal testis modeli üzerinde BPS'nin BPA'dan daha güçlü bir şekilde, insan fetal testis modeli üzerinde BPS'nin BPA ile benzer şekilde testosteron üretimini azalttığı gösterilmiştir (Eladak 2015).

Östrojene duyarlı insan meme kanseri hücre dizisi MCF-7 üzerine BPS'nin zayıf östrojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Molina-Molina 2013).

BPS, 3T3-L1 adipositlerde lipid metabolizması üzerinde BPA'ya kıyasla benzer veya daha güçlü etkiler göstermiştir (Kidani 2010, Helies-Toussaint 2014).

İn vitro bir çalışmada rat spermelerinin farklı konsantrasyonlarda bisfenol analogları ile inkübasyonundan sonra antioksidan aktivitelerde değişiklikler belirlenmiştir. 100 µg/L BPS maruziyetinden sonra süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı bir artış, ayrıca oksidatif stress göstergesi olarak reaktif oksijen türlerinde (ROS) ve spermatozoalarda hasarlı DNA fragmentasyonunda da anlamlı bir artış kaydedilmiştir. İn vivo çalışmada ise BPS'ye 50 mg/kg/gün maruziyet sperm motilitesi ve spermatozoa DNA hasarında anlamlı değişikliklere neden olmuştur (Ullah 2019).

Neonatal dişi ratlarda BPS maruziyetinin etkilerinin incelendiği çalışmada yüksek doz (50 mg/kg) BPS'ye maruz kalan grupta kontrollere göre vücut ağırlığında, plazma testosteron ve östrodiol seviyesinde anlamlı bir artış, plazma progesteron, LH ve FSH seviyesinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Ahsan 2018).

Bisfenol S'ye artan dozlarda maruz kalma zebra balığı embriolarında boy uzunluklarının anlamlı seviyede azalmasına neden olmuştur. Yüksek dozlardaki (100 mg/L, 1000 mg/L) BPS maruziyetlerinde ROS, SOD, LPO, NO ve NO sentetaz seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Aynı şekilde yüksek dozlardaki (100 mg/L, 1000 mg/L)

BPS maruziyetlerinde immun cevap olarak çeşitli sitokin (IL-6, 10, 11, 12, IFN α , γ) ve kemokin seviyelerinin arttığı görülmüştür (Qiu 2018).

Yapılan in vitro bir çalışmada BPS'nin caspase 3, 8, 9'u aktive ederek, hücre zarı geçirgenliği ve kromotin yoğunluğunda değişikliklere yol açarak, sitozolik kalsiyum seviyelerini arttırarak ve transmembran mitokondriyal potansiyelini düşürerek periferik kan mononükleer hücrelerde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (Mokra2015).

2.2.3.2 İnsan Maruziyet Çalışmaları

2012'de ilk kez, BPS'nin insan idrarında tespit edildiği bildirilmiştir (Liao 2012c).

Liao (2012c) tarafından yapılan bir araştırmada, Amerika Bileşik Devletleri ve Çin, Hindistan, Malezya, Japonya, Kore, Kuveyt ve Vietnam dâhil olmak üzere 7 Asya ülkesinden toplanan 315 idrar örneğinde BPS maruziyet değerleri hesaplanmıştır. Çalışmaya katılanların %81'inin idrar örneklerinde 0,02 ila 21,0 ng/mL (geometrik ortalama: 0,168 ng/mL) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS bulunduğu tespit edilmiştir. İdrarda en yüksek düzeyde BPS bulunan ülke Japonya (1,18 ng/mL, 0,933 μ g/g kreatinin) olmuş ve Japonya'yı Amerika Birleşik Devletleri (0,299 ng/mL, 0,304 μ g/g kreatinin), Çin (0,226 ng/mL, 0,223 μ g/g kreatinin), Kuveyt (0,172 ng/mL, 0,126 μ g/g kreatinin) ve Vietnam (0,160 ng/mL, 0,148 μ g/g kreatinin) takip etmiştir. Japonya ve ABD'den alınan idrardaki BPS konsantrasyonları diğer ülkelere göre nispeten daha yüksek olması, bu iki ülkede kâğıt ürünlerde ve toz örneklerinde tespit edilen BPS konsantrasyonları ve sıklığının diğer ülkelerdekinden daha yüksek olmasıyla tutarlıdır (Liao 2012a, Liao 2012d, Liao2012c).

Yapılan bir çalışmada insan idrarında BPS miktarı, diğer BPA analogları arasında daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (Yang 2014a). Yang (2014a)'nın 2013 yılında yaptığı bu çalışmada fabrika çevresinde yaşayan yetişkin 94 katılımcının idrarında BPS %40,4 oranında ve ND–2,511 ng/mL (geometrik ortalama: 0,029 ng/mL) aralığında değişen konsantrasyonda saptanmıştır.

10-13 yaşları arasındaki 43 çocuğun dâhil olduğu küçük kesitsel bir pilot çalışmada, BPS ortanca konsantrasyonu 2,06 ng/mL olarak saptanmış, bu maruziyetin vücut ağırlığı, insülin direnci ve kan basıncıyla ilişkili olmadığı ancak BPS maruziyeti ile albuminüri (p=0,04) ve endotelial mikropartikül seviyesi (p=0,02) arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (Kataria 2017).

Suudi Arabistan'da 2014 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada 130 katılımcının tamamının idrarında BPS saptanmış ve ortanca konsantrasyonu 4,92 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu çalışmada idrarda saptanan Bisfenol S'nin oksidatif stres markeri 8OHdG ile pozitif yönde güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Asimakopoulos 2016).

Çin'de 985 gebe ile yapılan bir çalışmada BPS gebelerin %93,7'sinin idrarında ortalama 0,17 µg/L konsantrasyonunda tespit edilmiş ve ilginç bir şekilde, daha yüksek konsantrasyonlardaki maternal idrar BPS'nin daha uzun gebelik süresi ile ve sadece kız bebekler için geç doğum ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Wan 2018). Başka bir çalışmada ise ABD'de preterm doğum yapan 130 kadın ve 350 kontrol hastasıyla yapılan çalışmada kadınların idrar BPS konsantrasyonları preterm doğumla ilişkili olarak (Odds Ratio: 2,05[1,09-3,89]) bulunmuştur (Aung 2019).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Çin'den toplanan dört anne serumu ve yedi kordon serumu örneğinde BPS'nin <0,03-0,12 ng/mL arasında değişen düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (Liu2017a).

Bisfenol analoglarıyla hipertansiyon ilişkisinin araştırıldığı yetişkin yaş grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada BPS'nin hipertansif grupta anlamlı olarak daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gözlenmiştir (Jiang 2020).

Çin'de okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada BPS maruziyetinin oksidatif DNA ve RNA hasarı biomarkeri olan 8-OHdG ve 8-OHG artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhou2019).

BPS ile dermal patch (yama) testi yapıldığında ciltte herhangi bir etki görülmemiştir (Jelen 1989).

ABD'de 2009 ve 2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada 100 idrar örneğini %78'inde BPS (serbest ve konjuge) tespit edilmiş ve ortanca konsantrasyonu 0,13 µg/L olarak bulunmuştur (Zhou 2014).

Ye (2015)'nin yaptığı bir çalışmada, 2000-2014 yılları arasında 616 yetişkin gönüllüden idrar örnekleri toplanmıştır. BPS bu örneklerin çoğunda tespit edilmiştir. Toplanan idrar örneklerinde BPS konsantrasyonlarının <0,1 µg/L ila 0,25 µg/L arasında olduğu ve tespit sıklığı 2010-2014 yılları arasında %63'ten %74'e artış gösterdiği rapor edilmiştir.

2012-2013'te yapılan başka bir çalışmada, çocukluk çağı obezitesi ile çeşitli endokrin bozucuların idrar konsantrasyonları arasındaki ilişkiler araştırılmış ve Hindistan'dan 2-14 yaş arasındaki 76 çocuğun %70'inde (0,01-12,2) ng/mL (geometrik ortalama: 0,04) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS tespit edilmiştir. BPS konsantrasyonlarının obez (n: 49) $0,05 \pm 0,05$ ng/mL ve nonobez (n: 29) $0,610 \pm 2,34$ ng/mL (p: 0,34) grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (Xue 2015).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014 araştırmasında erişkin (n:1808) ve çocukların (n:868) idrar örneklerinin %89,4'ünde BPS olduğu rapor edilmiştir. Yetişkinlerde BPS konsantrasyonları $0,37$ µg/L, çocuklarda ise $0,29$ µg/L olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, idrarda saptanan BPS maruziyeti bel çevresi ve abdominal obezite ile pozitif ilişkili olarak bulunmuştur (Lehmler, 2018).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasının 2013-2016 yıllarındaki verilerinin analizine göre 6-19 yaşları arasındaki 1831 çocuk ve ergenin idrar numunesinde bisfenol analogları araştırılmıştır. BPS %87,8 sıklıkta, $0,4$ ng/mL ($0,2-0,8$ ng/mL) ortanca konsantrasyonda tespit edilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre idrar BPS konsantrasyonları değişimi incelendiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, BPS konsantrasyonlarının obezite, ciddi obezite ve abdominal obeziteye göre değiştiği saptanmıştır (p<0,01) (Jacobson 2019).

Danimarka'da 1396 gebe kadında yapılan çalışmada BPS %67,8 sıklıkta ve $0,36$ ($0,17-1,08$) µg/L konsantrasyonda saptanmıştır (Philips 2018).

Çin'de elektronik atık geri dönüşüm tesisinin yakında yaşayan 116 kişiden alınan idrar numunesinde BPS maruziyeti yüksek konsantrasyonlarda (geometrik ortalama: $0,361$ ng/mL) ve >%90 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu kişilerde oksidatif stres göstergesi olan idrar 8-OHdG seviyelerinin, idrar BPS seviyeleri ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği (p<0,001) saptanmıştır (Zhang2016).

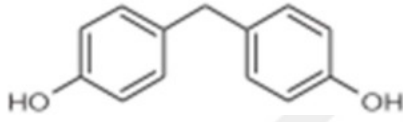
Amerika'da 20 yaş üstü 1521 katılımcı ile gerçekleşen çalışmada idrar BPS konsantrasyonları ortancası $0,4$ ng/mL ($0,1-0,9$) olarak saptanmıştır. Daha düşük aile geliri ve eğitim seviyesine sahip bireylerin, daha yüksek aile geliri ve eğitim seviyesine sahip olanlara göre daha yüksek idrar BPS seviyelerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Obez yetişkinlerde idrar BPS konsantrasyonlarının arttığı, ancak demografik özellikler, yaşam stili, sosyoekonomik özelliklerle ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra BPS seviyeleriyle obezite arasındaki ilişkinin anlamlı düzeyde olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Liu 2017).

Çin’de bir üniversite hastanesinin metabolik hastalıklar kliniğinde 251 tip 2 DM hastası ve 251 kontrol ile yapılan çalışmada katılımcıların tümünde BPS sıklığı %58,0 (geometrik ortalama: 0,055 µg/g kreatinin) olarak bulunmuştur. BPS saptanma oranları tip 2 DM hastalarında (%68,1) kontrollere (%47,8) göre anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (Duan2018).

Çin’de elektronik atık tesisi yakınında yaşayan 119 yaşlı bireyden alınan idrar örneklerinde BPS %20 (geometrik ortalama: 0,0061 ng/mL) oranında tespit edilmiştir. Bu maruziyetlerle yaşlı bireylerin açlık kan şekerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı da yapılan bu çalışmada gösterilmiştir (Song 2019).

Bu veriler de açıkça insanların BPS’ye maruziyetinin arttığını göstermektedir (Skledar 2016).

2.3 Bisfenol F



Şekil 2.3 BPF nin kimyasalyapısı

Bisfenol F (BPF) özellikle dayanıklılığa ihtiyaç duyan sistemlerde BPA’nın yerini almıştır (Fiege, 2000). BPF’nin yıllık üretim veya ithalat oranı, Avrupa Ekonomik Bölgesi’nde 1, 000-10, 000 tondur (ECHA,2018).

2.3.1 Kullanım Alanları

BPF çeşitli tüketim ürünleri ve özellikle kişisel bakım ürünlerinde majör kirletici madde olarak tespit edilmiştir (Liao 2014b).

BPF, kişisel bakım ürünleri (örn. vücut yıkama ve saç bakım ürünleri, makyaj malzemeleri, ojeler, losyonlar, diş macunu), kâğıt ürünler (örn. para, el ilanları, biletler, posta zarfları, uçak biniş kartları) ve yiyecek (örn; süt ürünleri, et ve et ürünleri, sebzeler, konserve gıdalar, tahıllar) gibi birçok günlük üründe tespit edilmiştir (Rochester 2015, Cabaton 2009).

BPF özellikle kalınlığa ve dayanıklılığa ihtiyaç duyulan (tank ve boru kaplamaları, endüstriyel zeminler, yol ve köprü gibi güverte kaplamaları, inşaatlarda kullanılan sıvalar, yapısal yapıştırıcılar, harçlar, kaplamalar ve elektrik yalıtımı gibi) yerlerde kullanılmaktadır (Fiege 2000, Cabaton2009).

BPF vernikler, cilalar, astarlar, yapıştırıcılar, diş dolguları gibi çeşitli tüketici ürünlerinde de kullanılmaktadır (Office of Environmental Health Hazard Assessment 2012, Rochester 2015).

BPF ayrıca içecekler ve enerji içecekleri, paketli gıdalar, tüketime hazır pişmiş yemek, gıdayla temas eden geri dönüşüm kâğıdı, evsel atık kâğıtlar ve kâğıt ürünleri, ticari sütlerde ve ince kadın çoraplarında da tespit edilmiştir (Usman 2019).

2.3.2 Tespit Edildiği Yerler

BPF, meşrubatlarda litre başına onlarca ila yüzlerce nanogram konsantrasyonunda ve konserve sebzelerin doldurma sıvılarında daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Cacho 2012).

BPF'nin et ve et ürünleri, balık ve deniz ürünleri, sebzeler gibi yiyeceklerde bulunduğu rapor edilmiştir (Liao 2014a, 2013). Barcelona'da süpermarketlerden toplanan soda, bira, kola, çay ve enerji içecekleri dâhil olmak üzere 11 adet kutu içecek örneğinde BPF, sırasıyla 218 ng/L ve 141 ng/L konsantrasyonda portakal ve limonlu soda olmak üzere sadece iki örnekte tespit edilmiştir (Gallart-Ayala2011).

ABD'de toplanan 267 adet gıda maddesinde (içecek, süt ürünleri, katı ve sıvı yağlar, balık ve deniz ürünleri, tahıllar, et ve et ürünleri, meyveler, sebzeler) saptanan BPF tüm bisfenol analoglarının %17'sini oluştururken en yüksek konsantrasyonları (1130 ng/g) hardal (sos) ve zencefil numunesinde tespit edilmiştir (Liao ve Kannan 2013).

Çin'de toplanan 289 adet gıda maddesinde (tahıl ürünleri, et ürünleri, balık ve deniz ürünleri, yumurta, süt ürünleri, meyveler, sebzeler, kurabiyeler/atıştırmalıklar, içecekler, yağlar, çeşniler) %19,4 sıklıkta saptanan BPF'nin en yüksek konsantrasyonları sebze (15,4 ng/g, ortalama değer) ve balık/deniz ürünlerinde (1,74 ng/g, ortalama değer) tespit edilmiştir (Liao 2014b).

BPF'nin çevrede tespit edildiği yerler kanalizasyon, nehir suları, tortul tabakalar, iç mekân tozları, atık su arıtma tesisi giriş ve çıkışları, yüzey ve yeraltı suyu, içme suyu, göl, toprak, kompost suyu ve gübre gibi farklı çevresel kompartmanlardır (Usman 2019).

Almanya'da 1997 yılında akarsu, göl, kanal ve atıksu arıtma tesisi gibi çeşitli yerlerden alınan örneklerde BPF, yüzey suyu örneklerinin (n=30) %77'sinde, 0,0001 ila 0,180 µg/L seviyelerinde, kanalizasyon suyu örneklerinin (n=25) %72'sinde 0,022 ila 0,123 µg/L ve tortu örneklerinin (n=7) %58'inde 1,2 ila 7,3 µg/kg (kuru ağırlık) seviyelerinde tespit edilmiştir (Fromme2002).

Liu (2017b)'nin yaptığı çalışmada Çin'de Taihu Gölü'nden toplanan 26 su örneğinde 29 ng/L ve 24 çamur örneğinde 5,1 ng/g (kuru ağırlık) konsantrasyonlarında (ortanca değer) BPF tespit edilmiştir.

Çin'de 30 şehirden 52 farklı atıksu arıtma tesisinden toplanan çamur örneklerinde %63,5 sıklıkta ve 1,57–143 ng/g (kuru ağırlık) aralığındaki konsantrasyonlarda BPF tespit edilmiştir (Song 2014).

Kore'de atıksu arıtma tesislerinden alınan 40 çamur örneğin %75'inde 249 ng/g (kuru ağırlık) ortalama konsantrasyonda BPF tespit edilmiştir (Lee 2015).

Amerikan Çevre Koruma Ajansı tarafından 74 atıksu arıtma tesisinden toplanan kanalizasyon çamuru örneklerinin %68'inde <1,79-242 ng/g (kuru ağırlık) arasında değişen konsantrasyonlarda BPF saptanmıştır (Yu 2015).

Japonya, Çin, Kore'den akarsu ve Hindistan'dan göl olmak üzere farklı yüzey sularından toplanan örneklerde tespit edilen BPF konsantrasyonlarının Japonya'da 76-2846 ng/L, Kore'de 121-1300 ng/L, Çin'de 448–1110 ng/L, Hindistan'da 38–289 ng/L aralığında değiştiği gözlenmiştir (Yamazaki2015).

Wang (2015)'in, 12 ülkeden 388 iç ortam toz örneğinde (284 evlerden ve 104 ofis, laboratuvar, araç içi olmak üzere diğer mikro ortamlardan) bisfenol analoglarının oluşumunu karşılaştırdığı çalışmasında BPF toplamda %83 sıklıkta ve < 1-110,000 ng/g aralığında değişen konsantrasyonlarda, Amerika, Suudi Arabistan, Pakistan ve Güney Kore'den alınan örneklerin %100'ünde tespit edilmiştir. BPF en yüksek konsantrasyonlarda Yunanistan (110,000 ng/g) ve ABD'de (89,000 ng/g)saptanmıştır.

Farklı ülkelerden ve 156 farklı iç ortam tozlarından alınan numunelerde saptanan BPF konsantrasyonları ABD'de 0,05 µg/g, Japonya'da 0,06 µg/g, Kore'de 0,45 µg/g, Çin'de 0,04 µg/g olarak bulunmuştur (Liao 2012) .

Danimarka'da toplanan kâğıt örneklerindeki BPF konsantrasyonları geri dönüşüm kâğıtlarında 0,04 µg/g, termal makbuz kâğıtlarında <4 µg/g olarak saptanmıştır (Pivnenko 2015).

ABD ve Çin'den toplanan 231 kişisel bakım ürününde (diş macunu, saç bakım ürünleri, duş jeli, yüz temizleyicileri, el sabunu, cilt losyonları, yüz kremleri, makyaj ürünleri) saptanan BPF ortalama konsantrasyonları ve tespit sıklığı Çin'de 0,82 ng/g (%2,6 sıklıkta), ABD'de 0,99 ng/g (%7,0 sıklıkta) olarak bulunmuştur (Liao2014a).

2.3.3 Olumsuz Sağlık Etkileri

2.3.3.1 İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar

BPF, BPA'ya benzer şekilde östrojenik aktivite (memeliler ve balıklar üzerinde) ve bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler (teleostlar üzerinde) göstermiştir (Hu 2019).

BPF'nin ayrıca MCF-7 hücre dizilerinde genotoksisite, zebra balığı üzerinde nörotoksisite ve bozulmuş üreme fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hu 2019).

BPF'nin insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde ve HepG2 hücre dizisinde BPA'dan daha yüksek genotoksisite sergilediği gösterilmiştir (Audebert 2011, Hercog 2019).

2006 yılında yapılan bir sıçan çalışmasında uterus, plasenta, amniyotik sıvı ve fetüslerde BPF kalıntıları tespit edilmiş ve intrauterin kompartman ve maternal kandaki BPF seviyeleri karşılaştırılabilir düzeyde saptanmıştır (Cabaton 2006).

Iwano (2016), BPF'nin, bir doku perfüzyon modelinin maternal karaciğeri içindeki konjuge metabolitlere (BPF-glukuronid, BPF-sülfat ve BPF-glukuronid/sülfat) metabolize edildiğini bildirmiştir. BPF sülfatın plasentadan embriyoya geçmesinin kolay olması ve perinatal dönemde ilaç metabolize etme sistemi (sülfatlı metabolitler) nedeniyle, BPF toksisitesi riskinin BPA'dan bile daha yüksek olabileceği gösterilmiştir.

Ohtani (2017), farelerde doğum öncesi BPF'ye maruz kalmanın yavru davranışlarını değiştirdiğini, anksiyete ve depresyonun artmasına neden olduğunu bildirmiştir. Davranışsal yan etkilerinin BPA'dan daha büyük olması nedeniyle BPF'nin BPA yerine kullanılan daha riskli bir bisfenol analogu olduğu belirtilmiştir.

Charisiadis (2018), beyin otopsi materyalleri üzerinde yaptıkları çalışmada beyin beyaz maddesinde ve hipotalamusta artan BPF konsantrasyonlarının obezite veya artmış vücut ağırlığıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

BPF'nin östrojenik potansi, yumurtalıkları alınmış sıçanlarda pozitif östrojenik yanıtla doğrulanmıştır (Cabaton 2008).

Başka bir çalışmada, Cabaton (2009) BPF ve metabolitlerinin genotoksik ve endokrin aktivitelerini incelemiş ve en toksik bileşiğin, sıçan idrarında tespit edilen diğer metabolitlerine kıyasla BPF olduğunu bulmuştur.

Zebra balığı larvalarında BPF'nin kalp ödemi, kraniyofasiyal anormallik, spinal malformasyon, kraniyal kanama, yolk sak deformitesi ve pigmentasyonda düşüş gibi çeşitli

morfolojik kusurları indüklediği, ayrıca hiperglisemiye yol açan insülin sinyal iletimini bozarak glikoz metabolizmasını bozduğu bulunmuştur (Moreman 2017, Zhao 2018b).

BPF'nin ayrıca, nörosteroidogeneze yer alan anahtar bir enzim olan 5 α -redüktazı (5 α -R) ve genç dişi sıçanların prefrontal korteksinde dopamin (DA) ve serotonin (5-HT) sistemi ile ilgili genleri etkilediği ve maternal maruziyet nedeniyle fare yavrularında depresif davranış ve anksiyetede artışa neden olduğu bulunmuştur (Castro 2015, Ohtani 2017).

Ayrıca, yapılan çalışmada BPF zebra balıklarında hem yumurta sayısının hem de kuluçkadan çıkma oranının azalmasına neden olarak ve erkeklerle dişilerde estradiol üretimini arttırarak üreme fonksiyonunu bozmuştur (Yang 2017).

Zebra balığının (Danio rerio) erken yaşam aşamalarında BPF maruziyeti, cinsel farklılaşmada olumsuz etkilere neden olmuştur (Yang 2018a, 2018b).

BPF maruziyeti zebra balığı yetişkinlerinde vitellogenin sentezini ve zebra balığı embriyosunda aromataz enzim aktivitesini indükleyerek farklı gelişimsel etkilere neden olmuştur (Le Fol 2017, Mu 2018).

BPF'nin, adenokarsinom hücreleri (MCF-7), insan servikal epitel kanseri hücreleri (HeLa), fare fibroblastları (3T3-L1) ve sıçan glioma hücreleri (C6) gibi çeşitli hücre dizilerinde in vitro olarak orta derecede toksik olduğu bildirilmiştir (Audebert 2011, Russo 2018).

Bir in vivo çalışmada, BPF'nin karaciğer toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir (Higashihara 2007).

İn vitro koşullar altında, BPF'nin, Er α 'nın indüksiyonu yoluyla hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) yanı sıra Ca²⁺ seviyelerini de yükselttiği gösterilmiştir (Lei 2018a,2018b).

Özellikle in vitro insan eritrositlerinde yapılan çalışmalarda, BPF'nin hemoliz, methemoglobin oluşumu ve stomatositozu indüklediği; aynı zamanda sitozolik Ca²⁺ seviyelerini, iç viskoziteyi, ozmotik kırılabilirliği, ROS oluşumunu, asetilkolin esterase (AChE), kalpain ve kaspaz-3 aktivitelerini de artırdığı, insan eritrositlerinde ATP seviyelerinde ve Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinde bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Maćczak 2015, 2016, 2017a, 2017b).

Periferik kan mononükleer hücreleri üzerinde in vitro olarak yürütülen başka bir dizi çalışmada, BPF'nin ATP seviyelerinde, hücre canlılığında ve transmembran mitokondriyal potansiyelinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiş; hücre zarı geçirgenliği ve kromotin yoğunluğunda değişikliklere yol açtığı, boyut ve granülasyonda değişikliklere neden olduğu, ROS oluşumu, artmış sitozolik Ca²⁺ seviyeleri, kaspaz 8, 9, 3 aktivitesi ve PARP-1 (poli (ADP-riboz) polimeraz-1)'i arttırdığı ve böylece apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Michałowicz 2015, Mokra 2015).

İn vivo çalışmalar BPF'nin deniz rotifer, *Branchionus koreanus*, juvenil sazan (*Carpinus carpio*), zebra balığı ve sıçan testislerinde ROS oluşumunu indüklediğini göstermiştir (Park 2018, Qiu 2018).

Çeşitli çalışmalar BPF'nin, östrojenik (Goldinger 2015, Mesnage 2017, Lei 2018a), progesteronik (Feng 2016) ve anti-androjenik (Roelofs 2015) olarak hareket ettiğini göstermiştir.

BPF'nin glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanma kabiliyeti hakkında çelişkili raporlar vardır; bir çalışma glukokortikoid reseptörüne agonist olarak davrandığını (Kolšek 2015), diğeri ise antagonist olarak davrandığını (Roelofs 2015), ayrıca farklı bir çalışma da peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör α 'ya (PPAR α) bağlandığını (Zhang 2017) öne sürmüştür. Ayrıca, tiroid reseptörüne (TR β) bağlanarak (Zhang 2018) ve tiroid uyarıcı hormonların (TSH) seviyelerini arttırıp ve T3 ve T4 seviyelerini değiştirerek (Huang 2016) tiroid bezinin endokrin hasarına da neden olduğu ortaya konmuştur.

Bisfenol analoglarının, genç dişi sıçanlarda prefrontal korteks 5 α redüktaz ekspresyonunu ve dopamin-serotonin sistemini farklı şekilde etkilediğinin gösterildiği çalışmada BPF maruziyetinin olduğu grupta 5 α -R3 mRNA seviyelerinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı, BPF maruziyetinin hem DA (dopamin) hem de 5-HT (serotonin) metabolizmasındaki enzimleri değiştirdiği görülmüştür (Castro2015).

DNA onarım yollarında eksik olan bir mutant tavuk DT40 hücre dizisi paneli kullanılarak bisfenol analoglarının genotoksisite mekanizmasının araştırıldığı çalışmada BPF'nin, BPA'dan daha az güçlü genotoksik potansiyel gösterdiği bulunmuştur (Lee 2013).

Bisfenol analoglarının fare MA-10 Leydig hücrelerinde cinsiyet steroidlerinin üretimi üzerindeki etkilerinin ve ayrıca kolesterol biyosentezi ve steroidogenez yolu içindeki genlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada, BPF

hem AR hem de GR'ye karşı açık antagonistik özellikler gösterirken, BPF'ye maruziyetin leydig hücrelerinde testosteron sekresyonunu arttırdığı, pregnenolon (P4 ve P5) seviyelerinde de anlamlı bir artışa yol açtığı gözlenmiştir (Roelofs 2015).

Bisfenollerin sitotoksik etkilerinin, sağlıklı ve kanser hücrelerinin 3T3-L1, MCF-7, HeLa ve C6 hücre dizileri kullanılarak in vitro değerlendirildiği bir çalışmada tüm hücre dizilerinde BPF orta düzeyde toksik olarak bulunmuştur (Russo 2018).

24 saat, 48 saat ve 72 saat boyunca 10-500 mM BPF'ye maruz kalan H295R hücrelerinin canlılığının değerlendirildiği çalışmada 72 saatlik LC50 değerleri, hücre canlılığı yüzdesi ile belirlenerek, 103,4 mM olarak saptanmıştır. Buna göre BPF'nin sitotoksitesininin BPA'dan daha düşük olduğu gösterilmiştir. 30, 50 ve 70 mM BPF'ye (sırasıyla %733, %1122 ve %1273 artış) maruz kaldıktan sonra doza bağımlı bir şekilde artan progesteron ve 17 β -östradiol seviyeleri gözlenirken, kortizol üretiminde artan dozlarda BPF maruziyetlerinden sonra anlamlı bir düşüş olduğu, aldosteron ve testosteron seviyelerinde farklı dozlardaki BPF maruziyetinden sonra anlamlı bir değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir (Feng 2016).

Fare fetal testis modeli ve insan fetal testis modeli üzerinde BPF'nin BPA ile aynı derecede testosteron üretimini azalttığı gösterilmiştir (Eladak 2015). Östrojene duyarlı insan meme kanseri hücre dizisi MCF-7 üzerinde BPA ve BPF östrojenisitesinin benzer olduğu gösterilmiştir (Molina-Molina2013).

Bisfenol analoglarının 3T3-L1 adipositlerde lipid metabolizması üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada BPF'nin, adiponektin üretimi ve salgılanması üzerindeki etkisinin BPA'dan daha düşük olduğu saptanmıştır (Kidani 2010, Helies-Toussaint 2014).

İn vitro olarak rat spermlerinin farklı konsantrasyonlarda bisfenol analogları ile inkübasyonundan sonra antioksidan aktivitelerin belirlendiği bir çalışmada, 100 μ g/L BPF maruziyetinden sonra süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış, oksidatif stress göstergesi olarak reaktif oksijen türlerinde (ROS) ve ayrıca spermatozoalarda hasarlı DNA fragmentasyonunda da anlamlı bir artış kaydedilmiştir. İn vivo bir çalışmada ise BPF'ye 50 mg/kg/gün maruziyet sperm motilitesi ve spermatozoa DNA hasarında anlamlı değişikliklere neden olmuştur (Ullah 2019).

Bisfenol F'ye artan dozlarda maruz kalma zebra balığı embriyolarında boy uzunluklarının anlamlı seviyede azalmasına neden olmuştur. Yüksek dozlardaki (100 mg/L,1000mg/L)BPFmaruziyetlerindeROS,SOD,LPO,NOveNOsentetaz

seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Aynı şekilde yüksek dozlardaki (100 mg/L, 1000 mg/L) BPF maruziyetlerinde immun cevap olarak çeşitli sitokin (IL-6, 10, 11, 12, IFN α , γ) ve kemokin seviyelerinin arttığı görülmüştür (Qiu 2018).

2.3.3.2 İnsan Maruziyet Çalışmaları

BPF birçok çalışmada insan idrarında tespit edilmiştir (Andrianou 2016, Asimakopoulos 2016, Rocha 2018, Yang 2014a, Ye 2015, Zhang 2016, Zhou 2014).

Çin’de yapılan bir çalışmada yetişkin erkeklerin idrarında saptanan BPF konsantrasyonlarıyla oksidatif stress biomarkeri olan HNE-MA ve 8-isoprostane arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Wang, 2019).

BPF annelerin, 1. ve 2. Trimester gebelerin ve postpartum kadınların idrarında (Heffernan 2016, Gyllenhammar 2017, Machtinger 2018, Liu 2018, Philips 2018) ve ayrıca anne sütü, maternal ve kord plazmasında da tespit edilmiştir (Niu 2017, Kolatorova 2018).

Bisfenol analoglarıyla hipertansiyon ilişkisinin araştırıldığı yetişkin yaş grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada hipertansif-non hipertansif grupta BPF’nin konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Jiang 2020).

Çin’de okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada BPF maruziyetinin oksidatif DNA ve RNA hasarı biomarkeri olan 8-OHdG ve 8-OHG artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhou2019).

Amerika’da 20 yaş üstü 1521 katılımcı ile gerçekleşen çalışmada bisfenol analoglarının idrar konsantrasyonları ortanca BPF için 0,3 ng/mL (0,1–1,1) olarak saptanmıştır. BPF seviyeleri için sosyo-demografik özelliklere göre önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada obez yetişkinlerde idrar BPF konsantrasyonlarının arttığı ancak demografik özellikler, yaşam stili, sosyoekonomik özelliklerle ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra BPF seviyeleriyle obezite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Liu2017).

10-13 yaşları arasındaki çocukların dâhil olduğu kesitsel bir pilot çalışmada, BPF’nin ortanca konsantrasyonu 0,141 ng/mL olarak saptanmış ve bu maruziyetin vücut ağırlığı, insülin direnci ve kan basıncı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Kataria 2017).

Danimarka’da 24 beyin otopsi örneği (12 obez, 12 normal kilolu) ile yapılan vaka kontrol çalışmasında BPF ortanca konsantrasyonu gri maddede (hipotalamus) 2,2 ng/g,

beyaz maddede ise 2,3 ng/g olarak tespit edilmiştir. Hipotalamik BPF konsantrasyonlarının diğer çalışmalardan farklı olarak obez bireylerde normal kilolu bireylere göre daha düşük seviyelerde olduğu rapor edilmiştir (Charisiadis 2018).

Bazı çalışmalarda hastalara BPF ile dermal patch (yama) testi yapıldığında ciltlerinde bazı reaksiyonlar gözlemlendiği belirtilmiştir (Bruze and Zimerson 1985, Hayakawa 1985, Shmidt 2010).

Romanya ve Kıbrıs'tan 212 yetişkin kadının dâhil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında idrar BPF konsantrasyonları ile serum TSH seviyesi ve tiroidin noduler hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Andrianou 2016).

Yang (2014a)'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada fabrika çevresinde yaşayan yetişkin 94 katılımcının idrarında BPF <30 oranında ve ND-1,368 ng/mL (geometrik ortalama: 0,228 ng/mL) aralığında değişen konsantrasyonda saptanmıştır.

Başka bir çalışmada test edilen 100 idrar numunesinin %55'inde serbest ve konjuge BPF saptanmış ve idrardaki ortalama konsantrasyonu 0,08 µg/L olarak bulunmuştur (Zhou, 2014).

Yapılan bir çalışmada 2000'den 2014'e kadar ABD'de toplanan 616 idrar numunesinde BPF saptanma sıklığının yıllar içinde %42'den %88'e artış gösterdiği, BPF konsantrasyonlarının 0,15 g/L ila 0,54 g/L arasında değiştiği (numunelerin alındığı yıla bağlı olarak) bulunmuştur (Ye,2015).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014 araştırmasında erişkin (n: 1808) ve çocukların (n: 868) idrar örneklerinin %66,5'inde BPF olduğu rapor edilmiştir. Yetişkinlerde BPF konsantrasyonları 0,35 µg/L, çocuklarda ise 0,32 µg/L olarak tespit edilmiştir (Lehmler, 2018).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasının 2013–2016 yıllarındaki verilerinin analizine göre 6-19 yaşları arasındaki 1831 çocuk ve ergenin idrar numunesinde bisfenol F araştırılmıştır. BPF %55,2 sıklıkta ve 0,2 ng/mL (<LOD-0,7 ng/mL) ortalama konsantrasyonda tespit edilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre idrar BPF konsantrasyonları değişimi incelendiğinde BPF konsantrasyonları 12-19 yaş grubundaki ergenlerde anlamlı olarak daha yüksek miktarda tespit edilmiştir (p=0,02). BPF sıklığının BKİ'deki artış ve abdominal obezite varlığına göre anlamlı değişiklik gösterdiği bulunmuştur (p=0,02) (Jacobson 2019).

Danimarka’da 1396 gebe kadında yapılan çalışmada BPF %40,2 sıklık ve 0,57 µg/L (0,30–1,29 µg/L) konsantrasyonda saptanmıştır (Philips 2018).

Çin’de elektronik atık geri dönüşüm tesisinin yakında yaşayan 116 kişiden alınan idrar numunesinde BPF (geometrik ortalama: 0,349 ng/mL) maruziyeti yüksek konsantrasyonlarda ve >%90 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu kişilerde oksidatif stres göstergesi olan idrar 8-OHdG seviyeleri ile idrar BPF seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Zhang2016).

Çin’de bir üniversite hastanesinin metabolik hastalıklar kliniğinde 251 tip 2 DM hastası ve 251 kontrol ile yapılan çalışmada katılımcıların idrarında saptanan BPF sıklığı %31,7 (geometrik ortalama: 0,101 µg/g kreatinin) olarak bulunmuştur. BPF saptanma oranları tip 2 DM hastalarında (%26,3) kontrollere (%37,1) göre daha düşük olmuştur (Duan 2018).

Çin’de elektronik atık tesisi yakınında yaşayan 119 yaşlı bireyden alınan idrar örneklerinde BPF %66 (geometrik ortalama: 0,062 ng/ml) oranında tespit edilmiştir. Bu maruziyetlerle yaşlı bireylerin açlık kan şekerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı da yapılan bu çalışmada gösterilmiştir (Song 2019).

3. GEREÇ VEYÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu alışma, Konya ili Meram ilçesinde, ilköğretim çağındaki çocukların sosyo-demografik özellikleri, plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ve plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile idrar numunelerinde bisfenol analoglarına rastlanma sıklığının ilişkisinin araştırıldığı kesitsel tipte bir çalışmadır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer veZaman

Araştırmanın verileri 15 Haziran - 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Meram ilçesindeki evlerde oturan sağlıklı çocuklar ve ebeveynleri ile görüşülerek toplanmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini Meram ilçesinde yaşayan ilköğretim çağındaki çocuklar oluşturmaktadır.

3.4 Araştırmanın Örneklemi

Örneklem büyüklüğü “OpenEpi” isimli örneklem büyüklüğü hesaplamaları için de kullanılan bilgisayar paket programı ile hedef kitlenin %88’inde bisfenol analoglarının saptandığı (Ye 2015) kabul edilerek, güç %80, $\alpha=0,05$ olacak şekilde 70 olarak hesaplanmıştır. Meram ilçesinde yaşayan sağlıklı çocuklar mahallelerden basit rastgele yöntemle seçilip araştırmaya dâhil edilmiştir.

3.5 Veri ToplamaAraçları

Araştırmada kullanılan veri toplama araçları:

- Anket formu(Ek-1)

3.5.1 Anket Formu (Ek-1)

Araştırmacı tarafından güncel literatür taramasından sonra hazırlanmış olan anket formu 33 sorudan oluşmaktadır. İlk 12 soruda kişinin sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sınıf, boy, ağırlık, kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, anne ve baba eğitim durumu, gelir durumu, aile tipi, yaşadığı yer) ve sonraki 21 soruda plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ve plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı (konservede-plastik kutuda et, sebze, süt, yoğurt, peynir, yağ, su gibi yiyecek içecek tüketme, plastik kutuların bulaşık makinesinde yıkanması, derin dondurucuda bulundurulması, evdeki yer döşemeleri, pencere vb. bölümlerin plastikten yapılması, plastik kaptaki gıdaların mikrodalga fırınlarda ısıtılması, plastik su ısıtıcı kullanılması vb.) yer almaktadır (Ek-1).

3.6 Verilerin Toplanması

Çalışma için her katılımcıdan yazılı ve sözlü onam (Ek-2) alındıktan sonra anketler yüzyüze görüşme yöntemiyle dolduruldu. Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı ve Neyzi (2008) tarafından oluşturulan Türk çocuklarında beden kitle indeksi persentil değerleri (Ek-4) ile çocuklarda obezite durumu değerlendirildi. Daha sonra 10 cc spot idrar örneği idrar numune kabına alınıp borosilikat cam tüplere aktarılarak numune analizleri yapılmaya kadar Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında -20°C’de saklandı.

3.7 Etik Durum

Araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (Tarih:2019 Sayı:2201) onay (Ek-3) alındı.

3.8 Araştırma Bütçesi

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü 201518005 numaralı araştırma projesi ile desteklendi.

3.9 Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni çocukların idrar örneklerinde saptanan bisfenol analogları miktarıdır. Bağımsız değişkenler ise yaş, cinsiyet, aile tipi, gelir durumu, yaşanan yer, obezite durumu, anne-baba eğitim durumu gibi sosyo-demografik özellikler ile kişilerin günlük yaşamlarında plastik ürün kullanım alışkanlıkları ve plastik materyallerin içinde bulunan besinleri tüketim sıklığıdır.

3.10 Verilerin Analizi

3.10.1 Deneysel Kısım

Numunelerin analizi Eskişehir Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doping ve Narkotik Maddeler Analiz Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi. Bu çalışmada önceki çalışmalarda kullanılan bir metod uygulandı (Rocha 2016).

3.10.1.1 Kimyasal reaktifler

Deneylerde kullanılan analitik standartlar BPA (2,2-bis (4-hidroksifenil) propan), BPS (4,4’-sülfonildifenol) ve BPF (4,4’-Dihidroksidifenilmetan) Sigma-Aldrich’ten (St. Louis, MO, ABD) satın alındı. Stok standart çözeltiler metanol içinde hazırlandı, -20 ° C’de saklandı ve ışıktan korundu.

Sıvı faz ekstraksiyon prosedürlerinde aşağıdaki çözücüler (HPLC sınıfı) kullanılmıştır: metanol, aseton ve JT Baker’dan (Phillipsburg, NJ, ABD) satın alınan kloroform;

Sigma'dan (St. Louis, MO, ABD) alınan ve deney boyunca kullanılan yüksek saflıkta deiyonize su (öz direnç 18,2 MΩ cm), bir Milli-Q su arıtma sistemi (Millipore RiOs-DITM, Bedford, MA, ABD) kullanılarak elde edildi.

Sentetik idrarın hazırlanmasına yönelik Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) elde edilen 3,8 g potasyum klorür, 8,5 g sodyum klorür, 24,5 g üre, 1,03 g sitrik asit, 0,34 g askorbik asit, 1,18 g potasyum fosfat, 1,4 g kreatinin, 0,64 g sodyum hidroksit, 0,47 g sodyum bikarbonat ve 0,28 mL sülfürik asit reaktifleri (analitik sınıf) 500 mL Milli-Q suya eklendi ve 60 dakika karıştırıldı. Sentetik idrar, 30 dakika süreyle ultrasonikasyona tabi tutuldu ve sonraki kullanıma kadar -4 °C'de saklandı.

3.10.1.2 Enstrümantasyon

Kütle detektörü çalışmaları için LC-MS/MS 8040: Nexera XR serisi Shimadzu (Japonya) marka cihaz kullanıldı. Cihaz DGU-20A3R gaz giderici, LC-20AD gradyan pompa, SIL-20AC otomatik örnekleyici, CTO-10ASVP kolon fırını, SPD-M20A PDA dedektörüne sahip olup parçalar arası bağlantı CBM-20A iletişim modülü ile sağlanmaktaydı. Cihaz Windows 7 ve LabSolutions 5.86 SP1 yazılımına sahipti. Kromatografik ayırım Merck (Amerika Birleşik Devletleri) firmasına ait Chromolith® Performans RP-18e 100×4,6 mm monolitik silika kolon ile yapıldı. Kullanılan hareketli faz ise herhangi bir tampon içermeyen %58 metanol su karışımı olup izokratik modda çalışıldı. Toplam analiz süresi 10 dakikaydı.

3.10.1.3 Numuneanalizi

Analizlerde kullanılan optimize LC-MS/MS koşulları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Optimize LC-MS/MS koşulları

Kurutucu gaz akış hızı (azot)	15 L/dk
Nebülize edici gaz akış hızı (azot)	3,0 L/dk
Arayüz akımı	0,1 µA
DL sıcaklığı	250 °C
Isı bloğu sıcaklığı	450 °C
İyon tarama şekli	Çoklu Reaksiyon İzleme Modu (MRM)
İyon kaynağı	Elektrosprey İyonizasyon (ESI)
Kolon sıcaklığı	30,0±0,1 °C
Enjeksiyon hacmi	1 µL

3.10.1.4 Enzimatikreaksiyonlar

BPS konsantrasyon seviyeleri β -glukuronidaz ile idrar hidrolizinden sonra belirlendi. Hidroliz adımıda kullanılan enzim miktarı $400 \text{ birim mL}^{-1}$ idrar örneğiydi. BP'lerin toplam konsantrasyonunu analiz etmek için, idrar örnekleri çözülmüş ve karıştırılmıştır. Daha sonra 5 mL idrar konik tabanlı 15 mL polipropilen tüpe aktarılmış ve numuneye 0,100 mL $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ amonyum eklendi. 2000 birim β -glukuronidaz içeren asetat tampon (pH 5,0; 0,7 g amonyum asetat 8,4 mL Milli-Q su ve 0,6 mL asetik asit ile 1,02 mL β -glukuronidaz ticari çözeltisi ($197,000 \text{ birim mL}^{-1}$), günlük hazırlanmış) karıştırıldıktan sonra numuneler 37°C sıcaklıkta (bir gece boyunca) inkübe edildi. Bu koşullar kullanılarak dekonjugasyon etkinliği tüm durumlarda yaklaşık %100'dür. Helix pomatia'dan elde edilen p-glukuronidaz enzimi, HP-2 tipi sulu çözelti ($197,000 \text{ birim mL}^{-1}$) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO) satın alındı.

3.10.1.5 Dağıtıcı sıvı-sıvı mikro ekstraksiyon (DLLME)prosedürü

DLLME, 15 mL polipropilen tüplerde yapıldı. Enzimatik hidrolizden sonra 5 mL idrar numunesi %10 NaCl sulu solüsyon ile 10 mL'ye seyreltildi ve karıştırıldı. Bundan sonra, 750 μL aseton ve 500 μL kloroform karışımı ilave edildi. Her tüp kapatıldı, 30 saniye süreyle çalkalandı ve 4000 rpm'de 30 dakika 20°C 'de santrifüjlendi. Ardından üstteki faz 0,22 μm PTFE şırınga filtresi (GVS filtre teknolojisi, Indianapolis, ABD) ile süzülerek viallere konuldu ve cihazda enjeksiyonları yapıldı.

3.10.1.6 Metotvalidasyonu

Geliştirilen LC-MS/MS yönteminin doğrusallığının belirlenmesi için BPS standart çözeltileri %60-180'e karşılık gelen (18; 14; 10; 8 ve 6 ng/mL), BPA ve BPF standart çözeltileri ise %60-180'e karşılık gelen (90; 70; 50; 40 ve 30 ng/mL), 5 konsantrasyon seviyesinde metanolde hazırlandı ve analizleri yapıldı.

Validasyon parametrelerinden tespit limiti (LOD), metodun laboratuvar koşullarında örnekteki varlığını tespit edebildiği ancak kesin miktarını ölçemediği en düşük analit konsantrasyonu iken tayin limiti (LOQ) ise miktarsal olarak tespit edilebilen en düşük analit konsantrasyonu olarak tanımlanabilir.

Bu amaçla LOD (limit of detection) için dedektörde elde edilen gürültü sinyalinin 3,3 katını veren konsantrasyon belirlendi ve çözeltisi hazırlanarak analizi yapıldı (n=6). LOQ (limit of quantification) için sıvı kromatografisi cihazında elde edilen gürültünün 10 katını veren konsantrasyon belirlendi ve çözeltisi hazırlanarak analizi yapıldı (n=6).

Tablo 3.2. Analitlerin LOD ve LOQ değerleri

Analit	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	Lineer regresyon	R²	Alıkonma zamanı
BPS	0,01	0,04	y=31629x + 748913	0,9920	4,95 dk.
BPF	0,1	0,4	y= 3697,2x - 53334	0,9977	6,51 dk.
BPA	0,1	0,4	y=1485x – 14256	0,9944	9,16 dk.

Yöntemin kesinliği ve doğruluğu, çalışma içi (aynı gün her konsantrasyon için 3 spike sentetik idrar rneği) ve çalışma arası (art arda  gün boyunca her konsantrasyon için beş spike sentetik idrar rneği) ile değerlendirildi. Kesinlik sonuçları göreceli standart sapma (%RSD) olarak ifade edildi ve doğruluk sonuçları EMA kılavuzlarına göre yüzde doğruluk olarak ifade edildi. Doğruluk alışmaları, önceden bilinen BPA konsantrasyonları ve çalışılan analoglarla eklenmiş sentetik idrar numuneleri ile yapıldı. Her bileşik için üç konsantrasyon seviyesinde inceleme yapıldı. İncelenen bileşiklerin varlığına dair hiçbir kanıt göstermeyen, spike edilmemiş idrar rnekleleriyle boş ölçümler yapıldı. Doğruluk değerleri, nominal konsantrasyonların %15'i içindeydi. Bağıl standart sapmalar %15'in altındaydı.

Tablo 3.3. Yöntemin kesinliği ve doğruluğu

	Eklenen (ng/mL)	Bulunan (ng/mL)	Kesinlik		Doğruluk	
			SS	BSS (%)	Geri kazanım(%)	Hata (%)
BPS	10	9,78	0,07	0,73	97,8	-2,2
	8	7,61	0,28	3,64	95,1	-4,9
	6	5,91	0,02	0,38	98,5	-1,5
BPF	50	46,2	0,92	1,99	92,5	-7,5
	40	38,4	0,72	1,89	96,0	-4,0
	30	29,8	0,34	1,15	99,2	-0,8
BPA	50	47,3	0,85	1,76	96,6	-3,4
	40	39,7	0,47	1,19	98,0	-2,0
	30	30,1	0,08	0,27	100,0	0,00

3.10.2 İstatistik Analiz

Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics, Sürüm 24.0 Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapıldı. Veriler yüzde, ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik), ortalama±standart sapma ile özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve histogram dağılımlarıyla incelendi. İstatistiksel analizlerde Student t testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Analizlerde istatistik anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri

Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması $10,58 \pm 2,28$ olup %50'si ilköğretim birincikademede (7-10 yaş), %50'si ise ikinci kademede (11-14 yaş) dir. Çocukların %58,6'sı kız, %87,1'i çekirdek aileye sahipti. Ayrıca hiçbirinin kronik bir hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı yoktu. Katılımcıların annelerinin %40,0'ı, babalarının ise %52,9'u lise ve üstü seviyede eğitime sahipti. Aileleriyle birlikte yaşadıkları yer %60,0 oranında kentsel bölgelerdi. Çocukların ailelerine gelir durumları sorulduğunda %65,7'si gelirinin giderine eşit olduğunu ifade etti. Çocukların boy ortalaması $143,37 \pm 15,81$ (107,00-177,00) cm, ağırlık ortalaması $40,18 \pm 14,18$ (16,00-78,00) kg, beden kitle indeksleri ortalaması $18,87 \pm 3,43$ (12,82-27,64) olup yaşa ve cinsiyete göre persentil eğrileri hesaplandığında %24,3'ü fazla kilolu veya obez olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sosyo-demografik özellikler

Değişkenler (N:70)		n(%)
Yaş grupları	7	8(11,4)
	8	8(11,4)
	9	8(11,4)
	10	11(15,7)
	11	9(12,9)
	12	8(11,4)
	13	8(11,4)
	14	10(14,3)
Cinsiyet	Erkek	29(41,4)
	Kız	41(58,6)
Aile tipi	Çekirdek aile	61(87,1)
	Geniş aile	7(10,0)
	Parçalanmış aile	2(2,9)

Tablo 4.1 (Devamı). Sosyo-demografik özellikler

Kronik hastalık varlığı	Hayır	70(100,0)
Sürekli ilaç kullanımı	Hayır	70(100,0)
Anne eğitim durumu	Okur-yazar değil	0(0,0)
	İlkokul	28(40,0)
	Ortaokul	14(20,0)
	Lise	13(18,6)
	Üniversite	15(21,4)
Baba eğitim durumu	Okur-yazar değil	1(1,4)
	İlkokul	22(31,4)
	Ortaokul	10(14,3)
	Lise	16(22,9)
	Üniversite	21(30,0)
Yaşanılan yer	Kırsal	28(40,0)
	Kentsel	42(60,0)
Gelir durumu	Gelir <Gider	11(15,7)
	Gelir =Gider	46(65,7)
	Gelir >Gider	13(18,6)
Obezite durumu	Normal kilolu veya zayıf	53(75,7)
	Fazla kilolu veya obez	17(24,3)
	Ort ± SS	
Yaş	10,58 ± 2,28	
Boy	143,37 ± 15,81	
Ağırlık	40,18 ± 14,18	
BKİ	18,87 ± 3,43	

SS: Standart Sapma

4.2 Katılımcıların Günlük Yaşamlarında Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklıkları

Katılımcıların %44,3'ü hiçbir zaman konserve gıda tüketmediklerini, 38,6'sı hiçbir zaman plastik kutuda yağ tüketmediklerini, %44,3'ü ayda 1-2 kez plastik kutuda sirke ve plastik kutularda gazlı içecek tükettiklerini, % 47,1'i ayda 1-2 kez plastiğe sarılı tavuk, et vs tükettiklerini, %55,7'si ise hiçbir zaman plastik damacana suyundan içmediklerini ifade ettiler. Ayrıca katılımcılar plastik kutuda yoğurt, peynir vs. ürünleri %34,3 oranında haftada 1-2 kez, %34,3 oranında her gün; plastik kutuda süt, ayran vs. ürünleri %35,7 oranında haftada 1-2 kez %24,3 oranında her gün olmak üzere günlük hayatta sıklıkla tüketirken; %85,7'si plastik bardakta sıcak içecek içmediklerini belirttiler (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı

N:70	Tüketim Sıklığı			
	Hiçbir zaman n(%)	Ayda 1-2 kez n(%)	Haftada 1-2 kez n(%)	Her gün n(%)
Konserve gıda tüketme	31(44,3)	35(50,0)	4(5,7)	0(0,0)
Plastik kutuda yoğurt, peynir vs. tüketme	4(5,7)	18(25,7)	24(34,3)	24(34,3)
Plastik kutuda yağ tüketme	27(38,6)	21(30,0)	8(11,4)	14(20,0)
Plastik kutuda sirke tüketme	29(41,4)	31(44,3)	6(8,6)	4(5,7)
Plastik kutuda süt, ayran vs. tüketme	13(18,6)	15(21,4)	25(35,7)	17(24,3)
Plastikte gazlı içecek tüketme	20(28,6)	31(44,3)	15(21,4)	4(5,7)
Plastiğe sarılı tavuk, et vs. tüketme	16(22,9)	33(47,1)	16(22,9)	5(7,1)
Plastik bardakta sıcak içecek tüketme	60(85,7)	8(11,4)	2(2,9)	0(0,0)
Plastik damacana suyu tüketme	39(55,7)	10(14,3)	0(0,0)	21(30,0)

4.3 Katılımcıların Günlük Yaşamlarında Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlıkları

Katılımcılar plastik kaptaki sıcak yemek saklama (%85,7), plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme (%91,4), plastik su ısıtıcısı kullanma (%75,7), evde yer döşemelerinin plastik olması (%85,7), diş protezi veya kaplaması olması (%81,4), mikrodalga fırında plastik kullanma (%85,7) gibi alışkanlıklarının büyük oranlarda hiçbir zaman olmadığını ifade ettiler. Ayrıca katılımcıların %82,9'u PVC/plastik pencere evde yaşadıklarını, %67,1'i gıdaları buzdolabı/dondurucuda plastik poşette sakladıklarını belirttiler (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları

N:70	Kullanım Alışkanlıkları		
	Hiçbir zaman n(%)	Bazen n(%)	Her zaman n(%)
Bulaşık makinesinde plastik yıkama	25(35,7)	29(41,4)	16(22,9)
Plastik kaptaki <u>sıcak</u> yemek saklama	60(85,7)	10(14,3)	0(0,0)
Plastik kaptaki gıda maddeleri saklama	12(17,1)	37(52,9)	21(30,0)
Gıdaları buzdolabı/dondurucuda plastik poşette saklama	2(2,9)	21(30,0)	47(67,1)
Plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme	64(91,4)	6(8,6)	0(0,0)
Plastik su ısıtıcısı kullanma	53(75,7)	10(14,3)	7(10,0)
Plastik eldiven kullanma	48(68,6)	22(31,4)	0(0,0)
Plastik ev eşyası kullanma	32(45,7)	28(40,0)	10(14,3)
Evde yer döşemelerinin plastik olması	60(85,7)	0(0,0)	10(14,3)
PVC/plastik pencere evde yaşama	12(17,1)	0(0,0)	58(82,9)
Diş protezi veya kaplaması olması	57(81,4)	0(0,0)	13(18,6)
Mikrodalga fırında plastik kullanma	60(85,7)	0(0,0)	10(14,3)

4.4 Katılımcıların İdrar Numunelerinde Saptanan Bisfenol Analogları Miktarları

Katılımcıların günün herhangi bir zamanında alınan spot idrar örneklerinde ölçülen BPS, BPF ve BPA konsantrasyonları Tablo 4.4'te her numune için ayrı ayrı yer almaktadır. Çalışmamızda günün herhangi bir zamanında alınan spot idrar örneklerinde katılımcıların tamamında BPS ve BPF, sadece 2 katılımcıda ise BPA varlığı gösterildi.

Katılımcıların tamamında (%100) BPS LOD ve LOQ değerlerinin üzerindeki konsantrasyonlarda saptanmışken, BPF konsantrasyonlarının hiçbiri (%0) LOD ve LOQ değerlerinin üzerinde saptanmadı (Tablo 4.5). Katılımcılarda ölçülen BPS ve BPF ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) konsantrasyonları sırasıyla 0,74 (0,49-1,07) ng/mL ve 0,03 (0,02-0,03) ng/mL olarak bulundu (Tablo4.6).

Tablo 4.4. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonları

Numune	BPS(ng/mL)	BPF(ng/mL)	BPA(ng/mL)
NU_1	0,73	0,03	-
NU_2	1,06	0,03	-
NU_3	0,64	0,03	-
NU_4	0,51	0,03	-
NU_5	1,62	0,03	-
NU_6	0,78	0,03	-
NU_7	0,26	0,03	-
NU_8	0,39	0,02	-
NU_9	1,54	0,03	-
NU_10	0,10	0,03	-
NU_11	0,68	0,03	-
NU_12	0,18	0,03	-
NU_13	0,72	0,02	-
NU_14	0,86	0,03	-
NU_15	0,63	0,03	-
NU_16	1,87	0,03	-
NU_17	0,35	0,03	-
NU_18	1,34	0,03	-
NU_19	0,15	0,03	-
NU_20	1,02	0,03	-
NU_21	0,68	0,03	-
NU_22	0,21	0,02	-
NU_23	1,12	0,02	-
NU_24	0,69	0,02	-
NU_25	0,96	0,03	-
NU_26	0,43	0,03	-
NU_27	1,07	0,03	-
NU_28	0,80	0,03	-
NU_29	1,91	0,03	-
NU_30	1,09	0,02	-

Tablo 4.4 (Devamı). İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonları

NU_31	0,87	0,03	-
NU_32	0,62	0,02	-
NU_33	0,93	0,03	-
NU_34	0,43	0,03	-
NU_35	0,18	0,02	-
NU_36	0,69	0,02	-
NU_37	0,72	0,01	-
NU_38	0,92	0,02	-
NU_39	1,18	0,02	-
NU_40	1,38	0,03	-
NU_41	0,46	0,02	-
NU_42	0,78	0,02	-
NU_43	0,74	0,02	-
NU_44	0,38	0,02	-
NU_45	0,60	0,03	-
NU_46	1,87	0,03	-
NU_47	0,29	0,03	-
NU_48	0,96	0,02	-
NU_49	1,70	0,03	-
NU_50	0,25	0,03	-
NU_51	1,85	0,02	0,01
NU_52	0,81	0,03	0,01
NU_53	0,40	0,03	-
NU_54	0,93	0,03	-
NU_55	0,31	0,03	-
NU_56	0,62	0,03	-
NU_57	0,69	0,03	-
NU_58	0,81	0,02	-
NU_59	0,46	0,02	-
NU_60	0,68	0,03	-
NU_61	1,11	0,02	-
NU_62	1,17	0,03	-
NU_63	0,74	0,02	-
NU_64	0,62	0,03	-
NU_65	0,70	0,03	-
NU_66	0,80	0,02	-
NU_67	0,82	0,02	-
NU_68	1,31	0,02	-
NU_69	1,19	0,02	-
NU_70	1,08	0,03	-

Tablo 4.5. İdrar numunelerinde BPS ve BPF saptanma sıklığı

(N:70)	>LOD (%)	>LOQ (%)
BPS	100	100
BPF	0	0

Tablo 4.6. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonları ortancası

(N:70)	Ortanca Konsantrasyon(ng/mL)	1.Çeyreklik-3.Çeyreklik
BPS	0,74	0,49-1,07
BPF	0,03	0,02-0,03

4.5 Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPS ve BPF Konsantrasyonları Arasındakilişki

Katılımcıların yaş, cinsiyet, aile tipi, yaşanılan yer, gelir durumu, anne ve baba eğitim durumu, beden kitle indeksi, obezite durumu, sınıf gibi sosyo-demografik özellikleri ile idrar BPS ve BPF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile ilişkisi

		İdrar BPS konsantrasyonu(ng/mL)		İdrar BPF konsantrasyonu(ng/mL)	
		Ortalama \pm SS	p	Ortanca (1.çeyreklik- 3.çeyreklik)	p
Obezite durumu	Normal kilolu veya zayıf(N:53)	0,86 \pm 0,47	0,07	0,03(0,02-0,03)	0,56
	Fazla kilolu veya obez(N:17)	0,68 \pm 0,29		0,03(0,02-0,03)	
Cinsiyet	Erkek (N:29)	0,82 (0,66-1,14)	0,11	0,03(0,02-0,03)	0,31
	Kız (N:41)	0,69 (0,43-0,96)		0,03(0,02-0,03)	
Aile tipi	Çekirdek aile (N:63)	0,73 (0,51-1,06)	0,31	0,03(0,02-0,03)	0,18
	Geniş aile (N:7)	1,02 (0,43-1,34)		0,03(0,03-0,03)	

SS: Standart Sapma

Tablo 4.7 (Devamı). İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile ilişkisi

		Ortanca (1.çeyreklik- 3.çeyreklik)	p	Ortanca (1.çeyreklik- 3.çeyreklik)	p
Yaşanılan yer	Kırsal (N:28)	0,80 (0,43-1,07)	0,72	0,03(0,02-0,03)	0,44
	Kentsel (N:42)	0,72 (0,59-1,07)			
Sınıf	Birinci kademe (N:35)	0,72(0,62-0,86)	0,15	0,03(0,02-0,03)	0,12
	İkinci kademe (N:35)	0,82(0,46-1,19)			
Gelir Durumu	Gelir <Gider (N:11)	0,78 (0,63-1,08)	0,32	0,03(0,03-0,03)	0,33
	Gelir =Gider (N:46)	0,81 (0,45-1,13)			
	Gelir >Gider (N:13)	0,68 (0,54-0,76)			
Anne eğitim durumu	Lise altı (N:42)	0,81(0,46-1,11)	0,22	0,03(0,02-0,03)	0,36
	Lise ve üstü (N:28)	0,71(0,53-0,90)			
Baba eğitim durumu	Lise altı (N:33)	0,86(0,44-1,11)	0,23	0,03(0,02-0,03)	0,24
	Lise ve üstü (N:37)	0,70(0,56-0,93)			

Tablo 4.7 (Devamı). İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile ilişkisi

	İdrar BPS konsantrasyonu(ng/mL) r/p	İdrar BPF konsantrasyonu(ng/mL) r/p
Yaş	0,234/0,05	0,198/0,10
BKİ	-0,009/0,94	0,156/0,19

4.6 Katılımcıların Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı ve Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı ile İdrar BPS ve BPF Konsantrasyonları Arasındaki İlişki

Katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ve plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile idrar BPS ve BPF konsantrasyonları karşılaştırıldığında konserve gıda tüketenlerin ve plastik ev eşyası kullananların idrar BPS konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,03$) (Tablo 4.8 ve Tablo4.9).

Tablo 4.8. İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile ilişkisi

Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı (N:70)	İdrar bisfenol konsantrasyonu (N:70)	
	BPS	BPF
	MWU / p	MWU / p
Konserve gıda tüketme	437,5 / 0,04*	593,5 / 0,87
Plastik kutuda yoğurt, peynir vs. tüketme	83,0/0,21	114,5/0,59
Plastik kutuda yağ tüketme	555,0/0,75	574,5/0,93
Plastik kutuda sirke tüketme	508,5/0,30	523,0/0,31
Plastik kutuda süt, ayran vs. tüketme	327,0 / 0,51	339,5 / 0,57
Plastikte gazlı içecek tüketme	435,5 / 0,40	436,5 / 0,32
Plastiğe sarılı tavuk, et vs. tüketme	397,0 / 0,62	364,0 / 0,25
Plastik bardakta sıcak içecek tüketme	206,5 / 0,11	273,5 / 0,59
Plastik damacana suyu tüketme	583,5 / 0,80	559,0 / 0,52

Tablo 4.9 İdrar numunesinde ölçülen BPS ve BPF konsantrasyonlarının katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile ilişkisi

Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı (N:70)	İdrar bisfenol konsantrasyonu (N:70)	
	BPS	BPF
	MWU / p	MWU / p
Bulaşık makinesinde plastik yıkama	548,5/0,86	529,5/0,63
Plastik kaptaki <u>sıcak</u> yemek saklama	229,5/0,23	257,5/0,39
Plastik kaptaki gıda maddeleri saklama	344,0/0,95	261,0 / 0,10
Gıdaları buzdolabı/ dondurucuda plastik poşette saklama	50,5 / 0,53	42,0 / 0,40
Plastik tabak/kaşık/ çatal ile yemek yeme	108,5 / 0,08	183,0 / 0,86
Plastik su ısıtıcısı kullanma	410,5 / 0,58	449,5 / 0,98
Plastik eldiven kullanma	491,5 / 0,64	490,5 / 0,57
Plastik ev eşyası kullanma	425,5 / 0,03*	506,5 / 0,15
Evde yer döşemelerinin plastik olması	278,5 / 0,71	292,0 / 0,87
PVC/plastik pencereli evde yaşama	305,0 / 0,50	261,0 / 0,10
Diş protezi veya kaplaması olması	296,0 / 0,26	352,5 / 0,74
Mikrodalga fırında plastik kullanma	268,0 / 0,59	286,5 / 0,78

4.7 Katılımcıların Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı ve Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı ile Sosyo-demografik Özelliklerinin İlişkisi

Katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ve plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi araştırıldığında ilköğretim ikinci kademedeki okuyan çocukların evinde anlamlı ölçüde daha sık plastik eşya kullanımını mevcuttu ($p=0,01$). Plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ve plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı çocukların cinsiyetine göre önemli ölçüde bir fark oluşturmuyordu. Normal kilolu çocuklarda evde plastik su ısıtıcısı kullanmama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,03$). Kentsel bölgede yaşayan çocuklar kırsal bölgede yaşayanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla oranda plastik damacana suyu tüketmekteydiler ($p=0,03$). Bulaşık makinesinde plastik yıkama, plastik kapta gıda maddeleri saklama, PVC/plastik pencere evde yaşama ve plastik damacana suyu tüketme durumları geliri giderinden düşük olanlarda anlamlı olarak daha az orandaydı (sırasıyla $p=0,04$; $p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,03$). Anne eğitim durumu daha düşük olan çocukların ailelerinde plastik kaplarda gıda saklama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,02$). Baba eğitim durumu daha yüksek olan çocukların ailelerinde ise bulaşık makinesinde plastik yıkama ve PVC/plastik pencere evde yaşama oranları anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,01$ ve $p=0,03$) (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11)

Tablo 4.10. Katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı (N:70)	Sınıf (N:70)			Cinsiyet (N:70)			Obezite durumu (N:70)		
	Birinci kademe	İkinci kademe	p	Erkek	Kız	p	Obez veya fazla kilolu	Normal kilolu veya zayıf	p
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Bulaşık makinesinde plastik yıkama	21(46,7)	24(53,3)	0,45	18(40,0)	27(60,0)	0,74	11(24,4)	34(75,6)	0,96
Plastik kapta sıcak yemek saklama	5(50,0)	5(50,0)	0,99	6(60,0)	4(40,0)	0,29	3(30,0)	7(70,0)	0,69
Plastik kapta gıda maddeleri saklama	28(48,3)	30(51,7)	0,52	24(41,4)	34(58,6)	0,99	14(24,1)	44(75,9)	0,94
Gıdaları buzdolabı/dondurucuda plastik poşette saklama	33(48,5)	35(51,5)	0,49	28(41,2)	40(58,8)	0,99	17(25,0)	51(75,0)	0,41
Plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme	2(33,3)	4(66,7)	0,67	2(33,3)	4(66,7)	0,99	0(0,0)	6(100,0)	0,32
Plastik su ısıtıcısı kullanma	7(41,2)	10(58,8)	0,40	6(35,3)	11(64,7)	0,55	9(52,9)	8(47,1)	0,03
Plastik eldiven kullanma	10(45,5)	12(54,5)	0,60	11(50,0)	11(50,0)	0,32	8(36,4)	14(63,6)	0,11
Plastik ev eşyası kullanma	14(36,8)	24(63,2)	0,01	12(31,6)	26(68,4)	0,06	12(31,6)	26(68,4)	0,12
Evde yer döşemelerinin plastik olması	4(40,0)	6(60,0)	0,49	4(40,0)	6(60,0)	0,99	3(30,0)	7(70,0)	0,69
PVC/plastik pencereli evde yaşama	30(51,7)	28(48,3)	0,52	27(46,6)	31(53,4)	0,10	13(22,4)	45(77,6)	0,46
Diş protezi veya kaplaması olması	5(38,5)	8(61,5)	0,35	5(38,5)	8(61,5)	0,81	5(38,5)	8(61,5)	0,28
Mikrodalga fırında plastik kullanma	4(40,0)	6(60,0)	0,49	3(30,0)	7(70,0)	0,50	5(50,0)	(50,0)	0,05

Tablo 4.10 (Devamı). Katılımcıların plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

Plastik Madde/Ürün Kullanım Alışkanlığı (N:70)	Yaşanılan yer (N:70)			Gelir durumu (N:70)			Anne eğitim durumu (N:70)			Baba eğitim durumu (N:70)			
	Kırsal	Kentsel	p	Gelir < Gider	Gelir = gider	Gelir > Gider	p	Düşük	Yüksek	p	Düşük	Yüksek	p
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Bulaşık makinesinde plastik yıkama	16(35,6)	29(64,4)	0,30	4(8,9)	31(68,9)	10(22,2)	0,04	25(55,6)	20(44,4)	0,30	16(35,6)	29(64,4)	0,009
Plastik kapta sıcak yemek saklama	3(30,0)	7(70,0)	0,72	2(20,0)	7(70,0)	1(10,0)	0,45	3(30,0)	7(70,0)	0,07	2(20,0)	8(80,0)	0,09
Plastik kapta gıda maddeleri saklama	22(37,9)	36(62,1)	0,52	7(12,1)	38(65,5)	13(22,4)	0,01	31(53,4)	27(46,6)	0,02	25(43,1)	33(56,9)	0,13
Gıdaları buzdolabı/dondurucuda plastik poşette saklama	26(38,2)	42(61,8)	0,15	10(14,7)	45(66,2)	13(19,1)	0,20	40(58,8)	28(41,2)	0,51	31(45,6)	37(54,4)	0,21
Plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme	2(33,3)	4(66,7)	0,99	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	0,88	2(33,3)	4(66,7)	0,20	2(33,3)	4(66,7)	0,67
Plastik su ısıtıcısı kullanma	8(47,1)	9(52,9)	0,49	2(11,8)	14(82,4)	1(5,9)	0,47	8(47,1)	9(52,9)	0,21	7(41,2)	10(58,8)	0,57
Plastik eldiven kullanma	6(27,3)	16(72,7)	0,14	3(13,6)	16(72,7)	3(13,6)	0,77	14(63,6)	8(36,4)	0,67	8(36,4)	14(63,6)	0,22
Plastik ev eşyası kullanma	16(42,1)	22(57,9)	0,69	4(10,5)	28(73,7)	6(15,8)	0,72	21(55,3)	17(44,7)	0,37	18(47,4)	20(52,6)	0,96
Evde yer döşemelerinin plastik olması	2(20,0)	8(80,0)	0,29	3(30,0)	3(30,0)	4(40,0)	0,65	5(50,0)	5(50,0)	0,50	5(50,0)	5(50,0)	0,99
PVC/plastik pencere evde yaşama	22(37,9)	36(62,1)	0,52	7(12,1)	38(65,5)	13(22,4)	0,01	33(56,9)	25(43,1)	0,33	24(41,4)	34(58,6)	0,03
Diş protezi veya kaplaması olması	4(30,8)	9(69,2)	0,45	3(23,1)	7(53,8)	3(23,1)	0,85	6(46,2)	7(53,8)	0,25	7(53,8)	6(46,2)	0,59
Mikrodalga fırında plastik kullanma	4(40,0)	6(60,0)	0,99	0(0,0)	9(90,0)	1(10,0)	0,70	6(60,0)	4(40,0)	0,99	6(60,0)	4(40,0)	0,49

Tablo 4.11. Katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı (N:70)	Sınıf (N:70)		Cinsiyet(N:70)				Obezite durumu(N:70)		
	Birinci kademe	İkinci kademe	p	Erkek	Kız	p	Obez veya fazla kilolu	Normal kilolu veya zayıf	p
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Konserve gıda tüketme	16(41,0)	23(59,0)	0,09	18(46,2)	21(53,8)	0,36	10(25,6)	29(74,4)	0,76
Plastik kutuda yoğurt, peynir vs. tüketme	33(50,0)	33(50,0)	0,99	27(40,9)	39(59,1)	0,99	16(24,2)	50(75,8)	0,97
Plastik kutuda yağ tüketme	22(51,2)	21(48,8)	0,80	15(34,9)	28(65,1)	0,16	13(30,2)	30(69,8)	0,14
Plastik kutuda sirke tüketme	24(58,5)	17(41,5)	0,08	17(41,5)	24(58,5)	0,99	7(17,1)	34(82,9)	0,09
Plastik kutuda süt, ayran vs. tüketme	29(50,9)	28(49,1)	0,75	23(40,4)	34(59,6)	0,70	13(22,8)	44(77,2)	0,72
Plastikte gazlı içecek tüketme	25(50,0)	25(50,0)	0,99	24(48,0)	26(52,0)	0,07	13(74,0)	37(26,0)	0,76
Plastiğe sarılı tavuk, et vs. tüketme	25(46,3)	29(53,7)	0,25	24(44,4)	30(55,6)	0,34	12(22,2)	42(77,8)	0,51
Plastik bardakta sıcak içecek tüketme	5(50,0)	5(50,0)	0,99	5(50,0)	5(50,0)	0,73	2(20,0)	8(80,0)	0,73
Plastik damacana suyu tüketme	12(38,7)	19(61,3)	0,09	13(41,9)	18(58,1)	0,99	8(25,8)	23(74,2)	0,79

Tablo 4.11 (Devamı). Katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi

Plastik Materyaller İçinde Bulunan Besinleri Tüketme Sıklığı (N:70)	Yaşanılan yer (N:70)			Gelir durumu (N:70)				Anne eğitim durumu (N:70)			Baba eğitim durumu (N:70)		
	Kırsal	Kentsel	p	Gelir < Gider	Gelir = Gider	Gelir > Gider	p	Düşük	Yüksek	p	Düşük	Yüksek	p
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Konserve gıda tüketme	14(35,9)	25(64,1)	0,43	6(15,4)	27(69,2)	6(15,4)	0,64	23(59,0)	16(41,0)	0,84	17(43,6)	22(56,4)	0,50
Plastik kutuda yoğurt, peynir vs. tüketme	25(37,9)	41(62,1)	0,29	10(15,2)	43(65,2)	13(19,7)	0,33	38(57,6)	28(42,4)	0,14	30(45,5)	36(54,5)	0,33
Plastik kutuda yağ tüketme	17(39,5)	26(60,5)	0,99	7(16,3)	28(65,1)	8(18,6)	0,92	26(60,5)	17(39,5)	0,92	21(48,8)	22(51,2)	0,72
Plastik kutuda sirke tüketme	19(46,3)	22(53,7)	0,19	7(17,1)	31(75,6)	3(7,3)	0,30	27(65,9)	14(34,1)	0,23	22(53,7)	19(46,3)	0,19
Plastik kutuda süt, ayran vs. tüketme	20(35,1)	37(64,9)	0,07	9(15,8)	36(63,2)	12(21,1)	0,47	32(56,1)	25(43,9)	0,16	24(42,1)	33(57,9)	0,07
Plastikte gazlı içecek tüketme	21(42,0)	29(58,0)	0,58	9(18,0)	34(68,0)	7(14,0)	0,12	30(60,0)	20(40,0)	0,99	24(48,0)	26(52,0)	0,82
Plastiğe sarılı tavuk, et vs. tüketme	20(37,0)	34(63,0)	0,35	7(14,0)	37(68,5)	10(18,5)	0,49	32(59,3)	22(40,7)	0,81	26(48,1)	28(51,9)	0,75
Plastik bardakta sıcak içecek tüketme	4(40,0)	6(60,0)	0,99	0(0,0)	8(80,0)	2(20,0)	0,33	5(50,0)	5(50,0)	0,50	4(40,0)	6(60,0)	0,73
Plastik damacana suyu tüketme	8(25,8)	23(74,2)	0,03	2(6,5)	19(61,3)	10(32,3)	0,03	15(48,4)	16(51,6)	0,07	13(41,9)	18(58,1)	0,43

5 TARTIŞMA

Konya ili Meram ilçesinde yaşayan ilköğretim çağındaki çocuklarda plastik kullanım alışkanlıkları ve tüketim sıklıkları ile idrar örneklerinde BPS ve BPF gibi bisfenol analog miktarını saptamayı ve bazı özelliklerle ilişkilerini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada; katılımcıların yaş ortalaması $10,58 \pm 2,28$ olup %58,6'sı kızdı. Bisfenol analoglarının endokrin bozucu, toksik vs. etkilerinin gelişme çağındaki çocuklarda daha kolay ve kısa sürede ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar olması nedeniyle literatürde bu yaş grubunda birkaç çalışma ile karşılaşılmıştır. Jacobson (2019)'un 2013-2016 yılları arasında NHANES çalışmasının bir parçası olarak yürüttüğü araştırmada katılımcıların %44,36'sı 6-11, %55,64'ü 12-19 yaşları arasındadır ve bizim çalışmamıza yakın olarak %49,24'ü kızdır. Zhou (2019)'nun Çin'de idrar bisfenol analogları miktarıyla oksidatif DNA ve RNA hasarı ilişkisini araştırdığı bir çalışmada katılımcılar benzer yaş grubu ve cinsiyet dağılımında olup, yaş ortalaması $9,05 \pm 0,442$ (7-11) ve %49,1'i kızdır. Liu (2019)'nun Çin'de yaptığı çalışmada okul öncesi dönemdeki 3-5 yaşları arasındaki çocukların idrarında bisfenol analogları araştırılmış daha erken dönemler için bu konuya dikkat çekilmiştir. Bu çalışmaya katılan 80çocuktan%51,2'si erkektir. Xue (2015)'nin yaptığı çalışmada da çocukların yaşları 2-14 yaş aralığında olup %42'si kızdır.

Çalışmamızda katılımcıların annelerinin %40,0'ı, babalarının ise %52,9'u lise ve üstü seviyede eğitime sahipti. Zhou (2019)'nun çocuklarda idrar bisfenol analoglarını araştırdığı çalışmada çocukların ebeveynleri daha yüksek eğitim seviyesine sahip olup %41,7'si lise, % 31,7'si üniversite mezunudur. Jacobson (2019)'un yaptığı çalışmada da ebeveynlerin %81'i lise ve daha üstü olarak daha yüksek eğitim seviyesine sahiptir. Xue (2015)'nin yaptığı çalışmada çocukların ebeveynlerinin %56'sı üniversite mezunu olup bizim çalışmamızdakinden daha yüksek eğitim seviyesine sahiptir.

Çalışmamızda çocukların aileleriyle birlikte yaşadıkları yer %60,0 oranında kentsel bölgelerdi. Zhang (2016)'ın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan daha düşük olarak katılımcıların %17'si kentsel bölgede yaşamaktaydı. Çalışmamızda çocukların ailelerine gelir durumları sorulduğunda %65,7'si gelirin giderine eşit olduğunu, %13'ü ise gelirin yüksek olduğunu ifade etti. Zhou (2019) ve Jacobson (2019)'un yaptığı çalışmalarda sırasıyla ailelerin %52,8'inin ve %36,1'inin bizim çalışmamızdaki ailelerden daha yüksek

gelir seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Xue (2015)'nin yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza yakın olarak ailelerin yaklaşık yarısı orta-yüksek gelir seviyesine sahipti.

Çocukların beden kitle indeksleri ortalaması $18,87 \pm 3,43$ (12,82-27,64) olup yaşa ve cinsiyete göre persentil eğrileri hesaplanarak %24,3'ü fazla kilolu veya obez olarak bulundu. Jacobson (2019)'un 2013-2016 yılları arasında yürüttüğü çalışmada bu oranlar bizim çalışmamıza göre daha yüksek olarak çocukların %38,22'si fazla kilolu, %19,55'i obezdi. Zhou (2019)'nun yaptığı çalışmada da çalışmamıza yakın bir oranla çocukların %13,5'i fazla kilolu, %7,6'sı obezdi.

Katılımcıların günlük yaşamlarında plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları sorgulandığında katılımcıların yarıdan fazlası plastik kutuda yoğurt, peynir, süt, ayran vs. ürünleri günlük hayatta sıklıkla tükettiklerini ve çoğu PVC/plastik pencere evde yaşadıklarını; plastik bardakta sıcak içecek içme, plastik kaptaki sıcak yemek saklama, plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme, plastik su ısıtıcısı kullanma, evde yer döşemelerinin plastik olması, diş protezi veya kaplaması olması, mikrodalga fırında plastik kullanma gibi alışkanlıklarının büyük oranlarda hiçbir zaman olmadığını ifade ettiler. Zhou (2019)'nun yaptığı çalışmada katılımcıların %31,3'ü plastik kapları mikrodalgada ısıttığını, %4,2'si gıdaları plastik kaplarda sakladığını ifade etmekteydi.

Katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisi araştırıldığında ilköğretim ikinci kademedeki okuyan çocukların evinde plastik eşya kullanımını anlamlı ölçüde daha sıkıydı. Plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı çocukların cinsiyetine göre önemli ölçüde bir fark oluşturmuyordu. Normal kilolu çocuklarda evde plastik su ısıtıcısı kullanmama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Kentsel bölgede yaşayan çocuklar kırsal bölgede yaşayanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla oranda plastik damacana suyu tüketmekteydiler. Bulaşık makinesinde plastik yıkama, plastik kaptaki gıda maddeleri saklama, PVC/plastik pencere evde yaşama ve plastik damacana suyu tüketme durumları geliri giderinden düşük olanlarda anlamlı olarak daha az orandaydı. Anne eğitim durumu daha düşük olan çocukların ailelerinde plastik kaplarda gıda saklama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Baba eğitim durumu daha yüksek olan çocukların ailelerinde ise bulaşık makinesinde plastik yıkama ve PVC/plastik pencere evde yaşama oranları anlamlı olarak daha fazlaydı. Ellialtı (2012) yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plastik kutuda süt ve ayran kullanma, plastik bardakta sıcak

içecek kullanma, plastikte salça kullanma, plastik kaplarda sıcak yemekler saklama obez grupta daha fazlaydı. Literatürde plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile sosyo-demografik özelliklerinin ilişkisini araştıran başka çalışmalara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda günün herhangi bir zamanında alınan spot idrar örneklerinde katılımcıların tamamında BPS ve BPF, sadece 2 katılımcıda ise BPA varlığı gösterildi.

Calafat (2005)'in ABD'de 1988-1994 yılları arasında 394 kişilik bir grupta yaptığı çalışmada katılımcıların %95'inin idrarında BPA saptanmış ve ortalama idrar total BPA düzeyi 1,3 µg/L olarak ölçülmüştür. Daha sonra ABD'de 2003-2004 yılları arasında 2517 kişinin %93'ünün idrarında BPA saptanmış ve ortalama idrar BPA düzeyi 2,7 µg/L olarak ölçülmüştür ve bu oran 1988-1994 yıllarında saptanan değerlere göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur (Calafat 2008). Meeker (2010) ABD'de yaptığı çalışmada 190 yetişkin erkekte oluşan bir grupta idrar BPA düzeyini 1,7 µg/L ortalama konsantrasyonda ve %89 sıklıkta saptamıştır. Mok-Lin (2010) ABD'de IVF tedavisi uygulanan 84 yetişkin kadında 2,6 µg/L ortalama konsantrasyonda ve %85 sıklıkta idrar BPA düzeyi saptamıştır. Itoh (2007) Japonya'da endometriozisi olan 140 kadından oluşan bir grupta yürüttüğü çalışmada kadınların %93'ünde idrar BPA ortalama konsantrasyon seviyelerini 1,6 µg/L olarak tespit etmiştir. Ülkemizde çocuklarda obezite ile idrar BPA düzeyi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada idrar BPA ortalama konsantrasyonları obez grupta 14,5 µg/L, kontrol grubunda 4,95 µg/L olarak bulunmuştur (Ellialtı 2012). Ayrıca ülkemizde daha spesifik bir grupta yapılan çalışmada, 26 idiopatik santral puberte prekoks tanılı kız çocuğu ile 21 kişilik kontrol grubunda idrar BPA düzeyleri ölçülmüş ve idrar BPA düzeyleri vaka grubunda ortalama 8,34 (0,84-67,35) µg/gr kreatinin ve kontrol grubunda 1,62 (0,3-25,79) µg/gr kreatinin olarak saptanmıştır (Durmaz 2012). Rocha (2018) Brezilya'da 6-14 yaş arasındaki 50 çocuktan topladığı idrar örneklerinde %96 oranında ve 1,34 ng/mL (<LOQ-19,6) ortalama konsantrasyonda BPA saptamıştır. Zhou (2019) Çin'de yaptığı çalışmada çocukların %97,9'unun idrar numunesinde 1,55 mg/g cre (0,83-2,85) ortalama konsantrasyonda BPA tespit etmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, 1998-2003 yılları arasında ilköğretim okul çocuklarında birinci sınıftayken idrar BPA konsantrasyonları tayin edilmiş ve bu ölçümler aynı çocuklar üçüncü ve altıncı sınıflara geçince tekrarlanarak toplam üç kez idrar BPA analizi yapılmıştır. Ortalama idrar BPA konsantrasyon seviyeleri birinci sınıfta 2,66 ng/mg kreatinin (0,9-38,9), üçüncü sınıfta 1,52 ng/mg kreatinin (0,4 - 11,8), altıncı sınıfta 0,66 ng/mg kreatinin (0,2-8,5) olarak tespit edilmiştir (Yamano 2008). Bu çalışmada çocukların üçüncü ve altıncı sınıflardaki idrar BPA seviyelerinin birinci

sınıftaki çocukların ölçümlerine göre belirgin düşük olmasının nedeninin Japon Hükümeti'nin 1998'den itibaren BPA içeren okul beslenme kaplarının kullanımına sınırlama getirmesinin etkisi olabileceği düşünülmektedir (Ellialtı 2012). Çalışmamızda sadece 2 idrar numunesi dışında BPA saptanmamış olması; ülkemizde 2011 yılında yayınlanan tebliğ ile BPA'nın bebeklerin kullandığı ürünlerin üretiminde kullanılmasının yasaklanmasının ardından birçok ürünün üretiminde kullanımının terkedilmiş olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda çocukların tamamında (%100) saptanan idrar BPS seviyeleri LOD ve LOQ değerlerinin üzerindeki konsantrasyonlarda iken, ölçümü yapılan BPF konsantrasyonlarının hiçbiri (%0) LOD ve LOQ değerlerinin üzerinde değildi. Katılımcılarda ölçülen BPS ve BPF ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) konsantrasyonları sırasıyla 0,74 (0,49-1,07) ng/mL ve 0,03 (0,02-0,03) ng/mL olarak bulundu.

Çin'de 7-11 yaşları arasındaki okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak BPS ve BPF sırasıyla çocukların % 42,2'sinde ve 0,36 µg/g cre (daha düşük) ortanca konsantrasyonda ve %13,3'ünde ve 0,24 µg/g cre (daha yüksek) ortanca konsantrasyonda tespit edilmiştir (Zhou2019).

Brezilya'da 6-14 yaş arasındaki 50 çocuğun katıldığı araştırmada idrar örneklerinde BPS çalışmamızdan daha düşük sıklık ve yüksek konsantrasyonda (%14 sıklık ve 1,03 (<LOQ-2,27)ng/mL ortanca konsantrasyon), BPF ise çalışmamızdandahayüksek olarak %24 sıklıkta ve 1,00 (<LOQ-4,48) ortanca konsantrasyonda tespit edilmiştir (Rocha2018).

10-13 yaşları arasındaki 43 çocuğun dâhil olduğu küçük kesitsel bir pilot çalışmada, BPS ortanca konsantrasyonu 2,06 ng/mL, BPF'nin ortanca konsantrasyonu ise 0,141 ng/mL olarak bizim çalışmamızdakinden daha yüksek saptanmıştır (Kataria2017).

2012-2013'te Hindistan'da yapılan çocukluk çağı obezitesi ile çeşitli endokrin bozucuların idrar konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin araştırıldığı bir çalışmada, 2-14 yaş arasındaki 76 çocuğun %70'inde (0,01-12,2) ng/mL (geometrik ortalama: 0,04) arasında değişen konsantrasyonlarda BPS bizim çalışmamızdan daha düşük oranda tespit edilmiştir (Xue 2015).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014 araştırmasında çalışmamızdakine yakın oranda idrar örneklerinin %89,4'ünde BPS, daha yüksek oranda %66,5'inde BPF olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızdan farklı şekilde

ortanca konsantrasyonlar; yetişkinlerde BPS için 0,37 µg/L, BPF için 0,35 µg/L; çocuklarda ise BPS için 0,29 µg/L, BPF için 0,32 µg/L olarak tespit edilmiştir (Lehmler 2018).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasının 2013-2016 yıllarındaki verilerinin analizine göre 6-19 yaşları arasındaki 1831 çocuk ve ergenin idrar numunesinde bisfenol analogları araştırılmıştır. Çalışmamıza yakın olarak BPS %87,8 sıklıkta ve 0,4 ng/mL (0,2-0,8 ng/mL) ortanca konsantrasyonda, çalışmamızdan daha yüksek oran ve seviyede olarak BPF %55,2 sıklıkta ve 0,2 ng/mL (<LOD – 0,7 ng/mL) ortanca konsantrasyonda tespit edilmiştir (Jacobson 2019).

Avustralya’da 30 gebe kadın ile yürütülen çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak gebelerin %10’unun idrarında BPS ve BPF çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Heffernan 2016). İsrail’de 50 gebeden toplanan idrar örneğinde bizim çalışmamızın aksine BPS gebelerin %27’sinde (ortanca konsantrasyon <LOD), BPF ise gebelerin %51’inde (ortanca konsantrasyon: 0,4 µg/L) tespit edilmiştir (Machtinger 2018). Çin’de 985 gebe ile yapılan bir çalışmada BPS bizim çalışmamıza yakın olarak gebelerin %93,7’sinin idrarında ortalama 0,17 µg/L konsantrasyonunda tespit edilmiştir (Wan 2018).

Danimarka’da 1396 gebe kadında yapılan çalışmada BPS bizim çalışmamızdan daha düşük oran ve konsantrasyonda %67,8 sıklık ve 0,36 (0,17-1,08) µg/L olarak, BPF bizim çalışmamızdan daha yüksek oran ve konsantrasyonda % 40,2 sıklık ve 0,57 µg/L (0,30–1,29 µg/L) olarak saptanmıştır (Philips 2018).

Romanya ve Kıbrıs’tan 212 yetişkin kadının dâhil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında bizim çalışmamızın aksine idrarda BPF katılımcıların %100’ünde ortanca konsantrasyonu 465 (320-720) ng/L olarak saptanmıştır (Andrianou 2016).

Çin’de yapılan bir başka çalışmada çalışmamızın tersine yetişkin erkeklerin idrarında >%85 sıklıkta BPF (ortanca konsantrasyon: 0,091 µg/L) ve %13 sıklıkta BPS (ortanca konsantrasyon: <LOD) saptanmıştır (Wang, 2019).

Liao (2012c) tarafından yapılan bir araştırmada, Amerika Bileşik Devletleri ve Çin, Hindistan, Malezya, Japonya, Kore, Kuveyt ve Vietnam dahil olmak üzere 7 Asya ülkesinden toplanan 315 idrar örneğinde BPS maruziyet değerleri hesaplanmıştır. Bizim çalışmamıza yakın olarak katılımcıların %81’nin idrar örneklerinde BPS bulunduğu tespit edilmiştir. BPS konsantrasyonları 0,02 ila 21,0 ng/mL arasında olup bizim çalışmamızdaki konsantrasyon aralığından daha geniş bir aralıkta değişmektedir.

Yang (2014a)'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada BPS %40,4 oranında ve ND-2,511 ng/mL (geometrik ortalama: 0,029 ng/mL), BPF <%30 oranında ve ND-1,368 ng/mL (geometrik ortalama: 0,228 ng/mL) aralığında değişen konsantrasyonda olup BPS çalışmamızdan daha düşük, BPF ise çalışmamızdan daha yüksek oran ve konsantrasyonlarda saptanmıştır.

Bisfenol analoglarıyla hipertansiyon ilişkisinin araştırıldığı kesitsel bir çalışmada BPS 0,274 µg/L (0,137-0,705) olarak çalışmamızdakinden daha düşük ve BPF 0,260 µg/L (ND-0,453) olarak çalışmamızdan daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Jiang 2020).

Suudi Arabistan'da 2014 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde katılımcıların tamamının idrarında BPS saptanmış ve ortanca konsantrasyonu çalışmamızdakinden daha yüksek bir konsantrasyonda 4,92 ng/mL olarak bulunmuştur. BPF ise çalışmamızdakinden daha yüksek oran ve konsantrasyonda, katılımcıların %9'unda ortanca konsantrasyonu 2,16 ng/mL olarak saptanmıştır (Asimakopoulos 2016).

ABD'de 2009 ve 2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdan daha düşük olarak idrar örneğinin % 78'inde BPS (serbest ve konjuge), çalışmamızdan daha yüksek olarak da numunelerin %55'inde BPF (serbest ve konjuge) tespit edilmiştir ve ortanca konsantrasyonlar çalışmamızdakinden daha düşük olarak sırasıyla 0,13 µg/L ve 0,08 µg/L şeklindedir (Zhou2014).

Ye (2015)'nin yaptığı bir çalışmada, 2000-2014 yılları arasında toplanan idrar örneklerinde çalışmamızdan düşük bir şekilde BPS konsantrasyonlarının <0,1 µg/L ila 0,25 µg/L arasında olduğu ve tespit sıklığı 2010-2014 yılları arasında %63'ten %74'e artış gösterdiği rapor edilmiştir. BPF saptanma sıklığı ise çalışmamızdan farklı olarak yıllar içinde %42'den %88'e artış göstermiş, geometrik ortalamaları 0,15 µg/L ila 0,54 µg/L (numunelerin alındığı yıla bağlı olarak) aralığında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Çin'de elektronik atık geri dönüşüm tesisinin yakında yaşayan 116 kişiden alınan idrar numunesinde BPS çalışmamıza benzer sıklık ve daha düşük konsantrasyonda (>%90 sıklık ve geometrik ortalama: 0,361 ng/mL), BPF çalışmamızdan daha yüksek sıklık ve konsantrasyonda (>%90 sıklık ve geometrik ortalama: 0,349 ng/mL) tespit edilmiştir (Zhang 2016).

Amerika'da 20 yaş üstü 1521 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmada bisfenol analoglarının idrar konsantrasyonları ortancası BPS için 0,4 ng/mL (0,1-0,9) olarak çalışmamızdan daha düşük, BPF için 0,3 ng/mL (0,1-1,1) olarak çalışmamızdan daha yüksek seviyede saptanmıştır (Liu2017).

Çin'de bir üniversite hastanesinin metabolik hastalıklar kliniğinde 251 tip 2 DM hastası ve 251 kontrol ile yapılan çalışmada BPS sıklığı çalışmamızdan daha düşük oranda %58,0 (geometrik ortalama: 0,055 µg/g kreatinin) olarak, BPF sıklığı çalışmamızdan daha yüksek oranda %31,7 (geometrik ortalama: 0,101 µg/g kreatinin) olarak bulunmuştur (Duan2018).

Çin'de elektronik atık tesisi yakınında yaşayan 119 yaşlı bireyden alınan idrar örneklerinde çalışmamızın aksine BPS %20 (geometrik ortalama:0,0061 ng/mL), BPF%66 (geometrik ortalama: 0,062 ng/mL) oranında tespit edilmiştir (Song 2019).

Çalışmamızda katılımcıların yaş, cinsiyet, aile tipi, yaşanılan yer, gelir durumu, anne ve baba eğitim durumu, beden kitle indeksi, obezite durumu gibi sosyo-demografik özellikleri ile idrar BPS ve BPF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Amerika'da 20 yaş üstü 1521 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmada daha düşük aile geliri ve eğitim seviyesine sahip bireyler, daha yüksek aile geliri veya eğitim seviyesine sahip olanlara göre daha yüksek idrar BPS seviyelerine sahiptir. İdrar BPF seviyeleri için sosyo-demografik özelliklere göre önemli bir farklılık bulunmamıştır. Demografik özellikler, yaşam stili, sosyoekonomik özelliklerle ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra idrar BPS ve BPF seviyeleriyle obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Liu 2017). Hindistan'da 76 çocukla yapılan çalışmada idrar BPS konsantrasyonları obez grupta (n:49) 0,05±0,05 ng/mL, nonobez (n:29) 0,610±2,34 ng/mL olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Xue 2015). NHANES 2013-2014 çalışmasında, idrarda saptanan BPS düzeyleri bel çevresi ve abdominal obezite ile pozitif ilişkili olarak bulunmuştur (Lehmler 2018). NHANES 2013-2016 çalışmasında yaş ve cinsiyete göre idrar BPS konsantrasyonları değişimi incelendiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, BPS konsantrasyonlarının obezite, ciddi obezite ve abdominal obezite ile gelir seviyesine göre değiştiği saptanmıştır. Yaş ve cinsiyete göre idrar BPF konsantrasyonları değişimi incelendiğinde BPF konsantrasyonları 12-19 yaş grubundaki ergenlerde anlamlı olarak daha yüksek miktarda tespit edilmiştir. BPF sıklığının BKİ'deki artış ve abdominal obeziteye göre anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur(Jacobson2019).10-13yaşlarıarasındaki43çocuğundâhilolduğukesitsel

bir çalışmada, BPS ve BPF maruziyetinin vücut ağırlığıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Kataria 2017). Zhou (2019)'nun yaptığı çalışmada idrar BPS seviyeleri ile çocukların cinsiyet, obezite durumu, ebeveynlerinin eğitim seviyesi ve aile gelirleri arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Zhang (2016)'ın yaptığı çalışmada kentsel bölgede yaşayanların idrar BPS (0,835 ng/mL) ve BPF (0,484 ng/mL) konsantrasyonları kırsal bölgede yaşayanların idrar BPS (0,398 ng/mL) ve BPF (0,050 ng/mL) konsantrasyonlarından daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile idrar BPS ve BPF konsantrasyonları karşılaştırıldığında konserve gıda tüketenlerin ve plastik ev eşyası kullananların idrar BPS konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ellialtı (2012)'nin çocuklarda obezite ile BPA ilişkisini araştırdığı çalışmada BPA'ya muhtemel maruz kalma yolları sorgulanmış ve obez olan grupta plastik kullanım ve maruziyet öyküsüyle idrar BPA konsantrasyonları arasında ilişki bulunamamıştır. Obez olmayan grupta ise konserve, plastik kutuda yağ, sirke kullananların, plastik bardakta sıcak içecek tüketenlerin, plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vs. gıda saklayanların, plastik kaplarda sıcak yemek saklayanların, gıdaları buzdolabında plastik kaplarda ve naylon poşetlerde saklayanların, plastik damacana suyu kullananların, plastik eldiven kullananların, diş protezi veya kaplaması yaptıranların ortanca idrar BPA düzeyleri daha yüksekti. Zhou (2019)'nun yaptığı çalışmada plastik kapları mikrodalgada ısıtma ve gıdaları plastik kaplarda saklama ile idrar BPS düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Literatürde plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklığı ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlığı ile idrar BPS ve BPF gibi bisfenol analoglarının düzeylerinin ilişkisini araştıran başka çalışmalara rastlanamamıştır.

Çalışmamız literatürde yapılan çalışmaları incelediğimiz kadarıyla Türkiye'de ilköğretim çağındaki çocuklarda BPS ve BPF gibi BPA yerine kullanılan diğer bisfenol analoglarının maruziyetini inceleyen ilk çalışmadır. Bu nedenle ülkemizde yapılacak başka çalışmalara ışık tutacak bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda bulgularımız ışığında elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Meram bölgesinde yaşayan ilköğretim çağındaki çocuklardan alınan idrar numunelerinde çeşitli toksik ve endokrin bozucu etkileri literatürdeki çalışmalarca ortaya konan bisfenol analogları saptandı.
2. Saptanan bu bisfenol analoglarından BPS seviyeleri çocukların idrar numunelerinin tamamında saptanabilir seviyenin (LOD) üstünde iken, BPF seviyeleri ise numunelerin hiçbirinde saptanabilir seviyenin üstünde değildi. BPA maddesi ise yalnızca 2 numunede ancak yine saptanabilir seviyenin altında bulundu.
3. Bu sonuçlar ışığında ülkemizde BPA maddesinin üretimin birçok alanında artık kullanımının terkedildiği, yerini ise büyük oranda BPS maddesine bıraktığı anlaşılmaktadır.
4. Çocukların ve ailelerinin plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları değerlendirildiğinde; katılımcıların yarıdan fazlasının plastik kutuda süt, ayran, yoğurt, peynir tüketiminin en az haftada 1-2 sıklıkta olduğu ve çoğunun PVC/plastik pencereli evde yaşadığı; büyük oranda plastik bardakta sıcak içecek içme, plastik kapta sıcak yemek saklama, plastik tabak/kaşık/çatal ile yemek yeme, plastik su ısıtıcısı kullanma, evde yer döşemelerinin plastik olması, diş protezi veya kaplaması olması, mikrodalga fırında plastik kullanma gibi alışkanlıklarının hiçbir zaman olmadığı görüldü.
5. Çocukların sosyo-demografik özelliklerine göre plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları değerlendirildiğinde; kentsel bölgede yaşayan çocuklar kırsal bölgede yaşayanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla oranda plastik damacana suyu tüketmekteydiler. Bulaşık makinesinde plastik yıkama, plastik kapta gıda maddeleri saklama, PVC/plastik pencereli evde yaşama ve plastik damacana suyu tüketme durumları geliri giderinden düşük olanlarda anlamlı olarak daha az orandaydı. Anne eğitim durumu daha düşük olan çocukların ailelerinde plastik kaplarda gıda saklama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Baba eğitim durumu daha yüksek olan çocukların ailelerinde ise bulaşık makinesinde plastik

yıkama ve PVC/plastik pencerele evde yaşama oranları anlamlı olarak daha fazlaydı.

6. Katılımcıların plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları ile idrar BPS ve BPF konsantrasyonları karşılaştırıldığında; konserve gıda tüketenlerin ve plastik ev eşyası kullananların idrar BPS konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu.

Bu sonuçlar doğrultusunda aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

1. BPA kullanımının terkedilmesiyle insanda maruziyetinin büyük miktarda azalması bizim çalışmamızda da ortaya konmuş olup bu durum BPA kadar zararları gösterilen diğer analogların kullanımının terkedilmesinin insandaki maruziyeti azaltacağına dair önemli bir ipucutaşmaktadır.
2. Plastik materyaller içinde bulunan besinleri tüketme sıklıkları ve plastik madde/ürün kullanım alışkanlıkları ile idrar bisfenol analogları ilişkisinin araştırılacağı, daha geniş ve farklı gruplarda yapılacak ve neden-sonuç ilişkisini daha net olarak ortaya koyacak tipte çalışmaların tasarlanmasına halen ihtiyaç vardır.
3. Toplumların ve özellikle gelişme çağında olan çocukların plastik kullanımının azaltılmasına yönelik farkındalık çalışmaları yapılmalı ve bu çalışmalar toplumda davranış değişikliği oluşturacak nitelikte düzenlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

- Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose Response: An International Journal* 2015;1-9
- Ahsan N, Ullah H, Ullah W, Jahan, S. Comparative effects of Bisphenol S and Bisphenol A on the development of female reproductive system in rats; a neonatal exposure study. *Chemosphere*. 2018;197:336–343.
- Andrianou XD, Gängler S, Piciu A, Charisiadis P, Zira C, Aristidou K, et al. Human exposures to bisphenol a, bisphenol F and chlorinated bisphenol a derivatives and thyroid function. *PLoS One*. 2016;11(10):e0155237.
- Asimakopoulos AG, Xue J, De Carvalho BP, Iyer A, Abualnaja KO, Yaghmoor SS, et al. Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ. Res.* 2016;150:573–581.
- Audebert M, Dolo L, Perdu E, Cravedi JP, Zalko D. Use of the γ H2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines. *Arch. Toxicol.* 2011;85:1463-1473.
- Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environ. Res.* 2019;169:131–138.
- Barroso J. Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Official Journal of the European Union*. 2011.
- Boucher JG, Ahmed S, Atlas E, Bisphenol S induces adipogenesis in primary human preadipocytes from female donors. *Endocrinology*. 2016;157.
- Bruze M, Zimerson E. Contact allergy to dihydroxydiphenyl methanes (bisphenol F). *Derm. Beruf Umwelt*. 1985;33:216–220.
- Cabaton N, Chagnon MC, Lhuguenot JC, Cravedi JP, Zalko D. Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J Agr Food Chem.* 2006;54: 10307 10314.
- Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, et al. Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology*. 2009;255:15–24.
- Cabaton N, Zalko D, Rathahao E, Canlet C, Delous G, Chagnon MC, et al. Biotransformation of bisphenol F by human and rat liver subcellular fractions. *Toxicol. In Vitro*. 2008;22:16971704.
- Cacho JI, Campillo N, Vinas P, Hernandez-Cordoba M. Stir bar sorptive extraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry for the determination of bisphenols in canned beverages and filling liquids of canned vegetables. *J. Chromatogr. A*. 2012;1247:146–153.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008;116:39-44.
- Castro B, Sánchez P, Torres JM, Ortega E. Bisphenol A bisphenol F and bisphenol S affect differently 5α -reductase expression and dopamine-serotonin systems in the prefrontal cortex of juvenile female rats. *Environmental Research*. 2015;142:281–287.
- Catanese MC, Vandenberg LN. Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*. 2017;158:516–530.

- Charisiadis P, Andrianou XD, van der Meer TP, den Dunnen WFA, Swaab DF, Wolffenbuttel BHR, et al. Possible obesogenic effects of bisphenols accumulation in the human brain. *Sci. Rep.*2018;8:81-86.
- Chen D, Kannan K, Tan H, Zheng Z, Feng YL, Wu Y, et al. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity-A review. *Environ. Sci. Technol.*2016;50(11):5438–5453.
- ChenMY,IkeM,FujitaM.Acute toxicity,mutagenicity,andestrogenicityofbisphenol-A and other bisphenols. *Environmental Toxicology.*2002;17(1):80-86.
- Clark E. Sulfolane and sulfones. In: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. New York, NY: John Wiley & Sons; 2012.
- Consumers Union. Policy & Action from Consumer Reports. State laws on BPA. 2017. İnternet Adresi: <http://consumersunion.org/research/progress-in-protecting-our-children/>. Erişim Tarihi:20.09.2020.
- Das D, Lee JF, Cheng S. Selective synthesis of Bisphenol-A over mesoporous MCM silica catalysts functionalized with sulfonic acid groups. *Journal of Catalysis.* 2004;223:152–160.
- Del Moral LI, Le Corre L, Poirier H, Niot I, Truntzer T, Merlin JF, et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology.* 2016; 357-358, 11-20.
- Delfosse V, Grimaldi M, Pons JL, Boulahtouf A, le Maire A, Cavailles V, et al. Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012;109:14930-14935.
- Duan Y, Yao Y, Wang B, Han L, Wang L, Sun H, et al. Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Environmental Pollution.* 2018; 243:1719-1726
- Durmaz E. İdiyopatik santral puberte prekoks ve prematür telarş vakalarının idrar bisfenol A düzeyleri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, 2012.
- ECHA, 2018. Bisphenol F Registration Data. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.140.161> (Erişim Tarihi: 20.09.2020)
- ECHA, 2019. Bisphenol S Registration Data. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.137> (Erişim tarihi:20.09.2020).
- Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin MJ, N'Tumba-Byn T, Pozzi-Gaudin S, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril.* 2015;103(1):11-21
- Ellialtı E. Egzojen obesitesi olan çocuklarda bisfenol A maruziyeti ve idrar bisfenol A düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2011
- Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q, Shao B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere.*2016;147:9-19
- Fic A, Mlakar SJ, Juvan P, Mlakar V, Marc J, Dolenc MS, et al. Genome-wide gene expression profiling of low-dose, long-term exposure of human osteosarcoma cells to bisphenol A and its analogs bisphenols AF and S. *Toxicology in Vitro.* 2015;29:1060–1069
- Fiege H, Voges HW, Hamamoto T, Umemura S, Iwata T, Miki H, et al. Phenol derivatives. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim, Germany:Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000;643–647.

- Fromme H, K uchler T, Otto T, Pilz K, M uller J, Wenzel A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Research*.2002;36(6):1429-1438
- Gallart-Ayala H, Moyano E, Galceran MT. Analysis of bisphenols in soft drinks by on-line solid phase extraction fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*. 2011; 683:227-233
- Geens T, Dirtu AC, Dirinck E, Malarvannan G, Van Gaal L, Jorens PG, et al. Daily intake of bisphenol A and triclosan and their association with anthropometric data, thyroid hormones and weight loss in overweight and obese individuals. *Environ. Int*. 2015;76:98-105.
- Gonz alez N, Cunha SC, Monteiro C, Fernandes JO, Marqu es M, Domingo JL, et al. Quantification of eight bisphenol analogues in blood and urine samples of workers in a hazardous waste incinerator. *Environmental Research*. 2019;176:108576
- Gyllenhammar I, Glynn A, J onsson BAG, Lindh CH, Darnerud PO, Svensson K, et al. Diverging temporal trends of human exposure to bisphenols and plastizisers, such as phthalates, caused by substitution of legacy EDCs. *Environ. Res*. 2017;153:48-54.
- Hayakawa R, Matsunaga K, Takeuchi Y, Tatsumi H, Masamoto Y. Occupational contact dermatitis from bisphenol F. 14th annual meeting of the Japanese Allergen Research Group, Tokyo, Japan, *Skin Res*.1985;27:494-500.
- Heffernan AL, Thompson K, Eaglesham G, Vijayasarathy S, Mueller JF, Sly PD, et al. Rapid, automated online SPE-LC-QTRAP-MS/MS method for the simultaneous analysis of 14 phthalate metabolites and 5 bisphenol analogues in human urine. *Talanta*. 2016;151:224-233.
- Helies-Toussaint C, Peyre L, Costanzo C, Chagnon MC, Rahmani R. Is bi-sphenol S a safe substitute for bisphenol A in terms of metabolic function? An in vitro study. *Toxicol Appl Pharmacol*.2014;280:224-35.
- Hercog K, Maisanaba S, Filipic M, Sollner-Dolenc M, Kac L, Zegura B. Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Sci. Total Environ*. 2019; 687: 267-276.
- Higashihara N, Shiraishi K, Miyata K, Oshima Y, Minobe Y, Yamasaki K. Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the ‘Enhanced OECD Test Guideline no. 407’; *Arch. Toxicol*. 2007;81:825-832.
- Hill CE, Sapouckey SA, Suvorov A, Vandenberg LN, Schumacher U. Developmental exposures to bisphenol S, a BPA replacement, alter estrogen-responsiveness of the female reproductive tract: a pilot study. *Cogent Medicine*. 2017;4.
- Hu Y, Zhu Q, Yan X, Liao C, Jiang G. Occurrence, fate and risk assessment of BPA and its substituents in wastewater treatment plant: A review. *Environmental Research*. 2019;178:1-18
- Huang GM, Tian XF, Fang XD, Ji FJ. Waterborne exposure to bisphenol F causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Chemosphere*. 2016;147:188-194.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross sectional study. *Environ Health Prev Med*.2007;12:258-264.
- Iwano H, Ohtani N, Hozumi N, Inoue H, Yokota H: Pharmacokinetic study of adverse effects in offspring caused by prenatal Bisphenol F exposure. *Toxicol Lett*.2016;259(S):S113.
- Jacobson MH, Woodward M, Bao W, Liu B, Trasande L. Urinary bisphenols and obesity prevalence among US children and Adolescents. *Journal of the Endocrine Society*. 2019.

- Jelen G, Cavelier C, Protois JP, Foussereau J. A new allergen responsible for shoe allergy: chloroacetamide. *Contact Derm.* 1989;21:110–111.
- Ji K, Hong S, Kho Y, Choi K. Effects of bisphenol S exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. *Environ. Sci. Technol.* 2013;47(15):8793– 8800.
- Jiang S, Liu H, Zhou S, Zhang X, Peng C, Zhou H, et al. Association of bisphenol A and its alternatives bisphenol S and F exposure with hypertension and blood pressure: A cross sectional study in China. *Environmental Pollution.*2020;257:113639
- Jin H,Zhu L. Occurrence and partitioning of bisphenol analogues in water and sediment from Liaohe River Basin and Taihu Lake, China. *Water Research.*2016;103:343-351
- Kataria A, Levine D, Wertenteil S, Vento S, Xue J, Rajendiran K, et al. Exposure to bisphenols and phthalates and association with oxidant stress, insulin resistance, and endothelial dysfunction in children. *Pediatr. Res.*2017;81:857–864.
- Kidani T, Kamei S, Miyawaki J, Aizawa J, Sakayama K, Masuno H. Bisphenol A down regulates Akt signaling and inhibits adiponectin production and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:834–43.
- Kinch CD, Ibhazehiebo K, Jeong JH, Habibi HR, Kurrasch DM. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 2015;112:1475–1480.
- Kolatorova L, Vitku J, Hampl R, Adamcova K, Skodova T, Simkova M, et al. Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes. *Environ. Res.* 2018;163:115-122.
- Kolšek K, Gobec M, Mlinarič Raščan I, Sollner Dolenc M. Screening of bisphenol A, triclosan and paraben analogues as modulators of the glucocorticoid and androgen receptor activities. *Toxicol. In Vitro.* 2015;29:8-15.
- Le Fol V, Ait-Aissa S, Sonavane M, Porcher JM, Balaguer P, Cravedi JP, et al. In vitro and in vivo estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish specific assays. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2017;142:150-156.
- Lee S, Liao C, Song GJ, Ra K, Kannan K, Moon HB. 2015. Emission of Bisphenol analogues including bisphenol A and bisphenol F from wastewater treatment plants in Korea. *Chemosphere* 119, 1000–1006.
- Lee S, Liu X, Takeda S, Choi K. Genotoxic potentials and related mechanisms of bisphenol A and other bisphenol compounds: A comparison study employing chicken DT40 cells. *Chemosphere.*2013;93:434–440
- Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S in U.S. Adults and children: the national health and nutrition examination survey 2013 2014. *ACS Omega.* 2018;3:6523–6532.
- Lei B, Huang Y, Liu Y, Xu J, Sun S, Zhang X, et al. Low-concentration BPF induced cell biological responses by the ER α and GPER1-mediated signaling pathways in MCF-7 breast cancer cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018a. 165, 144-152.
- Lei B, Sun S, Xu J, Feng C, Yu Y, Xu G, et al. Low-concentration BPAF- and BPF-induced cell biological effects are mediated by ROS in MCF-7 breast cancer cells. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018b;25:3200-3208.
- Li H, Guo S, Wang L. Voltammetric sensor detection of bisphenol AP in industrial wastewater, *International Journal of Environmental Analytical Chemistry.*2019.
- Liao CY, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, et al. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2012a. 46,9138–9145.

- Liao CY, Liu F, Moon HB, Yamashita N, Yun SH, Kannan K. Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environ. Sci. Technol.* 2012b;46:11558–11565.
- Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environmental science & technology.* 2012c;46(12):6860-6.
- Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environmental science & technology.* 2012d;46(12):6515-22.
- Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61:4655-4662
- Liao C, Kannan K. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2014a;67 (1):5 –59
- Liao C, Kannan K. A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China *Food Addit. Contam. Part A. Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess.* 2014b; 31:319-329.
- Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry.* 2003;75(5):631-681.
- Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Liu Y, Zong G, et al. Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population- based, cross-sectional study. *Lancet Planetary Health.* 2017;1:114–122.
- Liu J, Li J, Wu Y, Zhao Y, Luo F, Li S, et al. Bisphenol A metabolites and bisphenol S in paired maternal and cord serum. *Environ. Sci. Technol.* 2017a;51:2456–2463.
- Liu J, Wattar N, Field CJ, Dinu I, Dewey D, Martin JW, et al. Exposure and dietary sources of bisphenol A (BPA) and BPA-alternatives among mothers in the APron cohort study. *Environ. Int.* 2018;119:319-326
- Liu Y, Zhang S, Song N, Guo R, Chen M, Dina M, et al. Occurrence, distribution and sources of bisphenol analogues in a shallow Chinese freshwater lake (Taihu Lake): Implications for ecological and human health risk. *Science of The Total Environment* 2017b; 599–600: 1090-1098
- Lotti N, Colonna M, Fiorini M, Finelli L, Berti C. Poly(butylene terephthalate) modified with ethoxylated bisphenol S with increased glass transition temperature and improved thermal stability. *Polymer.* 2011;52:901-911.
- Maćczak A, Bukowska B, Michałowicz J. Comparative study of the effect of BPA and its selected analogues on hemoglobin oxidation, morphological alterations and hemolytic changes in human erythrocytes. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2015;176-177: 62-70.
- Maćczak A, Cyrkler M, Bukowska B, Michałowicz J. Bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce different oxidative stress and damage in human red blood cells (in vitro study). *Toxicol. In Vitro.* 2017a; 41:143-149.
- Maćczak A, Cyrkler M, Bukowska B, Michałowicz J. Eryptosis-inducing activity of bisphenol A and its analogs in human red blood cells (in vitro study). *J. Hazard. Mater.* 2016; 307:328-335.
- Maćczak A, Duchnowicz P, Sicińska P, Koter-Michalak M, Bukowska B, Michałowicz J. The in vitro comparative study of the effect of BPA, BPS, BPF and BPAF on human erythrocyte membrane; perturbations in membrane fluidity, alterations in

- conformational state and damage to proteins, changes in ATP level and Na^+/K^+ ATPase and AChE activities. *Food Chem. Toxicol.* 2017b;110:351-359.
- Machtinger R, Berman T, Adir M, Mansur A, Baccarelli AA, Racowsky C, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenols and personal care product chemical biomarkers in pregnant women in Israel. *Environ. Int.* 2018;116:319-325
- Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, Koshiba T, Liu X, Okada H, et al. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J. Biochem.* 2007;142:517-524.
- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol.* 2010;30:532-539.
- Michałowicz J, Mokra K, Bąk A. Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Toxicol. In Vitro.* 2015;29:1464-1472.
- Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl* 2010; 33: 385–393.
- Mokra K, Kocia M, Michałowicz J. Bisphenol A and its analogs exhibit different apoptotic potential in peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food and Chemical Toxicolog.* 2015;84:79-88
- Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Saenz JM, Real M, Fernandez MF, et al. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272:127–36.
- Moreman J, Lee O, Trznadel M, David A, Kudoh T, Tyler CR. Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae. *Environ. Sci. Technol.* 2017;51:12796-12805
- Mu X, Huang Y, Li X, Lei Y, Teng M, Li X, et al. Developmental effects and estrogenicity of bisphenol A alternatives in a zebrafish embryo model. *Environ. Sci. Technol.* 2018;52:3222-3231.
- Naderi M, Wong MY, Gholami F. Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults. *Aquat. Toxicol.* 2014, 148, 195–203.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14
- Niu Y, Wang B, Zhao Y, Zhang J, Shao B. Highly sensitive and high through put method for the analysis of bisphenol analogues and their halogenated derivatives in breast milk. *J. Agric. Food Chem.* 2017;65:10452-10463.
- Noszczyńska M, Piotrowska-Seget Z. Bisphenols: application, occurrence, safety, and biodegradation mediated by bacterial communities in wastewater treatment plants and river. *Chemosphere.* 2018; 201:214-223
- Office of Environmental Health Hazard Assessment. Biomonitoring California: p,p'-Bisphenols and Diglycidyl Ethers of p,p'-Bisphenols. Available: <https://biomonitoring.ca.gov/downloads/potential-designated-chemicals-pp-bisphenols-and-diglycidyl-ethers-pp-bisphenols>. 2012. Erişim tarihi:20.09.20
- Ohtani N, Iwano H, Suda K, Tsuji E, Tanemura K, Inoue H, Yokota H: Adverse effects of maternal exposure to bisphenol F on the anxiety- and depression-like behavior of offspring. *J Vet Med Sci.* 2017;79: 432-439.

- Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y, Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:32-38.
- Pang Q, Li Y, Meng L, Li G, Luo Z, Fan R. Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPB for the hippocampal cell line (HT-22): An implication for the replacement of BPA in plastics. *Chemosphere.* 2019;226:545-552
- Park JC, Lee MC, Yoon DS, Han J, Kim M, Hwang UK, et al. Effects of bisphenol A and its analogs bisphenol F and S on life parameters, antioxidant system, and response of defense in the marine rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat. Toxicol.* 2018;199: 21-29.
- Pelch KE, Wignall JA, Goldstone AE, Ross PK, Blain RB, Shapiro AJ, et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology.* 2019;424:152235
- Perera L, Li Y, Coons LA, Houtman R, Beuningen RV, Goodwin B, et al. Binding of bisphenol A, bisphenol AF, and bisphenol S on the androgen receptor: Coregulator recruitment and stimulation of potential interaction sites. *Toxicology in Vitro.* 2017; 44:287-302
- Philips EM, Jaddoe VWV, Asimakopoulos AG, Kannan K, Steegers EAP, Santos S, et al. Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004-5. *Environ. Res.* 2018;161:562-572.
- Pivnenko K, Pedersen GA, Eriksson E, Astrup TF. Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper. *Waste Manag.* 2015;44:39-47.
- Qiu W, Shao H, Lei P, Zheng C, Qiu C, Yang M, Zheng Y. Immunotoxicity of bisphenol S and F are similar to that of bisphenol A during zebrafish early development. *Chemosphere.* 2018;194: 1-8
- Qiu W, Zhao Y, Yang M, Farajzadeh M, Pan C, Wayne NL. Actions of bisphenol a and bisphenol S on the reproductive neuroendocrine system during early development in zebrafish. *Endocrinology.* 2016;157:636-647.
- Ranciere F, Lyons JG, Loh VH, Botton J, Galloway T, Wang, T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ. Health.* 2015;14(46).
- Rehan M, Ahmad E, Sheikh IA, Abuzenadah AM, Damanhoury GA, Bajouh OS, et al. Androgen and progesterone receptors are targets for bisphenol a (BPA), 4-methyl-2,4-bis (P hydroxyphenyl)pent-1-ene—a potent metabolite of BPA, and 4-tert-octylphenol: a computational insight. *PLoS One.* 2015;10(9) e0138438.
- Rocha BA, Azevedo LF, Gallimberti M, Campiglia AD, Barbosa F Jr. High Levels of Bisphenol A and Bisphenol S in Brazilian Thermal Paper Receipts and Estimation of Daily Exposure, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2015;78(18):1181-1188
- Rocha BA, Costa BRB, Albuquerque NCP, Oliveira ARM, Souza JMO, Al-Tameemi M, et al. A fast method for bisphenol A and six analogues (S, F, Z, P, AF, AP) determination in urine samples based on dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2016;154:511-519.
- Rocha BA, de Oliveira ARM, Barbosa F. A fast and simple air-assisted liquid liquid microextraction procedure for the simultaneous determination of bisphenols, parabens, benzophenones, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2018;183:94-101

- Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ. Health Perspect* 2015;123(7): 643-650.
- Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod. Toxicol.* 2013;42:132-155.
- Roelofs MJE, Van Den Berg M, Bovee TFH, Piersma AH, Van Duursen MBM. Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. *Toxicology*. 2015;329:10–20
- Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, et al. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicol. Sci.* 2014; 139:35–47.
- Russo G, Capuozzo A, Barbata F, Irace C, Santamaria R, Grumetto L. Cytotoxicity of Seven bisphenol analogues compared to bisphenol A and relationships with membrane affinity data. *Chemosphere*. 2018;201:432-440
- Shmidt E, Farmer SA, Davis MD. Patch-testing with plastics and glues series allergens. *Dermatitis*. 2010;21:269–274.
- Skledar DG, Schmidt J, Fic A, Klopčič I, Trontelj J, Dolenc MS, et al. Influence of metabolism on endocrine activities of bisphenol S. *Chemosphere*. 2016;157:152–159.
- Song S, Song M, Zeng L, Wang T, Liu R, Ruan T, et al. Occurrence and profiles of bisphenol analogues in municipal sewage sludge in China. *Environmental Pollution*. 2014; 186:14-19
- Song S, Duan Y, Zhang T, Zhang B, Zhao Z, Bai X, et al. Serum concentrations of bisphenol A and its alternatives in elderly population living around e-waste recycling facilities in China: associations with fasting blood glucose. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019;169:822–828.
- Staples CA, Dome PB, Klecka GM, Oblock ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*. 1998;36(10):2149-2173.
- Sui Y, Ai N, Park SH, Rios-Pilier J, Perkins JT, Welsh WJ, et al. Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. *Environ. Health Perspect*. 2012;120:399-405. Grimaldi M, Boulahtouf A, Toporova L, Balaguer P, Functional profiling of bisphenols for nuclear receptors. *Toxicology*. 2019;420:39–45.
- Sur Ü, Oral D, Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. Bisfenol Türevleri Daha Güvenli mi? Bisfenol F ve Bisfenol S'in Toksik Etkileri-. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2017;42(3):225-237.
- TGK (Türk Gıda Kodeksi). Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde Ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29). 2011. İnternet Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/201106108.htm>. Erişim Tarihi: 20.09.2020.
- Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H and Khan MJ. Bisphenol A analogues bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S induce oxidative stress, disrupt daily sperm production, and damage DNA in rat spermatozoa: a comparative in vitro and in vivo study. *Toxicology and Industrial Health*. 2019;35(4):294–303.
- Ullah H, Jahan S, Ul Ain Q, Shaheen G, Ahsan N. Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: a histological and biochemical study. *Chemosphere* 2016;152,383–391.

- Usman A, Ikhlas S, Ahmad M. Occurrence, toxicity and endocrine disrupting potential of Bisphenol-B and Bisphenol-F: A mini-review. *Toxicology Letters*. 2019;312:222-227
- Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose-response*. 2014;12(2): 13-020.
- Vinas R, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environ. Health Perspect*. 2013;121(3):352–358.
- Wan Y, Huo W, Xu S, Zheng T, Zhang B, Li Y, et al. Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental Pollution*. 2018;238:717-724.
- Wang W, Abualnaja KO, Asimakopoulos AG, Covaci A, Gevao B, Johnson-Restrepo B, et al. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries. *Environ. Int*. 2015;83:183–191.
- Wang YX, Liu C, Shen Y, Wang Q, Pan A, Yang P, et al. Urinary levels of bisphenol A, F and S and markers of oxidative stress among healthy adult men: Variability and association analysis. *Environ. Int*. 2019, 123, 301–309.
- Wei P, Zhao F, Zhang X, Liu W, Jiang G, Wang H, et al. 2018. Transgenerational thyroid endocrine disruption induced by bisphenol S affects the early development of zebrafish offspring. *Environ. Pollut*. 2018;243, 800–808.
- Wu LH, Zhang XM, Wang F, Gao CJ, Chen D, Palumbo JR, et al. Occurrence of bisphenol-S in the environment and implications for human exposure: a short review. *Sci. Total Environ*. 2018;615:87–98.
- Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan K. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol Adiglycidylethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environmental Research*. 2015;137:120–128
- Xue J, Wan Y, Kannan K. Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure. *Chemosphere*. 2016;151:1–8.
- Yamano Y, Miyakawa S, Iizumi K, Itoh H, Iwasaki M, Tsugane S, et al. Long-term study of urinary bisphenol A in elementary school children. *Environ Health Prev Med*. 2008;13: 332–337.
- Yamazaki E, Yamashita N, Taniyasu S, Lam J, Lam PKS, Moon HB, et al. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015;122: 565-572
- Yang F, Qiu W, Li R, Hu J, Luo S, Zhang T, et al. Genome-wide identification of the interactions between key genes and pathways provide new insights into the toxicity of bisphenol F and S during early development in zebrafish. *Chemosphere*. 2018a; 213:559-567
- Yang Q, Yang X, Liu J, Chen Y, Shen S. Effects of exposure to BPF on development and sexual differentiation during early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol*. 2018b;210:44-56.
- Yang Q, Yang X, Liu J, Ren W, Chen Y, Shen S. Effects of BPF on steroid hormone homeostasis and gene expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of zebrafish. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2017;24:21311-21322.

- Yang Y, Guan J, Yin J, Shao B, Li H. Urinary levels of bisphenol analogues in residents living near a manufacturing plant in south China. *Chemosphere*. 2014a;112:481-486.
- Yang Y, Yu J, Yin J, Shao B and Zhang J. Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction for Selective Extraction of Bisphenol Analogues in Beverages and Canned Food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014;62:11130-11137
- Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ. Health Perspect*. 2011;119(7):983-988
- Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM.. Urinary concentrations of bisphenol A and three other bisphenols in convenience samples of U.S. adults during 2000-2014. *Environ. Sci. Technol*. 2015;49:11834-11839.
- Yu X, Xue J, Yao H, Wu Q, Venkatesan AK, Halden RU, et al. Occurrence and estrogenic potency of eight bisphenol analogs in sewage sludge from the U.S. EPA targeted national sewage sludge survey. *J. Hazard. Mater*. 2015;299:733-739.
- Zalmanova T, Hoskova K, Nevoral J, Adamkova K, Kott T, Sulc M, et al. Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Sci Rep*. 2017;7:485.
- Zhang J, Zhang T, Guan T, Ruan P, Ren D, Dai W, et al. Spectroscopic and molecular modeling approaches to investigate the interaction of bisphenol A, bisphenol F and their diglycidyl ethers with PPAR α . *Chemosphere*. 2017;180:253-258.
- Zhang T, Xue J, Gao C, Qiu R, Li Y, Li X, et al. Urinary concentrations of bisphenols and their association with biomarkers of oxidative stress in people living near e-waste recycling facilities in China. *Environ. Sci. Technol*. 2016;50:4045-4053.
- Zhang YF, Ren XM, Li YY, Yao XF, Li CH, Qin ZF, et al. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environ. Pollut*. 2018;237:1072-1079
- Zhao C, Tang Z, Yan J, Fang J, Wang H, Cai Z. Bisphenol S exposure modulate macrophage phenotype as defined by cytokines profiling, global metabolomics and lipidomics analysis. *Sci. Total Environ*. 2017;592:357-365.
- Zhao F, Jiang G, Wei P, Wang H, Ru S. Bisphenol S exposure impairs glucose homeostasis in male zebrafish (*Danio Rerio*). *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2018a;147:794-802.
- Zhao F, Wang H, Wei P, Jiang G, Wang W, Zhang X, et al. Impairment of bisphenol F on the glucose metabolism of zebrafish larvae. *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2018b;165:386-392
- Zhou X, Kramer JP, Calafat AM, Ye X, Automated on-line column-switching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry method for the quantification of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, and 11 other phenols in urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 2014;944:152-156.
- Zhou Y, Yao Y, Shao Y, Qu W, Chen Y, Jiang Q. Urinary bisphenol analogues concentrations and biomarkers of oxidative DNA and RNA damage in Chinese school children in East China: A repeated measures study. *Environ. Pollut*. 2019;254(Part. A):112921.

8 EKLER

EK-1 ANKET FORMU

"İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Plastik Maruziyetinin Değerlendirilmesi: Meram İlçesi Örneği"

Sayın Katılımcı,
Bu çalışma "İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Plastik Maruziyetinin Değerlendirilmesi" amacıyla yapılmaktadır. Araştırmanın size maddi ve manevi zarar verme riski bulunmamaktadır. Eldede edilen kişisel veriler gizli tutulacak ve sonuçlar sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ederseniz ve onam vererseniz anket formunu doldurabilirsiniz. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Reyhan Evcî' nin tez çalışmasıdır.

Çalışmama katkıda bulunduğunuz için teşekkür ederim. Saygılarımla.

Arş. Gör. Dr. Reyhan EVCİ

İrtibat No: 0332 223 65 84

1. Yaşınız(çocuk):

ANKET NO:

2. Cinsiyetiniz(çocuk):

(1)- Erkek () (2)-Kız ()

3. Aile tipiniz:

(1)- Çekirdek aile () (2)-Geniş aile () (3)-Parçalanmış aile ()

4. Sınıfınız(çocuk):

5. Boy(çocuk):

6. Kilo(çocuk):

7. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? (çocuk)

(1)-Evet () (2)-Hayır ()

8. Düzenli kullandığınız ilaç var mı? (çocuk)

(1)-Evet () (2)-Hayır ()

9. Anne eğitim durumu:

(1)-Okuryazar değil () (2)- İlkokul mezunu () (3)-Ortaokul mezunu ()

(4)-Lise mezunu () (5)-Üniversitesi mezunu ()

10. Baba eğitim durumu:

(1)-Okuryazar değil () (2)- İlkokul mezunu () (3)-Ortaokul mezunu ()

(4)-Lise mezunu () (5)-Üniversitesi mezunu ()

11. Yaşanılan yer: (1)- Kırsal () (2)- Kentsel () (Mahalle İsmi:

12. Gelir durumu: (1)- Gelirim giderimden az () (2)- Gelirim giderime eşit () (3)- Gelirim giderimden fazla ()

LÜTFEN ARKA SAYFAYA GEÇİNİZ.

Sayfa 1

PLASTİK MARUZİYETİ SORGULAMA FORMU				
	Her gün	Haftada 1-2	Ayda 1-2	Hiçbir zaman
Konserve (Mısır, Balık, Bezelye vb.) Tüketme				
Plastik Kutuda Yoğurt, Peynir Tüketme				
Plastik Kutuda Yağ Tüketme				
Plastik Kutuda Sirke Tüketme				
Plastik Kutuda Süt ve Ayrın Tüketme				
Plastikte Gazozlu İçecek Tüketme				
Plastiğe Sarılı Tavuk, Et vs. Gibi Gıdalar Tüketme				
Plastik Bardakta Sıcak İçecek Tüketme				
Plastik Damacana Suyu Tüketme				

PLASTİK MARUZİYETİ SORGULAMA FORMU			
	Her zaman	Bazen	Hiçbir zaman
Bulaşık Makinesinde Plastikleri Yıkama			
Plastik Kaplarda <u>Sıcak</u> Yemekler Saklama			
Plastik Kaplarda Gıda Saklama			
Gıdaları Buzdolabında/Dondurucuda Naylon Poşetlerde Saklama			
Yemek Yediğiniz Tabak/ Kase/ Kaşık/ Çatal vs. Plastik Olması			
Plastik Su Isıtıcısı Kullanma			
Plastik Eldiven Kullanma			
Plastik Dolap vb. Ev Eşyası Kullanma			
Evde Yer Döşemelerinin Plastik Olması			
PVC Pencereleli Evde Oturma			
Dış Protezi veya Kaplaması Yaptırma (Çocuğunuzda)			
Mikrodalga Fırınlarda Plastik Kullanma			

KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

EK-2 EBEVEYN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Veli / Ebeveyn;

Çocuğunuzun katılacağı bu çalışma, "*İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Plastik Maruziyetinin Değerlendirilmesi: Meram İlçesi Örneği*" adıyla 2020 yılında yapılacak bir araştırma uygulamasıdır.

Araştırmanın Hedefi: *Konya ili Meram ilçesinde ilköğretim çağındaki çocuklarda plastik maruziyetinin değerlendirilmesidir.*

Araştırma Uygulaması: *Anket / İdrar numunesi alınması şeklindedir.*

Araştırma uygulamasına katılım tamamıyla gönüllülük esasına dayalı olmaktadır. Çocuğunuz çalışmaya katılıp katılmamakta özgürdür. Araştırma çocuğunuz için herhangi bir istenmeyen etki ya da risk taşımamaktadır. Çocuğunuzun katılımı **tamamen sizin isteğinize bağlıdır**, reddedebilir ya da herhangi bir aşamasında ayrılabilirsiniz.

Çalışmada çocuğunuzdan kimlik belirleyici hiçbir bilgi istenmemektedir. Cevaplar tamamıyla gizli tutulacak ve sadece araştırmacılar tarafından değerlendirilecektir.

Uygulamalar, kişisel rahatsızlık verecek sorular ve durumlar içermemektedir. Ancak, katılım sırasında sorulardan ya da herhangi başka bir nedenden dolayı çocuğunuz/kendiniz rahatsızlık hissederse cevaplama işini ve uygulamayı yanda bırakmakta özgürdür. Çocuğunuz çalışmaya katıldıktan sonra istediği an vazgeçebilir. Böyle bir durumda veri toplama aracını uygulayan kişiye, çalışmayı tamamlamayacağımı söylemesi yeterli olacaktır.

Onay vermeden önce sormak istediğiniz herhangi bir konu varsa sormaktan çekinmeyiniz. Çalışma bittikten sonra bizlere telefon ile ulaşarak soru sorabilir, sonuçlar hakkında bilgi isteyebilirsiniz. Saygılarımızla.

Araştırmacı: Doç. Dr. Mehmet UYAR

Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Reyhan EVCI

İletişim bilgileri: 0332 223 7870

İletişim bilgileri: 0332 223 65 84

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Velisi / Ebeveyni bulduğum

'ın yukarıda açıklanan araştırmaya katılmasına izin veriyorum.

(Lütfen formu dikkatlice okuduktan sonra imzalayınız*).

—/—/—

İsim-Soyisim İmza:

Telefon Numarası:

EK-4 TÜRK ÇOCUKLARINDA BEDEN KİTLE İNDEKSİPERSENTİL DEĞERLERİ

Erkek							Kız							
5	15	25	50	75	85	95	Yaş	5	15	25	50	75	85	95
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1