



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ANKARA'DA YAŞAYAN YETİŞKİNLERİN
İDRARLARINDA VE KULLANDIKLARI İÇME SUYUNDA
BİSFENOL-A DÜZEYLERİ**

Hasan Atakan ŞENGÜL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
KRİMİNALİSTİK DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nergis CANTÜRK

ANKARA

2018

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANKARA’DA YAŞAYAN YETİŞKİNLERİN
İDRARLARINDA VE KULLANDIKLARI İÇME SUYUNDA
BİSFENOL-A DÜZEYLERİ**

Hasan Atakan ŞENGÜL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
KRİMİNALİSTİK DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nergis CANTÜRK

EŞ DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Bahar ERBAŞ

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü’nün
16L0217001 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2018

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Sularında Bisfenol-A Düzeyleri” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

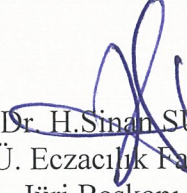
İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Kriminalistik Doktora Programında

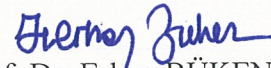
Hasan Atakan ŞENGÜL tarafından hazırlanan

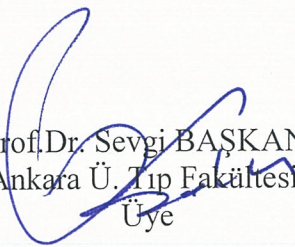
“Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A
Düzeyleri” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından **DOKTORA TEZİ** olarak
OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

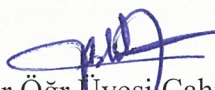
06.06.2018


Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN
Ank.Ü. Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Nergis CANTÜRK
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü
Üye


Prof. Dr. Erhan BÜKEN
Başkent Ü. Tıp Fakültesi
Üye


Prof. Dr. Sevgi BAŞKAN
Ankara Ü. Tıp Fakültesi
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Cahit DOĞAN
Hacettepe Ü. Fen Fakültesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Plastikler, Tarihçe ve Genel Özellikler	2
1.2. Bazı Plastik Tipleri ve Özellikleri	5
1.3. Plastik İmalatı ve Çevre	8
1.4. Plastiklerin Kullanım Alanları	11
1.5. Bisfenol-A	13
1.5.1. Bisfenol-A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	13
1.5.2. Bisfenol-A'nın Üretimi	14
1.5.3. Bisfenol-A'nın Kullanım Alanları	15
1.5.4. Polikarbonatlar	16
1.5.5. Epoksi Reçineler	16
1.5.6. Bisfenol-A'nın Çevresel Yayılımı	17
1.5.7. Bisfenol-A Etkilenim Yolları	18
1.5.8. Bisfenol-A'nın Fetal Etkileri	22
1.5.9. Bisfenol-A'nın Gıdalar ile Alımı	24
1.5.10. İçme Sularından Bisfenol-A Geçiş	25
1.5.11. Bisfenol-A'nın Gıdalardaki Miktarı ve Sağlıkla İlgili Literatür Çalışmalar	30
1.5.12. Bisfenol-A'nın İnsan Doku Ve Sıvılarındaki Seviyesi	33
1.6. Bisfenol-A'nın Limitleri	35
1.6.1. Mesleki Maruziyet Standartları / Limitleri	35
1.6.2. Mesleki Olmayan Maruziyet Standartları/ Limitleri	36
1.6.2.1. Gıda Maddesine Geçiş Limiti	36
1.6.2.2. Tolere Edilebilir Günlük Alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya Referans Doz	36
1.7. Bisfenol-A'nın Metabolize Edilmesi	37
1.8. Toksikokinetik Özellikler	37
1.9. Bisfenol-A Etkilenimi	38
1.9.1. Akut Toksisite	38
1.9.2. Üreme ve Gelişme Toksisitesi	38
1.9.3. Nörogelişimsel Etkileri	44
1.9.4. Bisfenol-A'nın Hormonal Etkileri	45
1.9.5. Obesite- Bisfenol-A İlişkisi	48
1.9.6. Metabolik Sendrom- Bisfenol-A İlişkisi	50
1.10. Bisfenol-A'nın Canlılar ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi	51
1.11. Bisfenol-A ve Kardiyovasküler Hastalıklar	55
1.11.1. Bisfenol-A'nın Erkek ve Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	55

1.11.2. Bisfenol-A 'nın Bebeklik Çağı ve Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri	56
1.11.3. Bisfenol-A ve Kanser	56
1.12. Bisfenol-A 'nın Diğer Organlara Etkisi	58
1.13. Bisfenol-A 'nın Uzaklaştırma Yöntemleri ve Kullanılacak Alternatif Materyaller	59
1.13.1. Bisfenol-A Yerine Geçen Maddeler ve Alternatif Plastik Ürünleri	60
1.13.1.1. Bisfenol-S	60
1.13.1.2. Polietilen	62
1.13.1.3. Poliüretan	62
1.13.1.4. Etilen vinil asetat	62
1.14. Bisfenol-A Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler	63
1.15. Bisfenol-A Analiz Yöntemleri	65
2.GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.BULGULAR	72
4.TARTIŞMA	92
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	98
ÖZET	103
SUMMARY	104
KAYNAKLAR	105
EKLER	125
EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	125
EK 2: Yazılı Onam Formu	127
EK 3: Araştırma Anket Formu	128
EK 4: Etik Kurul Karar Formu	133
ÖZGEÇMİŞ	135

ÖNSÖZ

Ankara’da yaşayan yetişkinlerin idrarlarında ve kullandıkları içme suyunda Bisfenol-A düzeylerini araştırıp, adli bilimler çerçevesinden bir bakış açısıyla tamamladığım bu çalışmada, bana yüksek lisans eğitimimden beri hem öğretmenlik, hem danışmanlık hem de her anlamda öncülük eden ve bıkmadan her zaman desteğini, katkılarını ve bilgilerini paylaşarak karşılaştığım her zorluğu kolayca aşabilmemi sağlayan sayın tez danışmanım, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Nergis Cantürk’e, araştırmama katılım gösteren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi kampüsündeki hasta yakınlarına, jüri üyesi hocalarıma, doktora eğitimim boyunca her zaman destekçim olan aileme, tüm çalışmalarımın en büyük motivasyon kaynağı olan eşim Elif ŞENGÜL ve oğlum Barbaros Ata ŞENGÜL’e tüm içten duygularıyla teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACGIH: American Conference of Industrial Hygienists (Amerikan Konferansı Hükümeti Endüstri Hijyenistleri)
AIHA: American Industrial Hygiene Association (Amerikan Endüstriyel Hijyen Derneği)
ATM: Atmosfer
BADGE: Bisfenol-A Diglisidil Eter
BFS: Bisfenol-S
CAS: Chemical Abstract Service
CERHR: İnsan Üreme Risklerinin Değerlendirme Merkezi
CYP: Sitokrom P450 Enzimi
DDT: Dikloro Difenol Trikloroetan
DES: Dietilstilbestrol
DGAT: Diaçilgliserol Açıl Tranferaz
DGEBA: Diglisidil eter bisfenol-A
EFSA: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EPA: United States Environmental Protection Agency (Amerikan Çevre Koruma Ajansı)
EPCRA: Emergency Planning and Community Right-to-Know Act Requirements (Acil Durum Planlaması ve Toplumun Doğruyu Bilme Hakkı)
ER: Östrojen reseptörü
ERa: Östrojen reseptörü a
ERb: Östrojen reseptörü b
ERR-γ: Östrojen ile alakalı reseptör olan gama
ESI: Electron sprey ionization
EVA: Etilen Vinil Asetat
FAI: Serbest androjen indeksi
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH: Folikül Stimüle edici Hormon
GC-MS: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
HDL: High-Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HDPE: High Density Polyethylene (Yüksek Yoğunluklu Polietilen)
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IL-6: İnterlökin-6
IUPAC: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliğinin kısa adı
İRNA: Ulusal Gıda Araştırmaları Enstitüsü
İVF: İn Vitro Fertilizasyon (Klasik Tüp Bebek İşlemi)
KG: Kilogram
kPa: Kilo Paskal
KVH: Kardiyovasküler hastalık
L: Litre

LC: Sıvı Kromatografi
LCMS: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi
LD50: Deney hayvanlarının %50'sini öldüren doz
LH: Lüteinleştirici Hormon
LLE: Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon
LPL: Lipoprotein Lipaz
MAK: Maksimum İşyeri Atmosferi Konsantrasyonu
MCF7: Human Breast Adenocarcinoma Cell Line (Meme Kanseri Hücre Dizisi)
MEKC: Misel Elektrokinetik Kromatografi
Mg: Miligram
Mg/L: Miligram/Litre
ml: Mililitre
mm: Milimetre
mM: Mili molar
MS: Kütle Spektrometresi
ng: Nanogram
NHANES: The National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması)
NOAEL: No-gözlenen-yan etki düzeyi
NTP: Ulusal Toksikoloji Programı
OSHA: Occupational Safety and Health Administration (Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi)
PCB: Poliklorlu Bifeniller
PEL: Permissible Exposure Limit (Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi'nin İzin Verilen Maruziyet Düzeyi)
PPb: Milyarda bir kısım
PPm: Milyonde bir kısım
PVC: Poli Vinil Klorür
RD: Referans Doz
RIA: Rahim İçi Araç
SARA: Superfund Amendments and Reauthorization Act
SERM: Selektif Östrojen Modulatorleri
SHBG: Cinsiyet Hormon Bağlayıcı Globülin
SPME: Katı Faz Mikroekstraksiyon
TDI: Tolerable Daily Intake (Tolere Edilebilir Günlük Alım)
TGK: Türk Gıda Kodeksi
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TRI: Toxics Release Inventory
US EPA: Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu (United States Environmental Protection Agency)
UV/VIS: Ultraviyole / Görünür Bölge
VKI: Vücut Kitle İndeksi
WEEL: Workplace Environment Exposure Limit (İşyeri Çevresel Maruziyet Limiti)
WWF: Dünya Doğal Hayatı Koruma Vakfı
 μ g: Mikrogram

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Bisfenol-A 'nın Moleküler Yapısı	13
Şekil 1.2. Plastik Sembolleri	20
Şekil 1.3. Bazı ülkelerde 2009 yılı kişi başı ambalajlı su tüketimi	27
Şekil 1.4. Dietilstilbestrol (DES), Bisfenol-A (Bisfenol-A) ve 17 β Östradiol'ün Kimyasal Yapıları	46
Şekil 1.5. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen Bisfenol-A düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması	53



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Bisfenol-A'nın Genel Özellikleri	14
Çizelge 1.2. Küresel Bisfenol-A Üretim Kapasitesi	14
Çizelge.1.3. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük Bisfenol-A alımı.	24
Çizelge 1.4. İnsan sıvılarında Bisfenol-A seviyeleri.	34
Çizelge 1.5. Seçilen ürünler, insan kan serumu ve göbek kordonundan alınan kandaki Bisfenol-A derişimi.	66
Çizelge 1.6. Gaz kromatografisi ile Bisfenol-A belirlenmesi	68
Çizelge 1.7. HPLC ile Bisfenol-A belirlenmesi.	68
Çizelge 3.1. Katılımcıların içme sularındaki BPA miktarları	72
Çizelge 3.2. Katılımcıların idrarlarındaki BPA miktarları	73
Çizelge 3.3. Cinsiyete göre dağılım	73
Çizelge 3.4. Tanımlayıcı istatistikler	73
Çizelge 3.5. Katılımcıların eğitim durumlarına göre BPA miktarları	74
Çizelge 3.6. Katılımcıların ikamet ettikleri ilçelere göre BPA miktarları	75
Çizelge 3.7. Katılımcıların mesleklerine göre BPA miktarları	76
Çizelge 3.8. Katılımcıların aylık gelirlerine göre BPA miktarları	77
Çizelge 3.9. Katılımcıların oturdukları ev tiplerine göre BPA miktarları	78
Çizelge 3.10. Katılımcıların evde yaşayan kişi sayılarına göre BPA miktarları	78
Çizelge 3.11. Katılımcıların çocuk sayılarına göre BPA miktarları	79
Çizelge 3.12. Katılımcıların Ankara'da yaşama sürelerine göre BPA miktarları	80
Çizelge 3.13. Katılımcıların sağlık güvencelerine göre BPA miktarları	81
Çizelge 3.14. Katılımcıların VKİ'lerine göre BPA miktarları	82
Çizelge 3.15. Katılımcıların ikametlerinin sanayi bölgesine mesafesine göre BPA miktarları	82
Çizelge 3.16. Katılımcıların kimyasal maruziyetlerine göre BPA miktarları	83
Çizelge 3.17. Katılımcıların kullandıkları içme suyu türüne göre BPA miktarları	84
Çizelge 3.18. Katılımcıların tükettikleri yemek tiplerine göre BPA miktarları	84
Çizelge 3.19. Katılımcıların haftalık hazır besin yeme sıklıklarına göre BPA miktarları	85
Çizelge 3.20. Katılımcıların süt ve süt ürünleri için tercih ettikleri ambalaj tipine göre BPA miktarları	86
Çizelge 3.21. Katılımcıların soğuk yiyecek saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları	87
Çizelge 3.22. Katılımcıların sıcak yemek saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları	88
Çizelge 3.23. Katılımcıların kışlık yiyecekleri saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları	89
Çizelge 3.24. Katılımcıların bazı yiyecekleri tüketme durumlarına göre BPA miktarları	90
Çizelge 3.25. Katılımcıların bazı araç gereçleri kullanma durumlarına göre BPA miktarları	91

1. GİRİŞ

Bisfenol-A 1891 yılında Dianin tarafından keşfedilmiştir ve günümüzde çok fazla oranda evsel ürünlerde, plastik yapı ve diş tedavi malzemelerinde, polivinil klorid (PVC) plastiklerinin üretiminde katkı maddeleri olarak kullanılırken aynı zamanda besin kaplarının iç kaplama yüzeyleri gibi pek çok ürün içeriğinde kullanılmaktadır (Dündar, 2004).

1950 yıllarının ilk dönemlerinde Bisfenol-A ticari kullanım alanları için geliştirilmeye başlamıştır. 1953 yılında Almanya’da, BAYER şirketi tarafından araştırılmaya başlanmış, BAYER şirketinde Dr. Herman Schnell ve ABD’nin General Electric firmasından Dr. Dan Fox ile birlikte ana materyali Bisfenol-A olan polikarbonat yapıya sahip plastik materyalleri geliştirmişlerdir. Polikarbonat plastik maddelerin çok kullanışlı olmasının sebebi;

1. Kombinasyonu,
2. Optik şeffaflığı,
3. Yüksek ısı ve kırılmalara karşı gösterdiği direnç olarak sıralanabilir.

Sıralanan bu özelliklerinin sayesinde polikarbonatlı maddeler günümüzde de oldukça geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (Vogel, 2012).

Polikarbonatlı plastik maddelerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde Bisfenol-A monomeri sıkça kullanılmaktadır. Yapısında polikarbonatlı plastikler bulunduran bazı cihaz ve eşyalar olarak biberonlar, yiyecek saklama ürünleri, su saklama şişeleri ve bu şişelerin kapakları, gözlük camları, CD, DVD gibi elektronik cihazlar örnek verilebilir. Ayrıca diş hekimleri tarafından kullanılan diş dolgularının da yapısında bulunmaktadır. Bisfenol-A bulunduran epoksi reçineler yiyecek ve içecek kaplarının iç yüzeylerinde de kaplama amacıyla kullanılmaktadır (Akyüz ve ark. 2011).

Günlük hayatta oldukça yaygın halde kullanımı söz konusu olan Bisfenol-A maddesi, insan sağlığına zararlıdır. Endokrin sistemi bozma etkisine sahip olan Bisfenol-A’nın oldukça zararlı bir kimyasal olduğu bilinmektedir. Havyanlar ve

insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre, vücutta minimal miktarda bile Bisfenol-A maddesi bulunması toksikolojik etkilerin görülmesine sebep olmaktadır. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar, bu kimyasal maddenin hayvanların üreme sisteminde bazı değişikliklere sebep olduğunu bildirmektedir. İnsan vücudunda maruziyet miktarına göre etkilerinin değiştiği bildirilmiş olup özellikle, üreme sistemi, beyin ve metabolik sistemlerin zarar gördüğü vurgulanmıştır. Bisfenol-A kanserojen etkisinin yanı sıra, kalp/damar, diyabet gibi çeşitli hastalıkları da tetiklediği bilinmektedir (Denizli, 2015).

Bisfenol-A yeryüzünde en fazla kullanılan kimyasaldır ve canlıların endokrin sistemi üzerinde oldukça zararlı etkiye sahiptir. Dünya genelindeki verilere göre 2006 yılı içerisinde Bisfenol-A maddesinin 3,9 milyon ton kullanıldığı, ancak 2010 yılı itibarı ile bu miktarın 5 milyon tona ulaştığı düşünülmektedir. Amerika, Almanya, Çin gibi endüstri alanında oldukça gelişmiş ülkelerde yaygın olarak kullanımı sürmektedir (Mumcu, 2013).

1.1. Plastikler, Tarihçe ve Genel Özellikler

Plastikler kalıba dökülebilen, haddelenebilen, başka bir deyişle basitçe biçimlendirilebilen maddeler olup, üzerinde araştırma yapılması için oldukça uygun bir konumdadır. Kauçuk gibi çeşitli doğal ürünler genel olarak plastik tanımı içinde yer almamaktadır. Plastik kolayca yapay olarak üretilebilmesi ve istenilen özellikleri taşıyabilmesi sebebiyle tercih edilmektedir. Reçine ve plastik arasında bulunan ayrım henüz tam olarak ifade edilememektedir. Bazı durumlarda maddeler hem reçine hem de plastik olarak kullanılabilir. Önceleri reçine kelimesi kaplama maddesinin bileşiğinde bulunan doğal maddelerin yerine kullanılan yapay maddeleri tanımlamaktaydı. Plastik kelimesi ise kalıplama işleminin bitmesiyle üretimi gerçekleşen maddeler için kullanılmaktaydı. Plastiklerin işlenme evresinde ise şu ana kadar bilinen ve kullanılan tüm teknikler plastiğe uygulanabilmektedir. Petro-kimya sanayisi, petrol esaslı ürünler veya yan ürünlerle doğal gazın hammadde olarak kullanılmasıyla, bu bileşenlerin kimyasal dönüşümleri ile meydana gelen önemli madde gruplarından birisi plastik olarak gösterilmektedir. (Vogel, 2008).

Plastik sanayisi, petro-kimya sanayisinin alt bir koludur. Plastik ürünlerinin fiyatının düşük olması, kullanım alanı çeşitliliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle kağıt, karton, cam, demir: pamuk, keten vb. hammaddelerden elde edilen ürünlerin yerine tercih edilmektedir. Diğer yandan uzmanlar tarafından enerji dağıtımı, sulama sistemleri, kanalizasyon sistemi, ulaşım gibi projelerde de sıkça kullanımı tercih edilmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Plastiklerin genel özellikleri:

- Isıtılma işlemiyle kolayca yumuşamakta ve erime gerçekleşmeden şekillendirilebilir bir esneklik kazanmaktadır.
- Yumuşak durumda iken çok kolay şekil alabilme özelliğine sahip olan plastikler, soğuma evrelerinden sonra tekrar sertlik kazanmaktadır.

Plastik büyük polimer moleküllerin birleşiminden meydana gelmektedir. Polimerler ısıya maruz bırakıldığında gevşeyerek ayrılıp, soğuma işlemi geçirdikten sonra iç içe geçen maddelerdir. Van der Waals, London gibi zayıf bağlarla ya da hidrojen bağları, dipol-dipol gibi daha güçlü bağlarla polimer zincirleri oluşmaktadır. Ticari pazar için ilk üretilen plastikler yarı sentetik olarak hazırlanmış olup, çoğunlukla pamuk atıklarından oluşturulan ve insanlar tarafından sindirilmesi mümkün olmayan bir karbonhidrat çeşidi olan olein selülozundan tasarlanmıştır. 1862 yılında İngiliz Kimyacı Alexander Parkes tarafından, "Parkesine"(parkesin) isimli bir plastik üretilmiştir. Hazırlanan bu plastik kolay bir şekilde kalıplanabilme ve biçimlendirilebilme özelliğine sahip olup, pamuk artıklarının, nitrat ve sülfat asitlerinin karışıp tepkime oluşturmasıyla meydana gelen bir nitroselüloz bileşiğine, hintyağı, az miktarda kafuru ve renk veren maddelerin katılmasıyla üretilmiştir. Düşük miktarlar da üretimi zor olmayan parkesinin, endüstriyel miktarda üretimi tahmin edildiği gibi başarıyla sonuçlanmamıştır (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

1870 yılında ABD’de matbaacılık yapan John Wesley Hyatt tarafından, ticari anlamda ilk başarılı plastik olarak bilinen sellüoit, Parkesine benzer yöntemle ancak hintyağı kullanmak yerine kafurunu tercih ederek başarıyla üretmiştir. Hyatt tarafından keşfedilen buluş kafurun maddesinin plastikleştirici özelliği olup, 1869 yılında sellüoitin patentini başarıyla almıştır. İlk kez fildişi ve kaplumbağa kabukları

yerine kullanılması olası olan farklı bir materyalin üretilmesi sağlanmış olan bu maddeyle pek çok ürün tasarımı gerçekleşmiştir. Bu yeni ürünler plastik gözlük çerçeveleri, taraklar, bardo topları, bıçak sapları ve fotoğraf filmleri olarak örneklendirilebilir. 1989 yılında nitro selülozdan üretilen ilk sentetik lif, yapay bir ipek olarak bilinmektedir. Diğer bir yandan ise kimyacı Leo Baekeland 1909 yılında ABD’de fenol ve formaldehit kullanarak tamamen yapay bir plastik olan bakaliti üretmiştir. İlk üretilen plastiklerin en büyük sorunu tutuşmalarının oldukça kolay olmasıydı. Çabuk tutuşmanın sebebi nitroselüloz olup bu sorunun fark edilmesiyle selüloz temelli üretilen plastikler in içeriğinde yer alan nitroselülozun yerine farklı bir madde kullanılmıştır. Kullanılan bu madde selülozun farklı bir esteri olarak bilinen asetattır ve çoğunlukla kumaş imalatında kullanılmaktadır. Asetat maddesi işlenmiş selülozdan veya reyondan, çözülüp tekrar çöktürülmesiyle moleküllerin kısaltılmasıyla selülozdan üretilen lifli yapıya sahip bir maddedir. İlk %100 sentetik plastikler, endüstriyel alanda üretilmelerinden çok daha önce bulunmuştur. 1838 yılında Fransız Regnault tarafından, vinil klorürün güneş ışığının etkisiyle reçineleştiği fark edilmiştir. Fark edilen bu maddenin aslında şu anda sıkça kullanılan polivinil klorür olduğu anlaşılmıştır ancak ticari olarak o dönemlerde pek önemli görülmemiştir. Bir sonraki yıl ise Alman kimyacı Simon yaptığı çalışmalarla, doymamış bir hidrokarbon olarak bilinen stireninin, polistiren vermesiyle polimerleşme gösterdiğini raporlamıştır. Ticari alanda bu maddenin anamlanması ancak 90 yıl sonra gerçekleşmiştir. Leo H. Baekeland ile 1909 yılında, fenolün formaldehitte tepkimesinin gerçekleşmeyle oluşturduğu ürünün patentini aldığı literatürde yer almaktadır. İlk formaldehit reçinesi 1872 yılında aslında Adolf von Bayer tarafından 1872 yılında bulunmuş olup, metil metakrilat, ilk olarak 1877 yılı içinde Alman kimyacılar Fitting ve Paul ile polimerleştirilmesi yapılmıştır. Oluşturulan ürünün ismi polimetilmetakrilat olup yaklaşık 50 yıl sonra, keşfedilen perspeks isimli plastiğin temelidir. Etilenin polimerleştirilmesi üzerine gerçekleştirilen ilk deneyler 1879 yılında başlamış olmasına rağmen gerçekleşen ilk çalışmalardan sonuç elde edilememiş ancak yağlama amacıyla kullanılabilinen bir yağ çeşidi oluşturulmuştur. Etilenin polimerleştirilmesinden sonra, polietilen veya politen oluşturulmuş olan uygulama günümüzde de sıkça başvurulan yöntemler arasındadır. 1909 yılına varılmasıyla Leo Hendrick Baekeland yaptığı çalışmalar ile

fenol ve formaldehiti birleştirmiş ve böylece bakalit olarak bilinen ilk tam plastiği bulmuştur. Bakalit 1930 ve 1940’larda teflon, radyo, plak yapımında kullanılan bir maddedir. Herman Standinger tarafından 1922 yılında yapılan araştırmaayla plastiklerin küçük molekülleri birleştirilerek oluşturulan dev moleküller veya polimerlerin olduğunu göstermiştir. Kimya sanayisinin süratli bir şekilde gelişmesi polimerizasyon işlemi ile geręekleřmiřtir. Polimerizasyon benzer moleküllerin polimer zincirleri oluşturacak biçimde bağlanmasıdır. İkinci Dünya Savaşıyla beraber plastik endüstrisi hızlı bir şekilde gelişimini sürdürmüştür. Günlük hayatta ve endüstri sahasında kullanılan tüm plastikler polimerizasyon ürünü olduğu bilinmektedir. Neredeyse tüm plastik ürünler fosil yakıtla başlayıp, asıl olarak doğal gaz, petrol ve kömürden meydana gelmektedir. Plastik üretiminin ön işlemi etilen, propilen, benzen, para ksilen ve toluen gibi maddelerin monomerlere çevrilmesiyle geręekleřmektedir. Bunların arasında yer alan etilen gazı ise en sık olarak kullanılan monomerlerden biridir (Kıralp ve ark., 2007; Vogel, 2008).

1.2. Bazı Plastik Tipleri ve Özellikleri

Plastik kullanılarak üretilmiş ürünler günlük hayatımızda oldukça fazla kullanılmaktadır. Günden güne kullanımı artan plastik ürünlerin tercih edilmesinde birçok sebep bulunmaktadır. Bunların arasında üretim esnasında kullanılan dökülebilir malzeme uzak mesafelere taşınmaya elverişli olması, dayanıklılığı, renk avantajı veya saydam olabilmesi, ışık geçirgenlik özelliğinin tercihe bağlı olarak üretilmesi, taşınabilir türde olan ambalaj malzemelerinin sıkıştırılarak taşınabilir olması gibi sıralanabilir. Bunların yanı sıra üretimin oldukça kolay olmasının sebepleri olarak plastiğin kolayca şekillendirilebilme özelliğine sahip olması, haddelenebilme özelliği ve kalıba dökülme özelliklerine sahip olması olarak sıralanmaktadır. Bu özelliklere katkı maddeleri eklenerek bileşenlerinin stabilitesi sağlanmaktadır. Stabilitesi sağlanan bileşikler çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Plastik ürünler ağırlık olarak oldukça hafiftir, bu özellik lojistik maliyetini de azaltmaktadır (Kıralp ve ark., 2007).

Plastik selülozdan elde edildiği gibi kömürden de elde edilebilmektedir ancak genellikle üretimi petrolle geręekleřtirilmektedir. Yeryüzünde üretilen petrolün %4’ü

plastik üretimine harcanmaktadır. Geri kalan petrol ise taşıtlar, fabrikalar ve enerji santralleri tarafından yakıt kaynağı olarak kullanılmaktadır. Petrolün en büyük yan etkisi çevreye verdiği zarardır. %4 petrol kaynağı kullanılarak üretilen plastikler, %75-SO dayanıklı ürünler için kullanılmaktadır. Bu da petrolün doğaya verdiği zararı engelleyerek, çevre kirliliğine sebep olmamaktadır. %75-SO dayanıklı ürünlerine örnek olarak; buzdolabı, çamaşır makinası, TV, otomobil, ev ve bahçe mobilyaları verilebilir. Ambalaj sektörünün kullandığı plastik oranı %25 iken, bu %25lik plastiğin %50'lik kısmı plastik variller, bidonlar, çöp kutuları gibi dayanıklı ambalajları kapsamaktadır, diğer yüzde ellilik kısmı ise çöp olarak imha edilmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Plastikler aşağıda sıralandığı gibi 2 ayrı başlık altında toplanmaktadır.

1. Isıl sertleşir plastikler (termoset)
2. Isıl yumuşar plastikler (termoplastik)

İlk grupta ısıl sertleşir plastikler yer almaktadır. Bu plastik çeşidinde plastikler ısı işleminden sonra çözünmez ve erimezler ve sahip oldukları çapraz bağlantılarda sertleştirilmiş haldedir. Tekrar ısıtıldıklarındaysa yumuşama özelliği gösterirler ancak akışkan duruma geçememektedirler. Isıl sertleşir plastikler reçinelerde olduğu gibi yeniden kullanılamazlar ancak tekrar üretim sürecine dahil edilebilirler (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Bunlardan başlıcaları:

1. Fenolik reçineler,
2. Furan reçineleri,
3. Aminoplastlar,
4. Alkitler,
5. Doymamış asit poliestherleri,
6. Epoksi reçineler,
7. Poliüretanlar,
8. Silikonlar olarak sıralanabilir.

Bir diğer grupta ise ısıl yumuşar reçineler bulunmaktadır. Bunlar pek çok kez yumuşatılıp ardından sertleştirilme özelliğine sahiptirler. ABD'de üretilen

plastiklerin ortalama %80-90'ı bu tarz plastiklerden meydana gelmektedir. Bu tür plastikler soğuduklarında şekillenmiş halde oldukları bilinmektedir. Bazıları:

1. Düşük yoğunluklu polietilen (DYPE),
2. Yüksek yoğunluklu polietilen (YYPE),
3. Polistiren (PS),
4. Polipropilen (PP),
5. Polietilen tereftalat (PET veya PETE),
6. Polivinil klorür (PVC)'dür.

1968 yılında yukarıda sıralanan altı ısıl yumuşar reçine türü ABD de üretilen plastiğin %68'ini oluşturmaktaydı. Ambalajlama aşamasında sıkça kullanılan bu plastik türlerinin yaklaşık %97'sini oluşturmakta, meydana gelen kentsel çöp akımının büyük yoğunluğunu bu tür plastikler oluşturmaktadır. Isıl yumuşarlar reçine grubunda yer alan düşük yoğunluk polietilen (DYPE) çoğunlukla ambalaj, sera örtüsü, elektrik sanayisinde kullanılmaktadır. Diğer bir yandan üstün fiziksel ve kimyasal özellikleri barındıran polipropilen (PP) çeşidi ise geniş yelpazede örneğin plastik şişelerin, iplik optik ve elektrik sanayi ve mutfak eşyası olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda AT'de kullanılan plastik ürünlerinin %85'i ısıl yumuşar reçine grubuna aittir. Dünyada toplam plastik kullanımının %70'ten daha fazlasını polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinil kloridler (PVC) ve polistiren (PS) toplam plastik oluşturmaktadır. Sıralananların dışında polietilen tereftalat (PET), akrilonitril butadien (ABS), poliamidler (PA), poliüretan (PU), polikarbonat (PC) ve fenolik reçineler gibi polimerler de oldukça önemlidir. Plastik fabrikasyonu sayesinde filmler, elyaf, köpük, şişeler, katı cisimler gibi çeşitlilikte ürünler oluşturulmaktadır. Genellikle tek tür, monopolimer malzeme kullanılmaktadır. Ancak bazı uygulamalar için birkaç polimer ya da başka maddelerin eklenmesiyle katmanlı ve karışımli ürünler de üretilebildiği görülmektedir (Savaşçı ve ark., 2002).

1920 yıllarında, plastiklerin sahip olduğu kimyasal yapıları hakkında, başta Alman kimyacı Herman Staudinger olmak üzere pek çok araştırma çalışmaları yapılmıştır. Alman kimyacı Herman Staudinger tarafından sürdürülen çalışmalarda,

3. Metilen klorür,
4. Trikloretileindir (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

Plastik ürünlerin içeriğinde renklendirici maddeler, plastizerler, kurşun ve kadmiyum içeren ısı stabilizerleri gibi pek çok katkı maddesi barındırmaktadır. Plastiklerin yanı sıra kağıt, cam, metal gibi kullanılan her türlü maddelerin de doğaya pek çok toksik madde bıraktığı bilinmektedir. Bu nedenlerle üretimi yapılan tüm maddelerin süreç riski ve çevre üzerindeki etkisinin birlikte ele alınması gerekmektedir. Resinler çeşitli yollar ile farklı maddelerin üretilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Pek çok yöntemler kullanılarak biçimlendirilip üretilmek istenen ürün elde edilmektedir.

1. **Kalıba sıkıştırarak püskürtme;** Eritilmiş halde olan resinler belirli basınç altında bir kalıba dökülmektedir. Böylece boru, tüp, tabaka film gibi ürünlerin üretilmesinde yer almaktadır.
2. **Enjeksiyon kalıplama;** İlk aşama olarak resin ısıtılır, ısıtma işleminin ardından özel kalıplara enjekte edilir. Bu aşamadaki amaç parçaların birbirine geçişini sağlamaktır. Kullanılan plastik ürünlerinin %23'ü enjeksiyon yöntemi ile elde edilir. Bu yöntem ile yapılan ürünler arasında oyuncaklar, prizler, yuva, arabaların plastikleri, binalarda kullanılan tesisat parçaları bulunmaktadır.
3. **Havalı kalıplama;** İlk aşamasında resinler bir kalıba sıkıştırılır, daha sonra son şeklini alması amacıyla hava üflenmesi yapılmaktadır. Bu yöntem ile yapılan ürünler arasında şişeler, variller, güğümler gibi kaplar yer almaktadır.
4. **Köpük;** Genişleyebilen küçük taneciklerin kalıplanması ve termoplastik köpük sıkıştırma olmak üzere iki çeşit köpük işlem olarak bulunmaktadır. Bu iki yöntem arasında yer alan genişleyebilen tanecik kalıplanmasıyla sıcak ve soğuk polistiren içecek kapları gerçekleştirilebilmekte ve polimer tanecikler hidrokarbon gazlarına batırılmasıyla kalıplara dökülmektedir.

daha sağlam temellere dayanan yeni plastik türleri oluşturulmuştur. Son zamanlarda ticari anlamda en çok rağbet gören plastik türü olan polisterinin ilk kez 1930 yılında ticari üretimi gerçekleşmiştir.

Polistiren üretiminde kullanılan hammaddelerin, birbirleri ile reaksiyona girmesiyle devam eden ve reaksiyon sonucunda ($C_6H_5 CH=CH_2$) veren etilen ve benzen olduğu bilinmektedir. Devam eden reaksiyondan, polisüren verebilmesi adına polimerleşebilmektedir. Polistiren ile alakası olan farklı plastik çeşitleri de bulunmaktadır Bunlar; çarpmaya karşı dayanıklılık gösteren polistiren (polisüren ve kauçuk karışımı); ABS (süren, akrilonitril ve nitril kauçuğunun polimerleşilen karışımı); SAN (süren ve akrilonitrilin polimerleşilen karışımı); ASA (sürenle bir metakrilat esterinin polimeri)'dir. Birden fazla çeşitteki monomerin polimerleşmesi ile meydana gelen SAN gibi polimerler ise çoğunlukla kopolimer olarak adlandırılmaktadır. Polistiren plastiklerin kullanım alanları kalıplanmış eşyalar ve elektrik malzemelerinin imalatıdır. Polistiren köpüklerin kullanım alanları ise oldukça yaygın olarak; ısı ve ses yalıtım malzemeleri, çarpmalar için koruyucu ambalaj malzemesi olarak sıralanabilmektedir. Türkiye'de ısıl yumuşar reçinelerin yaygın olarak üretimi yapılmaktadır. Isıl yumuşarlar olarak YYPE, DYPE, PVC, PS, PE gösterilmektedir ve tüketimin büyük çoğunluğunu bunlar oluşturmaktadır (Savaşçı ve ark., 2002).

1.3. Plastik İmalatı ve Çevre

Her yıl yaklaşık olarak 29 milyon ton plastik kullanımı Amerika Birleşik Devletleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Plastiklerin üretilmesi, taşınması ve kullanımından kaynaklı pek çok kişi ve grubun negatif yönde etkilenme olasılığı bulunmaktadır. Yeniden kullanım süreciyle alakalı problemler de yer almaktadır. Plastik üretimi fazla oranlarda zararlı atıkların çevreye bırakılmasıyla büyük çevre sorunlarına neden olmaktadır. Atıkların en önemlileri:

1. Klorlu benzenler,
2. Karbon tetraklorür,

Plastik endüstrisi bakımından kaynak azaltan paketleme kavramı, toksik kimyasalların ortamda daha az bulunması ve paketlemede kullanılacak ürünlerin daha az resin kullanılarak hazırlanması anlamına gelmektedir. Zamanla paketlemede kullanılan malzemelerin azaltılması olasıdır. Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere çeşitli ülkelerde paketleme oranının düşürülmesine yönelik çalışmalar yaygınlaştırılmaya çalışılmaktadır. Diğer yandan gelişmekte olan ülkeler için bu durum biraz daha farklıdır. Çünkü ambalaj, tüketicilere reklam ve albeni yaratması amacıyla kullanıldığından, tüketicilere verilecek eğitim büyük önem taşımaktadır. Günden güne şişeler ve benzeri ürünlerin ambalajlarının inceltilmesi ve bu sayede daha düşük miktarlarda plastik kullanımının sağlanması üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla yapılan en iyi örnek süt şişeleridir, zaman içinde şişe daha düşük oranda plastik içerecek şekilde üretilmiştir. Daha farklı bir örnek olarak deterjan verilebilir, Çok daha konsantre olarak üretilen deterjan ürünleri zaman içerisinde çok daha küçük olarak ambalajlanmıştır. Son zamanlarda üretilen plastik torbalar, önceleri üretilen plastik torbalara kıyasla %20-%50 oranlarında daha ince ve dayanıklıdır (Güler ve Çobanoğlu, 1997). Farklı bir yöntem olarak doldurulabilir ve yeniden kullanılabilir ambalajlama kullanılabilmekte olup, daha küçük ambalajlı ürünlerin doldurulmasını sağlayan ve yedek malzemenin taşınabildiği daha büyük kapların üretilmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Kullanıldığı zaman suyla temas edebilen ve konsantre halde bulunan ürünler de bu bakımdan yarar sağlamaktadır. Pek çok kez temizlendikten sonra kullanılması mümkün olan plastik kapların bu yöntemle yapılması hedeflenmektedir. Bu yöntemle üretimi gerçekleşen plastikler depozitolu olarak tüketiciye sunulur ve tüketiciden geri toplanır.

Bunların depozitolu olarak verilmesi ve tüketiciden toplanması önemli bir yöntemdir. Daha dayanıklı malzemelerin yapılması da daha az oranda madde kullanımı sağlayabilir. Plastik ambalajlar içerisinde kullanılan toksik kimyasallar, bunların üzerine yazılan yazılar için kullanılan mürekkep, boya, stabilizer veya pigmentler de oldukça tehlikeli ve toksik maddeler olabilmektedir. Bunlar arsenik, kadmiyum veya kurşun gibi toksik metalleri içermektedir. (Savaşçı ve ark., 2002). ABD’de teknoloji değerlendirme biriminin hesaplarına göre 2000 yıllarında plastik endüstrisi en büyük oranda kadmiyum kullanan endüstri olacaktır. Bu durumda söz

konusu toksik maddelerin yerine toksik olmayan karşılıklarının konulmasını sağlayacak uygulamalar yapılmalıdır.

Yeniden üretime sokmaktan çok yeniden kullanım daha iyi bir yöntem oluşturmaktadır. Giderek yeniden üretime sokmak eğilimi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda enerji maliyeti ve çevresel etkisi açısından yapılan değerlendirmelerde yeniden üretime sokularak kullanmanın her zaman gerçek çözüm olmadığı açıkça görülmektedir. Tekrar kullanım enerji ve çevre maliyeti açısından çok daha az zararlı bir yaklaşımdır ve kamuoyunun oluşturulması bakımından bu yöntem vurgulanmalıdır (Savaşçı ve ark., 2002).

1.4. Plastiklerin Kullanım Alanları

Ambalajlama ve paketlenme sanayisinde plastikler oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel plastik sektörüne kıyasla ambalajlama sanayisinde kullanılan plastik miktarı sanıldığı kadar fazla değildir. Bu tarz uygulama alanlarında kullanılan plastiklerin ömrü daha kısadır ve üretiminden kısa bir süre zarfında kullanılıp, katı atık haline gelmektedir (Topçu ve Taşgetiren, 1994). Plastikler:

1. Paketleme işlemlerinde film olarak kullanılırken, taşıma işleri için de kullanılmaktadır.
2. İlaç, kimyasal maddeler, gıda ambalajlamada kullanılacak ambalajlar şişirme yöntemi ile üretilmektedir. Gazlı içeceklerin ve sıvı yağların PET şişelerinde veya kabında, deterjanlar ve temizlik maddeleri için HDPE ambalajlar kullanılmaktadır. Ayrıca su şişeleri ve şampuanlar PVC ambalajlarıyla pazara sunulmaktadır. Bir diğer ambalaj çeşidi olan COEX ambalajlarsa kolayca bozulabilen maddeler, soslar, korozyif, aktif, toksik kimyasal maddeler konulmaktadır.
3. PS, ABS, PP vakumla şekillendirilen ambalajlama yöntemleridir. Bu ambalajlama yönteminde çoğunlukla kısa ömürlü gıda maddeleri ile temizlik maddeleri kullanılmaktadır.

4. Köpük ambalajlama hem büyük bloklar olarak kesilmesi, hem de kalıplama yoluyla büyük, küçük pek çok çeşitte hassas makinalar ve cihazların daha kontrollü taşınabilmesi amacıyla kullanılan ambalajlama yöntemidir. Köpük ambalajlama yöntemine ait polieter (sünger), polietilen ve polistriyen (styropor) çeşitleri de bulunmaktadır.
5. Enjeksiyon yöntemi kullanılarak kutu ve kasalar üretilmektedir. Şişelerin taşınması amacıyla kutu kasalar tercih edilirken, PE, PP, HDPE, PS, ABS türlerindeki plastiklerde bu hedefte kullanılmaktadır.
6. Bunlara ek olarak oluklu levhalar taşıma kolisi, sera örtüsü, özel çantaların yapımında PP kullanılmaktadır.

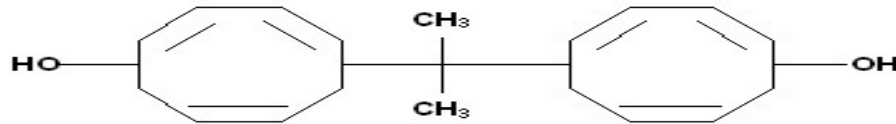
Plastiğin kullanıldığı alanlar günden güne artış göstermektedir. Bu artış özellikle mobilya ve otomobil sanayisinde göze çarpmaktadır. Örneklendirmek gerekirse, son zamanlarda otomobil sanayisinde kullanılan plastik miktarı her araç için ortalama 90-100 kg arasında değişmekte ve Avrupa’da üretilen otomobil miktarı 10-11 milyon adettir. Bu verilere göre otomobil sayısı ve kullanılan plastik miktarı çarpıldığında kullanılan plastik miktarı yaklaşık olarak 1 milyon ton gelmektedir. (Topçu ve Taşgetiren, 1994). Dünden bugüne plastik kullanımını arttıran paketleme teknoloji yöntemleri süper marketler tarafından tercih edilmekte böylece promosyon yöntemleri dikkat çekmektedir. Birçok malzemenin ambalajlamasında kullanılan plastikler dahi büyük boyutlarda ağırlık yaptığı görülmektedir, bunlara şeker ve sakızlar örnek verilebilir. Türkiye’de henüz net anlamda çöp-plastik oranlamasını izleyecek bir sistem kurulamamıştır. Bu oluşumda oldukça etki olan unsur tüketici profilleridir. Halk sağlığı tarafından tüketici profillerinin çıkarılmasıyla daha iyi gözlem yapılabilmektedir.

1.5. Bisfenol-A

Tarihte ilk olarak 1891 yılında kimyager A.P. Dianin tarafından sentezlenen Bisfenol-A (Bisfenol-A) 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, sanayi alanında pek çok hedefle üretimi yapılan ürünlerde ham madde olarak kullanılmakta ve organizmalarda östrojenik, kanserojenik etkiler yapabilen çevresel östrojenler arasında yer almaktadır (Krishnan ve ark., 1993; Lintelmann ve ark., 2003).

1.5.1. Bisfenol-A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

2,2-bis (4-hidroksifenil) propan çoğunlukla Bisfenol-A (Bisfenol-A) ismi ile kullanılmakta ve Bisfenol-A asetonuna eşdeğer iki fenol kullanılarak yoğunlaştırılmasıyla sentezlenen organik bileşiktir. Bisfenol-A asit ve de alkaline katalizlenebilen tepkimeyle oluşmaktadır. Endüstriyel alanda üretilmesi maksadıyla oluşturulan yan ürün miktarlarının ve sayılarının oldukça düşürülmesi için asitler (hidroklorik asit) ile katalizleme yöntemlerinin tercih edildiği bilinmektedir. Bisfenol-A'ya ait moleküler yapı Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Bisfenol-A'nın Moleküler Yapısı (Krishnan ve ark., 1993).

Bisfenol-A katı halde fenolik kokuya sahip, krem-beyaz renkli, kristal yapıya sahiptir. Santrifüj teknikleri gibi kurtarma ve arıtma yöntemlerinden sonra, kurutulmuş kristaller polikarbonatlar ve epoksi reçine üretimi için %99,8 saflıkta olan yüksek kaliteli bir ürün haline dönüşmektedir (Marcel, 1977). Bisfenol-A'ya ait genel özellikler Çizelge 1.1'de yer almaktadır.

Çizelge 1.1. Bisfenol-A'nın Genel Özellikleri (ECB, 2003).

Genel adı	Bisfenol-A
IUPAC adlandırması	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS numarası	80-05-7
Kimyasal formülü	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
Yapısal formülü	(CH ₃) ₂ -C- (C ₆ H ₄ -OH) ₂
Moleküler ağırlığı	228.29
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Sudaki çözünürlüğü (25°C)	120 mgL ⁻¹

1.5.2. Bisfenol-A'nın Üretimi

The Chemical Week (2003) istatistiklerinin sonuçlarına göre ticari Bisfenol-A üretiminin yapıldığı toplam on iki ülke (özellikle ABD, Almanya, Japonya ve Tayvan) bulunmaktadır. Çizelge1.2.'de bu ülkelerin üretim kapasiteleri görülmektedir.

Çizelge1.2. Küresel Bisfenol-A Üretim Kapasitesi (Chemical Week, 2003).

Ülke	Üretim Kapasitesi (Yıllık ton olarak)	%
ABD	930000	28.5
Brezilya	22000	0.7
Almanya	280000	8.6
Hollanda	250000	7.7
Belçika	140000	4.3
İspanya	210000	6.4
Rusya	20000	0.6
Çin	30000	0.9
Japonya	665000	20.4
Kore	130000	4.0
Singapur	210000	6.4
Tayvan	374000	11.5
Toplam	3.261	100

Bisfenol-A dünya çapında en fazla üretim kapasitesine sahip kimyasallar arasında bulunmaktadır. 1993 yılında dünya genelindeki Bisfenol-A üretim miktarı 640.000 tona ulaşmıştır. Almanya'nın 1995 yılında yaptığı Bisfenol-A üretimi 210.000 tondur. 2005 yılında ortalama yıllık olarak 3,7 milyon ton üretim kapasitesine sahiptir ve bunun üçte biri ise ABD tarafından karşılanmaktadır (Chemical Week, 2005; Lintelmann ve ark., 2003). Bisfenol-A kimyasalı dünyada kullanım hacmi en yüksek olan kimyasal maddelerden biridir. Global ihtiyacın günden güne artmasından dolayı 2006 yılında 3,9 milyon tona ulaşan Bisfenol-A üretiminin 2010 yılında 5 milyon tona vardığı düşünülmektedir.

1.5.3. Bisfenol-A'nın Kullanım Alanları

Bisfenol-A kimyasalının kullanım alanı oldukça fazladır, buna bağlı olarak bu kimyasalın yıl içerisinde üretim miktarı da düzenli artış göstermektedir. Yalnızca 1997–98 yıllarında Avrupa'da yaklaşık 40.000 ton Bisfenol-A kullanıldığı raporlanmıştır. Bisfenol-A'nın yıllık üretim miktarı ~1,7 milyar kg civarındadır. Üretilen Bisfenol-A'nın ortalama %70'i polikarbonat yapmak amacıyla kullanılırken, %25'i ise epoksi reçine üretimi için primer monomer olarak kullanıldığı belirtilmektedir. %5'lik kısmı ise günlük yaşamımızda PVC plastikler olarak kullanılmaktadır. PVC plastiklere örnek olarak kompakt diskler, termal faks kâğıtları, boyalar, su, kola, meyve suyu, süt şişeleri, kola ve bira kutularının iç yüzeyini kaplayan plastik film üretiminde ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesine sahiptir. (Staples ve ark.,1998). Bunların dışında diş hekimliği alanında kullanılan beyaz renkli diş dolgu malzemelerin bileşiminde de yer almaktadır. Gıda maddelerinin saklandığı plastik malzemeler ve konservelerin iç yüzey kaplama folyolarının üretiminde de sıkça kullanıldığı vurgulanmaktadır (Staples ve ark., 1998; Yamamoto ve Yasuhara, 1999; Yoshida ve ark., 2001).

Bisfenol-A'nın %0,2-0,3 oranında kullanıldığı sektör, polyester, termal kağıt üretimi ve lastik, polimid sanayisidir. Bunların dışında Bisfenol-A'nın yer aldığı üretim sektörleri oda saklama poşetleri, iş güvenlik kaskları, kurşun geçirmez camların yüzeyine kaplanan film, yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler

otomotiv, elektrik ve elektronik parça yapımında sıralanmaktadır (ECB, 2003). Endüstriyel sektöründe Bisfenol-A üretimi polimer, fungusit, antioksidan, boya, fenoksi, polisülfon ve kauçuk imalatlarında ara bir bileşik olarak görev almaktadır. Bu alanlar dışında yer alan Bisfenol-A kullanım alanı ise ambalaj endüstrisidir (Lintelmann ve ark., 2003).

1.5.4. Polikarbonatlar

En önemli polikarbonatlar arasında Bisfenol-A-polikarbonat bulunmaktadır. Bu karbonat Bisfenol-A ile fosgenin polikondenzasyonu ile oluşmaktadır. İçeriğinde yer alan fosgen hammaddesi oldukça toksik kimyasallar arasında yer almaktadır. 1990’larda polikarbonat üretimi fosgen hammaddesi kullanılmadan Bisfenol-A’nın difenilkarbonat ile tepkimeye girmesiyle oluşturulmaktaydı (Bishop, 2000). Yüksek kalite ve sağlamlık, yüksek darbelere karşı direnç, mükemmel şeffaflık, polimerler ile sağlanan süper uyumluluk, yüksek ısıya karşı bozulma dayanımı gibi benzersiz özelliklerinden dolayı Bisfenol-A-polikarbonat çoğunlukla üreticiler tarafından tercih edilmektedir. Sektörde kompakt disk, pencerelerin camları ve çatıları, farlar ve arka lambaların kapakları, reflektör, fan ve radyatör ızgaraları, araba telefonları ve distribütör ekipmanlarına uygun muhafazalar, lambaların soketleri, röle parçalar, elektrik fişleri, emniyet anahtarları imalatında kullanılmakta, bunların dışında, elektronik hesap makineleri, floresan tüplerin soketleri, metreler, sargı destekleri, polikarbonat şişeler ve (depozitolu süt şişeleri ve su şişeleri) kapları, gibi ticari ürünlerin imalatında yer almaktadır (Serini, 2001).

1.5.5. Epoksi Reçineler

Epoksi reçineler epoksi grubuna sahip prepolimerler olarak ifade edilmektedir. Endüstriyel alanda bu reçinelerin anhidridlerle, alifatik aminlerle ya da poliamidlerle beraber tepkimeye girmesi sonucunda çapraz bağlı halde ya da termoset plastikleri meydana gelmektedir. Bisfenol-A (DGEBA) ya da diğer bir ismiyle Bisfenol-A diglisidil eter (BADGE) kullanılarak diglisidil eter türetilmiştir. Diglisidil eter ticari

epoksi reçineleri arasında yer alan ve piyasada en çok tercih edilen, moleküler ağırlığı oldukça düşük olan epoksi reçinesinin oligomerisi olup, sıvı epoksi reçinesinin yüksek ölçüdeki bileşenidir (Muskopf ve McCollister, 2001; Poole ve ark., 2004). Epoksi reçine ve modifiye epoksi reçineler günümüzde kaplama ve yapısal uygulamalarda kullanılmaktadır. Bunun en önemli sebebi mükemmel dayanım, sertlik, kimyasal dayanım yapışkanlık ve elektriksel özelliklere sahip olmasıdır. Günümüzde epoksi reçine içeriğine sahip olan birçok temel ürün yer almaktadır. Bu ürünler yüksek katı ve toz ile su bazlı epoksi boyalar, yiyeceklerin ve içeceklerin kutuları, yapıştırıcılar, otomobile zarar vermemesi için yapılan gövde ve astar için koruyucu kaplamalar, gibi uygulamalardır. Bunların dışında epoksi reçinelerin kullanıldığı yerler, takviyeli kompozitler, elektrikli laminatlar, dökümler, takımlar, yapıştırıcılar gibi yapısal alanlarda da yer almaktadır.

1.5.6. Bisfenol-A'nın Çevresel Yayılımı

Bisfenol-A pek çok farklı yollardan çevreye bulaşma göstermektedir, bunların başında üretim, taşınma ve uygulamalar yer almaktadır. Bisfenol-A suda çözünme ve sahip olduğu minimal buhar basınç özelliğinden dolayı fizikokimyasal ve de çevresel risk özelliklerine sahiptir. Bu sebeple Bisfenol-A, nehirlerde, göllerde, su kaynaklarında asılı organik sedimentlerde ve yabani hayvanın yağ dokularında sıvı fazda bulunabilmektedir (Allen, 2002). Dünya çapında Bisfenol-A çok fazla üretim kapasitesine sahiptir ve pek çok kullanım alanına sahiptir, dolayısıyla doğaya bırakılan bu kimyasal miktarının çok fazla olduğu düşünülmektedir. Araştırmalara göre, doğaya bırakılan Bisfenol-A kimyasalı biyolojik bir yıkıma girmesi söz konusudur aynı zamanda sediment absorbe edildiği ve tahminlere göre fotokimyasal olarak yıkım geçirdiği de vurgulanmaktadır. (Staples ve ark.,1998). 1998 yılında Japonya'da sürdürülen bir araştırmaya göre, nehirlerden 109 örnek alınmıştır. Bu örneklerin %57'sinde, 20 sediment örneğinin 19'unda Bisfenol-A bulunduğu tespit edilip raporlanmıştır (Lintelmann ve ark., 2003). 2001 yılında ise Almanya'da bir araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre 116 yerüstü su kaynağı, 35 sediment ve 37 kanalizasyon suyunda Bisfenol-A tespit edilmiştir (Fromme ve ark., 2002).

2003 yılında ABD’de Toxics Release Inventory (TRI) bir araştırma yapmıştır. Bu araştırmanın verilerine göre miktarı 1.8×10^6 pound olan Bisfenol-A pek çok farklı endüstriyel sektörlerinden ve belediyelerin atık su arıtma tesislerinden aynı zamanda çöplerin atıldığı alanlarından çevreye yayıldığı vurgulanmıştır. Büyük ölçüde Bisfenol-A’nın çevreye yayılmasında etkili görülen faktörler; üretimde oluşan atıkların üreticiler tarafından yeterli oranda arıtılamaması böylece tam arıtılamamış suların yüzey sularına bırakılması, Bisfenol-A’nın depolandığı yerlerde meydana gelen kaçaklar ve de taşımacılık esnasında oluşan kazalar olarak sıralanmaktadır. 1993 yılında 640.000 ton Bisfenol-A üretilmiştir. Üretilen kimyasalın yaklaşık olarak %0.017’sinin (109 ton) sıcaklık, ısıtma zamanı, paket içindeki gıdanın çeşidi gibi çeşitli yollarla çevreye sızdığı tespit edilmiştir (Staples ve ark.,1998).

1.5.7. Bisfenol-A’nın Etkilenim Yolları

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) yiyecek ve içeceklerin Bisfenol-A’ya maruz kalması hakkındaki görüşlerini raporlamıştır aynı zamanda güvenliğini yeniden incelemiş ve tolere edilmesi olası görülen günlük doz miktarını mercer altına almıştır (EFSA, 2006). EFSA tarafından sunulan bu raporda, son zamanlarda çocukların ve bebeklerin öncelikli olduğu çevresel östrojenik etkilerden korunabilmek adına sürdürülen çalışmaların bu kimyasallara duyarlı hayvanlar üzerinde devam ettirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Geniş yelpazede günlük hayatımızda yer alan Bisfenol-A maddesi, insanların bu kimyasala teması olasılığı günden güne artmaktadır. (Staples ve ark.,1998; Sheehan, 2000). Bisfenol-A’nın sahip olduğu toksik özellikleri ve yaygın endüstriyel kullanımından kaynaklı olarak Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 (SARA) Başlık 3 altında toplanan; Emergency Planning and Community Right-to-Know Act (EPCRA) 313. kısmında (Acil Durum Planlaması ve Toplumun Doğruyu Bilme Hakkı 313 bölümü) listelenen kimyasalların arasında yer almaktadır. (Bishop, 2000).

Erişkinlerde ve çocuklarda Bisfenol-A’ya maruz kalınmasının asıl kaynaklarından biri olarak konserve besinlerinin oral yol ile teması gösterilmiştir (Von Goetz ve ark., 2010; Wilson ve ark., 2007). Bebeklerin Bisfenol-A’ya maruz

kalmasının ilk kaynağı olarak görülen ürünler polikarbonatlı biberonlardır (Von Goetz ve ark., 2010). Bisfenol-A maddesinin insanlara, sahip olduğu fizikokimyasal özellikleri sebebiyle epoksi reçineli konserve kaplarında saklanan gıdalardan, polikarbonat şişelerde saklanan sulardan ve diş dolgularına tükürüğün teması halinden ağız yoluyla maruziyet yarattığı gözlenmektedir (Vom Saal ve Hughes, 2005). Pek çok tüketici, satın aldığı ürünlerle insanları olumsuz yönde etkileyen bu kimyasala çok minimal ($1 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün'den düşük) miktarda da olsa maruz kalmaktadır. Ancak bu miktarın Avrupa Gıda Komisyonu Bilimsel Komitesinin 2003 yılındaki yönergesine göre günlük tolere edilebilir Bisfenol-A miktarı (TDI) olan $50 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün'den çok daha düşük olduğu görülmektedir (ECB, 2003). Ancak Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin (EFSA) güncel protokolünde günlük tolere edilebilir miktar $4 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak belirlenmiştir (EFSA, 2017). Güncel miktara göre değerlendirildiğinde risk faktörü artmaktadır. Bisfenol-A maddesi ortamın yüksek sıcaklığa ulaşması ya da alkali koşullarda hidrolize olabilmesi özelliği sebebiyle gıda içeriğine karışma özelliğine sahiptir. 2001'de İngiltere Gıda Kontrol Ajansı tarafından bir rapor hazırlanmıştır. Bu raporda konserve edilen gıdalarda Bisfenol-A maddesi 70–420 ppb kadar yüksek oranlarda bulunmuştur. (Yoshida ve ark., 2001; Takao ve ark., 2002). Polikarbonat bebek biberonlarının normal kullanım koşullarıyla BPA salınımı 0.03–5 ppb olarak tespit edilmiş (Mountfort ve ark., 1997; Biles ve ark., 1997), polikarbonat şişelerin otoklav edilmesiyle bu miktar 2.8 ppb (Krishnan ve ark., 1993) olarak bulunmuş ve epoksi film kaplanmış konserve kutularının içeriğinde 80 ppb Bisfenol-A maddesinin bulunduğu tespit edilmiştir (Brotons ve ark., 1995). Ürünlerin sıcaklığa maruz kalması ve zaman içinde plastik ürünlerin zarar görmesiyle Bisfenol-A maddesinin besinlere geçişi görülmektedir. Bisfenol-A maddesine maruz kalmamak için ya da maruz kalma oranını en aza düşürebilmek kullanılacak yiyecek ve içeceklerin kaplarında yer alan sembollere özellikle dikkat edilmesi gerekli görülmektedir. Kaplarda yer alan bu semboller Şekil 1.2.'de yer almaktadır.

	Polimer İsmi ve Kısaltması	Kullanım Alanları
	Polietilen Tereftalat (Polyethylene terephthalate) PET/PETE	Genelde su, alkolsüz içecekler ve yağların konulduğu şişelerde tek kullanımlık olarak kullanılır.
	Yüksek Yoğunluklu Polietilen (High-Density Polyethylene) HDPE	Genelde deterjan ambalajları ve pet sütlerde bulunur.
	Polivinil Klorür (Polyvinyl Chloride) PVC/V	Streç folyo, dış mekan eşyaları, plastik zemin malzemesi, duş perdesi, ve plastik ambalajlarda bulunur.
	Düşük Yoğunluklu Polietilen (Low-Density Polyethylene) LDPE	Genelde kuru temizleme, çöp torbaları, yemek saklama kaplarında bulunur.
	Polipropilen (Polypropylene) PP	En güvenli plastik türü olarak kabul edilir. Plastik ambalajlarda kullanılır.
	Polistiren (Polystrene) PS	Yemek paketleri, plastik bardak ve tabaklar, plastik kaşıklar, köpük tabaklarda kullanılır.
	Diğer (Other) OTHER/O	Yemek saklama kapları ve bazı şişelerde bulunur.

Şekil 1.2. Plastik Sembolleri (Güler ve Çobanoğlu, 1997; Kılıç ve Yüce, 2014)

Bisfenol-A bakımından riski olan numaralar 3, 6 ve 7'dir, dolayısıyla kap kullanımı söz konusu olduğunda 1, 2, 4, 5 numaralı ürünlerin tüketiciler tarafından tercih edilmesi gerekmektedir.

Bisfenol-A-bisglisidildimetakrilat ve Bisfenol-A-dimetakrilat maddeleri diş dolgularında kullanılan maddeler olup; 50 mg diş dolgu maddesinin hastaya uygulanmasından yaklaşık 1 saat ardından 0.05- 1 ppm Bisfenol-A maddesi açığa çıkmaktadır (Olea ve ark., 1996; Meyer, 1997). Başka bir açıdan ise Bisfenol-A

maddesine insanların ev, ofis ve okullar gibi iç ve dış mekânlarda hava ve zemin tozlarının solunmasıyla da maruz kaldığı bilinmektedir (Berkner ve ark., 2004; Rudel ve ark., 2001).

Okul öncesi çocukların henüz tam gelişimlerini tamamlamadıkları, hızlı gelişim döneminde olmaları sebebiyle hava, toz, toprak ve diyetle bu kimyasala maruz kaldıkları ve bu sebeple çocuklarda meydana gelecek akut ya da kronik etkilerin sonuçlarının insanlara anlatılması oldukça önem taşımaktadır (Berkner ve ark., 2004). Bisfenol-A sektörlerinde çalışan kişiler diyetle ek olarak mesleki olarak bu kimyasala maruz kaldıkları belirtilmektedir (Li ve ark., 2010; Braun ve ark., 2011). Bisfenol-A kimyasalına mesleki olarak maruz kalan kişilerin, muhtemelen epoksi reçine toz boyalar, kompakt diskler, polikarbonat şişeler gibi ticari ürünlerin üretiminde, bu ürünlerin kullanılmasında, taşınmasında ya da ambalajlanmasında görev alan işçilerden oluştuğu ve bu maruziyetin solunum ve deri temas yolu ile meydana geldiği tespit edilmiştir. Bisfenol-A, sigara filtrelerinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır, böylece Bisfenol-A'ya maruziyette başka bir faktör aktif tütün dumanıdır (Braun ve ark., 2011; Jackson ve Darnell, 1985). Bisfenol-A maddesi insan vücuduna pek çok yollarla girmektedir. Bu yollardan bir diğeri ise epoksi reçine yapısında yer alan Bisfenol-A diglisidil eter (BADGE) maddesinin vücut içinde oluşacak metabolik transformasyonu sonucuyla metabolitlerinin oluşmasıyla meydana gelmektedir. Epoksi reçine ile çalışanlarda yapılan kontroller ile gerek BADGE gerekse Bisfenol-A'nın idrar ve plazma düzeyleri daha fazla olduğu görülmüştür; bu da Bisfenol-A'nın endojen olarak BADGE'den meydana gelebileceğini gösteren bir noktadır (Hanaoka ve ark., 2002).

Bisfenol-A maddesinin hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkileri mercek altına alınmak istenmiştir. Bu amaçla pek çok bilim adamı tarafından hem in vivo, hem de in vitro araştırma yapılmıştır. Prenatal ve erken postnatal Bisfenol-A maddesine maruz kalan hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda biyolojik cevap ve toksisite üzerinde durularak yüzlerce deneysel çalışma yapılmıştır ancak, bu maddenin insan üzerinde etkisini görmek amacıyla sürdürülen çalışmalar oldukça azdır (Chapin ve

ark., 2008). Yapılan çalışmalara rağmen Bisfenol-A maddesinin canlı organizma üzerindeki etki mekanizması net anlamda açıklığa kavuştuğundan söz edilemez.

Sanayileşmiş ülkelerde Bisfenol-A'ya maruz kalan insan sayısı oldukça fazladır (Calafat ve ark., 2008; Vandenberg ve ark., 2010). ABD, Hollanda ve Norveç'te yapılan çalışmalarda Bisfenol-A maddesinin hamile kadınlara ait idrar örneklerinin büyük bir oranında bulunduğu belirtilmiştir (Braun ve ark., 2009; Wolff ve ark., 2008). Bunların dışında Bisfenol-A maddesinin amniyotik ve foliküler sıvıda ve bebek kordon kan örnekleriyle yapılan araştırmalarda da tespit edildiği görülmüştür (Vandenberg ve ark., 2010). ABD, Avrupa ve Japonya üzerinde sürdürülen deneysel çalışmalarda ise serum ve anne sütünde 0.3–5 ng/ml arasında değişen oranlarda Bisfenol-A maddesi bulunduğu tespit edilmiştir (Welshons ve ark., 2006).

Lipofilik yapıya sahip olan Bisfenol-A'nın aynı zamanda insan yağ dokusunda biriktiği yapılan deneylerle ispatlanmıştır (Fernandez ve ark., 2007). İnsanların Bisfenol-A maddesine maruz kaldıkları, idrarlarında (Calafat ve ark., 2008; Takeuchi ve Tsutsumi, 2002), anne sütünde (Ye ve ark., 2006), maternal ve fetal plazmalarda, amniyotik sıvılarda ve plasental dokularının (Schonfelder ve ark., 2002) seviyelerinin incelenmesiyle fark edilmiştir. Küçük çocuklar vücut ağırlıklarına göre daha fazla oranda besin almaktadır, bu sebeple yetişkinlere nazaran daha fazla miktarda idrarlarında Bisfenol-A konsantrasyonu bulunması olasıdır (Calafat ve ark., 2008; Becker ve ark., 2009). Bunların dışında, diğer insanlara oranla yeni doğan yoğun bakım ünitesinde bakımı yapılan bebeklerin Bisfenol-A maddesine daha yüksek oranda maruz kalmaktadır. Bunun sebebi yoğun tıbbi müdahaleler ve işlemler olarak sıralanabilir (Calafat ve ark., 2009).

1.5.8. Bisfenol-A'nın Fetal Etkileri

Bisfenol-A'nın ağız yoluyla alınması durumunda bu kimyasal vücuda gastrointestinal yolla girdiği yaklaşık %83 kadarı 72 saatte dışkı ile vücut dışına atılmaktadır. Vücuda giren Bisfenol-A maddesi, ilk olarak karaciğerde

monoglukuronid forma dönüştürülmektedir. Bu dönüşümden sonra ise idrar yoluyla vücuttan atılmaktadır. Bisfenol-A maddesinin insan yağ dokusunda birikmesi, bu kimyasalın önemli özelliklerindedir. Yapılan araştırmalara göre Bisfenol-A maddesinin monoglukuronid formuna dönüştükten sonra anne sütüne geçmektedir (Snyder ve ark., 2000). Sun ve ark. (2004), tarafından 23 sağlıklı kadın üzerinde yapılan çalışmada anne sütü örnekleri alınmıştır. Bu örneklerde 0.28-0.97 ng/ml arasında ve yaklaşık olarak 0.61 ng/ml Bisfenol-A konsantrasyonu tespit edilmiştir (Yen Sun ve ark., 2004). Yapılan diğer bir araştırmada ise insan kolostrumu incelenmiştir. İncelemelere göre yaklaşık olarak 1–7 ng/ml ve ortalama konsantrasyonu 3.41 ± 0.01 ng/ml olan Bisfenol-A bulunmuştur (Ryoko ve ark., 2007).

Diğer bir çalışmada hamile sıçanlar üzerinde sürdürülmüştür. Sıçanlara Bisfenol-A maddesi içeren besinler verilmiştir. Hamile sıçanlarda bu durum plasentalarında yaklaşık 0.4 ve kanlarında ise $1.6 \mu\text{gkg}^{-1}$ (yaş ağırlık) olarak bulunmuştur. Bisfenol-A maddesinin hamile sıçandan plaseenta yolu ile fetusa geçebildiği gözlemlenmiştir. Fetusta Bisfenol-A konsantrasyonu anne sıçana nazaran daha düşük bulunmasına rağmen Bisfenol-A'nın akümüle olabilme yapısına bağlı olarak yavrunun risk altında olduğu tespit edilmiştir (Takada ve ark., 1999). İnsanların üzerinde yapılan bir diğer araştırmada ise Bisfenol-A maddesinin plasental numunelerdeki seviyeleri yaklaşık 11.2 ng/g, maks. 104.9 ng/g iken, aynı hamile kadınlardan sağlanan serum numunelerde ise 4.4 ± 0.64 ng/ml daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Gilbert ve ark., 2002).

Bisfenol-A maddesi içme sularına eklenmiş ve bu suyun erkek sıçanların üreme, testis patolojisi ve spermatogenezis üstünde gerçekleşen etkileri dört döl boyunca mercek altına alınmıştır ($2\text{--}200 \mu\text{gkg}^{-1}$ vücut ağırlığı gün). Bisfenol-A maddesi sıçanlar üzerinde başta spermatogenez olmak üzere, üreme, testis patolojisi üzerinde negatif etkiler oluşturduğu görülmüştür (Buckiova ve ark., 2001).

Hamile kadınlardan serum ve term numuneleri alınırken doğum yapan kadınlardan ise umbilikal kord kanı numuneleri alınmıştır. İVF (İn Vitro

Fertilizasyon) yolu ile gebe kalan kadınlardan ise overyan foliküler sıvı ve amniyotik sıvı numuneleri alınıp incelenmiştir. Yapılan incelemelere göre Bisfenol-A seviyeleri; anne serumu ve foliküler numunelerinde, fetal serum ve full-term amniyotik numuneleriyle eşit seviyede tespit edilirken (1–2 ng/ml); 15–18. haftalarda alınan amniyotik sıvı numunelerindeyse bu oran daha fazla düzeyde (8.3-8.7 ng/ml) Bisfenol-A tespit edilmesiyle sonuçlanmıştır (Human Reproduction, 2002).

1.5.9. Bisfenol-A 'nın Gıdalar ile Alımı

Bisfenol-A maddesinin insan vücuduna geçmesinde ana unsur taşıyıcıdır. Taşıyıcı besin maddesiyle ambalaj malzemeleri arasında temas yolu ile meydana gelen kütle transferidir (Lau ve Wong, 2000).

İnsanların Bisfenol-A ile tanışması anne karnında başlayıp, yaşamları boyunca sürebilmektedir. Algebra hesaplamaları sayesinde insan vücuduna giren Bisfenol-A miktarı hesaplanabilmektedir. Bu hesaplama için gerekli olan, bireyin temas ettiği maddelerde bulunan Bisfenol-A miktarı, bireyin günlük olarak o maddeler ile teması, ve bireyin günlük etkinliklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kullanılan bu veriler ile gerçekleştirilen hesaplamalar subjektiftir ve sonuçların hatalı olabilmesi çok muhtemeldir. Yaş grupları temel alınarak hazırlanan Çizelge 1.3.'de günlük Bisfenol-A alımı şemalandırılmıştır. Bisfenol-A maddesinin bireylerin yaşına göre etkilenim durumu, erişkinlerden çocukluk çağına kadar süreçte artış göstermektedir. Görüldüğü üzere Bisfenol-A maddesinin süt çocuğu döneminde etkileniminin en yüksek olduğu belirtilmektedir. Kişinin yaşının ilerlemesiyle maddeden etkileri düştüğü görülmektedir (US Department of Health ve Human Services, 2008).

Çizelge.1.3. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük Bisfenol-A alımı (US Department of Health ve Human Services, 2008).

Yaş grubu		Günlük medyan Bisfenol-A alımı (µg/kg/gün)
Süt çocuğu (0-6 aylık)	Mama	1-24
	Anne sütü	0.2-1
Süt çocuğu (6 ay-12 ay)		1.65-13
Çocuk (1.5-6 yaş)		0.043-14.7
Yetişkin		0.008-1.5

Bisfenol-A maddesi ambalajlarda bulunup, bulunmamasına bağılı olarak besinlere geçebilmektedir. Bu besinler konserve sebzeler, içecekler, balıklar, bebek mamaları, et ve süt ürünleri olarak yer almaktadır. Besinlerde yer alan Bisfenol-A maddesiyle meydana gelen kirliliklerin sebebi taşıma kaplarından kaynaklanmaktadır (Kang ve ark., 2006). Bisfenol-A metabolizması da türlere ve çeşitlere bağılı olarak farklılık gösterdiği vurgulanmıştır. Memelilerde bulunan Bisfenol-A metabolizması glukuronidasyon ve sülfasyon olmak üzere iki farklı yol varken insanlarda ise, Bisfenol-A gastro-intestinal (sindirim) sistemi içerisinde hızlı bir halde absorbe edildiği belirtilmiştir. Bir sonraki aşamada ise glukuronik asit ya da sülfatla reaksiyona girerek birleşir (Inoue ve ark., 2004; Lee ve ark., 2008). Bunun sonucunda serbest halde bulunan Bisfenol-A maddesinin %56-82 si dışkılama yoluyla, %13-28 si ise idrarla vücuttan atılmaktadır (Kang ve ark., 2006). Bisfenol-A maddesinin hızlıca ve oldukça etkin bir şekilde vücuttan atıldığını ispatlayan veriler kullanılmaktadır. Bu veriler Farmakokinetik veriler ve biyoizleme verileridir. Farmakokinetik bilim dalı vücuda alınan ilaçların emilme, dağılma, dönüşme ve atılma süreçlerini matematiksel modelleme yöntemiyle hesaplamaktadır (Denizli, 2015).

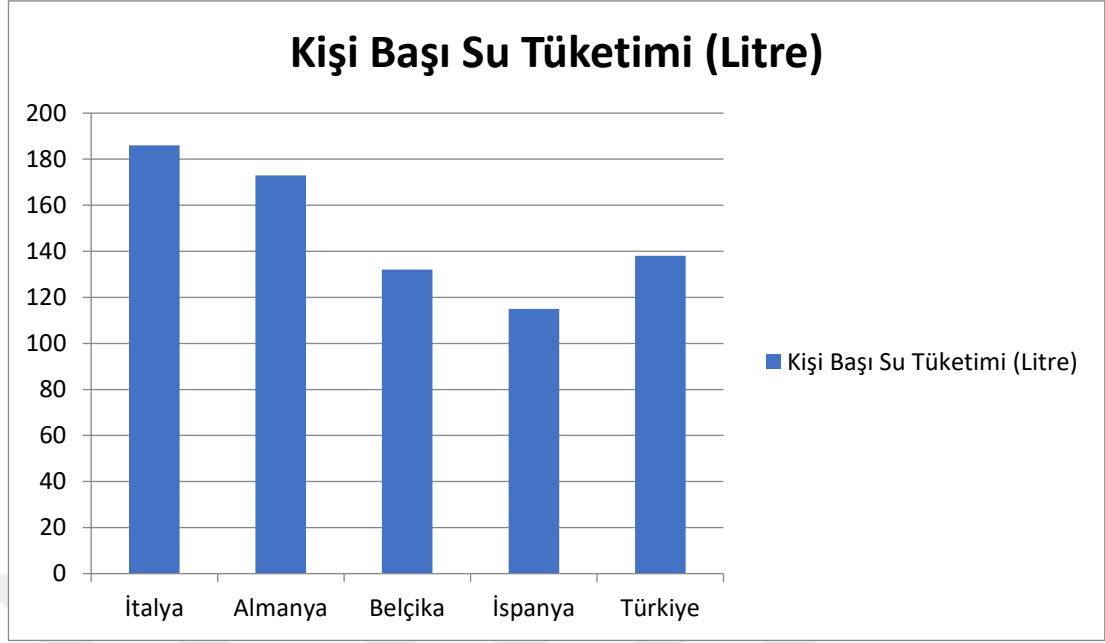
1.5.10. İçme Sularından Bisfenol-A Geçışı

İnsan hayatını ve insan vücut metabolizmasının devamı için su vazgeçilmez bir faktördür. Dünyada susuz hayat mümkün değildir. Canlıların yaşamlarını devam ettirmesi, metabolizmasının dengeli olarak çalışabilmesi için, vücuda girmesi gereken belli bir oranda sıvı miktarı bulunmakta, bu sıvı miktarı ise canlılar tarafından su ile karşılandığı bilinmektedir (Bingöl, 2007).

Nüfusta görülen hızlı artış, çarpık kentleşme, gelir seviyesindeki yükselme, leziz ve güvenilir içme suyuna olan ilgi gibi nedenler ambalajlı su tüketiminde hızlı bir artış oluşmasına sebep olmakta, bu durum 2000’li yıllara gelinmesiyle, ambalajlı su tüketimi günlük hayatın önemli bir yer kaplamaktadır. Dünyada ambalajlı su tüketimi hazırlanan son verilere göre 53 milyar galon olarak raporlanmıştır. Ülkemiz

su kaynakları açısından oldukça zengin bir bölgede bulunmaktadır. Ancak büyük şekillerde su kaynaklarının yeterli olarak kullanılamaması alt yapı yetersizliği, gibi faktörlerle içme ve kullanma sularının temin edilmesinde sorunların oluşmasına sebep olmuştur. Ülkemizde 1980 yıllarında geri dönüşümü olmayan ambalajlama yöntemleri kullanılarak su üretimleri, belirli firmaların öncülüğünde sürdürülmüştür. 1997 yılında ise “Doğal Kaynak Maden ve İçme Suları ve Tıbbi Suların İstihali, Ambalajlanması ve Satışı Hakkında Yönetmelik” yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik sayesinde açıkta su satışı yasaklanmıştır ve belirli standartlar uygulamaya girilmiştir. Bunlar üretim, şişeleme ve satış aşamalarında uygulanmıştır. Yaşanan bu sürecin ardından ambalajlı içme ve maden suyu sektörünün hızlı bir sürece girmesini sağlamıştır. Ülkemiz dünyada su kaynakları açısından oldukça zengin ülkeler arasında bulunmakta ve zaman içerisinde ambalajlı su üretimi sektöründe ise gelecek vaat ettiği görülmektedir. 2011’de 9,3 milyar tona ulaşp, ambalajlı su tüketiminin ortalama %65 bölümü evlere servis yapılan damacaneler, %35’lik bölümü ise PET şişe yani polietilen teraftalat suları barındırmaktadır. (Kuzeydoğu Anadolu Kalkınma Ajansı, 2012).

2008’de Türkiye’de su tüketimi üzerine yapılan istatistiklere göre ambalajlı su tüketimi 34 litre PET şişe, 88 litre damacanadır. Total de 122 litre olduğu belirtilmiştir. 2014 yılında bu rakamlar 57 litre PET ve 81 litre damacana olmak üzere toplam 138 litre olmuştur. 2016 yılında ise tüketim 65 litre PET/Cam, 78 litre damacana olup toplam 143 litre olmuştur. Türkiye’deki ambalajlı su tüketim miktarı Avrupa Birliği ülkelerine yaklaşmaktadır. Şekil 1.3’de 2014 yılın ait AB ülkelerindeki tek kişi için ambalajlı su tüketim oranı sırasıyla; 186 litre ile İtalya, 173 litre ile Almanya, 115 litre ile İspanya ve 132 litre ile Belçika yer almaktadır (Ambalajlı Su Üreticileri Derneği, 2016).



Şekil 1.3. Bazı ülkelerde 2014 yılı kişi başı ambalajlı su tüketimi

Türkiye’de, kentleşmenin oluştuğu Marmara, Ege ve İç Anadolu bölgelerinde ambalajlı su tüketim oranı hızlı bir şekilde arttığı görölmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı ambalajlı su üretim sektöründe yer alan 296 ruhsatlı tesis bulunmaktadır. Tesislerde kaynak suyu, doğal mineralli sular ve içme suyu tesisleri yer almaktadır (Kuzeydoğu Anadolu Kalkınma Ajansı, 2012).

Su tüm canlı ve cansız varlıklar için hayatsal faktördür bu sebeple tüketilen suyun güvenilirliği oldukça önemli bir faktördür. Canlılar tarafından tüketilen su, sağlık açısından risk taşımamalı, içeriğinde kimyasal ve bakteriyolojik kirleticiler yer almamalıdır. Dünya ülkelerinin %20’lik bir oranı güvenli içme suyuna sahip değildir. Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere her yıl malarya, dizanteri, diyare vb. hastalıklar milyonlarca kişiye salgın olarak bulaşmakta ve ölümlere sebep olmaktadır (Karagülle, 2004; Uzun, 2006).

Su, sağlık, gıda güvenilirliği, beslenme, dengeli çevre gibi yaşamın pek çok alanında hayatı önem taşımakta bu sebeple su kaynaklarının rasyonel açıdan yönetimde oldukça önemli faktörlerden biri haline gelmiştir. Dünya ülkelerinde ve Türkiye’de su kaynaklarına duyulan ihtiyacın arttığı, ancak ihtiyaç duyulan bu

kaynakların kirlilik baskılarıyla da artış göstermektedir. Endüstriyel ve evsel atıklar, bilinçli kullanılmayan gübre ve zirai ilaçlar su kaynaklarına kirlilik baskılarına sebep olmakta bu nedenle zaman içerisinde temiz su kaynaklarını korumak oldukça güçleşecektir (Uzun, 2006).

Suda meydana gelen kirlilik, bitkiler ve diğer canlıların sağlığı açısından oldukça negatif etkiler bırakmaktadır, bu sebeple içme suyu için konulan özel özellikler suyun kalitesini belirleme açısından büyük önem taşımakta bu sebeple su içerisinde bulunan bazı maddelerin oranı belli bir değerden fazla olmaması gerekmektedir (Yalçın, 2008). 1998'den 2005 yılları verilerine göre ambalajlı su kullanım miktarı 3 kat artmasıyla 380 milyon litreden 1 milyar litreye ulaşmıştır ve birey başına düşen ambalajlı su kullanımı ise ortalama 100 L'ye ulaşmıştır. Yıllara bağlı olarak görülen bu artışın birçok sebebi bulunmaktadır. Bu sebepler arasında şebeke sularının güvenli görülmemesi, dezenfeksiyonun yapılmasıyla meydana gelen yan ürünler, turistlerin en çok gittiği bölgelerde su probleminin yaşanması, havanın sıcak olduğu zamanlarda görülen su problemleri yer almakta, aynı zamanda ambalajlı ürünlerin pazarlamacılar tarafından etkin reklamlarının yapılması ve değişen tüketim alışkanlıkları da eklenmektedir (Diana ve Dimitra, 2011). Sıralanan bu nedenlerin en başında şebeke sularının kirli olması sebebiyle tüketiciler ambalajlı sulara rağbet etmektedir. Ülkemizde ve dünyada son zamanlarda ambalajlanmış su tüketimi oldukça artmıştır. Bu durum ABD başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde sağlık ve güvenlik ile alakalı kaygılarda artış yaşanmasına sebep olmaktadır. Marketlerde ekonomik ve çevresel faktörlerin etkisiyle farklı olarak pek çok ambalajlanmış su ürünleri yer almaktadır ve özel markalı ürünler sınıfına giren bu ürünlerin güvenilirliği ile alakalı henüz yeterli kanıtlar bulunmamaktadır (Napier ve Kodner, 2008).

Ambalajlı olarak uzun süre depolanabilme ve aynı su şişesinin pek çok kez kullanılmasından dolayı, su analiz yöntemi olarak hem mikrobiyolojik hemde fizikokimyasal parametrelerle çalışılıyor olmasına rağmen, konu üzerindeki soru işaretleri bulunmaktadır. Uzun süre ve defalarca kullanılan plastik şişelerin gerekli dezenfeksiyonlarının yapıp yapılmadığı hususu henüz açığa kavuşturulamamıştır.

Su şişelerinin depolandığı ortamlar sıcak olabilirken, depolandıktan sonra ise güneş ışığına maruz kalabilmektedir, bu da akıllara yine pek güvenilirlikle alakalı pek çok soruya yol açmaktadır. Su şişelerinin kaplanması için kullanılan organik şişelerin organik bileşiklerden elde edilmesine yönelikte pek çok çalışma süregelmekte ancak organik bileşiklerin karbon kaynağı olarak mikroorganizmalar tarafından kullanılması, suda bir kokunun meydana gelmesi veya tadının değişmesi gibi etkileride bulunmaktadır. Suların ambalajlandıktan sonra 15 ila 30 günlük süreç içerisinde dışarıda maruz bırakılması sonucunda Bisfenol-A ve buna benzer pek çok kimyasal, yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Açık havada bırakılan ambalajlı suların dışarıda bırakılma süresine bağlı olarak, suya geçen Bisfenol-A kimyasalının yoğunluğu artmaktadır (Diana ve Dimitra, 2011).

Bisfenol-A gibi pek çok endokrin sistemi olumsuz etkilen kimyasallar bulunmakta, ve Endokrin bozucu kimyasallar (EDC) doğaya yayılmasının ardından pek çok tür canlının hayat koşulunu farklılaştırma üzerinde etkisinin olduğu savunulmaktadır. EDC maddelerinin içme sularındaki yoğunluğu düşük olmasına rağmen, sahip olduğu toksit etkinin yoğun olmasından dolayı, su içeriğinden arındırılması pekte kolay bir işlem olmamaktadır. Buna bağlı olarak bu kimyasalların yeryüzü sularından arındırılması için yeni teknolojik bir işleme ihtiyaç duyulmaktadır (Bin ve ark., 2007).

Dünyada ve Türkiye’de her geçen gün damacanalı su üretimi ve tüketimi artış göstermektedir. Ancak ambalajlama için kullanılan bu damacanelerin yaklaşık %65’lik bir kısmı Bisfenol-A kimyasalı içermekte olan polikarbonat ile imalatı yapılmaktadır (Ambalajlı Su Üreticileri Derneği, 2016). Üretilen bu damacaneler için kullanım koşulları üzerine değiştirmeler yapılmış ve yeni hükümler eklenmiştir. Bu hükümler; kullanım esnasında ve temizlemeye bağlı olarak herhangi bir deformasyona maruz bırakılmamalıdır. Damacanelerin temizlendikleri suyun sıcaklığı 55–70 °C olmalıdır. Bunun dışında bu damacanelerin üretiminden sonra en çok üç yıl kullanılması öngörülmüş veya en çok 75 kere kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Belirlenen bu sayıların takip edilebilmesi amacıyla elektronik takip sistemi geliştirilmesi gerekli görülmüştür (Yönetmelik, 2013).

1.5.11. Bisfenol-A 'nın Gıdalardaki Miktarı ve Sağlıkla İlgili Literatür Çalışmalar

Maragou ve ark. tarafından yapılan araştırma verilerine göre metal ambalajlama yöntemi kullanılarak saklanan süt numunelerinde <1,7-15,2 ng/g aralığında Bisfenol-A maddesinin bulunduğunu raporlamışlardır (Maragou ve ark., 2006).

Cao ve ark. Kanada Ottawa şehrinde market ve pazarlardan gelişigüzel aldıkları 72 tane sıvı üründe Bisfenol-A miktarlarını tespit etmeye yönelik çalışma yürütmüşlerdir. Yapılan analiz verilerine göre bu numunelerin 72 'sinin %69'unda 0,032-4,5 µg/L oranında değişen Bisfenol-A kimyasalı tespit edilmiştir (Cao ve ark., 2008).

Shao ve ark. Çin Cumhuriyeti'nin Pekin şehrinde pek çok farklı marketten domuz, balık, tavuğan, ördek ve tavuk etinden oluşan 27 et numunesi üzerine klinik çalışmalar gerçekleştirmiştir. Çalışmaların verilerine göre bu örneklerin 13 'ünde 0,33-7,08 µg/kg aralığında Bisfenol-A maddesi tespit edildiği raporlanmıştır (Shao ve ark., 2007).

Kang ve ark. araştırmaları konserve kutuları üzerine gerçekleştirmiştir. Konservelerin %5-10 oranında sodyum klorid ya da bitkisel yağ olması durumunda 121°C 'ye yükselen ısıda Bisfenol-A kimyasalının besine geçme oranının (>10 ng/mL) olarak yükseldiği gözlenmiştir. Araştırmacılar Bisfenol-A maruz kalan besinlerdeki Bisfenol-A oranının arttığında vurgulanmaktadır (Kang ve ark., 2003).

Hugo ve ark. yürüttükleri çalışmada insan yağ dokusu üzerine yoğunlaşmıştır. Taze alınan yağ numunelerinin üzerinde çalışan araştırmacılar verilerine göre Bisfenol-A kimyasalının endokrin sisteme zarar verdiği, insülin duyarlılığını düzenlemede rol alan adiponektin hormonun çalışmasını inhibe etmesiyle savunmaktadır. Adiponektin hormonun inhibe olmasına bağlı olarak metabolik sendromlarında oluştuğu vurgulanmıştır. Hugo ve ark tarafından yapılan bu

çalışmada ilk kez deney hayvanları yerine insan yağ dokuları üzerine çalışılmış ve insan üzerindeki etkileri mercek altına alınmıştır. Diğer araştırmalardan farklı olarak sürdürülen bu çalışma aynı zamanda literatürde de yayınlanmıştır. (Hugo ve ark., 2003).

Hiroi ve ark. Bisfenol-A kimyasalının yoğunluğunun artmasıyla dişi bireylerde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanmaktadır. Bağlanmanın ardından östrojenik davranışlar sergileyerek kadınların rahim duvarlarının kalınlığının artmasına sebep olduğunu ispatlamışlardır. Bu verilere dayanarak Hiroi ve ark. Bisfenol-A kimyasalıyla hormonunun ilişkili hastalıkların basit olmayan bir alaka bulunduğunu savunmaktadırlar (Takeuchi ve ark., 2004).

Takeuchi ve ark. (2004) polikistik over sendromlu obez ve normal kilodaki dişi bireylerin serum numunelerinde Bisfenol-A düzeylerini ölçmüşlerdir. Verilere göre bu kadınların vücutlarında sağlıklı kadınlara kıyasla daha fazla bulunduğunu ve böylece beden kitle indeksiyle Bisfenol-A seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptandığını vurgulamışlardır. Bunun dışında Takeuchi ve ark. Bisfenol-A seviyeleriyle testosteron ve androjen hormonları seviyeleri arasında da pozitif ilişkinin bulunduğunu savunmaktadırlar. (Hiroi ve ark., 2004).

Ho ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Bisfenol-A kimyasalına maruz kalman erkek bireylerin prostat kanserine vb. hastalıklara yakalanma oranını arttırıcı etki üzerine incelemeler yapılmıştır. Deney hayvanları üzerinde sürdürülen bu çalışma verilerine göre doğadaki oranıyla benzer miktarda az dozlardaki Bisfenol-A kimyasalının maruz bırakılan ratların, prostat kanserine sebep olan kansere yakalananlardan önceki evrede bulunan lezyon oluşması ve hormonal karsinogenez davranışlarında artma görüldüğü tespit edilmiştir (Ho ve ark., 2006).

ABD’de sürdürülen geniş çaplı ileriye yönelik olarak yapılan bir araştırmada 6-8 yaş aralığındaki (ortalama yaş 7.77) 1151 kız çocuktan idrar numuneleri alınmıştır. Çalışmaların verilerine göre Bisfenol-A seviyeleri ile bir senelik ergenlik gelişim süreci üzerinde sürdürülen deneyde açık bir ilişki görülmemiştir (Wolff ve

ark, 2007). Benzer şekilde, insanlarda uzun sürede ileriye yönelik deneyler yapmak sanıldığı kadar kolay değildir. Gebe kadınların karnında bu kimyasala maruz kalan fetüs ile ilerleyen yaşlarda yaşanacak problemler ya da hastalıklar arasında bir bağ kurmak çok zor olarak nitelendirilmektedir. Buna bağlı olarak insan üzerinde gerçekleştirilecek araştırmalarda net neden-sonuç ilişkisi bulmak oldukça zordur.

Sakaue ve ark.a göre erkek bireyler üzerinde yüksek dozlardaki Bisfenol-A kimyasalının oral yollarla vücuda girmesi sonucu günlük sperm üretiminde bir azalma görülmektedir. Bu durumun doğurganlık özelliğinin azalmasına sebep olduğu belirtilmektedir (Sakaue ve ark., 2001).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada 375 erkeğin sperm sayısı ve idrar BPA yoğunluğu arasında bir ilişki görülmemiştir. Diğer bir yandan, serbest androjen indeksi (FAI), FAI/lüteinize edici hormon (LH) oranıyla idrardaki Bisfenol-A kimyasalının seviyeleri arasında açık ters bir alakanın görüldüğü savunulmaktadır. Bunun yanında Bisfenol-A ile cinsiyet hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri üzerinde net olumlu bir alaka görülmektedir (Mendiola ve ark., 2011).

Farklı bir açıdan, gebe kadınlarla eşleri üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çiftlerden elde edilen idrar numunelerindeki Bisfenol-A seviyelerinin benzer seviyede oldukları tespit edilmiştir. Bu seviyenin bulaş yoluyla değil ancak aynı yollar ile Bisfenol-A maruz kalınmasıyla alakalı görülmüştür (Mahalingaiah, 2008).

Calafat ve ark. yaptıkları çalışmada Amerika'daki 394 bireyden idrar numunelerini incelemişlerdir. Bu numunelerin %95'inde Bisfenol-A seviyesini 0,1 µg/L'den daha çok bulunduğunu vurgulamışlardır. 2007 yılında Amerika'daki Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi Merkezi önderliğinde gerçekleştirilen (The Centers for Disease Control and Prevention-CDC) araştırmada ise 6 yaş ve üstü 2,517 bireyden alınan idrar numunelerindeki Bisfenol-A seviyeleri merccek altına

alınmıştır. Buna göre numunelerin ortalama olarak %93'lük bir kısmında Bisfenol-A kimyasalının bulunduğu tespit edilmiştir (Calafat ve ark., 2005).

1.5.12. Bisfenol-A'nın İnsan Doku ve Sıvılarındaki Seviyesi

İnsan bünyesinde bulunan Bisfenol-A seviyesini kantite etmek amacıyla kullanılan analitik yöntemler bulunmaktadır. Bu metotlardan biri LCMS'dir ve insan plazma serumu ile elde edilen sonuçlarda hassasiyet sınırı Bisfenol-A 0.1ng/ml'ye kadar hesaplayabilmektedir. Bunun dışında 2002 yılında hazırlanan çalışmada GC-MS tekniği kullanılmıştır. Bu teknikle fetal kordon serumu, anne serumu ve plasentada Bisfenol-A'nın hassasiyet 0.01 ng/mL olduğu tespit edilmiştir. 2003 yılında HPLC tekniği kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada ise aynı materyaller kullanılarak yapılan analizde Bisfenol-A'ya olan duyarlılığın 0.04ng/7mL olduğu hesaplanmıştır. (Inoue ve ark., 2001; Kuroda ve ark., 2003).

Yiyecek ve içeceklerden Bisfenol-A maddesinin sindirim sistemi yoluyla bünyeye alınmasıyla, yağda çözünebilme özelliği sayesinde vücuttaki yağlara ve de anne sütüne geçtiği belirtilmektedir (Snyder ve ark., 2000). Sun ve ark. tarafından hazırlanan bir araştırmada 23 farklı sağlıklı anneden süt temin etmişlerdir. Aldıkları sütü belirli testlere tabii tutmuşlardır ve test sonuçlarına göre ve Bisfenol-A konsantrasyonunun 0.28-0.97 ng/mL arasında değiştiğini ve ortalama değerin yaklaşık olarak 0.61 ng/mL arasında olduğu vurgulanmıştır (Sun ve ark., 2004). Otake ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda SPE-GC-MS tekniğine başvurulmuştur. Bu teknik ile yapılan araştırma sonuna göre anne sütünde bulunan Bisfenol-A duyarlılığını 0.09 ng/mL olarak tespit etmişlerdir (Otake ve ark., 2003). Yapılan bir diğer çalışma ise 2007 yılında Japonya'dır. Bu çalışmada ise annenin ilk sütün sahip olduğu Bisfenol-A değerinin ELİSA tekniğiyle hesaplanmış ve sonucunu ile 0.3ng/mL olduğu tespit etmiştir (Kuruto- Niwa ve ark., 2007).

Dünya ülkelerinin birçoğunda insanlardan alınan idrar örneklerinde bulunan Bisfenol-A seviyesi hesaplanmıştır. Yapılan bu hesaplamaların verileri Bisfenol-A-glukuronid veya Bisfenol-A-sülfat olarak bulunduğu tespit edilmiş buna bağlı olarak

da idrarda yer alan total Bisfenol-A maddesinin hesaplanabilmesi için araştırmacıların çeşitli enzimatik uygulamalara ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (Vandenberg ve ark., 2000). HPLC tekniği kullanılarak Kore’de başka bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 15 erkek ve 15 kadından alınan idrar örnekleri kullanılarak Bisfenol-A düzeyleri kantite edilmiştir. Kadın ve erkeklerde bulunan Bisfenol-A miktarı pek farklı bulunmamış, dolayısıyla bu maddenin cinsiyete göre farklılık oluşturmadığı görülmüş, erkeklerde 2.82 ng/mL iken kadınlarda bu oran 2/76 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bunlara ek olarak erkek idrarında yer alan Bisfenol-A glukoronid oranı fazla bulunurken, kadınlarda Bisfenol-A sülfat oranı daha fazla olduğu görülmüştür. Buda bağlı Bisfenol-A maddesinin oranlarının farklı olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2003).

Hazırlanan çalışmaların büyük oranında yüksek Bisfenol-A seviyeleri fetüs kordon serumunda, gebe kadın serumunda ve fetüs amniyotik sıvısında hesaplanmıştır. Görülen bu farklılığın sebebi olarak ise insan organizmasının gelişim sürecindeyken daha duyarlı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Vandenberg ve ark., 2000). Bir diğer çalışmada ise 15-18 haftalık fetüs amniyotik sıvısında Bisfenol-A seviyesinin yaklaşık 8.3 ng/mL seviyede olduğu tespit edilmesine rağmen, gebe serumunda bu madde daha az seviyede ortalama 1.4-2.4 ng/mL olarak hesaplanmıştır (Ikezuki ve ark., 2002). Hazırlanan pek çok araştırmada kordon kanı ve fetüs plazması üzerinde Bisfenol-A düzeyi ölçülmüş, (Ikezuki ve ark., 2002) ve çalışmaların sonucuna göre Bisfenol-A maddesinin plasentadan geçebildiğini göstermiştir (Vandenberg ve ark., 2000). İnsan sıvısında bulunan Bisfenol-A ölçmek amacıyla için yapılan birkaç çalışmanın verileri Çizelge1.4.’de belirtilmiştir.

Çizelge1.4. İnsan sıvılarında Bisfenol-A seviyeleri (Tereza, 2016).

Örnek	Bisfenol-A seviyesi	Referans
Kan (ng/mL)	12.4-14.4	Bushnik ve ark (2010)
Anne kanı (ng/mL)	0.63-14.36	Yamada ve ark (2002)
Fetal kanı (ng/mL)	0.2-9.2	Schonfelder ve ark (2002)
İdrar (ng/mL)	0.02-21.0	Liao ve ark (2012c)
Tükürük (ng/mL)	0.3	Joskow ve ark (2006)
Foliküler sıvı (ng/mL)	2.4-0.8	İkezuki ve ark (2002)

1.6.Bisfenol-A'nın Limitleri

1.6.1. Mesleki Maruziyet Standartları / Limitleri

Alman MAK (Maksimum İşyeri Atmosferi Konsantrasyonu) Komisyonunu tarafından Bisfenol-A maruziyeti hakkında bilgi verilmiştir. Aktarılan bilgilere göre 10 mg/m³ seviyesinde ki Bisfenol-A maddesinin inhalasyon yolu ile maruz kalınması halinde bireylere herhangi bir zarar vermediği belirtilmektedir. (German, 1996).

Maksimum işyeri konsantrasyonu (MAK) 5 mg/m³ (ölçülen solunabilir toz fraksiyonu) olarak belirlenmiş ve Alman MAK Komisyonu da MAK mesleki konsantrasyonlarında uzun bir süreçte maruz kalınmasına bağlı olarak insan sağlığı üzerindeki negatif etkiler hususunda net kanıtların bulunmadığı belirtilmiştir. Amerikan Konferansı Hükümeti Endüstri Hijyenistleri (American Conference of Industrial Hygienists- ACGIH)'nin sınırdaki eşik değeri, Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (Occupational Safety and Health Administration-OSHA) tarafından izin verilen maruziyet seviyesi (Permissible Exposure Limit-PEL) ve ya Amerikan Endüstriyel Hijyen Derneği (American Industrial Hygiene Association-AIHA)'da işyeri çevresel maruziyet sınırları (Weel) ile hazırlanan çalışmalarda herhangi bir mesleki Bisfenol-A standard değerleri ya da limiti bulunmamakta hesaplanmamıştır. Bunun dışında inhalasyonla vücuda giren Bisfenol-A maddesinin zararları hakkında henüz bir vaka bulunmamaktadır. Diğer bir açıdan inhalasyonla ve cilt temasıyla Bisfenol-A'nın geçirgenlik özelliği ve emilimi fenol ile kıyaslandığında pratikte pekte önemli görülmemektedir. Öte yandan dış kompozit yapıştırıcı bantlarda, boyalarda, mumlarda, PVC plastik eldiven üretiminde, mermer işleme, faks kâğıdı üretiminde, devre takviyeler için yapıştırıcı ve rüzgâr türbin sistemlerinin yapımında ve/veya kullanımı esnasında epoksi reçine ile derinini temas etmesi sonucuyla mesleki temas alerjisi ve fotosensitif dermatit rahatsızlıklara yol açtığına dair sonuçlar bulunmaktadır (Riitta ve ark., 1995; Rasmussen ve ark., 2005; Yokota ve ark., 2002).

1.6.2. Mesleki Olmayan Maruziyet Standartları/ Limitleri

Bisfenol-A'nın epoksi reçine kaplanmış besin kaplarında, polikarbonat plastik yiyeceklerde ve su şişelerinin üretiminde kullanılması sebebiyle bu kapların yiyeceklerle temas etmesi halinde ya da gıdaların ve suyun ısıtılmasıyla Bisfenol-A açığa çıkarak geçiş gerçekleşmektedir (Le ve ark., 2008). Besinlerin Bisfenol-A ile teması sonucunda açığa çıktığı belirlenen iki farklı limit bulunmaktadır (WWF, 2000).

1.6.2.1. Gıda Maddesine Geçiş Limiti

Gıda maddesine geçiş miktarı Bisfenol-A maddesinin gıda maddelerine temas etmesi durumunda oluşan çıkan Bisfenol-A miktarı olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Bilimsel Gıda Komitesi tarafından besin maddelerine geçen Bisfenol-A için belirli bir limit belirlenmiştir. Bu spesifik migrasyon limiti (SML) 3 mg/kg (yani, 3 ppm)'dir. Örneklerle açıklamak gerekirse plastik temasıyla 1 kg yiyeceğe maksimum 3 mg Bisfenol-A'nın geçişinin kabul edileceği anlamını taşımaktadır. SML miktarı, Japonya'da diğer yerlere oranla daha az olduğu (yani, 2.5 ppm) (ECB, 2003) görülmekte olmasına karşın ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından belirlenen net bir limit bulunmamaktadır.

1.6.2.2. Tolere Edilebilir Günlük Alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya Referans Doz

TDI yani Tolere Edilebilir Günlük Alım Limiti bireyler için güven aralığında bulunan doz olarak belirtilmektedir (Vom Saal ve Nagel, 2005). Bireyin hayatı boyunca (ortalama 70 yıl), gıda, su gibi farklı yollarla vücuduna giren ancak birey için herhangi bir risk oluşturmeyen doz düzeyidir. 1980 yıllarında Avrupa Gıda Komisyonu Bilimsel Komitesi, tarafından kişilerin kilogram ve vücut ağırlıkları

başına gün içerisinde ortalama 50 µg doz Bisfenol-A alınmasının vücut tarafından tolere edildiği bilinmektedir. Ancak, 2002 yılında 50 µg'lık doz ,10 µg/kg/gün olarak belirlendiği raporlanmıştır (Arakawa ve ark., 2004). Bu süreçte Avrupa Birliği, ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), EFSA, ECB gibi kuruluşlar tarafından ise Bisfenol-A için günlük tolere edilebilir miktar ve referans dozu 0,05 mg/kg/gün olarak kabul görmeye devam etmektedir (Vom Saal ve Nagel, 2005; ECB, 2003). Daha sonra EFSA tarafından bu miktar 4 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir ve günümüzde bu şekilde kabul görmeye devam etmektedir (EFSA, 2017).

1.7. Bisfenol-A'nın Metabolize Edilmesi

Bisfenol-A maddesinde meydana gelen biyodegradasyonu döngüsünde minör ve majör olarak üzere iki farklı metabolizma yolu bulunmaktadır. Buna ek olarak kimyasal açıdan Bisfenol-A'nın 4-hidroksibenzoik asit, 4-hidroksiasetofenon ara bileşiklerine ve karbondioksitlere kadar parçalanabildiği bilinmektedir (Lobos ve ark., 2002).

Biyolojik yarılanma ömrü beş altı saat olan Bisfenol-A'nın, faz II metabolizması tarafından glukronize edilerek alınmasının hemen ardından idrar yoluyla elimine edilmektedir (Volkel ve ark., 2002). Bunun dışında Bisfenol-A'nın yağ dokusunda depolanma özelliğinde bulunmaktadır (Fernandez ve ark., 2007).

1.8. Toksikokinetik Özellikler

Bisfenol-A maddesi hayvanlar, yetişkin bireylerdeki toksikokinetik özellikleri oldukça iyi tanımlanmaktadır. Ağız yoluyla insan vücuduna giren Bisfenol-A, bireyin karaciğerindeki ana metaboliti olan Bisfenol-A glukuronide metabolize edilmekte ardından hızlıca vücuttan idrar yoluyla dışarı atılmaktadır (Volkel ve ark., 2002; Völkel ve ark., 2008).

Bisfenol-A-sülfat yetişkin bireylerde bisfenol maddesinin minör üriner metabolitidir (Ye ve ark., 2006; Ye ve ark., 2005). Yapılan araştırmaların verilerine göre Bisfenol-A minör üriner metabolitlerinin üreme sisteminin hormonal döngüsünü etkilememektedir (Snyder ve ark., 2000).

1.9. Bisfenol-A Etkilenimi

1.9.1. Akut Toksisite

Yapılan bir deneyde balık popülasyonu olan Pimephales promelas 96 saatlik süre içerisinde Bisfenol-A'ya maruz bırakılmıştır. Bunun sonucunda balık popülasyonunun %50'sini öldüren maddenin konsantrasyonu (LC50) 4,7 mg/L olarak bulunurken, direk uygulanan Bisfenol-A'nın, sıçan popülasyonunda ise %50'sini öldüren oral dozun (LD₅₀) 3250 mg/kg olduğu belirlenmiş, diğer bir yandan ise farelere maruz bırakan bu madde 5280 mg/kg olarak tespit edilmiştir. (HSDB, 2008).

1.9.2. Üreme ve Gelişme Toksisitesi

Agouti geni denilen özel bir gene sahip aguti fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada anne farelere uygulanan farklı dietlerin doğan yavrular üzerinde farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Agouti geni, bu farelerin sarı, şişman ve kanser gibi hastalıklara karşı hassas olmalarını sağlayan etkilere sahiptir. İlk gruba BPA içerikli standart fare dieti uygulanmış ve diğer gruba yine BPA içeren fakat metil grupları sağlayan besinlerle zenginleştirilmiş bir diet uygulanmıştır. İlk grubun yavruları aguti farelerinin tüm karakteristiğini taşımaktadır ve hastalıklara karşı duyarlılıkları devam edip kısa ömür sürmüşlerdir. İkinci grup yavrularda ise agouti geninin kötü sonuçlara yol açan tarafı baskılanmış ve yavrular daha koyu renkte, daha ideal kiloda, hastalıklara karşı daha dirençli olmuşlar ve daha dinç bir yaşlılık dönemi geçirmişlerdir (Dolinoy ve ark., 2007).

Embriyonal dönemindeki kanatlı hayvan türlerinde sürdürülen araştırmalarda ise Bisfenol-A'nın embriyo gelişim sürecini düşürdüğü görülmüş. Aynı zamanda dişilerde Müller kanalında deformasyonların oluştuğu, tavuklar başta olmak üzere çok yüksek derecede toksik etkiler yaptığı ve bu etkilerin sonucunda canlıların ölümlerinin gerçekleştiği raporlanmıştır (Berg ve ark., 2001; Panzica ve ark., 2005).

El Gawish ve ark., tarafından hazırlanan çalışmalarda dişi bıldırcınlar mercekk altına alınmıştır. Bu çalışmada kuluçka döneminin ardından Bisfenol-A maruz bırakılan dişi bireylerde, cinsel erginlik dönemine ulaşma yaşında gecikmelerin görüldüğü ve uterustaki bez gelişim süreçlerinde negatif etkiler meydana getirdiği raporlanmıştır (El-Gawish ve ark., 2008).

Başka bir araştırmada ise gelişim üreme sağlığı üzerinde toksisite belirtisi olan anogenital mesafesi Bisfenol-A yüklenen dişi farelerde kontrol gruplarına kıyasla göre anogenital mesafesini çok daha kısa olduğu belirtilmiştir (Shuji ve ark., 2005). Gupta ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmadaysa, fetal süreçte 50 µg/kg Bisfenol-A'ya tabii tutulan erkek farelerde anogenital mesafenin açıldığını, prostat büyüklüğünü artış gösterdiğini, ve epididimal kütlenin ise düşürdüğü belirtilmiştir. (Gupta ve ark., 2000).

Tan ve ark. tarafından erkek sıçanlar üzerinde Bisfenol-A'nın pubertal gelişimi ve gelişim süreci hakkında etkilerin belirlenmesi hedeflenerek bir çalışma hazırlanmıştır. Verilere göre Bisfenol-A pubertal gelişimi geciktirdiği, aynı zamanda testiküler hasarlara sebep olduğu belirtilmiştir (Tan, 2003).

Iida ve ark. henüz 18 günlük olan erkek sıçanların testislerinden Sertoli hücrelerini izole etmiştir. Bu hücreler ile hücre kültürü çalışması yapılmıştır. Hücre kültür sonuçlarına göre Bisfenol-A'nın <100 µMol dozlarının hücrelere sadece sitotoksik etkilere sebep olmasına rağmen, 150–200 µMol dozlarının hücreleri apoptozuna yol açtığı belirtilmiştir (Iida ve ark., 2003).

Yukarıda yapılan çalışmalara benzer yollarla Li ve ark., yüksek dozlarda erkek farelere Bisfenol-A maddesinin verilmiştir. Bu işlemin sonucunda erkek farelerin Leyding ve germ hücrelerinde apoptoz indüklenmektedir. Subkütan yol ile 4 haftalık 200 mg/kg uygulanmasıyla Wistar sıçanlarının testis, epididimis, prostat ve seminal vezikül kütlelerinde yüksek bir azalmanın meydana geldiği belirtilmiştir (Li ve ark., 2009).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında gelişim sürecinde uygulanan minimal dozlardaki Bisfenol-A maddesinin erkeklerin ve dişilerin üreme sistemlerini ile meme dokularını olumsuz yönde etkileyerek bazı anomalilere yol açtığı birçok çalışma tarafından raporlanmıştır (NTP, 2008; Richter ve ark., 2007).

Bisfenol-A maddesi, dişi fareler üzerinde endometrium epitel hücrelerinin artmasına, overlerde değişikliklerin oluşmasına aynı zamanda uterus kütlesindeki artışlara sebep olduğu vurgulanmıştır. İntrauterin Bisfenol-A maddesine tabi tutulan erkek farelerin prostatlarında meydana gelen büyüme, epididim kütlesindeki azalma ve anogenital deformasyonların çoğaldığı tespit edilirken ve Bisfenol-A'ya maruz kalan dişi farelerde ise overlerde yumurta miktarında azalmalar görülmüştür (Maffini ve ark., 2006).

Bisfenol-A ve oktilfenol kullanılarak organizmalar üzerinde bir deney gerçekleştirilmiştir. Bu deneyde gelişme sürecini tamamlamamış organizmaların bu kimyasallara tabii olması sonucunda vücutlarında ve organlarının kütlelerinin etkilendiği vurgulanmaktadır. Barlas ve Aydoğan'ın 2009'da sürdürdükleri araştırmada sıçanların fetal dönemlerinde 250 mg/kg oktilfenol maruz kalması sonucunda, hayvanların vücutlarında, karaciğerlerinde, böbreklerinde ve dalaklarında kütlelerinin belirgin seviyede yükseldiği tespit edilmiştir (Barlas ve Aydoğan, 2006). Benzer yollarla Bisfenol-A maddesiyle sürdürülen araştırmalarda, 2.4 -500 µg/kg aralığına sahip olan maternal dozlar fare ve sıçanlar üzerinde denenmiştir. Verilere göre postnatal büyümede artış görülmüştür. Aynı zamanda östrojenik kimyasal maddelerde postnatal gelişimi esnasında adipositlerde farklılıklar sürpriz şekilde etkilendiği tespit edilmiştir (Richter ve ark., 2007).

Yapılan sayısız çalışmada Bisfenol-A maddesi ile diğer östrojenik bileşiklerin postnatal gelişim süreçlerindeki etkileri incelenmiştir. Aynı zamanda düşük dozlara maruz kalınması sonucuyla vücut kütlesini artırdığı, sperm ve oosit matürasyonundaki anomalilerin oluşmasına sebep olduğu, fertilitiyi olumsuz yönde etkilediği ve immün disfonksiyonlara sebep olduğunu vurgulamaktadır (Richter ve ark., 2007). Bunların dışında Bisfenol-A'nın proliferasyon, diferansiyasyonun, iyon transportun ve kültür hücrelerinin hormon salınımları üzerine etkisi olduğu vurgulanmıştır (Wetherill ve ark., 2007). Farklı bir açıdan ise, gelişme süreçlerinde Bisfenol-A tabii kalan vücut kütlesinde azalmalara sebep olduğu (Honma ve ark., 2002) ya da vücut kütlelerinde herhangi bir etkisinin olmadığını savunan (Kabuto ve ark., 2004) çalışmalarda yer almaktadır.

Bisfenol-A endokrin bozucu bir bileşiktir. Bu sebeple insanların bu maddeye maruz kalması sonucu olarak seks steroidlerinde, cinsel işlevde ve overler üzerindeki etkiler detaylıca birçok çalışmada mercek altına alınmıştır. Yetişkin bireylerin idrardaki Bisfenol-A seviyeleri ve serum üreme hormonlarındaki ilişkiyi açıklayan epidemiyolojik araştırmalar bulunmaktadır (Galloway ve ark., 2010; Meeker ve ark., 2010; Hanaoka ve ark., 2002; Mendiola ve ark., 2010). Bu araştırmaların verileri, Bisfenol-A tabii kalan erkek bireylerin artan serum folikül stimüle eden hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve testosteron konsantrasyonlarıyla alakalı olmasının muhtemel olduğuna dair deliller göstermektedir.

Bunların dışında farklı iki araştırmadaysa Çin'de mesleksi Bisfenol-A'ya maruz kalan erkekler incelenmiştir. Çalışmanın verilerine göre erkeklerde cinsel fonksiyon bozuklukların görüldüğü belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre yüksek dozda Bisfenol-A'ya maruz kalan erkek bireylerde cinsel işlev bozukluğunun doğrudan ilişkili olma ihtimali göz önünde bulundurulmaktadır (Li ve ark., 2010). Mok-Lin ve ark. in-vitro fertilizasyon (İVF) uygulanan kadınların idrar Bisfenol-A konsantrasyonlarının incelenmiştir. Buna göre dişi bireylerde azalmış serum östradiol konsantrasyonların ve oosit sayısının alakalı bulunduğu tespit edilmiştir. Bu verilere

dayanarak Bisfenol-A ve üreme sağlığı arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmasına rağmen, doğurdukları çocuk sayısı ile alakalı gözükmemektedir. Bununla birlikte tipik çocuk topluluklarında da bu tarz araştırmaların sürdürülmesi gerekli görülmektedir..

Bisfenol-A endokrin bozucu bileşiktir. Bu sebeple hayatın erken dönemlerinde maruz kalınması durumunda, değişmiş pubertal gelişim süreci için riskli olduğu savunulmaktadır (Soto ve Sonnenschein,2010; Alonso-Magdalena ve ark., 2010).

ABD’de dokuz yaşında olan 192 kız çocuk üzerinde pubertal gelişim ile kesitsel bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada çocukların idrarlarındaki Bisfenol-A konsantrasyonu ile meme gelişimi ve pubik kıllanma arasında bir bağlantı olup olmadığı ve nasıl olduğu inceleme altına alınmıştır (Wolff ve ark., 2008). İdrar Bisfenol-A konsantrasyonu yoğun olan ikinci evre meme gelişimiyle pubik kıllanmanın bir alakası olmadığı bulunmuş olmasına rağmen yoğun idrar Bisfenol-A konsantrasyonunun kız çocukları arasında geciken meme gelişimi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. ABD, San Francisco, Kaliforniya, Cincinnati, New York City New York’ta, 1152 tane 6 ila 8 yaş aralığındaki kız çocuklarında çok merkezli prospektif kohort araştırmaları yapılmıştır. Bu çalışma ile kız çocuklarından idrar örnekleri alınmış ve Bisfenol-A maruziyetleri değerlendirilmiştir (Wolff ve ark., 2010).

Ann Arbor, Michigan, ABD ‘da hazırlanan çalışmada ise 40 farklı bebek ve annenin serum Bisfenol-A konsantrasyonları ile doğum arasındaki ilişki incelenmiştir (Padmanabhan ve ark., 2008). Verilere göre, anne serumundaki Bisfenol-A konsantrasyonları ve doğum ağırlığı veya gestasyonel yaş arasındaki ilişkinin anlam taşımadığı tespit edilmiş ve kantitatif bir sonuca ulaşılamamıştır. Serum Bisfenol-A konsantrasyon yoğunluğu 5 µg/l’den fazla olan annelerden doğan bebeklerin daha az doğum kütlesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. New York City, New York ve ABD’de bir prospektif çalışmada sürdürülmüştür. Bu çalışmada, gebelik sürecinin üçüncü trimesterinde Bisfenol-A’yı içeren çoklu toksik maddeye maruz kalınması sonucu bebeğin doğum kütlesi, boyu, başının çevresi arasındaki

ilişki incelenmiş; prenatal üriner Bisfenol-A konsantrasyonlarının doğum kütlesi, boy ve baş çevresindeki ölçümlerde artış ile alaka bulunmuştur. Ancak bu maddenin gebelik yaşı ile ilgili bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. (Wolff ve ark., 2008)

ABD'deki San Francisco California, Cincinnati, New York'da kesitsel bir pilot çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 6–8 yaşı aralığındaki kız çocuklarının ($n = 90$)'nın idrar Bisfenol-A konsantrasyonlarıyla VKİ'leri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre idrar Bisfenol-A konsantrasyonlarını, VKİ 85. persentil ve üstü olan bu yaş aralığındaki çocuklarda (2,2 mg/g kreatinin) diğer kız çocuklarına (3,7 mg/g kreatinin) kıyasla daha az olduğu vurgulanmıştır (Wolff ve ark., 2007). Uygulamadan elde edilen bu verilere göre Bisfenol-A maddesinin yağ dokularına dağılıma özelliğine sahip olduğu dikkat çekici bulunmuştur (Fernandez ve ark., 2007).

Tan ve ark. Bisfenol-A'nın pubertal gelişimlerine etkisinin gözlemlenmesi amacıyla deney hayvanlarının üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla oral yollarla 100 mg/kg doz Bisfenol-A uygulanmıştır. Uygulanan bu doz sonucunda hayvanların karaciğerlerinde ve böbreklerdeki kütlenin belirgin şekilde arttığı, ancak böbrek korteksinin kalınlığında bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (Tan, 2003).

Bindhumol ve ark. yaptıkları çalışmada ise Bisfenol-A kimyasalının karaciğerde antioksidan enzimlerin düzeyini düşürüp, hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonu düzeylerini yükselterek oksidatif hasarlara yol açtığı vurgulanmıştır (Bindhumol ve ark., 2003).

Bisfenolün mutajenitesini gözlemlmek amacı ile sürdürülen çalışmaların pek çoğu, bisfenolün mutajenik özelliğe sahip olmadığını göstermesine rağmen, bisfenolün nokta mutasyonları, DNA kırıkları ve kanserde sıkça görülen kromozomal bir deformasyon olarak bilinen anöplodiyi indüklediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Iso ve ark., 2006).

Tsutsui ve ark. hazırladıkları çalışmada, Bisfenol-A maddesinin meme kanseri hücre dizilemesindeki (MCF-7) DNA kırıklarını uyardığını tespit etmişlerdir. (Tsutsui ve ark., 1998). Suriye hamsteri embriyo hücreleri ile hazırlanan bu araştırmada bisfenol-A'ya maruz bırakıldığı bütün dozlar için (50– 200 μ M) kansere sebep olduğu bilinen bileşiklerin kovalent bağ ile DNA'ya bağlanan şekli ile DNA bağlanmasını uyardığı belirtilmiştir. Bu uygulamada aralığı 100–200 μ M dozların hücrelerdeki toksisite oranını belirgin bir şekilde yükselttiği, yüksek olmayan dozlarda ise hücrelerin bu kimyasalı tolere ettiği belirtilmektedir.

İn utero ortamında Bisfenol-A'ya tabii tutulan deney farelerindeki meme duktal yapılarının karsinogenez yönünde anlamlı farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir (Biology of Reproduction, 2001). Bisfenol-A'ya prenatal süreçte maruz bırakılan deneysel farelerin over kistlerinde, kist adenomlarında, uterus skuamöz metaplazisinde, atipik hiperplazi ve stromal polip gibi pek çok farklılıklar gözlemlendiği belirtilmektedir (Environmental Health Perspectives, 2009).

Hamile deney farelerine gestasyonun 6. gününden başlayarak postnatal 21.güne kadarki süreçte, 1 mg/L Bisfenol-A içeren su verilmiş ve dişi yavruların yağ dokularında, hipertrofi ve lipogenik genlerinde overekspresyon gözlenmiştir. Bisfenol-A maddesinin maruziyeti ile insanlardaki meme kanseri arasında ilişki 70 vaka, 82 kontrol üzerinde bir çalışma ile incelenmiştir (Yang ve ark., 2009). Bu araştırmada vakalar ve kontroller arasında yaklaşık serumlardaki Bisfenol-A konsantrasyonlarının farklı olmadığı gözlenmiş olmasına rağmen, meme kanseri olan dişi bireylerin meme kanseri olmayan dişi bireylere nazaran daha fazla serum Bisfenol-A konsantrasyonları olduğu saptanmıştır.

1.9.3. Nörogelişimsel Etkileri

Cincinnati, Ohio, ABD bulunan 249 anne ve bebeklerinden alınan numuneler üzerinde prospektif bir çalışma sürdürmüş, prenatal Bisfenol-A kimyasalına maruz kalan çocukların davranışlarındaki farklılıklara olan etkisi üzerinde durulmuştur. Çalışmada idrardan ölçüm yapılan Bisfenol-A konsantrasyonunun gebeliğin 16. ve 26.

Haftaları arasında ve doğum sırasında olarak iki kez ölçümü yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde onaltıncı gebelik haftasında yaklaşık gestasyonel Bisfenol-A konsantrasyonları ve kız çocukları başta olmak üzere agresyon ve hiperaktivite arasındaki pozitif bağ ilişkilendirilmektedir (Braun ve ark., 2009). Bu verilere göre diğer çevresel toksinlerin nörogelişim üzerindeki etkiler benzerdir. (Braun ve ark., 2009).

1.9.4. Bisfenol-A'nın Hormonal Etkileri

Günümüzde yapılan çalışmaların verileri gösteriyor ki polikarbonat plastikler, epoksi reçineler ve fenolik reçineler gibi polimerlerin üretimi için kullanılan Bisfenol-A kimyasalı, hem hayvanların hemde insanların hormonal sistemlerine büyük ölçüde olumsuz etki yapmaktadır (Jonathan, 2008). Yapılan araştırmalarda ilk olarak Bisfenol-A üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarla Bisfenol-A kimyasalının pek çok dokulardaki enzim aktivitesinde ve metabolik aktiviteleri etkilediği, bunlara ek olarak hedeflenen dokularda hormon reseptörlerinin sayılarında ve hormon reseptör geni aktivitelerinde pek çok farklılıklara sebebiyet vererek endokrin sistemini bozmakta olduğu vurgulanmıştır (Richter ve ark., 2007).

Deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalarda pek çok olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bunlardan başlıcaları; uterotrofik etkileri, sperm üretiminin düşmesi, prolaktin salınımının taklit olduğu, meme kanseri hücrelerinde artma eğilimi, dişi bireylerde cinsel olgunlaşmanın başlangıcı ve erkek bireylerin üreme organlarında gelişimin farklılaştığı ve preimplantasyon gelişimi olarak sıralanmaktadır (Markey ve ark., 2001; Tsutsum, 2005).

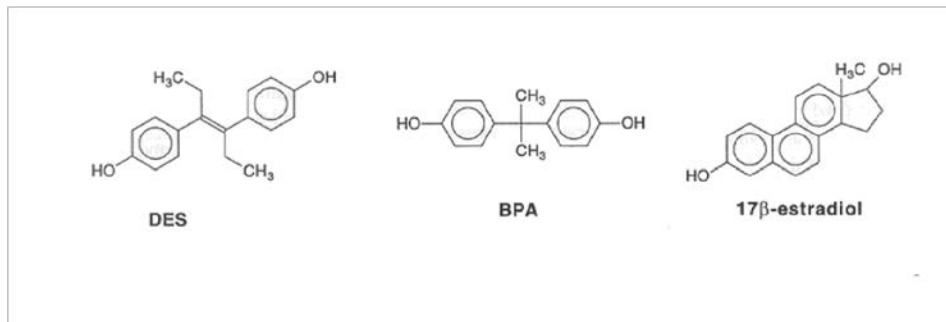
Deney hayvanlarından yeni doğmuş farelerin Bisfenol-A maruz bırakılmasıyla, hiper prolaktininin uzadığı görülmektedir (Khurana ve ark., 2000). Ergin bireylerde ise 10 µg/kg doz olarak Bisfenol-A uygulaması halinde pankreatik β hücrelerinin stimüle olduğu, bu nedenle insülin sekresyonunu arttırdığı savunulmaktadır. (Alonso-Magdalena ve ark., 2006). Bisfenol kimyasalına maruz bırakılan farelerin

adacık hücre analizinde ise glukoz konsantrasyonlarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir.

İnsanların henüz alınmış taze yağ dokularıyla bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Bisfenol-A kimyasalının insan vücudundaki insülin hassasiyetini düzenlemek için görevli olup "Adiponektin" olarak adlandırılan hormona baskı yaptığı görülmüştür. Bunun sonucunda ise BPA, insanların metabolik sendrom bakımından riske girmesinden sorumlu görülmektedir (Hugo ve ark., 2008).

Bisfenol-A'nın progesteronik aktiviteye sahip olmadığı ve anti-androjenik aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Gaido ve ark., 1997).

Bisfenol-A (Bisfenol-A), doymamış iki tane fenol halka içermektedir. Böylece güçlü sentetik östrojen özelliği ile bilinen Dietilstilbestrol (DES)'le benzer kimyasal yapı ve özelliklere sahiptir. (Şekil 1.4.). Bisfenol-A'nın kimyasal yapısını gösteren formül endojen östrojen hormonu (17 β östradiol) ile karşılaştırıldığında ise aralarında benzerlik bulunmamıştır (Gaido ve ark., 1997). Buna rağmen 1936 yılında Dodds ve Lawson, tarafından yapılan bir çalışmada Bisfenol-A kimyasalı overektomize edilen farelerde östrojenik etkiler meydana getirdiği vurgulanmıştır (Dodds ve Lawson, 1936).



Şekil 1.4. Dietilstilbestrol (DES), Bisfenol-A (Bisfenol-A) ve 17 β Östradiol'ün Kimyasal Yapıları

Son dönemler de gerçekleştirilen pek çok in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda Bisfenol-A'nın östrojen reseptörüne bağlanmasını, östrojene cevap

olan gen ekspresyonun başlatılarak östrojenik aktivitenin gerçekleştiği belirtilmektedir (Welshons ve ark., 2003; Kuiper ve ark., 1998; Tong ve ark., 1997).

İnsanların ve ratların sahip olduğu östrojen reseptörlerinin ER α ve ER β isimli iki alt tipi vardır. Bisfenol-A, ksenoöstrojenik kimyasal bir maddedir. Ratlar ile gerçekleştirilen araştırmalarda Bisfenol-A kimyasalının östrojen reseptörlerine bağlanma oranı 17 β -estradiol'e kıyasla 1/2000–8000 daha düşük olarak bulunmuştur (Olea ve ark., 1996; Feldman ve Krishnan, 1995).

İn vitro çalışmalarda, Bisfenol-A kimyasalı, ER α ve ER β tiplerine bağlanma gücü DES' nazarın ortalama olarak 20000 kat daha düşüktür. 17 β -estradiol'e göre ise 10000 ile 15000 kez daha düşük bağlanabilme kuvvetine sahip olduğu belirtilmektedir. Bisfenol-A kimyasalının in vitro ortamda östrojen reseptörlerine bağlanabilme kalitesi çok az (%0.006) olmasına karşı, in vivo ortamlarda serumdan bağlanabilme kapasitesi doğal östrojene nazarın daha yüksektir. Buna bağlı olarak canlılarda meydana getirdiği etki daha çoktur (Gaido ve ark., 1997; Kuiper ve ark., 1998; Fang ve ark., 2000).

Krishnan ve ark. tarafında, in vitro bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada polikarbonattan üretilmiş plastik şişelere depolanan suyu otoklavlama işlemleri sırasında belli bir orandaki Bisfenol-A kimyasalının suya geçiş yaptığı belirtilmiştir. Aynı zamanda MCF7 insan meme kanserine ait hücre kültürlerinde progesteron reseptörü sentezlenmesini indükleyerek östrojenik aktivitelere yol açtığı vurgulanmıştır (Krishnan ve ark., 1993). Belirtilen bu etkiler 2–5 ppb (2–5 μ g/l) miktarlarında yüksek olamayan konsantrasyonlarda dahi ölçümleri gerçekleşmiştir.

Bisfenol-A kimyasalı östrojenik aktivitesiyle dokunun sahip olduğu ER tiplerine bağlanmaktadır. Deneyler in vitro olarak yapılmıştır ve Bisfenol-A kimyasalının ER β 'ya bağlanma kapasitesi ER α 'ye kıyasla 10 kez daha yüksek bulunmuştur (Routhledge ve ark., 2000).

Bisfenol-A seçici östrojen modölatörü (SERM) gibi davranarak, Bisfenol-A hücre kültüründe ER β ile agonistik etkileri meydana getirirken, aynı ortamı ER α ile hem agonist hem de gerektiğinde antagonist olarak çift yönde etki meydana getirmektedir.

Deney fareleri kullanılarak yürütölen bir diğör çalışmada ise polikarbonattan üretilmiş kafesler kullanılmıştır. Kafeslerdeki dişi farelerin puberte öncesi dönemlerinde uterus kütlelerinde %16 artış oluştuğu gözlemlenmiştir. Eski kafeslerde yetiştirilen canlılarda Bisfenol-A kimyasalının yaptığı östrojenik hormon etkileri daha yüksektir (Howdeshell ve ark., 2003).

Bunların dışında Bisfenol-A maddesinin etkileştiği androjen reseptör antagonisti ve tiroid hormon reseptörleri yer almaktadır (Wetherill ve ark., 2007).

1.9.5. Obesite- Bisfenol-A İlişkisi

Deney hayvanlarında gerçekteştirilen pek çok deneyde, farelerin prenatal ve neonatal dönemlerinde düşük dozlarda Bisfenol-A maddesine maruz kaldıklarında vücut kütlelerinde bir artış gözlenmemiştir (Takai ve ark., 2001).

Obesite, yağ hücresinin sayı ve kütlelerinin artmasıyla meydana gelmektedir. Olgun yağ hücrelerinin en belirgin fonksiyonları; glukozun metabolize edilmesi, serbest yağ asitlerinin depolanması ve açığa çıkmasında, adipokin sekrete edebilmedir. Ayrıca stromal makrofajların, TNF α ve IL-6 ile serbest adipositokin salınımını gerçekteştirerek adipoz dokuların metabolik aktivitelere yardımcı olmaktadır.

Fareler Bisfenol-A maddesini yağ dokusuna çevirebilme özelliğine sahip fibroblast hücreleri barındırmaktadır. Bu fibroblast hücreleri 3T3-L1 hücrelerinde dönüşümün hızını yükselterek 3T3-F442A adipositlerinin insülin değişkenine bağlı olarak glukoz alımını arttırmakta böylece GLUT4 ekspresyonunda artış yaşanmaktadır (Sakurai ve ark., 2004). Bunlara ek olarak adiposit oluşumunun

hızlanmasına bunun sonucunda ise (Masuno ve ark., 2002) obezitenin gerçekleşmesine sebep olmaktadır.

Kemirgen deney grubunda sürdürülen bir diğer çalışmada ise Bisfenol-A serum seviyesiyle beta hücrelerinin glukoza karşı yüksek duyarlılığın ve periferik insülin direnciyle arasında bir bağ tespit edilmemiştir. Yüksek olmayan dozda Bisfenol-A maddesine maruz bırakılan anne farelerin sahip olduğu bebek dişi farelerdeyse, bu farelerin vücut kütlelerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde fazla olduğu raporlanmıştır (Alonso-Magdalena ve ark., 2006).

Nunez ve ark., 15 gün boyunca 4/ 5 mg/gün şeklinde tekrarlanan dozlar ile bir araştırma gerçekleştirmiştir. Buna göre Bisfenol-A'ya maruz bırakılan farelerdeki tüm doku numunelerinde başta termogenezis ve enerji dengesinin büyük rolü bulunan kahverengi yağ dokularında Bisfenol-A birikmesi tespit edilmiştir (Ritchie ve Connell, 2007).

Diğer bir çalışma ise İspanya'da gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada 20 kadının cerrahi tedavi sebebiyle alınan yağ dokusu numunelerinden yaklaşık %55'lik kısımda ortalama 3.16 ± 4.11 ng/g Bisfenol-A maddesi içerdiği belirtilmektedir (Fernandez ve ark., 2007).

Serum östrojen düzeylerin yükselmesi yetişkin bireylerde vücuda besin alınmasında azalmalara, kilo kaybıyla alakalı görülmekte, östrojen salınımının düşmesi ise menapoz ile alakalı olup ve çoğunlukla kilo alınmasını tetiklemektedir. Östrojen hormonu, besin ve enerji harcanmasında ana role sahipken adipositlerde yağ depolanmasını durdurmaktadır. Bu mekanizma leptin-östrojen etkileşimiyle gerçekleşirken, adipositler aromataz enzimi bulunması halinde testosteronu östrojene çevirerek sekresyonunu gerçekleştirmektedir. Çeşitli dokulardaki aromataz aktivitesinin glukokortikoidler, androjenlerde, prostoglandinler ve Bisfenol-A olan östrojenik bir kimyasaldan etkilenir. Fareler üzerinde sürdürülen deneysel araştırmalarda az dozdaki Bisfenol-A maruz kalınması durumunda adiposit sayısını düşerken hacimlerinin ise yükseldiğini, böylece obeziteyle alakalı olduğunu göstermiştir. Perinatal süreçte az dozlarda Bisfenol-A kimyasalının vücut

kütlesindeki yükselmeye sebep olduğu vurgulanmıştır. Bu verilere bakılarak Bisfenol-A 'nın obezite ile alakası yeni ve ilgi çeken yeni bir alan haline gelmiştir. PPAR gama, C/EBP alfa, LPL (lipoprotein lipaz), GLUT4, Cyp19 (aromataz) ile DGAT (diaçilgliserol açıl tranferaz) adiposit değişmesi ve obezite ilişkisi olan genler olarak bilinmektedir. Yetişkin deney farelerinde 70-µg/kg/gün Bisfenol-A 'ya maruz kalmasıyla abdominal adiposit miktarı; PPAR gama, C/EBP alfa, LPL gen ekspresyonunu yükseltmiştir (Vom Saal ve ark., 2012). Carwile ve ark. tarafından ABD'de de yapılan araştırmalarda popülasyondaki obez bireylerin idrarındaki Bisfenol-A konsantrasyonlarının yükseldiği belirtilmiştir (Carwile ve Michels, 2011).

1.9.6. Metabolik Sendrom- Bisfenol-A İlişkisi

Abdominal visseral yağ oranının yükselmesi, metabolik sendromun oluşmasında önemli role sahiptir. Tanımlanan bu rol glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, değişmiş lipoprotein düzeyleridir (Ritchie ve Connell, 2007).

20'den fazla hastadan alınan meme, cilt altı, visseral yağ doku numuneleri izole edilmiştir. Bu izolatları deneysel süreçlere tabii tutularak olgun adipositlerin düşük dozdaki Bisfenol-A etkileşimi aynı zamanda adiponektin sentezi inhibisyonunda, insan adipoz dokusundaki interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) olarak inflamatuvar adipokinlerin salınımının sonucunda obesiteye ve metabolik sendromların oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir (Ben-Jonathan ve ark., 2009).

İn vitro ortamında sürdürülen araştırmalarda dietilstilbestrole benzeyen şekilde düşük dozlardaki Bisfenol-A kimyasalı pankreatik alfa hücrelerindeki kalsiyum sinyalizasyonunda ve beta hücre fonksiyonlarında bozulma olmasında etkili olması nedeniyle insülin rezistansına neden olduğu belirtilmektedir (Alonso-Magdalena ve ark., 2005). Ayrıca bu etkiyle, ncmER olarak isimlendirilen, G-proteinleriyle kaplanan reseptörlerle hızlı bir halde, östrojen reseptörüyle ise (ER) yavaş bir halde

gerçekleşmektedir. Bunun dışında fareler üzerinde sürdürülen bir diğer araştırmada ise Bisfenol-A maruz kalınmasıyla pankreatik beta hücrelerinin fonksiyon bozulmasına ve kan glukoz homeostazis bozulması arasında bir ilişki bulunduğu savunulmaktadır (Ropero ve ark., 2008).

2003/ 2004 ve 2005/ 2006 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES)'na 2948 ABD'li yetişkin katılmıştır. Katılımcılardan alınan idrar numunelerindeki Bisfenol-A konsantrasyonu ve metabolik bozukluklar arasındaki bağ mercek altına alınmıştır; idrar Bisfenol-A konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet arasında pozitif bağlar bulunurken; idrar Bisfenol-A ve serum karaciğer enzim seviyeleri arasında da pozitif bağlar bulunmaktadır (Melzer ve ark., 2010; Lang ve ark., 2008).

Bisfenol-A ile metabolik sendrom ve obezitenin arasındaysa bir alanın olabildiği düşünülmektedir. Obeziteyle alakalı metabolik sendromun etkilendiği pek çok faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında Bisfenol-A, adiponektini baskılar, adiposit ve infiltrate makrofajlara etkisiyle inflamatuvar sitokinleri uyarmakta ve Adiponektin insülin duyarlılığını yükseltirken IL-6 ve TNF α gibi sitokinler insülin direncinin ise yükselttiği görülmektedir. Buna bağlı olarak Bisfenol-A metabolik sendromun gelişmesinde rol oynamaktadır (Ben-Jonathan ve ark., 2009).

1.10. Bisfenol-A 'nın Canlılar ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi

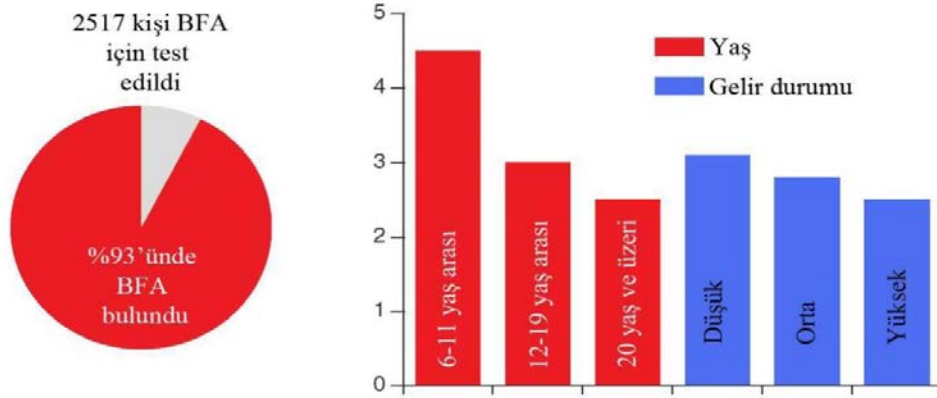
Bisfenol-A maddesi östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etkiye sahip olmaktadır. Deney hayvanları üzerinde çeşitli çalışmalar yapılarak Bisfenol-A kimyasalının bu canlıların üreme sistemleri üzerindeki negatif etkileri mercek altına alınmıştır. Bu kimyasalın incelenen hayvanlardaki sperm miktarında azalmaya ve meme dokularındaysa meme kanserinin ilk dönemlerinde görülen bazı farklılıklara sebep olduğu tespit edilmiştir (Keri ve ark., 2007).

Bisfenol-A maddesine maruz bırakılan deney hayvanların fizyolojik ve biyolojik yapılarında pek çok etki saptanmıştır. Bunlardan bazıları; erken ergenliğe girme, prostat büyümesi, bağışıklık sisteminin zayıflaması, beyin cinsiyet yapılarında

ve cinsel davranışta görülen farklılaşma, antioksidan enzimlerin azalması, hiperaktivite, insülin seviyesinin artışı, obezite, kemik erimesi olarak sıralanmaktadır (Schönfelde ve ark., 2002). İçme sularına Bisfenol-A maddesi eklenip dört nesil süresince incelenen sıçanların üreme sistemlerinde deformasyonlar görülmüştür (Howdeshell ve ark., 1999). Oral yollarla vücuda giren Bisfenol-A gastrointestinal (ağızdan bağlayıp mide ve bağırsakları geçerek anüste sonlanan) olarak vücuda yayılmakta ve %83 oranı 72 saatlik süreç içerisinde vücuttan anüs ile atılmaktadır. (Snyder ve ark., 2007). Bisfenol-A'nın vücuda alınmasından sonra, ilk olarak karaciğere girip monoglukuronid forma çevrilmekte ardından idrar şeklinde vücutun dışına atılır (Buckiova ve ark., 2001). Ancak monoglukuronid formuna çevrilen Bisfenol-A kimyasalı anne sütüne geçebilmekte olduğu belirtilmektedir (Snyder ve ark., 2007).

Gebe sıçanlara besin yoluyla vücutuna giren Bisfenol-A'nın, plasentadaki miktarı 0,4 iken kanda 1,6 µg/kg olarak tespit edilmiş ve bu kimyasalın plasenta yolu ile fetüse geçebildiği belirtilmektedir. Fetüsün bünyesinde barındırdığı Bisfenol-A yoğunluğu anne sıçana nazaran daha düşüktür ancak Bisfenol-A'nın birikmesinden dolayı fetüs risk altındadır. Düşük dozlarda Bisfenol-A'ya maruz kalan gebe fareler yavrularının vücut kütleleri kontrol grubuna nazaran belirgin seviyede yüksek bulunmuştur. Bisfenol-A maddesinin metabolik sendromlar ve obezite arasında ilişkinin var olduğu tespit edilmiştir (Degen ve ark., 2001).

Bisfenol-A maddesine insanların maruz kalmasının pek çok yolu bulunmasına rağmen bunların en başında besin tüketimi gelmektedir. Besinleri ısıtmak için kullanılan mikrodalga ve fırınlar Bisfenol-A kimyasalının kolayca gıdaya geçmesine neden olmaktadır. İnsan serumunda Bisfenol-A yoğunluğu kadınlarda ve erkeklerde ufak seviyedeki farkı bulunmaktadır. Erkeklerde $0,59 \pm 0,21$ ng/mL iken kadınlarda bu miktar $0,33 \pm 0,54$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. ABD'de gerçekleştirilen bir araştırmanın verilerine göre Amerika'daki insanların %90'nın bünyelerinde Bisfenol-A tespit edilmiş ve en fazla seviyede çocuklarda saptanmıştır (Şekil 1.5.). Kadınların idrar numuneleri kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada ise idrar numunelerinde yaklaşık olarak Bisfenol-A seviyesi ortalama 1.33 µg/L (1,12-4,83 µg/L) olarak saptanmıştır (Alonso-Magdalena ve ark., 2003).



Şekil 1.5. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen Bisfenol-A düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması (Calafat ve ark., 2005).

Plastik ambalajlardaki bulunan katkı maddeler migrasyon ile besin maddelerine geçebilmektedir. Migrasyon gıda maddesiyle ambalaj maddesinin arasında gerçekleşen etkileşimin sonucunda meydana gelen madde transferleri olarak tanımlanmaktadır. Migrasyon pek çok değişkene bağlıdır bunlar; gıda ile ambalajın temas alanı, süresi, ortam sıcaklığı, ambalajın sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özellikler olarak sıralanmaktadır. Bisfenol-A maddesi asidik veya yüksek ısıdaki sıvılarla ve deterjan ile süzülmemektedir (Patisaul, 2010). Don dönemlerinde sağlık araştırmaları yapılan Kanada’da pek çok içecekte düşük ancak ölçülebilecek seviyede Bisfenol-A maddesinin tespit edildiği belirtilmektedir. Bu maddenin sıkça kullanılmasının çok sayıda risklere sebep olduğu da yapılan pek çok araştırmada belirtilmiştir (Goodson ve ark., 2002; Wilson ve ark., 2003).

Yapılan pek çok araştırma çalışmalarında Bisfenol-A kimyasalının çocuklarda, bebeklerde, fetusta, beyinde, prostat üzerinde negatif etkilerin olduğunu gösteren belirtiler olmasına rağmen, plastik endüstrisi bu kimyasalın insanları risk altına alacak düzeyde olmadığını savunmaktadır (Rubin ve Soto, 2009)

Son dönemlerde henüz Bisfenol-A maddesinin insan sağlığı üzerindeki etkileri mercek altına alınmaya başlanmıştır. Bebek gelişimi başta olmak üzere, pek çok olumsuz etkiler bulunmakta insanları risk altına almaktadır. Konu üzerinde geçmişte sürdürülen çalışma sayısı oldukça sınırlı olmasına rağmen insan sağlığını riske atan

etkiler üzerindeki araştırmalar günden güne arttığı belirtilmektedir (Wolstenholme ve ark., 2011).

Bisfenol-A ve kadınlık hormonu birbirine benzeyen (ksenostrojen) sentetik yapıdadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Bisfenol-A ile benzer kimyasal maddeler insan ve hayvanlardaki hormon sistemine önemli derecede zararlar vermektedir. Buda sadece üreme sisteminin değil, aynı zamanda vücut gelişiminde, davranışlarımda etkilemektedir bunlara ek olarak Bisfenol-A kimyasalı gebe kadınları da etkilemektedir (Arnich ve ark., 2011).

Dişi bireylerin uzun vadede Bisfenol-A ve Bisfenol-A benzeri kimyasal maddelere maruz kalınması neticesinde üreme sisteminde negatif etkiler tespit edilmiştir. Gebe kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda hamilelerin idrar örneklerinde saptanan Bisfenol-A seviyeleriyle kendiliğinden oluşun ve yinelenen düşük arasında ilişkinin olduğu savunulmaktadır (Golub ve ark., 2010). İdrar numunelerinde var olan Bisfenol-A seviyesiyle seks hormonu arasında bir ilişki bulunmaktadır. Hazırlanan bir araştırmadan idrar numunelerinde yüksek miktarda Bisfenol-A olan dişi bireylerde meme gelişiminde gecikme tespit edilmiştir. Bunların dışında prenatal (doğum öncesi) süreçte Bisfenol-A maddesine maruz kalan kız çocukların hiperaktif ve agresif olma olduğu saptanmıştır (Liu ve ark., 2011).

Bisfenol-A kimyasalı insanlarda obeziteye sebep olabildiği, yağ dokusuna yararlı hormon olarak bilinen adinopektin salgısını azaltmaktadır. Bu durumun aksine zararlı iltihaplara sebep olan interlokin-6 ve TNF- α isimli oldukça zararlı olan moleküller kandaki seviyenin yükseldiği belirtilmiştir. (Braun, ve Hauser, 2011). Bisfenol-A metabolik problemlere neden olabilirken, meme ve prostat kanserlilerin tedavi sürecinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (Ben-Jonathan ve ark., 2009).

Bisfenol-A maddesi epoksi reçine ile kaplı gıda ambalaj malzemeleri, polikarbonat şişeler, gıda maddelerinin kontaminasyonuyla maruz kalmaktadır. Besin kaynaklı olmayan Bisfenol-A maddesine maruz kalınması üzerine çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çeşitli malzemelerde, Bisfenol-A termal kağıtların üretiminde katkı madde olarak yer almakta olan Bisfenol-A maddesi malzemelerden

oldukça kolay olarak ayrışabilmekte ve termal kağıtlarla temas eden bireylerin cildinden kolayca geçtiği belirtilmiştir (Sharpe ve Drake, 2010; Mielke ve ark., 2011).

1.11. Bisfenol-A ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bisfenol-A kimyasalının kardiyovasküler sistem üzerine etkilerin incelenmesi amacıyla çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Günümüzde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda; insanlarda yoğun üriner Bisfenol-A atılmasının kardiyovasküler hastalıklar (anjina, hipertansiyon, kalp krizi, koroner ve periferik arteriyel hastalıklar) ile alakalı olduğu belirtilmektedir. Akut Bisfenol-A'ya maruz kalan dişi kemirgenlerde aritmi, kronik maruziyet varsa ateroskleroz ve bozulan kan basıncına sebep olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Bununla alakalı mekanizmanın Bisfenol-A tarafından indüklenmiş kardiyak Ca^{+2} tutulumu, iyon kanalı inhibisyonu/aktivasyonu, oksidatif stres ve genomik modifikasyonlar olduğu tahmin edilmektedir (Otlu, 2011).

1.11.1. Bisfenol-A'nın Erkek ve Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Bisfenol-A kimyasalı genetik düzeyde STAT3, MAPK ve P13K/AKT olarak çok sayıda onkogenik sinyal yollarına etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu kimyasal diğer steroid reseptörleri ile etkileşime girerek prostat kanserinin oluşmasında rol almaktadır. Bisfenol-A kimyasalının östrojen benzeri hormon aktiviteleri üreme organlarındaki toksik maddelerin oluşumuna ve gelişmesine sebep olmaktadır bunun dışında testosteron hormonunun ise sentezlenmesini inhibe ettiği belirtilmektedir. Deney fareleri üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda Bisfenol-A spermatogenezi baskılama özelliği olduğu tespit edilmiştir (Wisniewski ve ark., 2015). Hem in vitro hem de in vivo araştırmalarda Bisfenol-A'ya maruz kalan meme, prostat, overyum ve endometriyel karsinomayla endokrin ilişkisi bulunan kanser çeşitlerinin oluşmasına sebep olduğunu belirtilmektedir.

1.11.2. Bisfenol-A 'nın Bebeklik Çağı ve Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri

Bisfenol-A maruziyeti görmüş olan fetal dünyaya gelebilmektedir, bunun sebebi ise Bisfenol-A'nın oldukça kolay bir şekilde plasentadan geçip alfa fetoproteinlerine bağlanma özelliği ile ilişkilidir. Bisfenol-A sekonder seksüel özellikler, davranışlar ve nöral gelişimin üzerinde etki edebildiği gibi bağışık sistemi hastalıklarının oluşumunda ortam hazırlamaktadır (Gao ve ark., 2015). Dünyadaki Bisfenol-A kimyasalına karşı en duyarlı grup olarak bebekler görülmektedir. Başta anne sütünü besin kaynağı olarak alamayan bebeklerin mamalar, diğer gıdalar ve süt ürünlerini kullanmak zorunda kalmaktadırlar. Mamaların, sütlerin ve ek gıdaların muhafaza edildiği paketler ve tenekelerin yapımında kullanılan maddelerde Bisfenol-A bulunmasından dolayı, bu ürünlerin aracılığı ile kolaylıkla bebeklerin vücutlarına girdiği dolayısı ile bebeklerin bu kimyasaldan çeşitli açılardan etkilendiği belirtilmektedir. Deneysel hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda plasentanın yüksek geçirgenlik özelliğine sahip olmasından dolayı Bisfenol-A fetusa kolayca geçebilmektedir (Corbel ve ark., 2013). Bunların dışında ankonjuge olması yani biyolojik açıdan olarak aktif Bisfenol-A maddesinin plasentaya, oradan fetal dokulara ve böylece kanda yüksek konsantrasyonlara ulaştığı belirtilmektedir. Deney hayvanların üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ise, maternal Bisfenol-A maruz kalan fetusun gelişmesinde rol oynadığı savunulmaktadır. Kanada' da Bisfenol-A toksik kimyasallar kategorisine girmiş olmasının sebebi Bisfenol-A kimyasalının fetal üzerindeki etkilerini çalışmalarla ortaya konulmasıyla bunun sonucunda US-FDA ise Bisfenol-A kimyasalının bebek biberonlarının üretiminde kullanılmasının yasaklandığını ilan etmiştir (Vom Saal ve ark., 2014).

1.11.3. Bisfenol-A ve Kanser

Oldukça kimyasal bir madde olan Bisfenol-A (Bisfenol-A) pek çok plastik damacana üretiminde kullanılmakta ve belirli düzeyde kanserojen etkiye sahip olup aynı zamanda vücut içerisinde zararlı oksijen bileşiklerinin birikmesinde rol almaktadır. Yapılan araştırmalar gösteriyor ki; Bisfenol-A kimyasalına maruz kalan bireylerde, endokrin sistemi ile alakalı olan meme ve yumurtalık kanseri gibi

kansere sebep olduğu tespit edilmiştir. Meme kanserinin gelişmesinde en önemli risk faktörlerin başında östrojenik etkilenim yer almaktadır. Bisfenol-A kimyasalının meme dokusunu etkileyerek iki tür etkiye sebep olmaktadır bu etkilerin sonucunda kanser oluşum riskini ortaya çıkardığı savunulmaktadır. Bu etkilerden birincisi, direk östrojen bağımlı hücrel tümör gelişimine sebep olması yer almaktadır. Perinatal düşük dozlardaki Bisfenol-A' la etkileşimi neticesinde deney farelerindeki meme dokusunun gelişimi hızlanmış, başta duktal komponentinde artış görülmüş ve apoptoz hızındaysa düşüş olduğu belirtilmiştir. Diğer ise, meme dokusunda direk morfolojik değişikliklerin oluşmasını sebep olmadan moleküler değişikliğin oluşmasıdır. İkinci durumu örneklerle açıklamak gerekirse, in utero Bisfenol-A 'ya maruz kalan hayvanlarda doğum sonrası meme dokularındaki östradiol hassasiyetinde yükselme gözlenmekte ya da prenatal Bisfenol-A ile maruz kalınmasıyla meme dokusundaki pubertede ve erişkin dönemdeki östrojenik uyarılarda daha duyarlılaşmasıyla sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak Bisfenol-A maddesinin kanserojen pek çok etki bulunmaktadır. Araştırmalarda gıdaların kanser oluşumunda ve gelişmesinde oldukça önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Kanser yakalanmış bireylerde oldukça etkin bir yöntem olan tıbbi beslenme yöntemleri uygulanması gerekmektedir. Kanser oluşumunu tıbbi beslenme tedavi yöntemiyle ortadan kaldırma bir düşünce olarak görülürken, kanser hızını düşürme fikri ise gerçek olan bir yaklaşım şeklidir. Kanser hastalığından korunmak amacıyla gıda takviyesi önerileri oldukça önem taşımaktadır. Ancak halen beslenme ve kanser üzerine gerçekleştirilmesi gereken çalışma sayısı artırılmalıdır (Burçin, 2017).

Bisfenol-A başta meme dokusu olmak üzere bütün vücuda, östrojen reseptör β (ER β) ve östrojen reseptör α 'ya (ER α) bağlanma özelliğine sahiptir. Ancak Bisfenol-A kimyasalının ER α ve ER β reseptör bölgelerine bağlanma yeteneği, 17 β -estradiole kıyasla 10.000 kat daha düşüktür. Temel östrojenik etkilemenin nükleer hormon reseptörü olarak bilinen östrojen ile alakalı reseptör olan gama (ERR-y) ile olduğu savunulmaktadır. ERR-y, östrojenle alakalı reseptör y geni (ESRRG) olarak kodlanmakta, endojen ligandi henüz bilinmeyen nükleer hormon reseptörü olarak ifade edilmektedir. Temel olarak transkripsiyon ana aktivatörü olarak görev alırken, sentetik östrojen dietilstilbestrol ve seçici östrojen reseptör modülatörü 4-

hidroksitamoksifen ile ters agonist şeklinde davranmasıyla ESRRG'yı inaktive etme özelliğine sahiptir. ERR-y, östrojenik etkisinin bulunmasının dışında, kendine Bisfenol-A' ya bağlanmasıyla Bisfenol-A kimyasalının 4-hidroksitamoksifenin de aktive olma özelliğinden korumaktadır. ERR-y vücudun pek çok kısmında ekspresyonu gerçekleşmektedir. Fakat yapılan çalışmalar gösteriyor ki Bisfenol-A'nın yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilen yer plasenta dokusu olarak belirtilmektedir. Bisfenol-A kimyasalının nükleer östrojen reseptörlerine bir etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde bu etkiyle başlayan hücre zarında ve sitozolde farklı reseptörlerinde aktive olmaktadır. Bu aktivasyonun sonucunda östrojenik etki meydana gelmektedir. Meydana gelen östrojenik etkileşim meme kanserinin oluşumundaki iki dokunun çarpıcı şekilde kanser oluşturma riskini tetiklediği savunulmaktadır. Bunlardan ilki; direk östrojene bağlı olarak gerçekleşen hücresel tümör gelişimidir. Örnek olarak; Farelere uygulanan az dozlardaki Bisfenol-A kimyasalının memenin gelişmesini etkilemektedir, ancak başta duktal komponentinde yükselirken, apoptozun hızında ise düşme meydana geldiği görülmüştür. İkincisiyse, meme dokusunda direk morfolojik farklılık meydana gelmeden moleküler boyutta farklılıkların oluşmasıdır. Örneğin, in utero Bisfenol-A'ya maruz kalan deney hayvanlarının doğumun ardından meme dokusunda oluşan östradiol duyarlılıkta yükselme görülmektedir. Buna ek olarak ergenlikte ve erişkin döneminde ise prenatalın Bisfenol-A kimyasalına maruz bırakılması sonucunda meme dokusunun östrojenik etkilere karşı duyarlılığının artması gözlenmiştir (Erdem, 2013).

1.12. Bisfenol-A'nın Diğer Organlara Etkisi

Bisfenol-A üzerine yapılan çalışma miktarı günden güne artış göstermektedir. Çalışmaların büyük bir bölümü bu kimyasalın canlıların beyinleri ve beyin gelişimleri üzerine sürdürülmüştür. Diğer bir yandan bu kimyasalın vücudun diğer organlarına olan etkisi de mercek altına alınmıştır, örneğin Fransa da yer alan Toulouse şehrinde bulunan Ulusal Gıda Araştırmaları Enstitüsü (İRNA) bulunmaktadır. Bu enstitüde Bisfenol-A kimyasalının bağırsaklar üzerindeki etkisini detaylıca incelemişler ve elde ettikleri verilere göre ise bu kimyasalın bağırsakları negatif olarak etkilediği tespit edilmiştir. Bağırsakların en önemli işlevi vücut için

gerekli olan minerallerin, tuzun ve su dolaşımının emilimini sağlamaktadır. Ancak Bisfenol-A maddesinin bağırsaklara olan olumsuz etkisinden dolayı, bağırsak zarının geçirgenliğinde azalmaya sebep olduğu görülmektedir. Bu kimyasalın vücuttaki ilk etkisi endokrin sistemi üzerindedir. Daha sonra tiroid hormonunun fonksiyonunda meydana gelen deformasyona sebep olacaktır. Merkezi sinir sistemi fonksiyonu değişikliği ise, immün sistemindeki farklılaşmanın oluşmasıyla baskılanma etkileri meydana gelecektir. Bu kimyasalın yüksek olmayan dozlarda dahi vücuttaki çeşitli dokuları olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Bisfenol-A kimyasalının yağ dokularında birikme özelliğinden dolayı, bireylerin daha yağlı olan kısımlarında birikmekte buna bağlı olarakta endokrin sisteminde negatif etkilere sebep olmaktadır (Wetherill ve ark., 2007). Bisfenol-A'ya maruz kalmış besinlerin vücuda girmesiyle yetişkin bireyler için tolere edilebilir miktar $4,8 \times 10^{-4} \text{mg/kg}^{-1}$ iken çocuklarda bu miktar $1,6 \times 10^{-3} \text{mg/kg}^{-1}$ olarak belirtilmektedir. Bebeklerde ise bu miktar 0,1-13,2 ppb (milyarda bir)'dir. İnsan bünyesinin yaş aralığına göre tolere edebileceği Bisfenol-A miktarı bu değerler içerisinde kalması büyük önem taşımaktadır (Gaido ve ark., 1997).

1.13. Bisfenol-A 'nın Uzaklaştırma Yöntemleri ve Kullanılacak Alternatif Materyaller

Bisfenol-A kimyasalı pek çok yollarla insan sağlını tehdit etmektedir. Bunların en başında bu maddenin üretim safhasında daha sonra işlenme ve geri dönüşüm safhalarında oluşmaktadır. Geri dönüşüm evresinde bu maddeyi içeren plastikler doğaya geçtiğinde sulara ve toprağa geçmesinden dolayı sağlık üzerinde uzun vadede negatif etkisini sürdürmektedir. Bu etkilerden kaçınmak amacıyla yeryüzü sularının bu maddeye maruz bırakılmaması gerekmektedir, eğer maruz kalırsa da ekonomik yöntemler dahilinde uzaklaştırmak büyük önem taşımaktadır. Kimyasalın bu denli zararlı olmasından dolayı pek çok teknik ile ortamdan uzaklaştırmak hedeflenmektedir. Bunlar elektrokimyasal prosesler, kimyasal oksidasyonlar, ozonizasyon teknikleri, adsorpsiyon teknikleri gibi uygulamalar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak baskılı polimer yöntemi de kullanılmaktadır. Polimerik absorban çok oluşturmama, komplekslendiren ajanlarla, hedeflenen maddelere karşı duyarlılık

oluşturarak, mekanik mukavemetin artması gibi pek çok olumlu özellikleri bulunmaktadır (Beşler, 2013).

Polikarbonat plastiklerin, gıda ambalajlarının üretiminde kullanılan epoksi reçine maddesinde yer alan Bisfenol-A kimyasalına, şişelerde, saklama kaplarında ve konservelerin üretiminde farklı kimyasallar alternatif olarak yer verilmektedir. Saklama kaplarında şişelerde ve kimyasallar cam, polipropile, polietersülfon, polietilen, yoğunluğu fazla olan polietilen, PVC, poliamid ve silikon tarzında polimer maddeleri bulunurken bunlara ek olarak tritan kopolierster gösterilebilir. Bisfenol-A reçinesinin sahip olduğu özelliklere sahip olamayan ama alternatif olarak kullanımı sürdürülen diğer kimyasallar ise poliersterler, poliakrilitler, vinil reçineler ve oleo-reçinelerdir. Bu alternatifler arasında bulunan alkid maddeler; gıda kaplama veya konservelerde kullanmak pekte önerilmemektedir, bunun sebebi ise hızlıca hidrolize olup reaksiyona girmeye meyilli olmasıyla alakalıdır (Tunçal ve Çifçi, 2016).

1.13.1. Bisfenol-A Yerine Geçen Maddeler ve Alternatif Plastik Ürünleri

1.13.1.1. Bisfenol-S

Bisfenol-F ve Bisfenol-S kimyasalları Bisfenol-A kimyasalına nazaran daha güvenli olmasıyla dikkat çekmektedir. Bu nedenle üretimde kullanılan Bisfenol-A kimyasalı yerini Bisfenol-S(BFS) ve Bisfenol-F(BFF) 'ye bırakmaktadır. Bu demek oluyor ki Bisfenol-S kimyasalı, polikarbonat sert plastiklerin, kağıt paraların ve termal kağıt makbuzların üretiminde yer alan v hormonlar üzerinde negatif etkiye sahip olduğu bilinen Bisfenol-A kimyasalı yerine kullanılmaktadır (Tereza, 2016).

Bisfenol-S hakkında yapılan araştırma sayısı oldukça sınırlı sayıda olmasına rağmen son dönemlerde üzerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. Araştırma verilerine göre Bisfenol-S maddesinde endokrin sisteminin üzerinde olumsuz etkileri olduğu savunulmaktadır. Olumsuz bu etkiler; organizmalar ile etkileşimde bulunabilmektedir. Ayrıca canlıların vücudunda yer görev alan hormonlar gibi

davranabilirken Bisfenol-S kimyasalının aynı zamanda östrojenik etkisinin östradiole nazaran daha fazla olduğu görülmektedir (Tereza, 2016).

Oakland Üniversitesi Sağlık Bilimleri Okulu kadrosunda yer alan doçent Sumi Dinda Bisfenol-S üzerine pek çok araştırma yapmıştır. Bisfenol-A kimyasalının negatif etkilerine karşı piyasaya sürülen Bisfenol-F kimyasalının beklenildiği kadar masum olmadığı ve Bisfenol-A ile paralel davranışlar sergilediği gözlenmiş, östrojen taklit ettiği savunulmaktadır. Doçent Dinda tarafından yürütülen çalışmalarda, Bisfenol-S kimyasalının meme kanseri hücrelerinde östrojeni taklit ettiğini tespit ettiğini ve endokrin bozan etkiye sahip olduğunu savunmaktadır. Dinda ve ark. tarafından bu kimyasalın östrojen reseptör alfa ve meme kanseri geni olan BRCA1 genini merceğe altına almıştır. Pek çok meme kanseri vakası incelendiğinde verilerin östrojen reseptörünün pozitif olduğu belirtilmektedir. Ulusal Kanser Enstitüsü raporlarına göre BRCA1 geninde meydana gelen mutasyonların yaklaşık %55 ile %65lik bir oranın meme kanseri vakasıyla sonuçlandığı belirtilmiştir.

Yapılan çalışmada östrojen reseptörü pozitif meme kanserine sahip dişi bireylerden alınan meme kanseri hücrelerinin dizilemesi kullanılmıştır. Çalışmayı yürüten ekip kanserli hücreleri farklı düzeydeki Bisfenol-S kimyasalına maruz bırakırken kontrol grubu üzerinde çalışma sürdürmüşlerdir. Ekip meme kanserli hücreleri östrojen hormonuyla tedavi edebilmişlerdir aynı zamanda Bisfenol-S kimyasalını ise göğüs kanseri hücrelerinin artmasında östrojenik etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrılan kontrol grubuyla kıyaslanmasında, östrojenik etkiler gibi 24 saat sonraki süreçte Bisfenol-S östrojen reseptörü ve BRCA1'deki proteinlerin ekspresyonu yükselmiştir. Altı gün süren tedavi sürecinde Bisfenol-S kimyasalından sonra, referans alınan iki hücre yolunda meme kanseri olan hücresi yüksek olmayan miktarlarda yaklaşık (4 mikromolar) yüzde 12 ve 8 mikromolardaysa yüzde 60 oralarında artış görülmektedir. Araştırmacılar deneyin ilerleyen sürecindeyse meme kanseri hücrelerine östrojen bağlayıcı proteinler (östrojen reseptörleri) verilmiştir. Böylece östrojen etkinin engellenmesi amacıyla anti-östrojen ilaçları sayesinde hücrelerde iyileşme olmuştur. Sonuç olarak Bisfenol-S kimyasalıyla ortaya çıkan meme kanseri hücrelerinin üremesi durdurulmuştur. Dinda ise verileriyle Bisfenol-S kimyasalının meme kanserinin daha da agresifleştirebileceğini savunmuştur ancak bu

konu hususunda daha çok araştırma yapılması gerektiğininde belirtmiştir. Ancak Dinda BRAC1 geninde bir mutasyona sahip olan dişi bireyin Bisfenol-S kimyasalıyla etkileşime girmesi halinde meme kanserini agresifleştirme riskini oldukça yükseltmektedir.

1.13.1.2. Polietilen

Polietilen termoplastik bir polimerdir. Dönüştürülebilme özelliğine sahip olan bu maddenin toksisitesi bulunmamaktadır. Bu sebeple çoğunlukla tıbbi malzemelerin üretiminde yapımında sıkça kullanımlarına başvurulmaktadır (Loff ve ark., 2007).

1.13.1.3. Poliüretan

Poliüretan isimli bu polimerin geri dönüşüm özelliği bulunmamaktadır. Poliüretanın sağlık bakımından olumsuz bir etkinin bulunup bulunmaması üzerine henüz net bir sonuç elde edilememiştir. Ancak bu polimer diğer plastik ürünlere nazaran dayanıklılığı daha iyidir. Dayanıklılığından dolayı bazı tıbbi malzemelerin imalatında tercih edilmektedir (Sartori ve ark., 2003).

1.13.1.4. Etilen vinil asetat

Etilen Vinil Asetat (EVA) maddesi ise etilen ile vinil kopolimerizasyonu yöntemiyle imal edilmektedir. Suda çözünürlüğü oldukça fazla olan EVA maddesi, plastiklerin içerisinde en az orandaki lipofilik özelliğe sahip olanıdır. EVA'nın kullanım alanları; rahim içi araç (RİA) imalatı, tıbbi olarak vücut beslenme maddelerinin imalatında yer almaktadır. Etilen vinil asetatın içeriğinde yer alan bazı hammaddeler toksik olarak nitelendirilmektedir. Ancak buna rağmen henüz kanserojen etkiye sahip olduğunu ispatlayan bir kanıta rastlanmamıştır (Rahman ve Brazel, 2004).

1.14. Bisfenol-A Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Sürdürülen çalışmalarda Bisfenol-A kimyasalının östrojen davranışı alakalı olarak vurgulandığı gibi Bisfenol-A 'nın düşük östrojen davranışı da uzun süredir bilinen bir noktadır (Bitman ve Cecil, 1970). Bisfenol-a kimyasallarının yanı sıra bireyler pek çok pestisit, PCB, vb. düşük östrojen davranışı gösteren kimyasallara maruz olduğu bilinmektedir (Bolt ve ark., 2001; Safe, 2000). Buna bağlı olarak Bisfenol-A kimyasalının yüksek olmayan dozlardaki etkisini mercek altına almak amacıyla yürütülen çalışmalar aslında risk değerlendirilmesinde temel olacak seviyede bulunmamaktadır (EFSA, 2006). Bisfenol-A kimyasalının tolere edilebilecek oranı Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA) tarafından kademeli olarak belirlendiği bildirilmiştir. Geniş doz aralığı temel alınarak yapılan bu çalışmada ağırlıklı olarak kemirgenler üzerine durulmuştur. Yüksek olmayan Bisfenol-A dozu ile gerçekleştirilen bu araştırmada günlük 50 µg/kg/gün ve üzerinde yetişkin bireylerin vücut kütlelerinde ve yavruların vücudu ve organlarındaki kütleli azalmalar dikkat çekmektedir. 2 nesil fareler inceleme altına alınarak günlük günde 50 µg/kg/gün verilmesiyle, farelerin karaciğerlerinde hafif ya da orta dereceli karaciğer hücrelerinin büyüdüğü gözlenmiştir (EPA, 2002). Yapılan her iki araştırmada günlük 50 µg/kg/gün ve daha düşük oranlarda maruz kalınmasında üreme sistemi ve gelişimlerinde toksik bir etki görülmemiştir. Buna bağlı olarak (NOAEL) tarafından toksik etkinin bulunmadığı günlük Bisfenol-A maruziyet miktarı olarak gerek fareler gerekse sıçanlar için 0,05 mg/kg/gün olarak tespit edilmişken günümüzde EFSA tarafından bu miktar 4 µg/kg/gün'e çekilmiştir (EFSA, 2017). Bu durum önceki çalışmalarda risk faktörünü doğrudan artırmaktadır.

NOAEL tarafından kabul gören günlük miktarındaki genel güvenli uygulanabilen faktör 100 olarak belirlenmiştir (türler arası çeşitlilikte 10, kişisel çeşitlilikte 10) ve EFSA tarafından son protokolünde 0,004 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (Beşler, 2013; EFSA, 2017). Belirlenen bu miktar Bisfenol-A kimyasalının toksitesinin oluşumundaki çeşitlilikten kaynaklı olarak kabul görmüştür. US EPA yani Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu tarafından ise sıçanlar için bu doz 50 mg/kg/gün olarak 103 haftalık süreçte yüksek

belirsizlik faktörüyle (1000) denenmiştir. Bu miktarda uygulanan dozda ve bu dozun sonucuna bağlı olarak vücut kütlelerindeki yükselmelerde düşüşler olmaya başlamıştır. Bu sebeple 2007’de belirlenen Bisfenol-A kimyasalının referanslı dozu (RD) 0,05 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (NTP, 2007). 2007 yılında Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) of the National Toxicology Program (NTP) tarafından bir organizasyon gerçekleştirilmiştir. Bağımsız bilim insanları tarafından gerçekleştirilen bu organizasyonun hedefi Bisfenol-A kimyasalının canlılar ve insan sağlığına etkilerini ve risklerini göstermek ve bu kimyasala karşı ortak bir davranış sergilemek için yapılmıştır. Bilim adamları tarafından yayınlanan basın açıklamasında bu kimyasalın yeni doğanlarda ve çocuklarda çok büyük negatif etkiler gösterebileceği ama oluşacak negatif etkilerin ve risklerin ispatlanabilmesi amacıyla konu üzerinde yapılacak araştırma sayısının daha da artması gerektiği bildirilmiştir. 2008 yılına gelindiğinde ise Dünyada ilk kez Kanada tarafından Bisfenol-A toksik maddedir olarak kabul edilmiştir. 2008’in Nisan ayında alınan bu karardan sonra Kanada’da Federal Sağlık ve Çevre Bakanlığı tarafından içeriğinde Bisfenol-A bulunduran polikarbonat biberon ithalat ve ihracatına belirli yasal sınırlar konulmuştur (Tunçal ve Çifçi, 2016). Bisfenol-A kimyasalının biberon polikarbonatların bulunması sırasıyla 2011 yılında Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye, 2012 yılında da Amerika Birleşik Devletlerinde yasak getirilmiştir. Getirilen yasal sınırlandırmalar ile Avrupa ülkelerinin bazılarında üç yaş altındaki çocuklar ve bebekler için imal edilen tüm ürünlerde Bisfenol-A kimyasalının bulunma oranı düşürülmüştür. Fransa’da ise Fransa Parlamentosu’nun 12 Ekim 2011 tarihinde aldığı karar ile 2014 yılına kadarki süreçte besin kaplarında ve ambalajlamasında Bisfenol-A ’nın kullanılması yasaklanmaktadır. Fransız Parlamentosu tarafından alınan bu karar French Agency for Food Environmental and Occupational Health ve Safety (ANSES) raporlarıyla ilişkilidir. Japonya ise 1998’ten 2003 ‘e kadar Bisfenol-A kimyasalı barındıran pek çok okul malzemesi yerine (okul masalarından gıda ambalajlarına kadar), polietilentereftalat (PET) maddelerin kullanım kararı alınmıştır. Bunun sonucunda yapılan çalışmalarda Bisfenol-A seviyesinin yarı yarıya azaldığı tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak besin maddeleriyle maruz kalan maddeler ve malzemelerde Avrupa Birliği 2002/72/EC

sayılı komisyon direktifini Bisfenol-A'nın özgün barındırma sınırı 0,6 mg/kg miktarında belirlenmiştir (EC, 2002).

Avrupa Birliği Direktifleri ve Türkiye Bisfenol-A düzenlemeleri birbirine paralellik göstermektedir. Türk Gıda Kodeksi ile Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki Tebliğ'de Bisfenol-A kimyasalının belli geçiş sınırı 0,6 mg/kg'dır (TGK, 2005). Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğünün 17.01.2011 tarih 1919 sayılı yazısında, AB Komisyon kararı önderliğinde 1 Mart 2011 tarihiyle Bisfenol-A kimyasalı biberonlarda bulunması ithalat ve imalatı yasaklanmıştır. 1 Haziran 2011 tarihi ile Bisfenol-A kimyasalıyla üretilen biberonların pazara sunulması Bakanlıklar tarafından yasaklanmıştır (TGK, 2005).

1.15. Bisfenol-A Analiz Yöntemleri

Bisfenol-A analizinde ilk aşama ambalajlamada kullanılan materyallerin besin benzeri maddelere önceden belirlenmiş sıcaklık ve süreç içerisinde migrasyonu gerçekleşmesini sağlamaktadır. Ardından sonra HPLC- FLD (floresan dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi) uygulanarak kantitatif migrasyonuna ulaşılmaktadır.

Analiz koşullarına, Türk Gıda Kodeksi (2005/34) besin maddelerinin maruz bırakıldığı maddeler ve bu maddelerin içerikleri migrasyon testinde kullanılmak amacıyla ana kuralların alındığı tebliğin (TGK, 2005) ya da AB Gıda Maddeleriyle Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Regülasyonundan (EU 10/2011) bilgi alınabilmektedir. Analizde referans olarak kullanılan metodlar TS CEN/TS 13130-13 veya TS EN 14350-2'dir.

Günümüzde Bisfenol-A kimyasalı ve bu kimyasalın çeşitlerine olan ilgi günden güne artmaktadır. Buna bağlı olarak konu üzerine hazırlanan sınavların ve yayınların sayısı da artmaktadır. Pek çok araştırmacının vurguladığı nokta mikrodalga gibi yüksek sıcaklığın ve ambalajlamanın doğru yollarla

kullanılmamasına bağılı olarak besinlere geçen Bisfenol-A maddesi ve çeşitleridir (Summerfield ve ark., 1998). Bilimsel Gıda Komitesi (SCF), Avrupa Komisyonunun bir danışma organıdır. Bu danışma organı gıda güvenliğı bakımından Bisfenol-A kimyasalının toksik özelliğini tüm açıdan inceleyen bir analiz gerçekleştirmiştir. Gerçekleştirilen bu analiz sonuçlarına göre vücut kitle endeksine bağılı olarak belirlenen ve insanda tolere edilebilecek Bisfenol-A oranı 0,01 mg.kg⁻¹ olarak tespit edilmiştir.

Ambalajlama başta olmak üzere Bisfenol-A maddesi (sentetik polikarbonat ve epoksi rein migrasyonu dahil) besinlere migrasyon yoluyla geçmektedir. Yetişkin bireyler ve çocuklar için günlük vücut kütle indeksine göre tolere edilebilecek Bisfenol-A miktarı 0,48 – 1,60 g.kg⁻¹ olarak tespit edilmiştir.

Vücut kütle indeksine bağılı olarak Bisfenol-A maddesinin Avrupa Komisyonun koyduğu sınıra 3 g.kg⁻¹ olarak belirlenmiştir. Ayrıca BADGE ve BFDGE içinse 1 mg.kg⁻¹ miktarında dolması gerektiğı belirtilmiştir. Aşağıda yer alan izelge 1.5.'sinde farklı besin ürünlerinde, insan serum ve kanında, göbek kordonunda bulunan Bisfenol-A derişimine yer verilmiştir.

Çizelge 1.5. Seçilen rnler, insan kan serumu ve göbek kordonundan alınan kandaki Bisfenol-A derişimi.

Gıda rnleri	0,07–0,42 ppb
Bebekler için Gıda rnleri	0,10–13,20 ppb
Sttozu	–1 ~45 ng g
Su	0,016–0,500 g L
Kan serumu	0,46–0,56 ppb
Kordon kanı	0,46–0,62 ppb

Besin rnlerinde bulunan Bisfenol-A yoğunluğu oldukça düşüktür. Buna karşın Bisfenol-A ya maruz kalmış besin ürünleri canlılar tarafından gün içerisinde

kullanılmaktadır, bu sebeple yukarıdaki çizelgede verilen değerlere göre aslında bireylerin vücutlarına giren Bisfenol-A kimyasalının miktarı daha fazla olduğu düşünülmektedir. Halka ise bebeklerin ve çocukların Bisfenol-A maddesine maruz kalmasının ne kadar önemli olduğu bilgilendirilmesi yapılmalıdır. Bisfenol-A dışında pestisitler, alkali fenol ve poliklorlu bifenil kimyasallarında bulunmaktadır. Bu kimyasallarda tıpkı Bisfenol-A maddesi gibi östrojenik etkiye sahiptir.

Belirtilen bu kimyasal bileşiklerin ölçümleri için kullanılan hesaplamalarda ufak yoğunlukta olanların ölçümlerinde bazı problemlerin yaşandığı görülmektedir. Ölçümlerin yapılabilmesi için günümüzde kullanılan üç farklı analitik yöntemler kullanılmaktadır. Literatürde yer alan bu hesaplamalar; sıvı-sıvı özütleme (LLE) kullanılan ilk yöntemdir (Del ve ark., 1997; Vilchez ve ark.,2001, Mol ve ark., 2000; Gonzalez-Casada ve ark, 1998; Shintani ve ark.,2003; Lambert ve ark., 1997). Diğeri ise katı fazda özütlemek (SPE) adıyla kullanılan hesaplamadır (Zafra ve ark., 2002; Ternes, 2001). Katı fazda mikro özütlemek olarak (SPME) (Hupper ve ark., 1998; Moeder ve ark., 2000) çoğunlukla belirtilen bileşiğin izolasyonunun yapılması ve derişimin bulunması için kullanılmaktadır. Son yöntem ise sıvı-sıvı özütlemektir. Bu yöntemi uygulama oldukça basit olması sebebiyle kullanımda en çok rağbet gören teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında oldukça popüler hale gelen bir diğeri yöntem ise katı-faz adsorbanların uygulanmasına dayanan katı-faz özütlemesi (SPE)'dir. Bu yöntem kullanılarak gerçekleştirilen numune hazırlanması oldukça zamandan tasarrufun sağlandığı kolay bir yöntemdir. Bu yöntemde kimyasalın tespit edilebilmesi için bir absorbana ihtiyaç duyulmaktadır. Katı faz mikro özütleme (SPME) yöntemi günümüzde Bisfenol-A'nın tespiti için uygulanan en gözde teknikler arasında yer almaktadır. Çözücüye ihtiyaç duyulan bu teknikte ve kimyasalın tayin edilebilmesi için gerekli olan matris oranı, SPE ya da diğeri tekniklere göre daha azdır.

Özütlerin saptanabilmesi adına çoğunlukla tercih edilen kullanılan yöntem performanslı sıvı kromatografi (HPLC) 'dir. HPLC dışında kullanılan çeşitli yöntemler de yer almaktadır. Sırasıyla bunlar UV, MS, floresans, MS, elektrokimyasal teknikler ve gaz kromatografisi (GC) (Hu ve ark., 2002), misel

elektrokinetik kromatografisi (MEKC) dir (Takeda ve ark., 2000; Takeda ve ark., 2003). Gaz kromatografisi kullanılarak Bisfenol-A ve diğer kimyasalların taşıyış edilmesi üzerine Çizelge 1.6. hazırlanmıştır. Buna benzeyen bir çizelgede HPLC için Çizelge 1.7.'de hazırlanmıştır. Çizelgelerde Bisfenol-A maddesinin bulunduğu örnekler yüzey suyu, yer altı suyu ve atık su, gıda ürünleri saklanan polikarbonatlardan yapılmış ambalajlar kullanılmıştır. Bu örneklerin izole edilmesinde kullanılan yöntemler çeşitlilik gösterirken kromatografik verilerde yer almaktadır. Bu teknikler kullanılarak elde edilen verilere göre Bisfenol-A kimyasalı insan kanı ve bebeklerin kullandığı polikarbonlardan üretilmiş biberonlarda bulunmuştur.

Çizelge 1.6. Gaz kromatografisi ile Bisfenol-A belirlenmesi (Rykowska ve Wasiak, 2006)

Cihaz	Örnek	Tespit sınırı	Örnek hazırlama	Kromatografik veriler
GC-MS	Yağmur suyu, deniz suyu	0,600 ng mL ⁻¹	LLE: diklorometan	CC ^a : HP-1 (30 m × 0,25 mm i.d. × 0,25 µm)
GC-MS	İçme suyu	0,005 µg mL ⁻¹	SPE: C ₁₈	CC: HP-5MS (30 m × 0,25 mm i.d. × 0,25 µm)
GC-MS	Kan	5 ng mL ⁻¹	SPE: C ₁₈	CC: DB-5 (30 m × 0,25 µm i.d. × 0,25 µm)
GC-MS	Üre	0,100 ng mL ⁻¹	SPE:PS- DVB	CC: DB-5MS (30 m × 0,25 mm i.d. × 0,25 µm)
GC-MS	Su	0,040 µg L ⁻¹	SPE	CC: HP-5MS (30 m × 0,25 mm i.d. × 0,25 µm)
GC-MS	Gıda uyarıcı teneke	0,200 µg L ⁻¹	Ekstraksiyo n: asetik asit	CC: DB-5 (30 m × 0,25 mm i.d. × 0,25 µm)

^aKılcal kolon

Çizelge 1.7. HPLC ile Bisfenol-A belirlenmesi (Rykowska ve Wasiak, 2006).

Dedektör	Örnek	Tespit sınırı	Örnek hazırlama	Kromotografik veriler
HPLC–FL ^a	İçme suyu	3 µg L ⁻¹	SPE:C ₁₈	MPh ^b : asetonyitril–su 30:70 (% v/v) MoS ^c : isokratik elüsyon C ^d : Capcell Pac C ₁₈ (150 mm × 4,6 mm i.d. × 5 µm)
HPLC–UV	Üre	0,10 ng mL ⁻¹	LLE: etilasetat	MPh: asetonyitril–tetrahidrofuran–su 35:35:30 (% v/v) MoS: gradient elüsyon C: ODS-80 (150 mm × 6 mm i.d.)
HPLC–UV	Süt, tereyağı	1 µg L ⁻¹ 3 µg L ⁻¹	LLE: asetonyitril SPE: C ₁₈	MPh: asetonyitril–su 40:60 (% v/v) MoS: isokratik elüsyon C: RP ₁₈ (150 mm × 4,6 mm i.d. × 5 µm)
HPLC–FL	Bal	20 ng mL ⁻¹	SPE: GL-Pak PLS-2 (polistiren divinilbenz en polimer)	MPh: asetonyitril–su 30:70 (% v/v) MoS: isokratik elüsyon C: Capcell PAC C ₁₈ (150 mm × 4,6 mm i.d. × 5 µm)
HPLC–FL	Plastikler	0,08 ng mL ⁻¹	SPE: C ₁₈	MPh: asetonyitril–0.1 M Tris tampon–metanol–tetrahidrofuran 60:10:28.5:1.5 (% v/v) MoS: isokratik elüsyon C: Develosil ODS-5 (250 mm × 1,5 mm i.d. × 5 µm)
LC–MS	Su, balık dokusu	0,10 µg L ⁻¹ 50 ng g ⁻¹	SPE: Sep-Pak C ₁₈ , Sep-Pak NH ₂	MPh: asetonyitril–su 30:70 (% v/v) MoS: gradient elüsyon C: Zorbaks Eklips XDB-C ₁₈ (150 mm × 2,1 mm i.d. × 5 µm)

^aFloresans, ^bMobil faz, ^cAyrılık modu, ^dKolon

Çalışmamızın amacı, günlük yaşamda yaygın olarak maruz kalınan BPA'nın, Ankara'da çeşitli bölgelerinde yaşayan yetişkinlerin kullandığı içme sularında ve idrardaki seviyelerinin araştırılmasıdır. Dolayısıyla bu tez çalışması pet şişelerin ve damacanelerin üretiminde yaygın olarak kullanılan, aynı zamanda çeşitli kullanım yollarıyla (saklama, depolama) kişilerin maruz kaldığı BPA maddesinin, kişilerin kullandıkları içme sularındaki ve idrarlarındaki düzeylerinin ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi, toplumsal maruziyetin ortaya çıkarılması amacıyla yapılmıştır. Yetişkinlerin konu hakkında farkındalık düzeyleri artacak, dolaylı eğitim sağlanmış olacaktır. Literatürde yapılan çalışmalarda hem su hem de idrar BPA düzeylerinin karşılaştırıldığı ulusal ve uluslararası bir çalışma bulunmamaktadır. Bu özgünlüğünden dolayı çalışmamız önemlidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi kampüsünde yapılmıştır. Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesinde hasta yakını olarak bulunan, Ankara'nın çeşitli bölgelerinde son iki yıldır yaşayan, son iki yıldır hastane yatışı olmamış, son iki yıldır girişimsel tıbbi müdahale görmemiş, sistemik kronik hastalığı olmayan ve sağlıklı olduğunu ifade eden 70 gönüllü yetişkinle örneklem grubu olarak çalışılmıştır. Örneklem büyüklüğü, önceki çalışmalarda su ve idrarda BPA'nın ölçülebilir düzeyde olduğu olgu yüzdesinin %91-93 arasında olduğu bilgisinden hareketle ve %10 örnekleme hatası içinde belirlenmiştir.

Örneklem grubunun kullandığı içme sularından (şehir şebeke, damacana, plastik, arıtma ve kuyu suyu) cam kaplarda ve idrarlarından cam kaplarda örnek alınmış ve alınan su ve idrar örneklerinde bisphenol A düzeyleri analizi likit kromatografi-kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yöntemi ile çalışılmıştır.

BPA ölçümü için GC-MS , LC-MS veya tandem MS (LC-MS/MS) gibi çeşitli analitik yöntemler geliştirilmiştir. Türevlendirme yapmadan direk sıvı kromatografi (LC) yoluyla BPA analizine olanak sağladığı için en çok tercih edilen yöntemdir. Ultraviyole, floresan, kütle spektrometresi (MS) ve tandem kütle spektrometresi olmak üzere çeşitli dedektörler kullanılmaktadır. LC-MS/MS metodu GC-MS metoduna göre daha avantajlı olup daha duyarlıdır. Küçük numune hacimlerinde (0,1 ml) kullanılan SPE-LC-MS/MS (çevrimiçi katı faz ekstraksiyon-Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi) metodunun tespit limiti sınırı 0,4 ng/ml olan BPA tayininde bile yüksek duyarlılık gösterdiği belirtilmiştir.

Araştırmaya katılmayı kabul eden hasta yakınlarından yazılı onam formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Kişi, bu formu doldurduktan sonra görüşmeye alınmış ve sosyodemografik durumunu ve plastik eşyalarla temas öyküsünü içeren bir form yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Daha sonra şahısların 40 cc'lik kapaklı cam kavanozlara alınan su örnekleri üzerine ve idrar kaplarına alınan idrar numuneleri Ependorf tüplerine boşaltılarak, tüplerin üzerine kayıt numarası yazılmıştır. Yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulan formda şehir şebeke ya da kuyu suyu gibi bir kaynaktan su kullanıldığı belirtilmişse su örneği

kişinin evine gidilerek alınmış ve taşınabilir soğutucu çantada muhafaza edilerek laboratuvara getirilmiştir. Su numuneleri biyokimyasal analizler yapmak üzere buzdolabında +4 C°'de, idrar numuneleri biyokimyasal analizler yapmak üzere buzdolabında -20 C°'de saklanmıştır. Çalışmamızda Sciex marka 3200 model olan cihazla LC-MS/MS sistemi kullanılmıştır. BPA analizi için kolon olarak GC Sciencesıns marka, inertsil ODS-3 (5mikrom, 2,1*250 mm) kullanılmıştır. Üniversitemiz Laboratuvarlarındaki LC-MS/MS cihazında biyolojik materyalden (idrar) BPA analizi yapılamadığı için bu konuda uygun bir laboratuvardan hizmet alımı yapılmıştır.

Sosyodemografik özellikleri ve plastik kullanım öyküsünü gösteren veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Katılımcının içme suyu ve idrarında saptanan BPA konsantrasyonları tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiş ve değerler verilmiştir. İçme suyu ve idrarındaki BPA düzeylerinin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov testi ile, aralarındaki ilişkiye ikili regresyon analizi ile bakılmıştır. Elde edilen veriler ve plastik kullanım öyküleri ile BPA düzeylerinin karşılaştırılmasında one-way anova analizi kullanılmıştır.

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

Araştırmamız Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16L0217001 numarasıyla Lisansüstü Tez Projesi olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çizelge 3.1. Katılımcıların içme sularındaki BPA miktarları.

Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)
1	0,169	21	0,308	41	0,188	61	0,182
2	0,349	22	0,298	42	0,526	62	0,140
3	0,538	23	0,153	43	0,226	63	0,057
4	0,482	24	0,193	44	0,283	64	0,143
5	0,293	25	0,278	45	0,898	65	0,089
6	0,496	26	1,136	46	0,434	66	0,044
7	0,203	27	0,383	47	0,435	67	0,225
8	0,148	28	0,260	48	0,368	68	0,028
9	0,26	29	0,400	49	0,638	69	0,173
10	0,347	30	0,265	50	0,466	70	0,135
11	0,119	31	0,14	51	0,194		
12	0,165	32	0,202	52	0,188		
13	0,113	33	0,195	53	0,563		
14	0,254	34	0,120	54	0,187		
15	0,240	35	0,213	55	0,782		
16	0,069	36	0,491	56	0,302		
17	0,284	37	0,309	57	0,299		
18	0,251	38	0,432	58	0,100		
19	0,122	39	0,491	59	0,094		
20	0,131	40	0,483	60	0,266		

Araştırmamıza katılan 70 kişinin 44'ü erkek (%62,9), 26'sı kadın (%37,1) olup, yaş ortalaması 31,77'dir. Erkeklerin içme sularındaki BPA değerleri 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında bulunmuştur. Kadınların içme sularında 0,094 µg/L ile 0,638 µg/L arasında, idrarlarında ise 0,033 µg/L ile 0,352 µg/L arasında tespit edilmiştir. Çalışmamızda; içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 1,136 µg/L, ortalama BPA miktarı 0,29194 µg/L ve SD=0,199 olarak tespit edilmiştir. İdrarlardaki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 0,48 µg/L, ortalama 0,19181 µg/L ve SD= 0,099 olarak tespit edilmiştir. İdrar ve su numuneleri üzerinde yapılan analizlerin sonuçlarına istatistiksel olarak ikili regresyon analizi ve one-way anova testleri uygulanmıştır. Su numunelerine "x", idrar numunelerine "y" denmiştir. Su ve idrar numunelerindeki

BPA miktarları karşılaştırıldığında sonuç, $r = 0.-151$ olarak bulunmuş ve düşük negatif ilişki olarak belirlenmiştir. İdrarlardaki BPA miktarlarının sulardaki BPA miktarlarına göre p değeri 0,004 olup aralarında anlamlı bir farklılık bulunmuş ve idrardaki miktarların sularla alınan miktarlara göre anlamlı değişim gösterdiği anlaşılmıştır($p < 0,05$).

Çizelge 3.2. Katılımcıların idrarlarındaki BPA miktarları.

Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)	Protokol Nu.	Sonuç(ppb)
1	0,132	21	0,168	41	0,292	61	0,127
2	0,153	22	0,174	42	0,094	62	0,117
3	0,132	23	0,132	43	0,334	63	0,028
4	0,144	24	0,163	44	0,248	64	0,038
5	0,247	25	0,075	45	0,213	65	0,12
6	0,225	26	0,103	46	0,267	66	0,332
7	0,267	27	0,144	47	0,174	67	0,039
8	0,113	28	0,282	48	0,373	68	0,138
9	0,277	29	0,136	49	0,269	69	0,48
10	0,218	30	0,112	50	0,076	70	0,36
11	0,340	31	0,082	51	0,116		
12	0,123	32	0,133	52	0,245		
13	0,295	33	0,083	53	0,089		
14	0,352	34	0,156	54	0,214		
15	0,209	35	0,254	55	0,224		
16	0,297	36	0,129	56	0,241		
17	0,249	37	0,033	57	0,196		
18	0,244	38	0,064	58	0,050		
19	0,422	39	0,111	59	0,32		
20	0,224	40	0,135	60	0,128		

Çizelge 3.3. Cinsiyete göre dağılım.

	Sıklık	Yüzde
E	44	62,9
K	26	37,1
Toplam	70	100,0

Çizelge 3.4. Tanımlayıcı istatistikler.

	Veri Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Su	70	0,028	1,136	0,29194	0,199178
İdrar	70	0,028	0,480	0,19181	0,099146
Geçerli Veriler	70				

Katılımcılarımız eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde 1 kişinin ilkokul (%1,4), 2 kişinin ortaokul (%2,85), 8 kişinin lise (%11,5), 43 kişinin üniversite (%61,4), 16 kişinin de master/doktora (%22,85) mezunu olduğu belirlenmiştir. İlkokul mezunu olan katılımcının içme suyundaki BPA miktarına bakıldığında 0,482 µg/L, idrarına bakıldığında 0,144 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ortaokul mezunu olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,265 µg/L ve 0,293 µg/L olup ortalama 0,279 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,112 µg/L ve 0,247 µg/L olup ortalama 0,1795 µg/L olarak tespit edilmiştir. Lise mezunu olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,131 µg/L ile 0,538 µg/L aralığında olup ortalama 0,266 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,082 µg/L ile 0,292 µg/L arasında olup ortalama 0,207 µg/L olarak tespit edilmiştir. Üniversite mezunu olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,304 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,194 µg/L olarak tespit edilmiştir. Master/doktora sahibi olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,057 µg/L ile 0,496 µg/L arasında olup ortalama 0,263 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,32 µg/L arasında olup ortalama 0,173 µg/L olarak tespit edilmiştir. Eğitim durumu ile su ve idrardaki BPA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemediği (p>0,05).

Çizelge 3.5. Katılımcıların eğitim durumlarına göre BPA miktarları.

Okul	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	Ms/Dr sahibi	P değeri
Kişi Sayısı	1	2	8	43	16	
Su	Aralık	0,482	0,265-0,293	0,131-0,538	0,028-1,136	0,827
	Ort.	0,482	0,279	0,266	0,304	
İdrar	Aralık	0,144	0,112-0,247	0,082-0,292	0,033-0,48	0,915
	Ort.	0,144	0,1795	0,207	0,194	

Katılımcılarımız ikamet ettikleri ilçelere göre değerlendirildiğinde 40 kişinin (%57,15) Çankaya, 17 kişinin (%24,3) Yenimahalle, 5 kişinin (%7,15) Mamak, 4 kişinin (%5,7) Keçiören, 3 kişinin (%4,3) Etimesgut, 1 kişinin (%1,4) Gölbaşı ilçelerinde ikamet ettikleri belirlenmiştir. Çankaya ilçesinde ikamet eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup, ortalama 0,3345 µg/L tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında

0,033 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup, ortalama 0,1932 µg/L tespit edilmiştir. Yenimahalle ilçesinde ikamet eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,491 µg/L arasında olup ortalama 0,246 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1747 µg/L olarak tespit edilmiştir. Mamak ilçesinde ikamet eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,113 µg/L ile 0,538 µg/L arasında olup ortalama 0,2646 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,132 µg/L ile 0,295 µg/L arasında olup ortalama 0,2006 µg/L olarak tespit edilmiştir. Keçiören ilçesinde ikamet eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 0,368 µg/L arasında olup ortalama 0,245 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,039 µg/L ile 0,373 µg/L arasında olup ortalama 0,3133 olarak tespit edilmiştir. Etimesgut ilçesinde ikamet eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,089 µg/L ile 0,182 µg/L arasında olup ortalama 0,134 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,12 µg/L ile 0,224 µg/L arasında olup ortalama 0,157 µg/L olarak tespit edilmiştir. Gölbaşı ilçesinde ikamet eden katılımcının içme suyundaki BPA miktarı 0,165 µg/L olup idrarındaki miktar 0,123 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın ikamet ettikleri ilçelere göre içme suları ve idrarlarındaki BPA miktarları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülememiştir ($p>0,05$)

Çizelge 3.6. Katılımcıların ikamet ettikleri ilçelere göre BPA miktarları.

İlçeler		Çankaya	Yenimahalle	Mamak	Keçiören	Etimesgut	Gölbaşı	P değeri
Kişi Sayısı		40	17	5	4	3	1	
Su	Aralık	0,044-1,136	0,028-0,491	0,113-0,538	0,094-0,368	0,089-0,182	0,165	0,385
	Ort.	0,3345	0,246	0,2646	0,245	0,134	0,165	
İdrar	Aralık	0,033-0,422	0,028-0,48	0,132-0,295	0,039-0,373	0,12-0,224	0,123	0,794
	Ort.	0,1932	0,1747	0,2006	0,3133	0,157	0,123	

Katılımcılarımız mesleklerine göre değerlendirildiğinde 44 kişinin (%62,85) memur, 8 kişinin (%11,43) serbest, 4 kişinin (%5,7) işçi, 3 kişinin (%4,3) ev hanımı, 11 (%15,72) kişinin diğer meslek gruplarına mensup olduğu belirlenmiştir. Memur olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,782 µg/L arasında olup ortalama 0,2695 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1862 µg/L olarak

tespit edilmiştir. Serbest mesleğe sahip olan katılımcıların içme sularındaki BPA oranlarına bakıldığında 0,113 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,3198 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,103 µg/L ile 0,295 µg/L arasında olup ortalama 0,216 µg/L olarak tespit edilmiştir. İşçi olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,293 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,5528 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,132 µg/L ile 0,247 µg/L arasında olup ortalama 0,184 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ev hanımı olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,188 µg/L ile 0,432 µg/L arasında olup ortalama 0,295 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,064 µg/L ile 0,292 µg/L arasında olup ortalama 0,156 µg/L olarak tespit edilmiştir. Diğer meslek gruplarına sahip katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,089 µg/L ile 0,638 µg/L arasında olup ortalama 0,2656 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,082 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,1954 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın meslekleriyle içme suları ve idrarlarındaki BPA değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.7. Katılımcıların mesleklerine göre BPA miktarları.

Meslekler		Memur	Serbest	İşçi	Ev hanımı	Diğer	P değeri
Kişi Sayısı		44	8	4	3	11	
Su	Aralık	0,028-0,782	0,113-1,136	0,293-0,898	0,188-0,432	0,089-0,638	0,096
	Ort.	0,2695	0,3198	0,5528	0,295	0,2656	
İdrar	Aralık	0,028-0,48	0,103-0,295	0,132-0,247	0,064-0,292	0,082-0,422	0,916
	Ort.	0,1862	0,216	0,184	0,156	0,1954	

Katılımcılarımız aile aylık gelir durumlarına göre değerlendirildiğinde 12 kişinin (%17,15) 1000 TL ile 2500 TL, 20 kişinin (%28,57) 2501 TL ile 4000TL, 18 kişinin (%25,71) 4001 TL ile 5000 TL, 20 kişinin (%28,57) de 5001 TL ve üstü gelir grubunda olduğu belirlenmiştir. Aylık geliri 1000 TL ile 2500 TL arasında olan katılımcıların içme sularına göre BPA miktarlarına bakıldığında 0,113 µg/L ile 0,538 µg/L arasında olup ortalama 0,282 µg/L olduğu tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,064 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,2068 µg/L olarak tespit edilmiştir. 2501 TL ile 4000 TL arasındaki katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,069 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,3292 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,36 µg/L arasında olup ortalama 0,1838 µg/L olarak tespit edilmiştir. 4001 TL ile 5000

TL arasındaki katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 0,526 µg/L arasında olup ortalama 0,281 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,039 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,2053 µg/L olarak tespit edilmiştir. Aylık geliri 5001 TL ve üstü olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,27 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,352 µg/L arasında olup ortalama 0,1711 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların aylık gelirleriyle içme suları ve idrarlarındaki BPA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.8. Katılımcıların aylık gelirlerine göre BPA miktarları.

Aylık Gelir(TL)		1000-2500	2501-4000	4001-5000	5001 ve üstü	P değeri
Kişi Sayısı		12	20	18	20	
Su	Aralık	0,113-0,538	0,069-1,136	0,044-0,526	0,028-0,898	0,804
	Ort.	0,282	0,3292	0,281	0,27	
İdrar	Aralık	0,064-0,422	0,033-0,36	0,039-0,48	0,028-0,352	0,681
	Ort.	0,2068	0,1838	0,2053	0,1711	

Katılımcılarımız oturdukları ev tiplerine göre değerlendirildiğinde 62 kişinin (%88,6) apartman dairesinde, 7 kişinin (%10) müstakil evde, 1 kişinin (%1,4) gecekonduda oturduğu belirlenmiştir. Apartman dairesinde oturan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,2797 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1946 µg/L olarak tespit edilmiştir. Müstakil evde oturan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,131 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,402 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,064 µg/L ile 0,224 µg/L arasında olup ortalama 0,1618 µg/L olarak tespit edilmiştir. Gecekonduda oturan katılımcının içme suyu ve idrarındaki BPA miktarlarına bakıldığında sırasıyla 0,278 µg/L ve 0,075 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımız oturdukları ev tipleriyle içme suları ve idrarlarındaki BPA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.9. Katılımcıların oturdukları ev tiplerine göre BPA miktarları.

Ev Tipi		Apartman	Müstakil	Gecekondü	P değeri
Kişi Sayısı		62	7	1	
Su	Aralık	0,028-1,136	0,131-0,898	0,278	0,249
	Ort.	0,2797	0,402	0,278	
İdrar	Aralık	0,028-0,48	0,064-0,224	0,075	0,065
	Ort.	0,1946	0,1618	0,075	

Katılımcılarımız evde yaşayan toplam kişi sayısına göre değerlendirildiğinde 6 kişinin (%8,6) evinde 1 kişi yaşadığı, 25 kişinin (%35,7) evinde 2 kişi yaşadığı, 16 kişinin (%22,9) evinde 3 kişi yaşadığı, 23 kişinin (%32,8) evinde 4 ve daha fazla kişi yaşadığı belirlenmiştir. Evinde toplam 1 kişi yaşayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 0,466 µg/L arasında olup ortalama 0,226 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,076 µg/L ile 0,332 µg/L arasında olup ortalama 0,222 µg/L olarak tespit edilmiştir. Evinde toplam 2 kişi yaşayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,309 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,05 µg/L ile 0,34 µg/L arasında olup ortalama 0,191 µg/L olarak tespit edilmiştir. Evinde toplam 3 kişi yaşayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,122 µg/L ile 0,782 µg/L arasında olup ortalama 0,343 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,198 µg/L olarak tespit edilmiştir. Evinde toplam 4 ve daha fazla kişi yaşayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,057 µg/L ile 0,563 µg/L arasında olup ortalama 0,254 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,352 µg/L arasında olup ortalama 0,1735 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın evde yaşayan toplam kişi sayılarına göre içme suları ve idrarlarındaki BPA miktarları arasında istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.10. Katılımcıların evde yaşayan kişi sayılarına göre BPA miktarları.

Kişi Sayısı		1	2	3	4 ve fazla	P değeri
Kişi Sayısı		6	25	16	23	
Su	Aralık	0,044-0,466	0,028-1,136	0,122-0,782	0,057-0,563	0,653
	Ort.	0,226	0,309	0,343	0,254	
İdrar	Aralık	0,076-0,332	0,05-0,34	0,033-0,48	0,028-0,352	0,494
	Ort.	0,222	0,191	0,198	0,1735	

Katılımcılarımız sahip oldukları çocuk sayılarına göre değerlendirildiğinde 35 kişinin (%50) çocuğu olmadığı, 17 kişinin (%24,28) 1 çocuğu olduğu, 16 kişinin

(%22,86) 2 çocuğu olduğu, 2 kişinin (%2,86) 3 çocuğu olduğu belirlenmiştir. Çocuğu olmayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,2717 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,05 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,216 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çocuk sayısı 1 olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,169 µg/L ile 0,782 µg/L arasında olup ortalama 0,3253 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,352 µg/L arasında olup ortalama 0,1638 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çocuk sayısı 2 olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,057 µg/L ile 0,638 µg/L arasında olup ortalama 0,301 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,292 µg/L arasında olup ortalama 0,1548 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çocuk sayısı 3 olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 0,482 µg/L arasında olup ortalama 0,288 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,144 µg/L ile 0,32 µg/L arasında olup ortalama 0,232 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın çocuk sayısına göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$)

Çizelge 3.11. Katılımcıların çocuk sayılarına göre BPA miktarları.

Çocuk Sayısı	0	1	2	3	P değeri
Kişi Sayısı	35	17	16	2	
Su	Aralık	0,028-1,136	0,169-0,782	0,057-0,638	0,839
	Ort.	0,2717	0,3253	0,301	
İdrar	Aralık	0,05-0,48	0,033-0,352	0,028-0,292	0,12
	Ort.	0,216	0,1638	0,1548	

Katılımcılarımız Ankara’da yaşama sürelerine göre değerlendirildiğinde 28 kişinin (%40) 2 ile 5 yıl(dahil) arasında, 14 kişinin (%20) 6 ile 10 yıl(dahil) arasında, 9 kişinin (%12,86) 11 ile 15 yıl(dahil) arasında, 19 kişinin de (%27,14) 15 yıldan fazla süredir Ankara’da yaşadığı belirlenmiştir. Ankara’da yaşama süresi 2 ile 5 yıl(dahil) arasında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,292 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1847 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ankara’da yaşama süresi 6 ile 10 yıl(dahil) arasında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,069 µg/L ile 0,638 µg/L arasında olup ortalama 0,306 µg/L olarak

tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,2207 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ankara’da yaşama süresi 11 ile 15 yıl(dahil) arasında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,14 µg/L ile 0,483 µg/L arasında olup ortalama 0,243 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,292 µg/L arasında olup ortalama 0,1598 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ankara’da yaşama süresi 15 yıldan fazla olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 0,563 µg/L arasında olup ortalama 0,304 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,039 µg/L ile 0,373 µg/L arasında olup ortalama 0,188 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın Ankara’da yaşama sürelerine göre içme suları ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.12. Katılımcıların Ankara’da yaşama sürelerine göre BPA miktarları.

Süre		2-5 yıl	6-10 yıl	11-15 yıl	15 yıl üzeri	P değeri
Kişi Sayısı		28	14	9	19	
Su	Aralık	0,028-1,136	0,069-0,638	0,14-0,483	0,094-0,563	0,883
	Ort.	0,292	0,306	0,243	0,304	
İdrar	Aralık	0,028-0,48	0,094-0,422	0,033-0,292	0,039-0,373	0,538
	Ort.	0,1847	0,2207	0,1598	0,188	

Katılımcılarımız sağlık güvencelerine göre değerlendirildiğinde 45 kişinin (%64,29) emekli sandığı, 18 kişinin (%25,71) SSK, 3 kişinin (%4,28) özel sigorta, 2 kişinin (%2,86) yeşil kart ve 2 kişinin (%2,86) sağlık güvencesi olmadığı belirlenmiştir. Sağlık güvencesi emekli sandığı olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,782 µg/L arasında olup ortalama 0,2515 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,188 µg/L olarak tespit edilmiştir. SSK’lı olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,089 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,407 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,05 µg/L ile 0,334 µg/L arasında olup ortalama 0,176 µg/L olarak tespit edilmiştir. Özel sigortalı olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,24 µg/L ile 0,284 µg/L arasında olup ortalama 0,258 µg/L arasında tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,209 µg/L ile 0,249 µg/L arasında olup ortalama 0,234 µg/L olarak tespit edilmiştir. Yeşil kartlı olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,113 µg/L ve 0,278

$\mu\text{g/L}$ olup ortalama $0,195 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,075 \mu\text{g/L}$ ve $0,295 \mu\text{g/L}$ olup ortalama $0,185 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Sağlık güvencesi olmayan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,122 \mu\text{g/L}$ ve $0,491 \mu\text{g/L}$ olup ortalama $0,3065 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,129 \mu\text{g/L}$ ve $0,422 \mu\text{g/L}$ olup ortalama $0,2755 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın sağlık güvencelerine göre içme suları ve idrarlarındaki BPA miktralarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.13. Katılımcıların sağlık güvencelerine göre BPA miktarları.

Sağ. Güv.	Em.San.	SSK	Özel Sig.	Yeşil Kart	Yok	P değeri
Kişi Sayısı	45	18	3	2	2	
Su	Aralık	0,028-0,782	0,089-1,136	0,24-0,284	0,113-0,278	0,122-0,491
	Ort.	0,2515	0,407	0,258	0,195	0,3065
İdrar	Aralık	0,028-0,48	0,05-0,334	0,209-0,249	0,075-0,295	0,129-0,422
	Ort.	0,188	0,176	0,234	0,185	0,2755

Katılımcılar vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiğinde 3 kişinin (%4,29) 20'nin altında olduğu, 43 kişinin (%61,42) 20 ile 24,9 aralığında olduğu, 21 kişinin (%30) 25 ile 29,9 aralığında olduğu, 3 kişinin (%4,29) 30'dan fazla olduğu belirlenmiştir. Vücut kitle indeksi 20'nin altında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,187 \mu\text{g/L}$ ile $0,4 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,263 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,133 \mu\text{g/L}$ ile $0,214 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,161 \mu\text{g/L}$ olarak tepit edilmiştir. Vücut kitle indeksi 20 ile 24,9 aralığında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,044 \mu\text{g/L}$ ile $1,136 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,308 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,033 \mu\text{g/L}$ ile $0,422 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,196 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi 25 ile 29,9 arasında olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,028 \mu\text{g/L}$ ile $0,538 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,254 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,028 \mu\text{g/L}$ ile $0,48 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,191 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,265 \mu\text{g/L}$ ile $0,432 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,3486 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,064 \mu\text{g/L}$ ile $0,153 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,109 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın vücut kitle

indekslerine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.14. Katılımcıların VKİ'lerine göre BPA miktarları.

VKİ		20 altı	20-24,9	25-29,9	30 ve üzeri	P değeri
Kişi Sayısı		3	43	21	3	
Su	Aralık	0,187-0,4	0,044-1,136	0,028-0,538	0,265-0,432	0,727
	Ort.	0,263	0,308	0,254	0,3486	
İdrar	Aralık	0,133-0,214	0,033-0,422	0,028-0,48	0,064-0,153	0,51
	Ort.	0,161	0,196	0,191	0,109	

Katılımcılarımız ikamet adreslerinin sanayi bölgelerine 5 km'den yakın olup olmadığına göre değerlendirildiğinde 19 kişinin (%27,14) yakın, 51 kişi (%72,86) uzak olduğu belirlenmiştir. Yakın olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarları 0,044 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,2677 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,352 µg/L arasında olup ortalama 0,1975 µg/L olarak tespit edilmiştir. Uzak olan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarları 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,301 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1866 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların ikamet adreslerinin sanayi bölgelerine 5 km'den yakın olup olmadığına göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.15. Katılımcıların ikametlerinin sanayi bölgesine mesafesine göre BPA miktarları.

Sanayi Bölgesi		5 km'den yakın	5 km'den uzak	P değeri
Kişi Sayısı		19	51	
Su	Aralık	0,044-0,898	0,028-1,136	0,54
	Ort.	0,2677	0,301	
İdrar	Aralık	0,028-0,352	0,033-0,48	0,688
	Ort.	0,1975	0,1866	

Katılımcılarımıza meslekleri gereği kimyasallara maruz kalıp kalmadıkları sorulduğunda 7 kişi (%10) “Evet”, 52 kişi (%74,29) “Hayır”, 11 kişi de (%15,71) “Bazen” cevabını vermiştir. “Evet “ cevabını veren katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,113 µg/L ile 0,538 µg/L arasında olup ortalama 0,37 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,076 µg/L ile 0,295 µg/L arasında olup ortalama 0,172 µg/L olarak tespit edilmiştir. “Hayır” cevabını veren katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,136

$\mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,2855 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,028 \mu\text{g/L}$ ile $0,48 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,1915 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. “Bazen” cevabını veren katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,089 \mu\text{g/L}$ ile $0,638 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,2724 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,089 \mu\text{g/L}$ ile $0,34 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,1919 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların kimyasallara maruz kalma durumlarına göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.16. Katılımcıların kimyasal maruziyetlerine göre BPA miktarları.

Maruziyet		Evet	Hayır	Bazen	P değeri
Kişi Sayısı		7	52	11	
Su	Aralık	0,113-0,538	0,028-1,136	0,089-0,638	0,546
	Ort.	0,37	0,2855	0,2724	
İdrar	Aralık	0,076-0,295	0,028-0,48	0,089-0,34	0,889
	Ort.	0,172	0,1915	0,1919	

Katılımcılarımıza evlerinde ne tür su içtikleri sorulduğunda 60 kişi (%85,71) hazır su/damacana su, 1 kişi (%1,43) kaynatılmış çeşme suyu, 2 kişi (%2,86) arıtma cihazı ile çeşme suyu, 7 kişi (%10) çeşme suyu cevabını vermiştir. Hazır su/damacana kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,028 \mu\text{g/L}$ ile $1,136 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,299 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında $0,028 \mu\text{g/L}$ ile $0,422 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,183 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Kaynatılmış çeşme suyu kullanan katılımcının içme suyundaki BPA değeri $0,349 \mu\text{g/L}$, idrarındaki BPA değeri ise $0,153 \mu\text{g/L}$ çıkmıştır. Arıtma cihazı kullanan 2 katılımcının içme sularındaki BPA miktarları $0,173 \mu\text{g/L}$ ve $0,226 \mu\text{g/L}$, idrarlarındaki BPA miktarları ise $0,334 \mu\text{g/L}$ ve $0,48 \mu\text{g/L}$ çıkmıştır. Çeşme suyu içen katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $0,100 \mu\text{g/L}$ ile $0,482 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,249 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. İdrarlarındaki BPA miktarları $0,05 \mu\text{g/L}$ ile $0,282 \mu\text{g/L}$ arasında olup ortalama $0,188 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın evlerinde içtikleri su türüne göre içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3.17. Katılımcıların kullandıkları içme suyu türüne göre BPA miktarları.

İçme Suyu		Hazır su/ Damacana	Kaynatılmış çeşme suyu	Aritma cihazı ile çeşme suyu	Çeşme suyu	P değeri
Kişi Sayısı		60	1	2	7	
Su	Aralık	0,028-1,136	0,349	0,173-0,226	0,1-0,482	0,828
	Ort.	0,299	0,349	0,1995	0,249	
İdrar	Aralık	0,028-0,422	0,153	0,334-0,48	0,05-0,282	0,017
	Ort.	0,183	0,191	0,407	0,188	

Katılımcılarımıza genelde ne tip yemek yedikleri sorulduğunda 59 kişi (%84,29) evde hazırlanmış yemekler, 11 kişi (%15,71) hazır gıdalar cevabını vermiştir. Evde hazırlanmış yemek yiyenlerin içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,286 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1843 µg/L olarak tespit edilmiştir. Hazır gıdalar yiyen katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,3223 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,103 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,218 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın yedikleri yemek tipine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.18. Katılımcıların tükettikleri yemek tiplerine göre BPA miktarları.

Yemek Tipi		Evde hazırlanmış yemek	Hazır gıda	P değeri
Kişi Sayısı		59	11	
Su	Aralık	0,028-0,898	0,044-1,136	0,585
	Ort.	0,286	0,3223	
İdrar	Aralık	0,028-0,48	0,103-0,422	0,311
	Ort.	0,1843	0,218	

Katılımcılarımıza hazır besinleri haftada ne sıklıkla yedikleri sorulduğunda 18 kişi (%25,7) hiç yemediği, 17 kişi (%24,29) 1kere yediği, 16 kişi (%22,85) 2 kere yediği, 6 kişi (%8,57) 3 kere yediği, 4 kişi (%5,7) 4 kere yediği, 9 kişi (%12,89) 5’den fazla kere yediği cevabını vermiştir. Hiç yemediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 0,538 µg/L arasında olup ortalama 0,2752 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,082 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,206 µg/L olarak tespit edilmiştir. 1 kere yediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında

0,153 µg/L ile 0,782 µg/L arasında olup ortalama 0,329 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,373 µg/L arasında olup ortalama 0,176 µg/L olarak tespit edilmiştir. 2 kere yediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,491 µg/L arasında olup ortalama 0,2624 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,038 µg/L ile 0,334 µg/L arasında olup ortalama 0,16875 µg/L olarak tespit edilmiştir. 3 kere yediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,057 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,296 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,36 µg/L arasında olup ortalama 0,18 µg/L olarak tespit edilmiştir. 4 kere yediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,113 µg/L ile 0,638 µg/L arasında olup ortalama 0,2832 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,083 µg/L ile 0,295 µg/L arasında olup ortalama 0,215 µg/L olarak tespit edilmiştir. 5 ve daha fazla kere dışarıda yediğini beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,308 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,103 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,214 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın haftalık hazır besin yeme sıklıklarına göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.19. Katılımcıların haftalık hazır besin yeme sıklıklarına göre BPA miktarları.

Haftalık Sıklık	0	1	2	3	4	5 ve fazla	P değeri
Kişi Sayısı	18	17	16	6	4	9	
Su	Aralık	0,094-0,538	0,153-0,782	0,028-0,491	0,057-0,898	0,113-0,638	0,954
	Ort.	0,2752	0,329	0,2624	0,296	0,2832	
İdrar	Aralık	0,082-0,48	0,033-0,373	0,038-0,334	0,028-0,36	0,083-0,295	0,809
	Ort.	0,206	0,176	0,1687	0,18	0,215	

Katılımcılarımıza süt ve süt ürünleri alırken hangi tip ambalaj tercih ettikleri sorulduğunda 2 kişi (%2,86) plastik ambalaj, 33 kişi (%47,14) pastörize kutu ambalaj, 17 kişi (%24,29) cam ambalaj, 18 kişi (%25,71) de ambalajın farketmediği her tip kullandığı cevabını vermiştir. Plastik ambalaj kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında içme sularındaki BPA miktarları 0,203 µg/L ve 0,293 µg/L, idrarlarındaki miktarlar 0,247 µg/L ve 0,267 µg/L olarak tespit

edilmiştir. Pastörize kutu ambalaj kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,3 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,1727 µg/L olarak tespit edilmiştir. Cam ambalaj kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 0,496 µg/L arasında olup ortalama 0,241 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,076 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,229 µg/L olarak tespit edilmiştir. Ambalajın farketmediğini, her tip kullandığını beyan eden katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,094 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,329 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,373 µg/L arasında olup ortalama 0,1758 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın süt ve süt ürünleri alırken tercih ettikleri ambalaj tipine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.20. Katılımcıların süt ve süt ürünleri için tercih ettikleri ambalaj tipine göre BPA miktarları.

Ambalaj Tipi		Plastik Kutu	Pastörize kutu	Cam	Karışık	P değeri
Kişi Sayısı		2	33	17	18	
Su	Aralık	0,203-0,293	0,028-0,898	0,044-0,496	0,094-1,136	0,605
	Ort.	0,248	0,3	0,241	0,329	
İdrar	Aralık	0,247-0,267	0,028-0,422	0,076-0,48	0,033-0,373	0,186
	Ort.	0,257	0,1727	0,229	0,1758	

Katılımcılarımıza soğuk yiyecek saklamak için ne tip kap kullandıkları sorulduğunda 31 kişi (%44,28) plastik kap, 26 kişi (%37,14) cam kap yada kavanoz, 9 kişi (%12,9) çelik, çinko kaplama vb., 1 kişi (%1,4) bez torba, 3 kişi (%4,28) diğer cevabını vermiştir. Plastik kap kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,2909 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,422 µg/L arasında olup ortalama 0,1847 µg/L olarak tespit edilmiştir. Cam kap yada kavanoz kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,329 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,033 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,1918 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çelik, çinko kaplama vs. kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,14 µg/L ile 0,483 µg/L arasında olup ortalama

0,2231 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,038 µg/L ile 0,334 µg/L arasında olup ortalama 0,177 µg/L olarak tespit edilmiştir. Bez torba kullanan katılımcının içme suyundaki BPA miktarı 0,203 µg/L, idrarındaki 0,267 µg/L olarak tespit edilmiştir. Diğer tip kapları kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarları 0,094 µg/L ile 0,308 µg/L arasında olup ortalama 0,214 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,168 µg/L ile 0,32 µg/L arasında olup ortalama 0,232 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın soğuk yiyecek saklamak için kullandıkları kap tipine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.21. Katılımcıların soğuk yiyecek saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları.

Kap Tipi		Plastik kap	Cam kap/kavanoz	Çelik, çinko vb.	Bez torba	Diğer	P değeri
Kişi Sayısı		31	26	9	1	3	
Su	Aralık	0,044-1,136	0,028-0,898	0,14-0,483	0,203	0,094-0,308	0,629
	Ort.	0,2909	0,329	0,2231	0,203	0,214	
İdrar	Aralık	0,028-0,422	0,033-0,48	0,038-0,334	0,267	0,168-0,32	0,857
	Ort.	0,1847	0,1918	0,177	0,267	0,232	

Katılımcılarımıza sıcak yemekleri saklamak için ne tip kap kullandıkları sorulduğunda 14 kişi (%20) plastik kap, 21 kişi (%30) cam kap yada kavanoz, 33 kişi (%47,14) çelik, çinko kaplama vs., 2 kişi (%2,86) diğer cevabını vermiştir. Plastik kap kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,1 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,349 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,05 µg/L ile 0,295 µg/L arasında olup ortalama 0,1875 µg/L olarak tespit edilmiştir. Cam kap yada kavanoz kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,069 µg/L ile 0,563 µg/L arasında olup ortalama 0,3146 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,089 µg/L ile 0,373 µg/L arasında olup ortalama 0,207 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çelik, çinko kaplama vs. kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,242 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,18 olarak tespit edilmiştir. Diğer tip kapları kullandığını beyan eden iki katılımcının içme sularındaki BPA miktarları 0,169 µg/L ve 0,782 µg/L,

idrarlarındaki miktarları 0,132 µg/L ile 0,224 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcılarımızın kullandıkları sıcak yemek saklama kap tiplerine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.22. Katılımcıların sıcak yemek saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları.

Kap Tipi		Plastik kap	Cam kap/kavanoz	Çelik, çinko vb.	Diğer	P değeri
Kişi Sayısı		14	21	33	2	
Su	Aralık	0,1-1,136	0,069-0,563	0,028-0,898	0,169-0,782	0,159
	Ort.	0,349	0,3146	0,242	0,4755	
İdrar	Aralık	0,05-0,295	0,089-0,373	0,028-0,48	0,132-0,224	0,815
	Ort.	0,1875	0,207	0,18	0,178	

Katılımcılarımıza kış için hazırlanan yiyecekleri (turşu, salça vb.) ne tip kaplarda muhafaza ettikleri sorulduğunda 20 kişi (%28,57) plastik kap, 47 kişi (%67,15) cam kap yada kavanoz, 1 kişi (%1,42) çelik, çinko kaplama vs., 2 kişi (%2,86) diğer cevabını vermiştir. Plastik kap kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,044 µg/L ile 1,136 µg/L arasında olup ortalama 0,2633 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,082 µg/L 0,334 µg/L arasında olup ortalama 0,214 µg/L olarak tespit edilmiştir. Cam kap yada kavanoz kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,898 µg/L arasında olup ortalama 0,313 µg/L olarak tespit edilmiştir. İdrarlarına bakıldığında 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında olup ortalama 0,18 µg/L olarak tespit edilmiştir. Çelik, çinko kaplama vs. kullanan katılımcının içme suyundaki BPA miktarı 0,12 µg/L olup idrarında 0,156 µg/L olarak tespit edilmiştir. Diğer tip kapları kullandığını beyan eden iki katılımcının içme sularındaki BPA miktarları 0,119 µg/L ve 0,225 µg/L olup, idrarlarındaki miktarları 0,039 µg/L ve 0,34 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların kışlık yiyeceklerini saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre içme sularındaki ve idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.23. Katılımcıların kışık yiyecekleri saklamak için kullandıkları kap tiplerine göre BPA miktarları.

Kap Tipi		Plastik kap	Cam kap/kavanoz	Çelik, çinko vb.	Diğer	P değeri
Kişi Sayısı		20	47	1	2	
Su	Aralık	0,044-1,136	0,028-0,898	0,12	0,119-0,225	0,501
	Ort.	0,2633	0,313	0,12	0,172	
İdrar	Aralık	0,082-0,334	0,028-0,48	0,156	0,039-0,34	0,64
	Ort.	0,214	0,18	0,156	0,1895	

Katılımcılarımıza bazı yiyecekleri tüketip tüketmediği sorulduğunda uzun ömürlü kutu süt için 17 kişi (%24,29) bazen, 38 kişi (%54,28) evet, 15 kişi (%21,43) hayır cevabını vermiştir. Konserve (mısır, balık, bezelye vb.) için 19 kişi (%27,14) bazen, 31 kişi (%44,29) evet, 20 kişi (%28,57) hayır cevabını vermiştir. Teneke kutuda yağ için 18 kişi (%25,71) bazen, 33 kişi (%47,14) evet, 19 kişi (%27,14) hayır cevabını vermiştir. Poşet meyve suları için 20 kişi (%28,57) bazen, 17 kişi (%24,29) evet, 33 kişi (%47,14) hayır cevabını vermiştir. Plastik kutuda yoğurt için 14 kişi (%20) bazen, 45 kişi (%64,29) evet, 11 kişi (%15,71) hayır cevabını vermiştir. Plastik kutuda yağ için 11 kişi (%15,71) bazen, 37 kişi (%52,86) evet, 22 kişi (%31,43) hayır cevabını vermiştir. Plastik kutuda sirke için 14 kişi (%20) bazen, 37 kişi (%52,86) evet, 19 kişi (%27,14) hayır cevabını vermiştir. Plastik kutuda süt için 15 kişi (%21,43) bazen, 17 kişi (%24,29) evet, 38 kişi (%54,28) hayır cevabını vermiştir. Plastik kutuda ayran için 15 kişi (%21,43) bazen, 47 kişi (%67,14) evet, 8 kişi (%11,43) hayır cevabını vermiştir. Plastikte içecek için 22 kişi (%31,43) bazen, 36 kişi (%51,43) evet, 12 kişi (%17,14) hayır cevabını vermiştir. Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb. için 19 kişi (%27,14) bazen, 38 kişi (%54,29) evet, 13 kişi (%18,57) hayır cevabını vermiştir. Plastik bardakta sıcak içecek (su, çay, meyve çayı, kahve vb.) için 21 kişi (%30) bazen, 24 kişi (%34,29) evet, 25 kişi (%35,71) hayır cevabını vermiştir. Plastikte salça için 13 kişi (%18,58) bazen, 18 kişi (%25,71) evet, 39 kişi (%55,71) hayır cevabını vermiştir. Plastikte turşu için 13 kişi (%18,58) bazen, 23 kişi (%32,85) evet, 34 kişi (%48,57) hayır cevabını vermiştir. Katılımcılarımızdan yukarıdaki soruların 5'inden daha azına evet diyen 23 kişi ile 5 ve üzeri soruya evet diyen 47 kişinin içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $p=0,136$, idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında $p=0,779$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.24. Katılımcıların bazı yiyecekleri tüketme durumlarına göre BPA miktarları.

		Evet		Hayır		Bazen	
		Aralık	Ort.	Aralık	Ort.	Aralık	Ort.
Uzun ömürlü kutu süt	İçme suyu	0,028-1,136	0,31	0,044-0,491	0,2419	0,122-0,563	0,2948
	İdrar	0,028-0,373	0,182	0,033-0,48	0,205	0,075-0,422	0,1926
Konserve (mısır, balık, bezelye)	İçme suyu	0,044-1,136	0,303	0,069-0,898	0,27	0,028-0,496	0,295
	İdrar	0,028-0,422	0,192	0,038-0,48	0,187	0,033-0,373	0,188
Teneke kutuda yağ	İçme suyu	0,044-0,782	0,2657	0,028-1,136	0,394	0,1-0,491	0,232
	İdrar	0,028-0,422	0,1867	0,075-0,48	0,1965	0,033-0,36	0,1876
Poşet meyve suları	İçme suyu	0,044-1,136	0,2808	0,057-0,898	0,3219	0,028-0,563	0,2518
	İdrar	0,05-0,332	0,1839	0,028-0,48	0,181	0,075-0,422	0,208
Plastik kutuda yoğurt	İçme suyu	0,028-1,136	0,3118	0,14-0,349	0,224	0,113-0,563	0,2815
	İdrar	0,028-0,422	0,185	0,038-0,48	0,188	0,033-0,36	0,205
Plastik kutuda yağ	İçme suyu	0,028-0,782	0,2944	0,069-1,136	0,3102	0,113-0,491	0,247
	İdrar	0,028-0,422	0,1967	0,038-0,48	0,1656	0,033-0,373	0,2137
Plastik kutuda sirke	İçme suyu	0,028-1,136	0,3126	0,119-0,563	0,2746	0,69-0,898	0,2606
	İdrar	0,028-0,352	0,1713	0,033-0,48	0,211	0,076-0,422	0,209
Plastik kutuda süt	İçme suyu	0,044-1,136	0,272	0,028-0,898	0,334	0,069-0,4	0,2078
	İdrar	0,028-0,352	0,178	0,038-0,48	0,183	0,033-0,422	0,2186
Plastik kutuda ayran	İçme suyu	0,028-1,136	0,318	0,131-0,782	0,3346	0,069-0,349	0,186
	İdrar	0,028-0,373	0,1828	0,089-0,48	0,2097	0,033-0,422	0,2
Plastikte içecek	İçme suyu	0,028-1,136	0,2848	0,057-0,782	0,3014	0,069-0,898	0,298
	İdrar	0,039-0,422	0,1919	0,028-0,352	0,1565	0,033-0,48	0,2038
Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb.	İçme suyu	0,044-1,136	0,305	0,028-0,563	0,282	0,113-0,638	0,272
	İdrar	0,028-0,422	0,1955	0,075-0,36	0,1666	0,033-0,48	0,1935
Plastik bardakta sıcak içecek	İçme suyu	0,044-1,136	0,323	0,069-0,782	0,288	0,028-0,638	0,2603
	İdrar	0,028-0,422	0,197	0,039-0,48	0,194	0,033-0,34	0,1758
Plastikte salça	İçme suyu	0,069-0,782	0,33	0,028-1,136	0,2826	0,1-0,638	0,266
	İdrar	0,064-0,422	0,2137	0,028-0,48	0,1758	0,033-0,36	0,197
Plastikte turşu	İçme suyu	0,094-0,898	0,315	0,028-1,136	0,301	0,1-0,482	0,226
	İdrar	0,082-0,373	0,207	0,028-0,48	0,177	0,033-0,422	0,1907

Katılımcılarımıza bazı araç gereçleri kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda plastik tabak, çatal kaşık vs. için 34 kişi (%48,57) bazen, 20 kişi (%28,57) evet, 16 kişi (%22,86) hayır cevabını vermiştir. Plastik şişe için 11 kişi (%15,71) bazen, 55 kişi (%78,58) evet, 4 kişi (%5,71) hayır cevabını vermiştir. Plastik su ısıtıcısı (çaydanlık vs.) için 15 kişi (%21,43) bazen, 21 kişi (%30) evet, 34 kişi (%48,57) hayır cevabını vermiştir. Plastik eldiven için 20 kişi (%28,58) bazen, 25 kişi (%35,71) evet, 25 kişi (%35,71) hayır cevabını vermiştir. Plastik dolap vb. ev eşyası

için 18 kişi (%25,71) bazen, 25 kişi (%35,71) evet, 27 kişi (%38,57) hayır cevabını vermiştir. Plastik yer döşemesi için 9 kişi (%12,86) bazen, 12 kişi (%17,14) evet, 49 kişi (%70) hayır cevabını vermiştir. PVC için 13 kişi (%18,57) bazen, 44 kişi (%62,86) evet, 13 kişi (%18,57) hayır cevabını vermiştir. Diş protezi veya kaplaması için 19 kişi (%27,1) evet, 51 kişi (%72,9) hayır cevabını vermiştir. Evde plastik kaplı su boruları için 6 kişi (%8,6) bazen, 40 kişi (%57,1) evet, 24 kişi (%34,3) hayır cevabını vermiştir. Katılımcılarımızdan yukarıdaki soruların 3'ünden daha azına evet diyen 29 kişi ile 3 ve üzeri soruya evet diyen 41 kişinin içme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında $p=0,753$, idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında $p=0,174$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır($p>0,05$).

Çizelge 3.25. Katılımcıların bazı araç gereçleri kullanma durumlarına göre BPA miktarları

		Evet		Hayır		Bazen	
		Aralık	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık	Ortalama
Plastik tabak, çatal, kaşık vs.	İçme suyu	0,044-1,136	0,302	0,028-0,563	0,2588	0,057-0,898	0,302
	İdrar	0,05-0,332	0,1848	0,038-0,48	0,184	0,028-0,422	0,195
Plastik şişede su	İçme suyu	0,028-1,136	0,283	0,173-0,48	0,243	0,135-0,638	0,354
	İdrar	0,028-0,422	0,177	0,112-0,48	0,298	0,076-0,373	0,211
Plastik su ısıtıcısı	İçme suyu	0,044-1,136	0,28	0,028-0,782	0,3095	0,094-0,526	0,268
	İdrar	0,028-0,422	0,16	0,064-0,48	0,2097	0,033-0,373	0,186
Plastik eldiven	İçme suyu	0,044-1,136	0,312	0,028-0,782	0,2727	0,057-0,898	0,2908
	İdrar	0,039-0,334	0,18	0,038-0,48	0,194	0,028-0,422	0,1959
Plastik dolap vb. ev eşyası	İçme suyu	0,044-1,136	0,298	0,057-0,898	0,296	0,028-0,638	0,277
	İdrar	0,039-0,422	0,1927	0,028-0,48	0,1938	0,033-0,34	0,179
Plastik yer döşemesi	İçme suyu	0,028-1,136	0,266	0,057-0,898	0,297	0,094-0,638	0,297
	İdrar	0,038-0,332	0,154	0,028-0,48	0,192	0,094-0,422	0,226
PVC	İçme suyu	0,028-1,136	0,296	0,069-0,898	0,328	0,094-0,435	0,242
	İdrar	0,028-0,422	0,1828	0,039-0,48	0,208	0,075-0,34	0,194
Diş protezi veya kaplaması	İçme suyu	0,044-0,491	0,258	0,028-1,136	0,3046	-	-
	İdrar	0,038-0,332	0,171	0,028-0,48	0,1966	-	-
Evde plastik kaplı su boruları	İçme suyu	0,028-0,782	0,2742	0,069-1,136	0,345	0,094-0,435	0,197
	İdrar	0,028-0,48	0,189	0,033-0,36	0,18	0,123-0,34	0,232

4. TARTIŞMA

Mevcut çalışmalarda erişkinlerden alınan idrarların %91-93'ünde BPA ölçülebilir olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda idrar örneği alınan 70 yetişkinin %100'ünde BPA ölçülebilir olarak saptanmıştır.

BPA'nın idrardaki düzeyini belirleyen şimdiye kadar yapılmış az sayıda araştırma vardır. Calafat ve ark.'ın Amerikan popülasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada deneklerin idrar örneklerinin %92,6'sında 0,4 µg/L ile 149 µg/L arasındaki bir dağılımda BPA bulunmuştur (2008). Yang ve ark.'ın Kore popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada, 73 Korelinin (34 erkek, 39 kadın) idrar örneklerinde ortalama BPA değerini 9,54 µg/L olarak bulmuştur (2003). Yine Yang ve ark.'ın 2006 yılında 172 Koreli üzerinde yapmış olduğu, BPA'nın endokrin bozulmasıyla alakalı rahatsızlıkları idrardaki konsantrasyonlarına göre değerlendirilmesi, çalışmasında tespit edilen BPA değerlerinin median değeri 7,86 µg/L olarak bulunmuştur. Battal ve ark. tarafından 2012 yılında "Türkiye popülasyonu üzerinde idrarda Bisfenol-A seviyelerinin belirlenmesi" isimli çalışmada, Mersin ilinde yaşayan 200 kişinin (57 çocuk, 74 erkek, 69 kadın) idrar BPA seviyelerine bakılmış ve 0.06-0.99 µg/L aralığında BPA konsantrasyonu bulunmuştur. Calafat ve ark.'ın yaptığı çalışmada 6-11 yaş arası Amerikan çocukların, ergenlere ve yetişkinlere göre idrar konsantrasyonlarında daha yüksek total BPA olduğu ve ayrıca kadınların da erkeklere göre daha yüksek konsantrasyonlara sahip oldukları görülmüştür (2008). Bununla birlikte Kanada'da yapılan bir çalışmada, Kanadalı gençlerin, 6-11 yaş arası çocuklardan ve erkeklerin kadınlardan daha yüksek oranda BPA idrar konsantrasyonu olduğu görülmüştür (Bushnik ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda 44 erkek ve 26 kadının içme su numunelerinde ve idrarlarında BPA konsantrasyonu çalışılmıştır. Numunelerimizin tamamında BPA saptanmıştır. Erkeklerin içme sularındaki BPA değerleri 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,028 µg/L ile 0,48 µg/L arasında çıkmıştır. Kadınların içme sularında 0,094 µg/L ile 0,638 µg/L arasında, idrarlarında ise 0,033 µg/L ile 0,352 µg/L arasında tespit edilmiştir. İçme sularındaki

BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 1,136 µg/L, ortalama BPA miktarı 0,29194 µg/L ve SD=0,199 olarak tespit edilmiştir. İdrarlardaki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 0,48 µg/L, ortalama 0,19181 µg/L ve SD= 0,099 olarak tespit edilmiştir.

Tsai'nin 2006 yılında yapmış olduğu BPA'nın çevresel maruziyet yollarıyla insan sağlığı üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada, su kaynaklarından elde edilen çevresel BPA konsantrasyonlarına geniş bir yer verilmiştir. Bunlardan bazılarında elde edilen veriler şu şekildedir:

-Hollanda'da 2005 yılında yapılan araştırmada yüzey sularında 8.8-1000 ng/L, yağmur sularında 15-57 ng/L, endüstriyel atık sularında 19-800 ng/L, kentsel atık sularında 250-5620 ng/L aralığında BPA,

-Tokyo körfezi Japonya'da 2005 yılında deniz suyu yüzeyinde yapılan çalışmada 20.2-30.1 ng/L aralığında BPA,

-Baltık Denizi Almanya'da 2005 yılında deniz suyunda yapılan çalışmada 0.04-5.7 ng/L aralığında BPA,

-Elbe Nehri Almanya'da 2004 yılında nehir suyunda yapılan çalışmada 16-100 ng/L aralığında BPA,

-Kasumigaura Gölü Japonya'da 2004 yılında göl suyunda yapılan çalışmada 3.9-70.6 ng/L aralığında BPA,

-Portekiz'de 2004 yılında nehir sularında yapılan çalışmada maks. 5.03 µg/L değerinde BPA,

-Tama Nehri Japonya'da 2004 yılında nehir suyunda yapılan çalışmada 11.3 ng/L değerinde BPA,

-Haihe Nehri Çin'de 2004 yılında nehir suyunda yapılan çalışmada 19.1-106 µg/L aralığında BPA,

-Belçika'da 2004 yılında atık su arıtma tesisinde yapılan çalışmada 8.5 ng/L değerinde BPA bulunmuştur. Bizim çalışmamızda toplanan içme suyu numunelerindeki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 1,136 µg/L, ortalama BPA miktarı 0,29194 µg/L ve SD(standart sapma)= 0,199 olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda katılımcıların beyanlarına göre kullandıkları içme sularından örnekler alınmıştır. 60 katılımcı hazır su/damacana su, 1 katılımcı kaynatılmış çeşme suyu, 2 katılımcı arıtma cihazı ile çeşme suyu ve 7 katılımcı da çeşme suyu kullandıklarını ifade etmişlerdir. Hazır su/damacana kullanan katılımcıların içme sularındaki BPA değerleri 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,028 µg/L ile 0,422 µg/L arasında çıkmıştır. Kaynatılmış çeşme suyu kullanan 1 katılımcının içme suyundaki BPA değeri 0,349 µg/L, idrarındaki BPA değeri ise 0,153 µg/L çıkmıştır. Arıtma cihazı kullanan 2 katılımcının içme sularındaki BPA değerleri 0,173 µg/L ve 0,226 µg/L, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,334 µg/L ve 0,48 µg/L çıkmıştır. Çeşme suyu içen 7 katılımcının içme sularındaki BPA değerleri 0,100 µg/L ile 0,482 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,050 µg/L ile 0,282 µg/L arasında çıkmıştır. Katılımcılarımızın evlerinde içtikleri su türüne göre idrarlarındaki BPA miktarlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Yaptığımız ankete göre ikamet ettiği bölgenin sanayi bölgesine yakın olduğunu beyan eden katılımcıların sayısı 19'dur. Geriye kalan 51'i sanayi bölgesine yakın oturmadığını belirtmiştir. Bu 19 katılımcının içme sularındaki BPA değerleri 0,044 µg/L ile 0,898 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,028 µg/L ile 0,352 µg/L arasında bulunmuştur. Diğer 51 katılımcının ise içme sularındaki BPA değerleri 0,028 µg/L ile 1,136 µg/L arasında, idrarlarındaki BPA değerleri ise 0,033 µg/L ile 0,48 µg/L arasında bulunmuştur.

Katılımcılarımızı eğitim durumlarına göre değerlendirdiğimizde ilkokul mezunu 1 katılımcı, ortaokul mezunu 2 katılımcı, lise mezunu 8 katılımcı, üniversite mezunu 43 katılımcı ve master/doktora sahibi 16 katılımcı olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların içme sularındaki BPA düzeylerinin ortalamalarına bakıldığında ilkokul mezunu olan katılımcıda 0,482 µg/L, ortaokul mezunu katılımcılarda 0,279 µg/L, lise mezunu katılımcılarda 0,266 µg/L, üniversite mezunu olan katılımcılarda 0,304 µg/L ve master/doktora sahibi katılımcılarda 0,263 µg/L olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların idrarları BPA düzeylerine göre değerlendirildiğinde

sırasıyla 0.144 µg/L, 0,179 µg/L, 0,207 µg/L, 0,194 µg/L ve 0,173 µg/L olarak tespit edilmiştir.

Bu sonuçlara göre idrardan atılan BPA miktarının içme suyundan kaynaklandığını söylemek istatistiksel olarak mümkün olmakla birlikte sadece ve doğrudan bu sebepten kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Özellikle yurtdışı çalışmalara bakıldığında rakamlar yüksek görülme de endokrin bozucu etkilerle ilgili yapılmış çalışmalarda uzun süreli maruziyetin ana faktör olduğu görülmektedir. Çevresel faktörlerin maruziyetinin de bu miktarlar üzerinde etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Çoğu dünya ülkesi tarafından, ‘Çevre ve Doğal Kaynaklar Komiteleri’ kurulmuştur. Önderliğini Amerika Birleşik Devletlerinin yaptığı bu komitelerin amacı endokrin sistemin çalışma sistemini bozan ve engelleyen kimyasallar üzerine yoğunlaşmak ve bunlara engel olmak amacıyla sistemler geliştirmektedir. 1996’da ABD’ tarafından kurulan Çevre Koruma Örgütü endokrin bozucuların çevre sağlığını tehdit edici problem olarak görmüş, 1999 yılında ise Avrupa’daki komisyonlar tarafından bu endokrin bozucuların tespit edilmesi adına stratejiler geliştirilmiş, 2000 yılında ise endokrin bozucular tespit edilmiştir. Bunlar; 553 insan üretimi maddeler ve 9 yapay veya doğal hormonlar, potansiyel endokrin bozucular olarak belirtilmiştir. Bu maddelerin tespiti için gerekli olan testlerin tasarlanması ve hesaplamaların yapılabilmesi için komisyonlar arası bilgi alışverişi devam etmektedir. Ülkemiz için ise endokrin bozucular ancak son zamanlarda dikkat çekici bir nokta olarak görülmeye başlanmıştır (Yeşilkaya, 2008).

Bisfenol-A kimyasalı çeşitli maddelerinde yardımıyla, plastik üretim sektöründe oldukça uzun süredir yer almaktadır. Akla ilk gelen PVC plastiklerin, kompakt disklerin, termal faks kâğıtların, boyaların, su, süt şişesinin ve bebek biberonun üretiminde kullanıldığı için insan vücuduna sıkça maruz kalmakta aynı zamanda oldukça zararlı görülen bir maddedir. Yapılan araştırmaların verilerinde Bisfenol-A kimyasalının insan ve hayvan endokrin sistemlerinde ksenoöstrojenik olduğu yani östrojen benzeri davranışa sahip olduğu vurgulanmaktadır. Literatür

çalışmalarına bir göz atıldığında yapılan araştırmaların neredeyse çoğunluğu deney hayvanları üzerinde sürdürülmüş olduğu ancak, insan üzerindeki fonksiyonunu konu alan etkin çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Günümüzde sürdürülen araştırmalarda Bisfenol-A maddesinin ve buna muadil olan diğer maddelerin insan ve hayvan üzerinde ciddi olumsuz etkiler bıraktığı tespit edilmiştir. Bu etkilerin başında üreme sistemi gelirken, vücudun gelişmesi ve vücut davranışları da yer almaktadır (Arnich ve ark., 2011). Fetüste, bebeklerde ve çocuklarda nörolojik problemlere yol açarken davranış bozukluklarında sebep olduğu görülmüştür. Aynı zamanda endokrin sistemde en fazla prostat ve meme bezlerinin olumsuz etkiye girdiği belirtilirken, kız çocuklarının ergenlik dönemine normalinden daha önce girmesinde rol oynadığı görülmektedir. Üreme sisteminden olumsuz etkilenen Bisfenol-A ve benzeri kimyasallar, başta dişi bireylerin üretkenliğini düşürmekte, hamile kadınların ve bu kadınların bebekleri de etkilediği yapılan pek çok çalışmada belirtilmiştir (Golub ve ark., 2010). Liu ve ark. (2011) tarafından yapılan araştırmada kendiliğinden oluşan düşük geçirmiş hamile bireylerin idrar numunelerinden Bisfenol-A tespit edilmiştir. Buna göre kendiliğinden meydana gelen düşük vakaları ile bu kimyasal arasında bir bağlantı bulunduğu savunulmaktadır. Braun ve ark. tarafından Bisfenol-A kimyasalı ve çocuk sağlığı üzerine özel çalışmalar sürdürülmüştür. Araştırmalarda yazarlar bu kimyasalın konsantrasyonu ve cinsiyet hormonun bağlantısının olduğuna dikkat etmiştir. Yüksek oranda Bisfenol-A kimyasalının idrar numunelerinde tespit edilen kız çocuklarının, ergenlik dönemlerinde meme büyüme hızlarının yavaş olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda prenatal kız çocuklarının Bisfenol-A ile tanışmaları sonucu, ilerleyen zamanlar bu çocuklarda agresiflik ve hiperaktiflik davranışları gösterdiği savunulmuştur (Liu ve ark., 2011). Başta Bisfenol-A kimyasalı olmak üzere diğer kimyasallarda oksidatif stres meydana getirmektedir. Oluşan bu stresle PI3K/c-Src/FAK ve MAPK gibi sinyal yolu etkilenmektedir. Bunlara bağlı olarak ise erkek bireylerde sperm miktarı düşmekte ve kaliteside azalmaktadır (Wong ve Cheng., 2011). Literatürde yer alan diğer bir araştırmada ise Bisfenol-A kimyasalının sertoli sinyalinin moleküllerinin düzenlemekte olduğu buna bağlı olarakta spermatozun olumsuz etkilendiği vurgulanmıştır (Izumi ve ark., 2011).

Yapılan çalışmaların bir çoğunda biyolojik izleme yolu tercih edilmiş ve bu amaçla idrar kullanılmıştır. İdrar numunesinin kullanılmasında pek çok avantaj bulunmaktadır. Bunlardan ilki idrar numunelerinin spot olarak yani zaman sınırsız olarak toplanabilmesidir. Ağız yoluyla vücuda giren Bisfenol-A kimyasalı yaklaşık olarak 24 saat içerisinde bireylerin idrar numunelerinde yapılan tespit hesaplamalarıyla ortaya çıkmaktadır. Kamülatif olarak bireylerin maruz kaldığı Bisfenol-A miktarı, idrar numunelerinden metaboliti olarak dışarı atılmasından hesaplanabilmektedir (Völkel ve ark., 2002). Serbest halde vücutta dolaşabilen bu kimyasal, östrojen davranışları sergileyerek bireylere oldukça ciddi ve etkin zarar verme potansiyeli taşımaktadır. Buna bağlı olarak idrardan ve kandan alınan numunelerle sürdürölen araştırmalarda Bisfenol-A kimyasalının temel metabolitinin Bisfenol-A (conjugated) olduğu, bununla da Bisfenol-A (unconjugated) olanların belirlenebildiği vurgulanmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bisfenol-A (BPA) yapısal olarak 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan olarak bilinir(Brunelle, 2005). İlk olarak Aleksandr P. Dianin tarafından 1891 yılında fenol ve asetonun, hidroklorik asit de dahil olmak üzere birçok kimyasalın katalizör olarak kullanılmasıyla, sentezlenmesiyle oluşturulmuştur. Çıplak gözle bakıldığında beyazdan açık kahverengi veya pudraya dönen bir renkte olup, kokusu hastaneyi anımsatan bir kokudur.Kimyasal formülü $C_{15}H_{16}O_2$ gösterilir.

BPA, polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmakta olan endüstriyel bir kimyasal maddedir. 1950' nin başlarında Amerikalı ve İsviçreli kimyagerlerin BPA'yı kullanarak ilk epoksi reçineyi sentezleleri ile ticari üretimine başlandı. Epoksi reçineler hızlı bir şekilde metal ekipmanların koruyucu kaplamalarının, boru hatlarının, çelik varillerin ve bunların yanında zemin döşemelerinin ve diş hekimliğinde yapıştırıcı malzemeler olarak yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. 1957 yılında ise BPA'nın polimerize edilmesi ile (birbirine uzun zincirler halinde bağlandığında) polikarbonat denilen sert bir plastik formunu aldığı keşfedildi. Bu plastik, çeliğin yerini alacak kadar sert ve camın yerini alacak kadar berrak olup; elektronik malzemelerde, güvenlik malzemelerinde, otomobillerde ve yemek kaplarında kendine yeni kullanım alanları buldu (Vogel,2009).

Adli kelimesi Arapça adalet kelimesinden köken almaktadır ve adaletle ilgili olan anlamına gelmektedir. **Adli Tıp**, Hukukla tıp bilimi arasında köprü vazifesi yapan, yargının sağlıklı karar vermesini, adaletin gerçekleşmesini sağlayan bir tıp dalıdır. Adli Tıp Uzmanı da bu alanda uzmanlaşmış hekimdir. Adli Tıp multi disiplinler bir alan olup bu alanda yer alan bilimlere “**Adli Bilimler**” adı verilmektedir. Adli Bilimler başta “adli patoloji, adli toksikoloji, adli genetik ve adli psikiyatri” olmak üzere birçok bilim ve mesleğin adli konularını- disiplinlerini (adli arkeoloji, adli diş hekimliği, kriminalistik, tıp hukuku, adli mühendislik, adli hemşirelik, adli fizik, adli trafik, adli belge incelemeleri) içermektedir.

Kriminalistik Latince crime (suç) kelimesinden türetilmiş olup; suçun tespit edilmesinde bilimsel metotların kullanılmasını ve bilimsel yöntemlerle suçun aydınlatılmasını amaçlar. Kriminalistik teknik bir delil tespit bilimidir. Suçun açıklamasını yapan, suçlu davranışın nedenlerini inceleyen, suçun önlenmesi ve suçlulukla mücadele ile ilgilenen Kriminolojiden farklıdır. Kriminalistiğin alt konuları: Olay yeri inceleme, Belge incelemeleri, Kimyasal İncelemeler, Biyolojik incelemeler, Balistik incelemeler, Görüntü, Ses ve Konuşma incelemeleri gibi pozitif bilimlerdir. Kriminalistik suçla ilgili maddi delillerin bulunması ve bu delillerin incelenmesi ile suçun çözümlenmesini sağlarken, gelişmiş teknikler uygulayan laboratuvarlar ve alanında uzman bilirkişilerden yararlanır. Günümüzde suçun farklı bilimsel metotlarla kullanılarak multi disiplinler yöntemlerle aydınlatılabilmesi için pek çok bilim dalı uzmanı ortaklaşa omuz omuza çalışarak adalete hizmet vermektedir. (Koç ve Biçer 2009, Bengidal 2011, Karakuş 2011)

Biyokonsantrasyon faktörü (BAF) 1000'in altında olan bileşikler çevresel birikimi az ve önlem gerektirmeyen maddeler olarak değerlendirilmektedir. BPA'nın biyokonsantrasyon faktörü 200'den düşüktür. Bu nedenle çevresel olarak değerlendirildiğinde BPA'nın birikme potansiyeli zayıf olup, sebebi çevrede kısa sürede degradasyona uğramasıdır (Staples ve ark., 1998). BPA'nın suda yarılanma ömrü 3-5 gün olması nedeniyle sudaki organizmalar etkilenmektedir (Vogel,2009).

Endokrin bozucular organizmaya dışarıdan alınarak endokrin sistem fonksiyonlarını agonist veya antagonist etkilerle bozan, doğal ya da sentetik maddelerdir (Durmaz ve Giray, 2013). Endokrin bozucu kimyasalların endokrin sistemine hormonların taklit edilmesi, engellenmesi ve hareketlerinin tetiklenmesi yollarıyla müdahale ettiği bilinmektedir (Yi, 2010). BPA endokrin bozucu kimyasallardan biri olarak östrojenik etkiye sahip olup, diğer endokrin bozucularından daha az etkisi olduğu bildirilse de, BPA'nın endüstride ve günlük hayatta olan kullanım yaygınlığı göz önüne alındığında insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri önemlidir. Bu nedenle çok sayıda çalışma yapılmıştır (Yang, 2006). Hayvanlar üzerindeki çalışmalar erken ergenlik, prostat hiperplazisi, bağışıklık işlevlerinde azalma, beyinde, cinsiyet yapılarında ve cinsel davranışlarda değişme,

antioksidan enzimlerde azalma, hiperaktivite, insülin artışı, şişmanlık, osteoporoz gibi etkileri ortaya çıkarmıştır (Howdeshell ve ark., 1999). İçme sularına katılarak sıçanlara verilen BPA'nın üreme sistemi, testis patolojisi ve spermatogenezis üzerine etkileri 4 nesil takip edilip, incelenmiş ve olumsuz sonuçları ortaya konmuştur (Buckiova ve ark., 2001). İnsanların bu tür kimyasallara maruz kalmasının doğurganlığın azalması, büyüme gelişmede bozulma ve endokrin sistemde kanser gibi istenmeyen etkileri ortaya çıkarabileceği kabul edilmiştir (Volkel ve ark., 2002).

Polikarbonat plastiklerin üretiminde kullanılan BPA moleküllerinden, polimerizasyon sırasında serbest kalan monomerler, yüksek sıcaklık ve asidik/bazik ortamlarda yiyecek içecek kaplarından, gerek polikarbonat plastik kaplardan gerekse epoksi reçine kaplamalardan, salınarak sindirime geçebilen BPA moleküllerini oluştururlar.(Vandenberg ve ark., 2007). BPA'nın bazı dokularda çok düşük dozlarda bile hücrel tepkimeler başlatabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fetal ve neonatal gibi hassas gelişim dönemlerindeki düşük seviye maruziyetleri ciddi bir endişe sebebidir (Welshons ve ark., 2006). Düşük dozlarda maruziyete uğrayan anne farelerden doğan dişi yavruların vücut ağırlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (Alonso-Magdalena, 2006). BPA karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir ve idrarla 6 saatlik yarılanma ömrüyle atılır (Völkel ve ark. 2002).

Borçlar Kanununun 46.maddesi : “Bedensel zarara uğrayan kimse büsbütün veya kısmen çalışamamasından ve ilerde ekonomik yönden uğrayacağı yoksunluktan kaynaklanan zarar ve ziyarı ile bütün masraflarını isteyebilir” (Borçlar Kanunu) demektedir. İlgili kanun maddesi ile bedensel zarar olduğu durumlarda Hukuk Mahkemelerinde dava açılmasının önü açık bulunmaktadır (Borçlar Kanunu).

Bisfenol-A kimyasalının östrojen hormonunu taklit eden bir yapı olarak ilk kez ortaya çıkışı 1993 yılında gözlenmiştir. Krishnan polikarbonat kapların otoklavlanmasıyla ortaya çıkan bu kimyasal, östrojen hormonunun davranışlarını taklit ederek meme kanseri hücrelerinin çoğalmasında rol oynadığı savunulmuştur.

Uzun bir süre geçmeden, Bisfenol-A kimyasalı doğada, içme suyunda görüldüğü gibi konserve kaplarında saklanan besinlerde de tespit edilmiştir (Biedermann ve ark., 1997; Summerfield ve ark., 1998). O dönemlerde pekte geniş çaplı yapılmayan bu araştırmalar 1997 yılına gelinmesiyle literatürde yayınlanmış, zaman içerisinde ise daha popüler hale gelmeye başlamıştır. İlgiyle sürdürülen çalışmalarda Bisfenol-A kimyasalının nöro-kimyasal farklılaşmaya, üreme sistemindeki bozulmalara, büyüme hızında farklılaşmaya aynı zamanda immün sistemin bozulmasına sebep olduğu belirtilmiştir. 1999 yılında ise yapılan bu çalışmaların verilerine dayanarak Bisfenol-A kimyasalı Avrupa Sağlık Örgütü'nün yayınladığı kararlar zararlı kimyasallardan sayılmaya başlanmıştır.

Canlıların kimyasal maddelere maruz kalması üzerine yapılan araştırmalar ve risk analizleri pek çok değişkene bağlıdır. Bunlar ülkenin ekonomisine, insanların sağlık durumları ve doğayı koruma çabaları olarak sıralanabilir. Bisfenol-A kimyasalına en fazla maruz kalan canlıların başında bebekler ve çocuklar gelmektedir. Bunun sebebi bebekler için üretilen biberon kaplarının içeriğinde kullanılan polikarbonatlarda Bisfenol-A kimyasalına yer verilmesidir. Buna bağlı olarak gerek ülkemizde gerekse Avrupa Birliği ülkelerinde çocuklar ve bebekler için üretilen eşya ve maddelerde Bisfenol-A kimyasalının kullanılması yasaklandığı yayınlanmıştır. Buna rağmen Türkiye'ye ithalat yoluyla sokulan maliyeti oldukça düşük plastik ve polikarbonlarda Bisfenol-A kimyasalı bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle ülkemiz insanlarının özellikle bu kimyasal hakkında gerekli bilgilendirmenin yapılması gereklidir.

Canlıların Bisfenol-A kimyasalına maruz kalmasının sebebi yiyecek ve içecek ürünlerinin epoksi reçineler ve polikarbonat şişelerle kaplanması yoluyla gerçekleşmektedir. Böylece besinler bu kaplarda ambalajlanma sonucu kontamine olmakta, bireylerin tüketmesiyle de insan vücuduna girmektedir. İnsanlar gıda kaynaklı olduğu gibi birçok gıda kaynaklı olmayan yolla da Bisfenol-A'ya maruz kalmaktadırlar. Bu maddelerin içinde bulunan Bisfenol-A kimyasalı, cilt yolu ile oldukça kolay bir şekilde insan vücuduna geçebilmektedir. Günlük hayatta küçük önlemlerin alınmasıyla, biz insanlara çok fazla olumsuz etkisi bulunan bu kimyasal

ve türevlerinden korunabiliriz. Bu önlemlerin başında eğer plastik kapları kullanmak durumundaysak, sıcaklığı yüksek olan besinleri soğuduktan sonra kaplara koymamız gerekmektedir, bu sayede Bisfenol-A kimyasalının açığa çıkmasını önlemiş oluru . Bunun dışında mikro dalga fırın yerine farklı ısıtma yollarını tercih edebiliriz. Bebekler için ise plastik kaplar ve ürünlerin tercihinden mümkün olduğunca kaçınılması gerekmektedir. Halkımıza düşük dozda uzun süreli maruziyetin etkileri hakkında net bilgiler verilmeli, özellikle endokrin bozucu etkileri üzerinde bilgilendirme yapılmalıdır. Endokrin bozucu etkilerin hangi durumlarda anlaşılabileceği ya da ne gibi durumlarda şüphelenilmesi ile ilgili net bilgilendirme çalışmamızın detaylarında yer almaktadır.

Bisfenol-A'dan kaçınmanın bir diğer önemli yolu ise konserve gıdalardan uzak durmaktan geçmektedir. Günümüzde plastik malzemelerin içeriği hakkında bilgilendirmek adına kodlar kullanılmaktadır. Başta 3,6 ve 7 olan bu kodlara dikkat ederek zararlı kimyasallardan uzak durmak mümkündür.

ÖZET

Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri

İçme suyu yaşamın vazgeçilmezidir. Toplamların artan farkındalık seviyeleri ile birlikte içme ve kullanma sularının içerikleri merak konusu olmaktadır. Merak edilen içeriklerin en başında Bisfenol-A’nın varlığı gelmektedir. Dünya çapında polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde en yüksek miktarda kullanılan kimyasal Bisfenol-A’dır. Özellikle endokrin sistemi bozan Bisfenol-A kimyasalına insanlar neredeyse her gün maruz kalmaktadır. Yılda yaklaşık 5,4 milyar kg Bisfenol-A üretmektedir. Bisfenol-A’nın lineer formülü $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$, moleküler ağırlığı 228.29 ve CAS numarası 80-05-7’dir. Bisfenol-A kimyasalı, çeşitli kimyasallar ile beraber plastik üretiminde kullanıldığı bilinmektedir. Endüstriyel bir kimyasal olan Bisfenol-A polikarbonat ve epoksi reçinelerin monomerlerinde ambalajlama malzemelerinin hammaddesinde kullanılmaktadır. Bisfenol-A maddesinin besinlere geçişi besinleri paketlemek amacıyla kullanılan ambalajlama ile gerçekleşmektedir. Besine geçen bu madde, kontamine olmakta ve tüketilmesi ile vücuda alınmaktadır. Uluslararası düzeydeki araştırmalar Bisfenol-A’nın vücut sıvıları yoluyla taşındığını, hayvanlarda hormonal bozukluklara yol açtığını göstermektedir. Ayrıca hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmalar, Bisfenol-A maruziyetinin yeni doğanın cinsiyetini ve ergenliğe giriş zamanını da etkilediği bildirilmektedir. Benzer endokrin bozucu etkilerin insanlar üzerinde ne boyutta olduğu birçok araştırmada tartışma konusudur. Ülkemizde Bisfenol-A ile ilgili ayrıntılı araştırmalar yapılmamıştır. Ancak bebek ürünleri ve damacanalara gibi plastik ambalajlar üzerinde “BPA içermez” ibareleri yer almaya başladığı gözlenmektedir. Bu durum toplumun konuya olan ilgisini arttırmakta fakat bilgi kirliliğine de sebep olmaktadır. Çalışmamızda Bisfenol-A maruziyeti hakkında ulusal ve uluslararası tüm çalışmalar incelenmiş ve Ankara pilot bölge olarak belirlenmiştir. İnsanların günlük alışkanlıklarındaki plastik kullanımının vücuttan atılım miktarları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için gönüllülere uygulanan anket sonuçları değerlendirilmiştir. Ayrıca Ankara’da yaşayan gönüllü yetişkinlerden oluşan 70 kişilik deney grubunun içme suyu ve idrarlarındaki Bisfenol-A miktarları, Sciex marka 3200 model olan cihazla LC-MS/MS yöntemiyle laboratuvarında analiz edilmiş ve çıkan sonuçlar karşılaştırılarak maruziyet ve vücuttan atılma miktarları belirlenmiştir. Sonuçlar, uluslararası alanda yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırılmış ve aradaki ilişki ortaya konulmuştur. Sonuç olarak, kişilerin içme sularında bulunan Bisfenol A miktarlarıyla idrarlarında bulunan miktarlar arasında doğrusal bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum çevresel maruziyetin ve günlük plastik kullanma alışkanlıklarının da doğrudan insan vücudu üzerinde etkileri olduğunu ortaya koymuştur. İçme sularındaki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 1,136 µg/L, ortalama BPA miktarı 0,29194 µg/L ve SD(standart sapma)= 0,199 olarak tespit edilmiştir. İdrarlardaki BPA miktarlarına bakıldığında minimum 0,028 µg/L, maksimum 0,48 µg/L, ortalama 0,19181 µg/L ve SD= 0,099 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kişilerin içme sularında bulunan Bisfenol A miktarlarıyla idrarlarında bulunan miktarlar arasında doğrusal bir ilişki bulunamamıştır ($r = -0,151$). İdrarlardaki BPA miktarlarının sulardaki BPA miktarlarına göre p değeri 0,004 olup aralarında anlamlı bir farklılık bulunmuş ve idrardaki miktarların sularla alınan miktarlara göre anlamlı değişim gösterdiği anlaşılmıştır ($p < 0,05$). Bu durum çevresel maruziyetin ve günlük plastik kullanma alışkanlıklarının da doğrudan BPA maruziyeti yarattığı ve insan vücudu üzerinde etkileri olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Bisfenol-A, Bisfenol-A Analizi, BPA, İçme Suyunda Bisfenol-A, İdrarda Bisfenol-A.

SUMMARY

Bisphenol-A Concentrations in Urine and Drinking Water Samples of Adults Living in Ankara

Drinking water is indispensable for life. With increasing awareness of communities, the content of drinking water and tap water has been a matter of curiosity. The presence of Bisphenol-A is the top one when content curiosity is concerned. The most used chemical worldwide for production of polycarbonate plastics and epoxy resins is Bisphenol-A. People are exposed to Bisphenol-A chemical, which disrupts the endocrine system, almost every day. Each year it is manufactured an average of 5.4 billion kilograms of Bisphenol-A. Linear formula of Bisphenol-A is $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$, its molecular weight is 228,29 and CAS number is 80-05-7. Bisphenol-A is known to be used in the manufacturing of plastics, along with various chemicals. Bisphenol-A, an industrial chemical, is used in the raw materials of packaging materials in the monomers of polycarbonate and epoxy resins. The pass through the nutrients of Bisphenol-A substance happens by packaging. This substance contaminates with nutrition and penetrates into body by consuming. International researches show that BPA is transported through body fluids, leading to hormonal disorders in animals. Experimental studies on animals report that BPA exposure also affects the gender of the newborn and its time to reach adolescence. The extent to what similar endocrine disrupting effects are on humans is a debate topic in many researches. In our country, detailed studies on BPA have not been done. However, it is observed that "BPA-free" phrases are beginning to appear on plastic packaging such as baby products and water carboys. Accordingly, this situation increases the interest of the society about the subject; yet it causes information pollution. In our country, all national and international studies on exposure to BPA have been examined and Ankara province has been designated as testing region. To assess the effects of plastic use in daily habits of people and the plastic amounts removed out of the body, the results of the survey conducted with volunteers who live in Ankara has been analysed with Sciex appliance by means of LC-MS/MS in the laboratory and the amount of exposure and BPA removal have been detected by comparing the results elicited before. The results have been compared with similar studies done in international arena and the relation between them has been exhibited. Consequently, there has been found no linear correlation between the amount of BPA in drinking water and the amount of BPA in urine. This has also revealed that environmental exposure and the habits of daily plastic use have also direct effects on human body. When the amount of BPA in drinking water is considered; minimum 0,028 µg/L, maximum 1,136 µg/L, mean 0,29194 µg/L and SD(standard deviation)= 0,199 have been detected. When the amount of BPA in urine is considered; minimum 0,028 µg/L, maximum 0,48 µg/L, mean 0,19181 µg/L and SD= 0,099 have been detected. In conclusion, there has been found no linear correlation between the amount of BPA in drinking water and the amount of BPA in urine ($r = -0,151$). The p value of the comparison between drinking water's and urine's BPA amounts is 0,004 which shows that there is a significant change and the amounts of BPA in urine is dependent on the amounts in drinking waters ($p < 0,05$). This has revealed that environmental exposure and daily plastic habits have also direct effects on the human body.

Keywords: Analyze of Bisphenol-A, Biphenol-A, BPA, BPA in Drinking Water, BPA in Urine.

KAYNAKLAR

- AKYÜZ S, YARAT A, EGİL E (2011). Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Bisfenol-A İçerikli Dental Materyallere Güncel Yaklaşım. *MÜSBED* 2011; 1(3): 190-195.
- ALLEN DT, (2002). Evaluating environmental fate: approaches based on chemical structure. In: D.T. Allen, D.R. Shonnard (eds), *Green Engineering*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. 93–135.
- ALONSO-MAGDALENA P, LARIBI O, ROPERO AB, (2005). Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca^{2+} signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect*, **113**: 969-977.
- ALONSO-MAGDALENA P, MORİMOTO S, RIPOLL C, FUENTES E, NADAL A, (2006). The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*, **114**: 106–112.
- ALONSO-MAGDALENA P, VIERIA E, SORIANA S, (2010). Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect*, **118**: 1243–1250.
- AMBALAJLI SU ÜRETİCİLERİ DERNEĞİ (SUDER), (2016). Erişim: <http://www.suder.org.tr/sektor.html> Erişim Tarihi: 04.01.2018
- ARAKAWA C, FUJIMAKI K, YOSHINAGA J, IMAI H, SERIZAWA S, SHIRAISHI H, (2004). Daily urinary excretion of bisphenol A. *Environ Health Prevent Med*, **9**: 22–26.
- ARNICH N, CANIVENC-LAVIER MC, KOLF-CLAUW M, COFFIGNY H, CRAVEDI JP, GROB K, MACHEREY AC, MASSET D, MAXIMILIEN R, NARBONNE JF, NESSLANY F, STADLER J, TULLIEZ J. Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health*, 2011.
- ASHBY J, TINWELL H, HASEMAN J. (1999). Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul Toxicol Pharmacol*, **30**: 156-166.
- BARLAS N, AYDOĞAN M, (2009). Histopathologic effects of maternal 4-tert-octylphenolexposure on liver, kidney and spleen of rats at adulthood, *Arch Toxicol*, **83**: 341-349.

- BECKER K, GOEN T, SEIWERT M, (2009). GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health*, **212**: 685–692.
- BENGİDAL S, (2011). Adli Tıp. Adalet Yayınevi, Ankara. 1:9-10.
- BEN-JONATHAN N, HUGO ER, BRANDEBOURG TD, (2009). Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, **304**: 49-54.
- BERG C, HALLDIN K, BRUNSTROM B, (2001). Effects of bisphenol A and tetrabromobisphenol A on sex organ development in quail and chicken embryos *Environ Toxicol*; 2826-2840.
- BERKNER S, STRECK G, HERRMANN R, (2004). Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere*, **54**: 575–584.
- BEŞLER S. (2013). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Bisfenol-A'nın Sulu Ortamdan Hidrojellerle Adsorpsiyonu.
- BIEDERMANN M, BRONZ M, GROB K, GFELLER H, SCHMID JP, (1997). BADGE and its accompanying compounds in canned oily foods: further results. *Mitt Gebiete Lebensm Hyg*. **88**:277–292.
- BILES JE, MCNEAL TP, BEGLEY TH, HOLLIFIELD HC, (1997). Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact. Plastics and Migration to Food Simulating Liquids. *J. Agric. Food Chem*, **45**: 3541- 3544.
- BIN X, NAIYUN G, MIN R, HONG W, HAIHUI W, (2007). Degradation of endocrine disruptor bisphenol A in drinking water by ozone oxidation. *Front. Environ. Sci. Engin. China*, **1**(3): 350–356.
- BINDHUMOL V, CHITRA KC, MATHUR PP, (2003). Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats, *Toxicology*, **188**: 117-124.
- BİNGÖL M, (2007). Türkiye’de satışa sunulan alkolsüz içeceklerde bazı ağır metallerin miktarlarının saptanması, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, 73, Ankara.
- BIOLOGY OF REPRODUCTION (2001). **65**(4): 1215-1223.
- BISHOP PL, (2000). Pollution Prevention: Fundamentals and Practice. Boston, Mass: McGrawHill.

- BITMAN J, CECIL H, (1970). Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agric. Food Chem*, **18**: 1108.
- BOLT HM, JANNING P, MICHNA H, DEGEN GH, (2001). Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity: I. Definition of a hygienebased margin of safety (HBMOS) for xeno-oestrogens against the background of European developments. *Arch. Toxicol*; 74: 649–662.
- BORÇLAR KANUNU,
http://www.tim.org.tr/files/downloads/mevzuat/borclar_kanunu.pdf, erişim tarihi: 03.06.2015
- BRAUN JM, HAUSER R, (2011). Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr*, **23**(2):233-239.
- BRAUN JM, KALKBRENNER AE, CALAFAT AM, (2011). Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect*, **119**: 131–137.
- BRAUN JM, YOLTON K, DIETRICH KN, (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect*, **117**: 1945–1952.
- BROOK CHARLES GD, CLAYTON PETER E, BROWN ROSALIND S, SAVAGE MARTIN O, (2005). Clinical Pediatric Endocrinology, 5th ed; 411-412.
- BROTONS JA, OLEA-SERRANO MF, VILLALOBOS VP, OLEA N, (1995). Xenoestrogens Released From Lacquer Coatings in Food Cans. *Environ Health Persp*. **103**: 608-612.
- BRUNELLE DJ, (2005). Advances in Polycarbonates: An Overview. *GE Global Research, 1 Research Circle, Niskayuna, NY*. 1:1-5.
- BUCKIOVA D, KYSELOVA V, PIKNICOVA J, BOUBELIK M, (2001). low doses of bisphenol a affect fertility in cd mice. *Reprod. Toxicol*, **15**: 459.
- CALAFAT AM, KUKLENYIK Z, REIDY JA, CAUDILL SP, EKONG J, NEEDHAM LL, (2005). "Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population", *Environ Health Persp*, **113**(41): 391-395,
- CALAFAT AM, WEUVE J, YE X, (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect*, **117**: 639–644.

- CALAFAT AM, YE X, WONG LY, (2008). Exposure of the U. S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect*; **116**: 39–44.
- CAO XL, DUFRESNE G, BELISLE S, CLEMENT G, FALICKI M, BERALDIN F, RULIBIKIYE A, (2008). Levels of bisphenol A in canned liquid infant Formula products in canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem*, **56(17)**:7919-7924,
- CARWILE JL, MICHELS KB, (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003– 2006. *Environ Res*; **111**: 825–30.
- CHAPIN RE, ADAMS J, BOEKELHEIDE K, (2008). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **83**: 157–395.
- CHEMIDPLUS, UNDATED, (2008). HSDB, ChemIDplus, Undated-b, Bisphenol A, Available at: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- CHEMICAL WEEK, (Sep. 24, 2003, Issue No. 33), 165, 41.
- CHEMICAL WEEK, (2005). Product focus. Bisphenol A, Northbrook, IL, USA, October 26, 2005, p. 42.
- CORBEL T, GAYRARD V, VIGUIE C, PUEL S, LACROIX MZ, TOUTAIN PL, PICARDHAGEN N, (2013). Bisphenol A Disposition in the Sheep Maternal-Placental-Fetal Unit: Mechanisms Determining Fetal Internal Exposure. *Biol Reprod*, **89(1)**: 1–9.
- DEGEN GH, JANNING P, UPMEIER A, DIEHL P, MICHNA H, BOLT HM, (2001). “Comparative toxicokinetics of bisphenol A in pregnant and nonpregnant DA/Han rats”, *Reprod. Toxicol*, **15**: 589, 2001.
- DEL OLMO M, GONZALEZ-CASADO A, NAVAS NA, VILCHEZ JL, (1997). *Anal. Chim. Acta*, **346**: 87.
- DENİZLİ A, (2015). İnsan Sağlığı için Olası Bir Tehdit: Bisfenol-A. Hacettepe Üniversitesi
- DIANA, A, DIMITRA V, (2011). Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *Journal of Hazardous Materials*, **185**: 281–286.
- DODDS EC, LAWSON W, (1936). Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*; **137**: 996.
- DOLINOY DC, HUANG D, JIRTLE RL (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **104(32)**:13056-13061.

DURMAZ E, GİRAY BK, (2013). Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **56**:195-196.

DÜNDAR BS, (2014). İçme Sularında Bisfenol-A araştırması, Ankara Örneği, Yüksek Lisans Tezi-Çevre Bilimleri, p. 1.

EC, (2002b): European Parliament and Council Directive No 2002/72/EC. Relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs.

EFSA, (2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on request from the Commission related to 2,2- bis(hydroxyphenol)propane (bisphenol A) Question number EFSA-Q-2005, *The EFSA Journal* **428**:1–75.

EFSA, (2017). Bisphenol A (BPA) Hazard Assessment Protocol, 8.

EL-GAWISH RM, ELSHABRAWY-GHANEM ME, MAEDA T, (2008). Low doses of bisphenol a and o, p'- DDT at early stage of life delayed sexual maturity in female Japanese quail. *Livestock Research for Rural Development*, **20 (11)**: 1234-8.

ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES, (2009). **117(6)**.

EU, (1999). Commision of the European Communities 90/128/EU, Off. J. Eur. Community, L75, 19.

EUROPEAN CHEMICALS BUREAU, (2003). European Union Risk Assessment Report 4,4'Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, ECB.

FANG H, TONG W, PERKINS R, SOTO AM, PRECHTL NV, SHEEHAN DM, (2000). Quantitative comparisons of in vitro assays for estrogenic activities. *Environ Health Perspect*, **108 (8)**: 723–729.

FELDMAN, KRISHNAN, FELDMAN LAUXNE MDB, OKURRGIS HNAN A, (1995). Estrogens In Unexpected Places: Possible Implications for Researchers and Consumers. *Environ. Health Perspect*, **103**: 129-133.

FERNANDEZ MF, ARREBOLA JP, TAOUFIKI J, (2007). Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol*, **24**: 259–264.

- FLEISCH AF, SHEFFIELD PE, CHINN C, EDELSTEIN BL, LANDRIGAN PJ, (2010). "Bisphenol A and related compounds in dental materials", *Pediatrics*. **126(4)**:760-768.
- FROMME H, KÜCHLER T, OTTO T, PILZ K, MÜLLER J, WENZEL A. (2002). Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Res*, **36**: 1429-1438.
- GAIDO KW, LEONARD LS, LOVELL S, GOULD JC, BABAI D, PORTIER CJ, MCDONNELL DP, (1997). Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol Appl Pharmacol*, **143**: 205-212.
- GALLOWAY T, CIPELLI R, GURALNICK J, (2010). Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI Adult Population Study. *Environ Health Perspect*, **118**: 1603–1608.
- GAO H, YANG BJ, LI N, FENG LM, SHI XY, ZHAO WH, LIU SJ, (2015). Bisphenol A and Hormone- Associated Cancers: *Curr Prog Perspect Med*, **94(1)**: 211.
- GERMAN MAK (1996). Commission Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Vol. 13, pp. 50–87. Weinheim, Germany: WILEY-VCH.
- GILBERT S, WERNER W, HARTMUT H, CHRIS ET, MARTIN P, IBRAHIM C, (2002). Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal–Fetal–Placental Unit. *Environ Health Perspect*, **110(11)**: A703–A707.
- GOLUB MS, WU KL, KAUFMAN FL, LI LH, MORAN-MESSEN F, ZEISE L, ALEXEEFF GV, DONALD JM, (2010). Bisphenol A: developmental toxicity from early prenatal exposure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **89(6)**:441-466.
- GONZALEZ-CASADA A, NAVAS N, M DEL OLMO, VILCHEZ JL, (1998). *J. Chromatogr. Sci.* **36**: 565.
- GOODSON A, SUMMERFIELD W, COOPER I, (2002). Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit contam.* **19(8)**:796-802.
- GUPTA C, (2000). Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals, *Proc Soc Exp Biol Med*. **224**: 61-68.
- GÜLER Ç, ÇOBANOĞLU Z, (1997). "Plastikler", *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, Ankara, **46**: 12-101.

- HANAOKA T, KAWAMURA N, HARA K, TSUGANE S, (2002). Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med*, **59**: 625–628.
- HIROI H, TSUTSUMI O, TAKEUCHI T, MOMOEDA M, IKEZUKI Y, OKAMURA A, YOKOTA H, TAKETANI Y, (2004). “Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia”, *Endocr J*, **51(6)**: 595-600.
- HO SM, TANG, WY, FRAUSTO JB, PRINS GS, (2006). “Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 3 variant 3.”, *Cancer Research*. **66**: 5624-5632.
- HONMA S, SUZUKI A, BUCHANAN DL, KATSU Y, WATANABE H, IGUCHI T, (2002). Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction, *Reprod Toxicol*. **16**: 117-122.
- HOWDESHELL KA, PETERMAN PH, JUDY BM, TAYLOR JA, ORAZIO CE, RUHLEN RL, VOM SAAL FS, WELSHONS WV, (2003). Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environmental Health Perspectives*, **111 (9)**: 1180-7.
- HOWDESHELL KL, HOTCHKISS AK, THAYER KA, VANDENBERGH JG, VOM SAAL FS, (1999). Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, **401**: 763-764.
- HU SS, WU KB, YI HC, CI DF, (2002) *Anal. Chim. Acta*, **464**: 209.
- HUGO ER, BRANDEBOURG TD, WOO JG, LOFTUS J, ALEXANDER JW, BEN-JONATHAN N, (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*, **116**: 1642-1647.
- HUMAN REPRODUCTION, (2002). **17(11)**: 2839–2841.
- HUPPERT N, WÜRTELE M, HAHN HH, FRESENIUS J, (1998). *Anal. Chem.* **362**: 529.
- IIDA H, MAEHARA K, DOIGUCHI M, MŌRI T, YAMADA F, (1998). Bisphenol A induced apoptosis of cultured rat Sertoli cells, *Reprod Toxicol*. **17**: 457-464.
- IKEZUKI Y, TSUTSUMI O, TAKAI Y, KAMEI Y, (2002). " Determination of bisphenol A concentration in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure “, *Hum Reprod*. **17**: 2839- 2841.

- INOUE H, TSURUTA A, KUDO S, ISHI T, FUKUSHIMA Y, IWANO H, YOKOTA H, KATO S, (2004). "Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats", *Drug Metab Dispos*, **33**: 55–59.
- INOUE K, YAMAGUCHI A, WADA M, YOSHIMURA Y, MAKINO T, NAKAZAVA H, (2001). " Quantitative detection of BPA and BPA diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography- electrospray mass spectrometry ", *J. Chromatogr B*. **765**: 121-126.
- IRIS US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY-INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM. (2002). Bisphenol A (CASRN 80–05–7). Erişim: <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>. Erişim Tarihi: 14.01.2018, 2002.
- ISO T, WATANABE T, IWAMOTO T, SHIMAMOTO A, FURUICHI Y, (2006). DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity, *Biol Pharm Bull*, **29**: 206-210.
- IZUMI Y, YAMAGUCHI K, ISHIKAWA T, ANDO M, CHIBA K, HASHIMOTO H, SHİOTANİ M, FUJİSAWA M, (2011). Molecular changes induced by bisphenol-A in rat Sertoli cell culture. *Syst Biol Reprod Med*, **57(5)**: 228-32.
- İNSANİ TÜKETİM AMAÇLI SULAR HAKKINDA YÖNETMELİKTE DEĞİşİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK, 07.03.2013 tarih ve 28580 sayılı resmi gazete, Ankara.
- JACKSON WJ, DARNELL WR, (1985). Inventors. Process for foaming cellulose acetate rod. USA.
- JONATHAN NB, (2008). Bisphenol A and endocrin system. *Environmental Health Perspective*, **28**: 124-129.
- KABUTO H, AMAKAWA M, SHISHIBORI T, (2004). Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice, *Life Sci.*, **74**: 2931-2940.
- KANG JH, KATAYAMA Y, KONDO F, (2006). "Biodegradation or metabolism of bisphenol A: From microorganisms to mammals", *Toxicology*, **217**: 81-90.
- KANG JH, KITO K, KONDO F, (2003). "Factors influencing the migration of bisphenol A from cans", *J. Food Protect*, **66**: 1444-1447.
- KARAGÜLLE MZ, (2004). Güvenli su, doğal kaynak suyu, mineralli su, *Ankem Dergisi*, **18(2)**: 21-25.
- KARAKUş O, (2011). Kriminalistik, Adli Bilimler. *Adalet Yayınevi*, Ankara, 39.

- KERI RA, HO SM, HUNT PA, KNUDSEN KE, SOTO AM, PRINS GS, (2007). An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A, *Reprod Toxicol.* **24**: 240-252.
- KHURANA S, RANMAL S, BEN JONATHAN N, (2000). Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology*, **141**: 4512–4517.
- KILIÇ M, YÜCE E, (2014). PVC ve PET Atıkların Seçimli Flotasyonu Bölüm:1 Plastikler; Çevresel Etkileri; Geri Dönüşümü, *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, **29(2)**: 79-93.
- KIRALP S, ÖZKOÇ G, ERDOĞAN S, ÇAMURLU P, DOĞAN M, BAYDEMİR T, (2007). “Modern Çağın Malzemesi Plastikler”, ODTÜ Bilim ve Toplum Kitapları Dizisi ODTÜ Yayıncılık.
- KIM YH, KIM CS, PARK S, HAN SY, PYO MY, YANG M, (2003). " Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine " , *Biochem Biophys Res Commun.* **312**: 441-448.
- KOÇ S, BİÇER Ü. (2009). Adli Tıbbın Tarihsel Gelişimi, Türkiye’deki Yapılanması ve Sorunları, Birinci Basamakta Adli Tıp. *İstanbul Tabip Odası Yayınları*, İstanbul. 1.
- KRISHNAN AV, STATHIS P, PERMUTH SF, TOKES L, FELDMAN D, (1993). Bisphenol A: An Estrogenic Substance is Released From Polycarbonate Flasks During Autoclaving. *Endocrin.* **132**: 2279–2286.
- KUIPER GGJ, LEMMEN G, CARLSSON B, CORTON JC, SAFE SH, VAN DER SAAG PT, VAN DER BURG B, GUSTAFSSON JA, (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, **139**: 4252–4263
- KURODA N, KINOSHITA Y, SUN Y, WADA M, KISHIKAWA N, NAKASHIMA K, (2003). " Measurement of BPA levels in human blood serum and asciticfluid by HPCL using a fluorescent labeling reagent " , *j Pharm Biomed Anal*, **30**:17439.
- KURUTO-NIWA R, TATEOKA Y, USUKI Y, NOZAWA R, (2007). " Measurement of BPA concentrations in human colostrum " , *Chemosphere.* **66**: 1160- 1164.
- KUZEYDOĞU ANADOLU KALKINMA AJANSI (2012). Ambalajlı İçme Suyu Sektörü Mevcut Durum Raporu, 5-17.
- LAMBERT C, LARROQUE M, (1997). *J. Chromatogr. Sci.* **35**: 57.

- LANG IA, GALLOWAY TS, SCARLETT A, (2008). Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, **300**: 1303–1310.
- LAU OW, WONG SK, (2000). “Contamination in food from packaging material”. *J Chromatogr A*, **882**: 255-270.
- LE HH, CARLSON EM, CHUA JP, BELCHER SM. (2008). Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett*, **176**: 149–156.
- LEE YJ, RYU HY, KIM HK, MIN CS, LEE JH, KIM E, NAM BH, PARK JH, JUNG JY, JANG DD, PARK EY, LEE KH, MA JY, WON HS, IM MW, LEEM JH, HONG YC, YOON HS, (2008). “Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea”, *Reprod Toxicol*, **25**: 413–419.
- LI DK, ZHOU Z, MIAO M, (2010). Relationship between urine bisphenol-A (BPA) level and declining male sexual function. *J Androl*, **31**: 500–506.
- LI DK, ZHOU Z, QING D, (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod*, **25**: 519–527.
- LI YJ, SONG TB, CAI YY, ZHOU JS, SONG X, ZHAO X, WU XL, (2009). Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice, *Toxicol Sci.*, **108**: 427-436.
- LINTELMANN J, KATAYAMA A, KURIHARA N, SHORE L, WENZEL A, (2003). Endocrine Disruptors In The Environment. *Pure Appl. Chem*, **75**: 631–681.
- LIU YM, SHEN YP, LIANG H, WANG Y, LUO XM, SHEN ZJ, CHEN X, YUAN W, (2011). A correlative study on Bisphenol A and recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, **45(4)**: 344-349.
- LOBOS JH, LEIB TK, SU TM, (1992). Biodegradation of Bisphenol A and Other Bisphenols by A Gram-Negative Aerobic Bacterium. *Appl. Environ. Microbiol*, **58**: 1823-1831.
- LOFF PD, SUBOTIC U, OULMI KAGERMANN J, KRANZLIN B, REINECKE M, STAUDE C, (2007). Diethylhexylphthalate extracted by typical newborn lipid emulsions from polyvinylchloride infusion system causes significant changes in histology of rabbit liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **31(3)**:188-193.

- MAFFINI MV, RUBIN BS, SONNENSCHN C, SOTO AM, (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*, **25**: 254–255.
- MAHALINGAIAH S, (2008). Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect*, **116**:173-178.
- MARAGOU NC, LAMPI EN, THOMAIDIS NS, KOUPPARIS MA, (2006). Determination of Bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr A*, **1129**:165–173.
- MARCEL D, (1997). Bisphenol A. In: J.J. Mcketta (ed), Encyclopedia of Chemical Processing and Design, New York, Vol. 4, pp. 406–428.
- MARKEY CM, MICHAELSON CL, SONNENSCHN C, SOTO AM, (2001). Alkylphenols and bisphenol A as environmental estrogens. In: M. Metzler (ed), The Handbook of Environmental Chemistry, pp. 129–153, Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag.
- MASUNO H, IWANAMI J, KIDANI T, SAKAYAMA K, HONDA K, (2005). Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci.*, **84**: 319-327.
- MASUNO H, KIDANI T, SEKIYA K, (2002). Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res*, **43**: 676-684.
- MEEKER JD, CALAFAT AM, HAUSER R, (2010). Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol*, **44**: 1458–1463.
- MELZER D, RICE NE, LEWIS C, (2010). Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PloS One*, **5**: e8673.
- MENDIOLA J, JORGENSEN N, ANDERSSON AM, (2010). Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect*, **118**: 1286–1291.
- MENDIOLA J, JØRGENSEN N, ANDERSSON AM, CALAFAT AM, SILVA MJ, REDMON JB, SPARKS A, DROBNIS EZ, WANG C, LIU F, SWAN SH, (2011). Associations between urinary metabolites of di(2- ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl*, **34**: 369-378.
- MEYER D, (1997). American Dental Association From ‘Bisphenol-a: Regulatory, scientific puzzle. C and EN Washington.

- MIELKE H, PARTOSCH F, GUNDERT-REMY U, (2011). "The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man", *Toxicol Lett.* **204(2-3)**:190-198.
- MOEDER M, SCHRADER S, WINKLER M, POPP PJ, (2000). *Chromatogr. A*, **873**: 95.
- MOK-LIN E, EHRLICH S, WILLIAMS PL, (2010). Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*, **33**: 385–393.
- MOL HGJ, SUHARTO S, STEIJGER OM, (2000). *CHROMATOGR. A*, **879**: 97.
- MOUNTFORT KA, KELLY J, JICKELLS SM, CASTLE L, (1997). Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilisation with consequent release of bisphenol A. *Food Addit. and Contam*, **14**: 737-740.
- MUMCU T, (2013). İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Bisfenol-A'nın nanoTiO₂ ile Fotokatalitik parçalanması ve yıkım ürünlerinin belirlenmesi.
- MUSKOPF JW, MCCOLLISTER SB, (2001). Epoxy resins. In: E.S.Wilks (ed), *Industrial Polymers Handbook*, Weinheim, Germany: WILEY-VCH. p. 1099–1127.
- NAPIER GL, KODNER CM, (2008). Health risks and benefits of bottled water, primary care. *Clinics in Office Practice*, **35(4)**: 789-802.
- NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM U.S. (2007). Department of Health and Human Services (NTP). Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction. Brief on Bisphenol A.
- NTP, (2008). CEHR Brief on Bisphenol A. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- NUNEZ AA, KANNAN K, GIESY JP, FANG J, CLEMENS LG, (2001). Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere*. **42**: 917– 922.
- OLEA N, PULGAR R, PEREZ P, OLEA-SERRANO F, RIVAS A, NOVILLO-FERTRELL A, PEDRAZA V, SOTO AM, SONNENSCHN C, (1996). Estrogenicity of Resin-Based Composites and Sealants Used in Dentistry. *Environ. Health Perspect*, **104**: 298-305.
- OTAKA H, YASUHARA A, MORITA M, (2003). " Determination of bisphenol A and 4 nonlyphenol in human milk using alkaline digestion and clean up by solidphase extraction " , *Anal. Sci.* **19**: 1663- 1666.

- OTLU G, (2016). «Bisfenol A: Maruziyeti, Metabolizması ve Toksik Etkileri,» *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 25-26.
- PADMANABHAN V, SIEFERT K, RANSOM S, (2008). Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol*, **28**: 258–263.
- PANZICA G, MURA E, PESSATTI M, VIGLIETTI-PANZICA C, (2005). Early embryonic administration of xenoestrogens alters vasotocin system and male sexual behavior of the Japanese quail. *Domestic Animal Endocrinology*, **29** (2): 436 -445.
- PATISAUL H, (2010). “Assessing risk from Bisphenol A”, *American Scientist*, **98**: 30-39.
- POOLE A, VAN HERWIJNEN P, WEIDELI H, THOMAS MC, RANSBOTYN G, VANCE C, (2004). Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE). *Food Addit Contam*, **21**: 905–919.
- RAHMAN M, BRAZEL CS, (2004). The plasticizer market: an assesment of traditional plasticizers and reserch trends to meet new challenges. *Prog. Polym. Sci*, **29**(1):1223-1248.
- RASMUSSEN K, CARSTENSEN O, PONTEN A, GRUVBERGER B, ISAKSSON M, BRUZE M, (2005). Risk of contact allergy and dermatitis at a wind turbine plant using epoxy resin-based plastics. *Intern Arch Occup Environ Health*, **78**: 211–217.
- RICHTER CA, BIRNBAUM LS, FARABOLLINI F, (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*, **24**: 199-224.
- RIITTA J, LASSE K, TUULA E, (1995). Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis*, **33**: 94–99.
- RITCHIE SA, CONNELL JM, (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **17**: 319–326.
- ROPERO AB, ALONSO-MAGDALENA P, GARCIA-GARCIA E, RIPOLL C, FUENTES E, NADAL A, (2008). Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl*, **31**: 194-200.
- ROUTHLEDGE EJ, WHITE R, PARKER MG, SUMPTER JP, (2000). Differential effecets of xenoestrogens on coaktivator recruitment by estrogen receptor (ER). *J. Biol. Chem*, **46**: 35986-35993.

- RUBIN BS, SOTO AM, (2009). "Bisphenol A: perinatal exposure and body weight", *Mol. Cell Endocrinol*, **304**: 55-62.
- RUDEL RA, BRODY JG, SPENGLER JD, VALLARINO J, GENO PW, SUN G, YAU A, (2001). Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples, *J. AirWaste Manage. Assoc.* **51**: 499–513.
- RYKOWSKA I, WASIAK W, (2006). "Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol a and its derivatives", *Acta Chromatogr*, **16**: 7-27.
- RYOKO KN, YUMIKO T, YASUTERU U, RYUSHI N, (2007). Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum *Chemosphere* Volume 66, Issue 6, January 2007: P. 1160-1164.
- SAFE SH, (2000). Endocrine disruptors and human health—is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect*, **108**:487–493.
- SAKAUE M, (2001). Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J Occup Health*, **43**: 185-190.
- SAKURAI K, KAWAZUMA M, ADACI T, (2004). Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol*, **141**: 209-214.
- SARTORI S, TREVISANI L, NEILSEN I, TASSINARI D, CECCTTI P, (2003). Longevity of silicone and polyurethane catheters in long term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther*, **17(6)**:853-856.
- SAVAŞÇI ÖT, UYANIK N, AKOVALI G, (2002). Ana Hatları ile Plastikler ve Plastik Teknolojisi, PAGEV Yayınları.
- SCHONFELDER G, FLICK B, MAYR E, TALSNESS C, PAUL M, CHAHOUD I, (2002). In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. *Neoplasia*, **4**: 98-102.
- SCHONFELDER G, WITTFHOHT W, HOPP H, TALSNESS CE, PAUL M, CHAHOUD I, (2002). "Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal- FetalPlacental Unit", *Environmental Health Perspectives*, **110**: 703-707.
- SERINI V, (2001). Polycarbonates. In: E.S. Wilks (ed), *Industrial Polymers Handbook*, Weinheim, Germany: WILEY-VCH., pp. 291–304.
- SHAO B, HAN H, LI D, MA Y, TU X, (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chem*, **105**:1236–1241.

- SHARPE RM, DRAKE AJ, (2010). "Bisphenol a and metabolic syndrome", *Endocrinol.* **151(6)**:2404-2407.
- SHEEHAN DM, (2000). Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, **224**: 57-60.
- SHINTANI H, SUZUKI E, SAKURAI M, (2003). *Chromatographia*, **58**: 193.
- SHUJI N, TAKAKO M, HIDEO M, SAORI T, SATOKO S, ATSUSHI M, KANJI Y, (2005). Reproductive Toxicity Study of Bisphenol A, Nonylphenol, and Genistein in Neonatally Exposed Rats *Journal of Toxicologic Pathology*: **18(4)**: 203.
- SNYDER RW, MANESS SC, GAIDO KW, WELSCH F, SUMNER SCJ, FENNELL TR, (2000). Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **168**: 225-234.
- SOMM E, SCHWITZGEBEL VM, TOULOTTE A, (2009). Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*, **117**: 1549-1555.
- SOTO AM, SONNENSCHN C, (2010). Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*, **6**: 363–370.
- STAPLES CA, DORN PB, KLECKA GM, O'BLOCK ST, HARIS LR, (1998). A Review of the Environmental Fate, Effects and Exposures of Bisphenol A. *Chemosphere*, **36**: 2149-2173.
- SUMMERFIELD W, GOODSON A, COOPER I, (1998). "Survey of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE) in canned foods.", *Food Addit Contam.* **15**: 818.
- SUN Y, IRIE M, KISHIKAWA N, WADA M, KURODA N, NAKASHIMA K, (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column- switching and fluorescence detection " , *Biomed Chromatogr*, **18**: 501-507.
- TAKADA H, ISOBE T, NAKADA N, NISHIYAMA H, IGUCHI T, IRIE H, MORI C, (1999). Bisphenol A and Nonylphenols in Human UmbilicalCords. Proceedings of the International Scientific Conference on Environmental Endocrine Disrupting Chemicals, Monte Verita, Ascona, Switzerland, 7–12.
- TAKAI Y, TSUTSUMI O, IKEZUKI Y, (2001). Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. *Reprod Toxicol*, **15**: 71-74.
- TAKAO Y, LEE HC, KOHRA S, ARIZONO K, (2002). Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci.* **48**: 331-334.

- TAKEDA S, LIDA S, CHAYAMA K, TSUJI H, FUKUSHI K, WAKIDA S, (2000). *J. Chromatogr. A*, **895**: 213.
- TAKEDA S, OMURA A, CHAYAMA K, TSUJI H, FUKUSHI K, YAMANE M, WAKIDA S, TSUBOTA S, TERABE S, (2003). *Chromatogr. A*, **1014**: 103.
- TAKEUCHI T, TSUTSUMI O, (2002). Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun*, **291**: 76-78.
- TAKEUCHI T, TSUTSUMI O, IKEZUKI Y, TAKAI Y, TAKETANI Y, (2004). "Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction", *Endocr J*, **51(2)**: 165-169.
- TAN BL, KASSIM NM, MOHD MA, (2003). Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol, *Toxicol Lett*, **143**: 261-270.
- TEREZA Z, (2016). 'Bisphenol S instead of bisphenol A: a story of reproductive disruption by regrettable substitution', *Review*, pp. 440-441.
- TERNES TA, (2001). *Trends Anal. Chem.* **20**: 419.
- TONG W, PERKINS R, XING L, WELSH WJ, SHEEHAN DM, (1997). QSAR models for binding of estrogenic compounds to estrogen receptor alpha and beta subtypes. *Endocrinology*, **138**: 4022-4025.
- TOPÇU M, TAŞGETİREN S, (1994). Plastiklerin Yeniden Kullanılması, *Ekoloji Çevre Dergisi*, **10**;9-16.
- TS CEN/TS 13130-13 "Gıda maddeleriyle temas eden madde ve malzemelerde 2, 2bis (4-hidroksifenil) propan (Bisfenol-A) tayini."
- TS EN 14350-2 "Çocuk kullanım ve bakım eşyaları –ölçme donanımı – Bölüm 2: Kimyasal özellikler ve deneyler."
- TSAI W, (2006). Human Health Risk on Environmental Exposure to Bisphenol-A: A Review, *Journal of Environmental Science and Health*. **24**: 225-255.
- TSUTSUI T, TAMURA Y, YAGI E, HASEGAWA K, TAKAHASHI M, MAIZUMI N, YAMAGUCHI F, BARRETT JC, (1998). Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells, *Int J Cancer*, **75**: 290-294.

- TSUTSUMI O, (2005). Assessment of human contamination of estrogenic endocrinedisrupting chemicals and their risk for risk reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **93**: 325–330.
- TUNÇAL D, ÇİFÇİ D, (2016). Endokrin Bozucu Bisfenol A'nın ince Film Fotokatalitik Oksidasyon Prosesi ile Arıtılabilirliği. Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. P. 5-6,
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxics Release Inventory (TRI). Explorer Report. Erişim: <http://www.epa.gov/tri/>. Erişim tarihi: 14.01.2018.
- U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK (HSDB). Erişim:<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>. Erişim tarihi: 14.01.2018.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, (2008). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September NIH Publication No. 08-5994.
- UZUN H, (2006). Trabzon ili akarsularının su kalite düzeylerinin araştırılması, Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 151, Trabzon.
- VANDENBERG LN, CHAUHOUD I, HEINDEL JJ, (2010). Urinary, circulating and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*, **118**: 1055–1070.
- VANDENBERG LN, HAUSER R, MARCUS M, OLEA N, WELSHONS WY, (2007). " Human exposure to bisphenol " , *Reprod. Toxicol*, **24 (2)**: 139-177.
- VILCHEZ JL, ZAFRA A, GONZALEZ-CASADO A, HONTORIA E, DEL OLMO M, (2001). *Anal. Chim. Acta*, **431**: 31.
- VOGEL SA, (2008). “The Politics of Plastics: The Economic, Political and Scientific History of Bisphenol A”. *Columbia University*, **Chapter 1**: 40-70.
- VOGEL SA, (2009). The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A “Safety”. *American Journal of Public Health*, **99**: 559-564.
- VOGEL SA, (2012). “Is it safe?: BPA and the Struggle to Define the Safety of Chemicals”. *University of California Press*, **Chapter 3**: 94-119.
- VOLKEL W, COLNOT T, CSANADY GA, (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*, **15**: 1281–1287.

- VOM SAAL FS, HUGHES C, (2005). An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*, **113**: 926–933.
- VOM SAAL FS, NAGEL SC, COE BL, ANGLE BM, TAYLOR JA, (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*, **354**: 74–84.
- VOM SAAL FS, NAGEL SC, TIMMS BG, WELSHONS WV, (2005). Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology*, **212**: 244–252.
- VOM SAAL FS, VANDEVOORT CA, TAYLOR JA, WELSHONS WV, TOUTAINE PL, HUNT PA, (2014). Bisphenol A (BPA) pharmacokinetics with Daily oral bolus or continuous exposure via silastic capsules in pregnant rhesus monkeys: Relevance for human exposures. *Reprod Toxicol*, **45**: 105–16.
- VON GOETZ N, WORMUTH M, SCHERINGER M, HUNGERBUHLER K, (2010). Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Anal*, **30**: 473–487.
- VÖLKE W, COLNOT T, CSANADY GA, FILSER JG, DEKANT W, (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol*, **15**: 1281–1287.
- VÖLKE W, KIRANOGLU M, FROMME H, (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment, *Toxicol Lett*. **179**: 155–162.
- WELSHONS WV, NAGEL SC, VOM SAAL FS, (2006). Large effects from small exposures. III Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, **147**: S56–S69.
- WELSHONS WV, THAYER KA, JUDY BM, TAYLOR JA, CURRAN EM, VOMSAAL FS, (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect*, **111**: 994–1006.
- WETHERILL YB, AKINGBEMI BT, KANNO J, MCLACHLAN JA, NADAL A, SONNENSCHIEIN C, WATSON CS, ZOELLER RT, BELCHER SM, (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, **24**: 178–198.
- WILSON N.K, CHUANG JC, LYU C, MENTON R, MORGAN MK, (2003). Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Jeanne*. **13 (3)**: 187–202.

- WILSON NK, CHUANG JC, MORGAN MK, (2007). An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res.* **103**: 9–20.
- WISNIEWSKI P, ROMANO RM, KIZYS MML, OLIVEIRA KC, KASAMATSU T, GIANNOCO G, CHIAMOLERA MI, DIAS-DA-SILVA MR, ROMANO MA, (2015). Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis. *Toxicology*, **329**: 1– 9.
- WOLFF MS TEITELBAUM SL, WINDHAM G, PINNEY SM, BRITTON JA, GODBOLD J, BIRO F, KUSHI HL, PFEIFFER CM, CALAFAT AM, (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect*, **115**:116-21.
- WOLFF MS, BRITTON JA, BOGUSKI L, (2008). Environmental exposures and puberty in innercity girls. *Environ Res.* **107**: 393–400.
- WOLFF MS, ENGEL SM, BERKOWITZ GS, (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect*, **116**: 1092–1097.
- WOLFF MS, TEITELBAUM SL, PINNEY SM, (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect*, **118**: 1039–1046.
- WOLFF MS, TEITELBAUM SL, WINDHAM G, (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect*, **115**: 116– 121.
- WOLSTENHOLME JT, RISSMAN EF, CONNELLY JJ, (2011). “The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior”, *Horm Behav.* **59(3)**: 296-305.
- WONG EW, CHENG CY, (2011). Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*, **32(5)**:290-299.
- WORLD WILDLIFE FUND (WWF), (2000). Bisphenol A: A Known Endocrine Disruptor. Surrey, UK.
- YALÇIN B, (2008). Membran prosesleri kullanılarak sulardan bor uzaklaştırılması, Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi, 82, Konya.
- YAMAMOTO T, YASUHARA A, (1999). Quantities of bisphenol A leached from plastic waste samples. *Chemosphere*, **38**: 2569–2576.

- YANG M, RYU JH, JEON R, (2009). Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*, **83**: 281–285.
- YE X, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL, CALAFAT AM, (2005). Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem*. **383**: 638-644.
- YE X, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL, CALAFAT AM, (2006). Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. **831**: 110-115.
- YEN SUN, MIKI IRIE, NAOYA KISHIKAWA, MITSUHIRO WADA, NAOTAKA KURODA, KENICHIRO NAKASHIMA, (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with columnswitching and fluorescence detection Biomedical Chromatography, Volume 18, Issue 8, Pages 501–507.
- YEŞİLKAYA E, (2008). Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri Dergisi*, **6**: 76-82.
- YOKOTA K, JOHYAMA Y, MATSUMOTO N, YAMAGUCHI K, (2002). Occupational dermatitis from a one-component naphthalene type epoxy adhesive. *Ind Health*, **40**: 63–65.
- YOSHIDA T, HORIE M, HOSHINO Y, NAKAZAWA H, (2001). Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Conta*, **18**: 69–75.
- ZAFRA A, DEL OLMO M, PULSAR R, VILCHEZ JL, (2002). *Chromatographia*, **56**: 213.

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı:

Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri

Sorumlu Araştırmacı:

Doç.Dr.Nergis CANTÜRK, Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü
Kriminalistik ABD Başkanı, Adli Tıp Uzmanı

Araştırmanın Yürütüleceği Yer:

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci kampusunda yapılacaktır.

Sayın katılımcı,

Sizi “Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri” başlıklı araştırmaya katılmaya davet etmek istiyoruz.

Araştırmanın tanımı ve amacı:

Çevresel kirleticiler dünyada önemli bir sorundur. Bu kimyasal maddelerden birisi olan bisfenol A plastik malzemelerde, saklama kaplarında, ambalajlarda ve günlük hayatın birçok alanında bulunan bir maddedir. Bu maddenin insanların hormon sistemini olumsuz olarak etkileyebileceği ve ergenliğe erken giriş, şişmanlık, davranış sorunları ve anne karnında bebeğin cinsiyetiyle ilgili sorunlara neden olabileceği öne sürülmektedir. Bu madde plastik malzemeleri kullanan insanların idrarlarında tespit edilebilmektedir.

Katılacağınız araştırmada amacımız; yetişkin bireylerimizin konu hakkında farkındalık düzeylerini artırarak, dolaylı yoldan bir eğitim sağlarken, aynı zamanda içme suyuyla yaşanan bisfenol-A (BPA) maruziyetinin idrardaki düzeyinin belirlenmesi olacaktır.

Araştırmada izlenecek işlemler:

Araştırmaya son 2 yıldır hastane yatışı olmamış, girişimsel tıbbi müdahale görmemiş, sistemik kronik hastalığı olmayan ve sağlıklı olduğunu ifade eden 18-65 yaş aralığında gönüllü yetişkinlerden oluşan 70 kişinin katılması planlanmaktadır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz size verilen Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu okuyup imzalamanız gerekmektedir. 26 sorudan oluşan sosyo-ekonomik durumunuz ve günlük tüketim alışkanlıklarınızla ilgili bir Anket Formunun yüzyüze görüşülerek doldurmanızdan sonra sizden cam kavanozlara yarım çay bardağı kadar içme suyu (şişe, damacana, çeşme ya da arıtma suyu gibi) ve idrar örneği alınacaktır. İçme suyu örneğinizi evinizde kullandığınız içme suyu kaynağınızdan getirmeniz istenecektir. Bu numuneler üzerine numara verilerek analiz yapılmak üzere saklanacak ve Delta Analiz Laboratuvarında incelenecektir.

Araştırma ile ilişkili risk:

Araştırma ile ilgili sizin sağlığınıza açısından hiçbir risk yoktur.

Araştırma ile ilişkili yararlar:

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

Gizlilik:

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

Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Bu araştırmadan sonradan çekilme hakkına sahipsiniz.

Araştırma süresince uygulanacak testler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Sizin sosyal güvencenizi sağlayan kurum mali yük altına girmeyecektir.

Her türlü bilgi için yardımcıaraştırmacı (Hasan Atakan ŞENGÜL, Tel: 05325225080) ile irtibata geçebilirsiniz.

Araştırma için vereceğiniz içme suyu ve idrar örneğinizin aynı araştırmacıların gelecekte yapacağı başka çalışmalarda kullanılması ile ilgili lütfen kutucuklardan birini işaretleyiniz.

EK 2: YAZILI ONAM FORMU

Ben.....,

‘Ankara’da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve Kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri’ başlıklı araştırma bana sözlü olarak da açıklandı.

Aştırmanın amaç ve işlemleri bana açıklandı. Bu araştırmada kullanılmak üzere benden kullandığım içme suyu ve idrar örneğimin alınacağı bana açıklandı.

Bu araştırma ile ilgili yararlar bana bildirildi.

Araştırma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım.

Bu araştırmaya katılımın gönüllü olduğunu ve bu araştırmadan istediğim zaman çekilebileceğimi anladım.

Ben, burada özgür ve yazılı olarak bu klinik araştırmada yer almayı onaylıyorum. Araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Araştırma için verdiğim içme suyu ve idrarımın aynı araştırmacıların gelecekte yapacağı başka çalışmalarda kullanılmasını onaylıyorum.

☐Onaylıyorum

☐Onaylamıyorum

Katılımcının adı soyadı: -----

ADRES -----

TELEFON NUMARASI: -----

TARİH:

İMZA:

Onay almayı gerçekleştiren kişi:

İSİM -----

TARİH:

İMZA:

EK 3: ARAŞTIRMA ANKET FORMU

Anket no: Numune no:

Anket uygulama tarihi:

KENDİSİ

1. Adı soyadı:

2. Yaşı:

3. Telefon no:

4. Adres (Semt, Şehir):

5. Eğitim durumu:

☐ Okur-yazar değil

☐ İlkokul mezunu

☐ Ortaokul mezunu

☐ Lise mezunu

☐ Üniversite mezunu

☐ Doktora-master

sahibi

6. İşi – çalışma durumu:

☐ Ev hanımı

☐ Memur

☐ İşçi

☐ Serbest

☐ Diğer

7. Mesleği:

8. Aile aylık geliri:.....

9. Aile ne tip bir evde oturuyor?

☐ Gecekondu

☐ Apartman dairesi

☐ Müstakil ev

10. Evde toplam kaç kişi yaşıyor?.....

11. Çocuk sayısı:

12. Ne kadar süredir Ankara ilinde ikamet ediyor?.....

13. Sağlık güvencesi:

☐ Yok

☐ Yeşil kart

☐ SSK

☐ Emekli sandığı

☐ Özel sigorta

14. Sağlık problemi var mı?

☐ Hayır

☐ Evet

(.....)

15. Son 2 senedir hastane yatışınız oldu mu?

☐ Hayır

☐ Evet

(.....)

16. Vücut ağırlığı:kg Boy: cm VKİ:

.....

ÇEVRESEL KİRLLETİCİ ÖYKÜSÜ

1. İkamet ettiğiniz bölge sanayi bölgelerine yakın mı?

a. Evet (yaklaşık mesafe nedir?.....)

b. Hayır

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

a. Evet

b. Hayır

c. Bazen

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

.....

3. Evde ne tür su içiyorsunuz?

a. Hazır su/damacana su

b. Kaynatılmış çeşme suyu

c. Arıtma cihazı ile çeşme suyu

d.Çeşme suyu

e. Kuyu suyu

e.Diğer.....

4. Genelde ne tip yemek yiyorsunuz?

a. Evde hazırlanmış yemekler yiyorum.

b. Hazır gıdalar yiyorum

5. Hazır besinler yiyorsanız haftada ne kadar sıklıkla yiyorsunuz?

Haftada kez

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

a. Plastik ambalaj

b. Pastörize kutu ambalaj

c. Cam ambalaj

d. Ambalaj fark etmiyor. Her tip kullanıyorum.

7. Soğuk yiyecek saklamak için ne tip kap kullanıyorsunuz?

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

8. Sıcak yemekleri saklamak için ne tip kap kullanıyorsunuz?

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

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

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

10. Aşağıdaki yiyecekleri tüketir misiniz? (Uygun yanıtı X işareti koyunuz)

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

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

	Evet	Hayır	Bazen
Plastik tabak, çatal, kaşık vs			
Plastik şişede su			
Plastik su ısıtıcısı (çaydanlık vs)			
Plastik eldiven			
Plastik dolap vb ev eşyası			
Plastik yer döşemesi			
PVC			
Diş protezi veya kaplaması			
Evde plastik kaplı su boruları			

EK 4: ETİK KURUL KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara'da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nergis CANTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

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



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara'da Yaşayan Yetişkinlerin İdrarlarında ve kullandıkları İçme Suyunda Bisfenol-A Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÖTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13-538-15	Tarih: 31 Ağustos 2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Zeynep ŞENOC AK	Hukuk	A.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Prof. Dr. Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Yrd. Doç. Dr. Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Uz. Dr. Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>
Mehmet SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[İmza]</i>

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

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

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı:Hasan Atakan

Soyadı: ŞENGÜL

Doğum yeri ve tarihi: Balıkesir, 29.05.1987

Uyruğu:TC

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: Ahlatlıbel mah. Jandarma küme evleri
67/13 Çankaya/Ankara 05325225080

II. Eğitimi

2018: Yangın ve Kundaklama Olayları Sonrası Olay Yeri İncelemesi Kursu

2017: Felaket Kurbanlarını Kimliklendirme Kursu

Geniş Çaplı Olaylarda Olay Yeri Yönetimi Kursu

Olay Yeri Kan Paterni Analizi Kursu

2009-2012: Ankara Üniversitesi Adli Bilimleri Enstitüsü Fizik İncelemeler ve
Kriminalistik Tezli Yüksek Lisans Programı,

2009-2010: Jandarma Subay Temel Kursu,

2005-2009: Kara Harp Okulu,

2001-2005: Maltepe Askeri Lisesi,

2000-2001: İzmir Güzelbahçe 60.Yıl Anadolu Lisesi,

1997-2000: Elazığ Anadolu Lisesi.

III. Ünvanları

2009: Subay

2012: Adli Bilimler Uzmanı (M.Sc.)

IV. Mesleki Deneyimi

2017 - Devam: Jandarma ve Sahil Güvenlik Akademisi Başkanlığı Fakülte
Dekanlığı Öğrenci Bölük Komutanlığı Ankara

2016-2017: Jandarma ve Sahil Güvenlik Akademisi Başkanlığı Güvenlik
Şube Müdürlüğü Eğitim Merkezi Güvenlik Soruşturma İşlem Subayı Ankara

2015-2016: TSK Sağlık Komutanlığı Amb. Bl. K.lığı Ankara

2013-2015: Özel Koruma Tabur Komutanlığı İkam. Kor. Tk. K. İstanbul

2013-2013: Diyarbakır Dicle J.Komd.Tb. K.lığı Tim. K.

2011-2013: 22. Jandarma Sınır Tugay Komutanlığı Şenoba Uludere/Şırnak