



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

İNTRAUTERİN HAYATTA BİSFENOL-F TALAT
MARUZİYETİ ve TROD FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ÖZSOYLU

KAYSERİ 2015



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

İNTRAUTERİN HAYATTA BİSFENOL-F TALAT
MARUZİYETİ ve TROPODİ FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ÖZSOYLU

Danışman
Prof. Dr. Tamer GÜNE

Çalışmam, BAP (Bilimsel Araştırma Projesi) tarafından desteklenmiştir.

KAYSERİ 2015

TE EKKÜR

E itim-ö retim hayat,m boyunca bana destek olan tüm hocalar,ma, hem tez asistanl , hem de ba asistanl ,n, yapmaktan her zaman onur duydu um Çocuk Sa l , ve Hastal,klar, Anabilim Dal, Ba kan, Prof. Dr. Tamer Güne ø, tez materyallerinin çal ,lmas, için Metabolizma labarotuar,n, bize açan Prof. Dr. Mustafa Kendirciøye, tezimin çal ,lmas,nda yard,mc, olan Prof. Dr. Figen Narinø, tez istatisti imi yapan Yard. Doç. Dr. Ferhan Elmal,øya, tez ile ilgili her konuda yard,m,n, esirgemeyen Doç. Dr. Leyla Ak,nøa ve tüm çal ,ma arkada lar,ma, bu sürecin her saniyesinde yan,mda olan ve bu süreçte deste ini her saniye yan,mda hissetti im de erli e im Sena ÖZSOYLUøya te ekkürler.

Dr. Serkan ÖZSOYLU

Eylül 2015, KAYSER

Ç NDEK LER

TE EKKÜR.....	i
Ç NDEK LER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar VE EK LLER L STES	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. G R ve AMAÇ.....	1
2. GENEL B LG LER.....	3
2.1. ENDOKR N BOZUCU AJANLAR.....	3
2.2. B SFENOL A.....	7
2.2.1.BPA α ,n Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	8
2.2.2.BPA α ,n Kullan,m Alanlar,.....	9
2.2.3. BPA α ,n Çevresel Yay,l,m,.....	10
2.2.4. BPA Etkilenim Yollar,	10
2.2.5. BPA α ,n Fetal Etkileri.....	12
2.2.6. Toksikokinetik Özellikler	13
2.2.7. BPA α ,n Hormonal Etkileri.....	13
2.3. D -(2-ET LHEKZ L) F TALAT (DEHP).....	14
2.3.1.DEHP α n Biotransformasyonu	17
2.3.2.Emilim	17
2.3.3. Da ,l,m.....	18
2.3.4. Metabolizma ve Eliminasyon	18
2.3.5. Toksik Etkileri	19
2.4. T RO D HORMONLARI.....	20
3. HASTALAR ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	29

5. TARTI MA	36
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	43
B SFENOL-F TALAT MARUZ YET ANKET SORULARI í í í í í í í	56
ÇALI MAYA KATILAN BEBEKLER N ANNELER N N ADI-SOYADI VE DOSYA NUMARALARI í	.58
TEZ ONAY SAYFASI í	..61

KISALTMALAR

BADGE	: Bisfenol A diglisidil eter
BPA	: Bisfenol A
C/S	: Sezeryan
D1	: Tip 1 deiyodinaz
D2	: Tip 2 deiyodinaz
D3	: Tip 3 deiyodinaz
DDT	: Dikloro-difenil-trikloroetan
DEHP	: Di-(2-etilhekzil) fitalat
DES	: Dietilstilbesterol
EDC	: Endokrin Bozucu Kimyasallar
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EPA	: Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
MCT	: Monokarboksilat tuzları
MEHP	: Monoetil hekzil fitalat
MMI	: Metimazol
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PBDE	: Polibromine difenil eter
PCB	: Poliklorlu bifenil

PFAA	: Perfluoralkil asit
PTU	: Propiltiourasil
PVC	: Polivinil klorid
TBG	: Tiroksini ba lay,c, globülin
TDI	: Tolere edilebilir günlük al,m miktar,
TH	: Tiroid Hormonu
TR	: Tiroid hormonu reseptörü
TRH	: Tirotropin salg,layan hormon
TRI	: Toxics release inventory
TSH	: Tirotropin
TTR	: Transtiretin
UDPGT	: Uridil difosfo glukronil transferaz

TABLolar VE EK LLER L STES

Tablo 1.	Ba l,ca endokrin bozucular	4
Tablo 2.	Endokrin bozucular,n üreme sistemi d, ndaki etkileri	7
Tablo 3.	BPA'n,n Genel Özellikleri.....	9
Tablo 4.	Ya gruplar,na göre tahmini hesaplanan günlük DEHP al,m,	15
Tablo 5.	Besin Maddelerinde bulunan DEHP miktarlar, (mg/g)	16
Tablo 6.	Amerika Birle ik Devletleri'nde ölçülen çevresel DEHP düzeyleri	16
Tablo 7.	Memeli tiroid hormon sistemini etkileyen örnek endokrin bozucu kimyasallar	21
Tablo 8.	Yenido anlar,n cinsiyet ve gestasyon ya , da ,l,m,.....	29
Tablo 9.	Yenido anlar,n Gestasyon ya ,, Vücut A rı, ,, Boy ve Ba Çevresi ortalamalar,.....	29
Tablo 10.	Anne-Bebek Tiroid Fonksiyon Testleri ortalama de erleri	30
Tablo 11.	Kord Kan, ortalama BPA, MEHP ve DEHP de erleri	30
Tablo 12.	Cinsiyetlere göre ortalama BPA, MEHP ve DEHP de erleri	31
Tablo 13.	BPA ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu.....	31
Tablo 14.	MEHP ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu	32
Tablo 15.	DEHP ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu	32
Tablo 16.	Anket sorular,-BPA ili kisi	33
Tablo 17.	Anket sorular,-MEHP ve DEHP ili kisi	34
ekil 1.	BPA'n,n moleküler yap,s,.....	9
ekil 2.	Dietilstilbestrol (DES), BPA, 17 Östradiol'ün Kimyasal Yap,lar,.....	14
ekil 3.	DEHP ve metabolitleri.....	19

ÖZET

Amaç: ntrauterin hayatta endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin yenido an dönemindeki tiroid fonksiyon testlerine etkisini ara t,rmakt,r.

Hastalar ve yöntem:Ara t,rmaya Erciyes Üniversitesi Kad,n Do um ünitesinde May,s 2014- Haziran 2014 tarihleri aras,nda NSVY veya C/S ile sorunsuz do an yenido anlar dahil edildi. Bisfenol A (BPA) ve fitalat maruziyeti aç,s,ndan ailelere sorular soruldu ve anket dolduruldu. Annelerden do um öncesi tiroid fonksiyon testleri al,nd, ve tiroid fonksiyon bozuklu u olanlar çal, madan ç,kar,ld,. Yenido anlardan postnatal 3 ila 7. günlerde tiroid fonksiyon testleri çal, ,ld,. Do umda tüm bebeklerden endokrin bozucular, ölçmek için kord kan, örne i al,nd,.Çal, mam,z BAP (Bilimsel Ara t,rma Projesi) taraf,ndan desteklenmi tir.

Serum BPA,di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHP) ve mono-etilhekzil fitalat (MEHP) düzeyleri HPLC yöntemiyle Erciyes Üniversitesi Metabolizma Labarotuar,nda çal, ,ld,.

Bulgular:Erkek yenido anlar,n kord BPA de erleri k,z yenido anlara göre daha yüksek bulundu (ortalama kord kan, BPA düzeyleri s,ras,yla; $11,42\pm 2,60$ ng/ml ve $8,52\pm 2,51$ ng/ml $p<0,01$) Kord kan, bisfenol de erleri ile annenin ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,ndaki korelasyon incelendi inde istatikselsel olarak anlaml, bir ili ki saptanmam, t,r.

Kord kan, MEHP de erleri ile annenin ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,ndaki korelasyon incelendi inde MEHPın bebek TSH ile olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlaml,d,r ($r= -0,284$ $p=<0,01$). MEHP ile anne T3, bebek T3 ve bebek T4 aras,nda istatikselsel olarak anlaml, bir ili ki saptanmam, t,r.

çme suyu olarak haz,r su kullananlar,n ortalama BPA de eri $13,4\pm 2,9$ ng/ml iken içme suyu olarak çeme suyu kullananlar,n ortalama BPA de eri $9,3\pm 2,6$ ng/ml olarak bulunmu tur ($p<0,01$)

Oje kullanan anne bebeklerinde ortalama kord kan, MEHP de eri kullanmayanlara göre yüksekti (s,ras,yla; 0,25±0,14 µg/ml ve 0,20±0,15 µg/ml,p<0,05) Benzer ekilde, oje kullananannelerin bebeklerinde ortalama kord kan, DEHP düzeyleri kullanmayanlara göre yüksek bulundu (s,ras,yla; 3,395±1,233 µg/ml ve 2,6±0,7 µg/ml , p<0,05)

Sonuç:Erkek yenido anlarda kord BPA düzeyleri k,z yenido anlara göre artm, bulundu. Kord kan, MEHP düzeyleri ile yenido an TSH düzeyleri aras,nda negatif korelasyon saptand,. Bu durum prenatal dönemde fitalat maruziyetinin bebeklerin tiroid fonksiyonlar,n, etkileyebilece ini d ndrm tr.

Anahtar kelimeler: Bisfenol A, Di-(2-etilhekzil) fitalat, Mono-etilhekzil fitalat

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of exposure to endocrine disrupting chemicals in the intrauterine life on thyroid function tests during the neonatal period.

Patients and Method: We included the newborns to the research who were born with C/S or NSVD between the dates of May 2014-June 2014 in Erciyes University Maternity unit. Questions about Bisphenol A (BPA) and phthalate exposure were asked to the families and questionnaires were filled. Before the delivery, thyroid function tests were taken from mothers we excluded the newborns from the study whose mother had thyroid function disorders. Thyroid function tests were performed from newborns at postnatal 3 to 7 days. Cord blood samples were taken from all infants at birth to measure endocrine disruptors.

Serum levels of bisphenol A, di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono-ethylhexyl phthalate (MEHP) were studied with HPLC method in the Erciyes University metabolism lab.

Results: When BPA value compared by sex, we found that the male newborns cord bisphenol value is higher than those female newborns. (cord blood bisphenol average values are respectively 11.42 ± 2.60 ng / ml, 8.52 ± 2.51 ng / ml $p < 0.01$) When we examined the correlation between the cord blood bisphenol values with the maternal and newborn's thyroid function tests, we cannot find statistically significant relationship between them.

When we examined the correlation between the cord blood MEHP values with the maternal and newborn's thyroid function tests, negative relationship between MEHP and newborn TSH were detected ($r = -0,284$ $p < 0,01$). There is no statistically significant relationship between MEHP values with maternal T3, newborn T3 and newborn T4.

The average value of bisphenol who is using available water as drinking water is 13.47 ± 2.93 ng / ml, while the average value of bisphenol who is using tap water as drinking water, 9.33 ± 2.67 ng / ml and this difference between two groups is statistically significant. ($p < 0,01$)

MEHP average value of using nail polish is higher than the average value of MEHP who isn't using nail polish (respectively; $0,25 \pm 0,14$ $\mu\text{g/ml}$ and $0,20 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,05$).

Similarly DEHP average value of using nail polish is higher than the average value of DEHP who isn't using nail polish (respectively; $3,39 \pm 1,23$ $\mu\text{g/ml}$ and $2,6 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,05$).

Conclusion: Male newborns cord BPA levels were found higher compared to newborn girl. Negative correlation between cord blood MEHP levels and neonatal TSH levels. This situation suggests that phthalate exposure may affect the thyroid function of babies in the prenatal period.

Key words: Bisphenol A, di-(2-ethylhexyl) phthalate , mono-ethylhexyl phthalate

1. G R ve AMAÇ

Endokrin Bozucular; endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışım, lar, d, r. Bu maddeler, hormonlar, n üretim, sal, n, m, ba lanma, ta nma, aktivite, y, k, m ve vücuttan at, l, mlar, üzerine etki etmektedirler. Do ada do al olarak bulunabildi i gibi de i ik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar (1,2).

Bisfenol-A (BPA), 1930'da yapay östrojen olarak s, r ve kümes hayvanlar, nda endüstriyel kâr elde etmek için kullan, lm, t, r. 1940'dan beri plastik malzemede kullan, lmaktadırlar. Hidrokarbon molekülüdür ve di er moleküller ile ba lanabilir. Östrojen benzeri etkileri vardır. Bu nedenle DES (diethylstilbestrol) kefinden önce östrojen replasman, için BPA kullan, lm, t, r. DES, BPA'dan daha potent östrojen olmakla beraber iki molekül arasında birçok benzerlikler vardır. 1938 ile 1971 arasında hamile kadınlar ve onların çocukları, da dahil olmak üzere 5-10 milyon arasında insan BPA'ya maruz kalm, t, r. BPA'n, n y, ll, k üretim geliri 400 milyon dolard, r.

BPA ve fitalat, yemek kapları, plastik şişeler, biberonlar, konserve kutuları, n, n iç k, s, mlar, gibi çok sayıda plastik ürünün yap, s, nda bulunması, nedeniyle kolayca maruz kald, m, z bir kimyasald, r. Zay, f östrojenik etkiye sahiptir. BPA'n, n oksidatif stresi indükledi i de gösterilmiştir (3).

Kozmetikler, parfümler ve sabunlar dahil kişisel bakım ürünlerinde de yaygın olarak kullan, l, rlar ve çok büyük hacimlerde üretilip tüketilirler. Di (2-etilhekzil) fitalat (DEHP), en yaygın kullanılan fitalat türevidir ve örneğin PVC-t, bbi malzemelerde %20-40 oran, nda DEHP bulunmaktadır. Mono (2-etilhekzil) fitalat (MEHP), DEHP'n ana metabolitidir ve DEHP'den daha toksiktir (5). Plastik matriksinden s, z malar, nedeniyle t, bbi uygulamalarla temas edilebildi i gibi, toplumun fitalatlara temas, genellikle diyet yoluyla ve kozmetik bakım ürünleri yoluyla olmaktadır (1,2).

Bu kimyasallar, n meme dokusu, prostat volümü, testis ve üreme sistemi, kan glukoz dengesi, pankreas endokrin fonksiyonları, diabet, obezite, polikistik over sendromu, tümör gelişimi, fetal ölüm ve malformasyonlar üzerine etkisi olduğunu gösteren epidemiyolojik ve çocukluk döneminde birçok çalış, ma yapılm, t, r. (4,5)

2007'de Amerika'da yapılan bir çal, mada eri kinlerde idrar DEHP metabolitleriyle total tiroksin (T4), serbest T4, total triiodotironin (T3), ve tiroglobulin aras,nda ters bir ili ki varken TSH ile aras,nda pozitif bir korelasyon saptanm, t,r (13). ABD infertilite klini ine ba vuran 408 erkekte yap,lan bir kesitsel çal, mada plastikle tirici di (2- etilheksil) (DEHP) fitalat,n idrar mono ester metaboliti olan Mono (2-etilheksil) fitalat,n (MEHP), serum serbest tiroksin (T4) ve total triiyodotironin (T3) düzeyleri ile ters ili kili oldu u saptanm, t,r (13). 845 Danimarkal, çocukta yap,lan yeni bir kesitsel çal, mada üriner DEHP metabolitleri ile total ve serbest T3 düzeyleri aras,nda ters ili ki oldu u ortaya konmu tur.

Tüm anlat,lanlardan anla ,lan; Son y,llarda çevresel endokrin bozucu etmenlerin eri kin endokrin sistemi üzerindeki etkilerini ara t,ran hayvan deneyleri ve klinik ara t,rmalar giderek artmaktadır. Bu kimyasallar,n insanlarda tüm endokrin sistemi etkileyebilece i, annenin bu maddelere maruziyetinin plasenta yoluyla bebe e geçebilece i, yenido anlar,n bu maddelere di er çocuklardan daha hassas olmas,ndan dolayı, intrauterin dönemden ba layan maruziyetin yenido anda birçok endokrin sorunu beraberinde getirebilece i akla gelmektedir. Fetusun ve çocu un büyüme ve beyin geli imi, hem de çocuk ve yeti kinlerin sinir, kalp damar, akci er, üreme sistemlerinde enerji dengesi, metabolizma, ve di er i levler de dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan tiroid hormonlar,n,n da bu endokrin bozuculardan etkilenmesi oldukça muhtemeldir. BPA ve fitalat gibi endokrin bozucular,n yasakland, , veya s,k, denetim alt,nda oldu u Kanada ve Amerika (baz, eyaletlerinde) gibi ülkeler ülkemizle k,yasland, ,nda, geçici neonatal hipotiroidinin bu ülkelerde daha az görüldü ü saptanm, t,r.

Bu çal, mada, bu bilgilerden yola ç,k,larak bu maddelerin kord kan,ndaki düzeyleri ile yenido an tiroid hormon düzeylerinin ili kisinin incelenmesi amaçlanm, t,r.

2. GENEL B LG LER

2.1. ENDOKR N BOZUCU AJANLAR

Endokrin Bozucular; endokrin sistemin geli imi ve fonksiyonunu de i tiren, ekzojen madde veya madde kar ,mlar,d,r. Bu maddeler, hormonlar,n üretim, sal,n,m, ba lanma, ta ,nma, aktivite, y,k,m ve vücuttan at,l,mlar, üzerine etki etmektedirler. Do ada do al olarak bulunabildi i gibi de i ik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar (1,2).

Do al Endokrin Bozucular; yar, ömürleri k,sa olduklar, ve dokularda birikmeden kolayl,kla vücuttan at,ld,klar, için genellikle önemli yan etkileri olu turmayan bozuculard,r. Bunlardan eniyi bilineni fito-östrojenlerdir. Fito-östrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zay,f etki gösterirler ve günlük hayatta s,k olarak tüketilen besinlerde (sar,msak, maydanoz, hububat, havuç,patates, vi ne, elma ve kahve) bulunurlar. Ancak fito-östrojenler, yo un ve çok miktarlarda al,nmalar, sonucunda belirgin etkiye neden olurlar (2).

Sentetik Endokrin Bozucular; endüstride, tar,mda ve evde kullan,lan de i ik ürünlerin içinde bulunurlar (3,4). Güçlü östrojenik etkisi olan ödiethylstilbesterolö (DES) en çok tan,nand,r. DES, ilk defa 1938 y,l,nda üretilmi , Amerika ve Avrupa'da uzun y,llar boyunca toksemilerde, erken do um tehdidinde ve fetal ölümlerin önlenmesinde kullan,lm, t,r. Ayr,ca çal, malarda, DES'e maruz kalan bayanlarda meme kanseri geli me riskinin yakla ,k 2 kat artt, , ve DES'e intrauterin maruz kalan k,zlarda serviks kanseri, overyan germ hücre kanseri, serviko-vajinal displazi ve vajinal clear-cell adenokarsinomas, ile intrauterin maruz kalan erkeklerde minor ürogenital anomali ve testis kanseri riskinin artt, , tespit edilmi tir. Bu nedenle DES piyasadan kald,r,lm, t,r (2,5,6). Ba l,ca endokrin bozucular Tablo 1'de gösterilmi tir.

Tablo 1. Ba l,ca endokrin bozucular (1)

Fitoöstrojenler	Daidzein, Genistein, Biokanin-A, Enterodiol
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorine Bifeniller, Hekzklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	Endosulfan, Heptaklor, Ketokonazol, Malation,
Fitalatlar	Di-etilheksil fitalat, Butil benzil fitalat, Di-n-butil fitalat, Di-n-fenil fitalat, Di ópropil fitalat, Dietil fitalat, Dikloroheksil fitalat
A ,r Metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kur un, Civa
laçlar	Do um kontrol haplar., Dietilstilbestrol, Simetidin
Di erleri	BPA, B ve F, Etan dimetan, Sulfonat, Metanol, Benzofenol

Teknoloji ve modern üretim tekniklerinin sonucu olarak, son 50 y,l boyunca çe itli kimyasallar, ba ta tar,msal üretimin artt,r,lm,as, olmak üzere çe itli ürünlerde kullan,lm,as, amac, ile geni olarak üretilip çevreye sal,nm,lard,r. Üretilen bu kimyasallar ba l,ca herbisitler, fungusitler, insektisitler, plastifiyanlar, poliklorlanm, bifeniller ve alkil fenolik bile ikleri içermektedir. Bu kimyasallardan baz,lar,, insan ve do al ya am üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden oldu u için ço u ülkede yasaklanm, t,r. Son zamanlarda yap,lan çal, malar halen kullan,lmakta olan ve çevrede yayg,n olarak bulunan baz, kimyasallar,n insanlarda ve hayvanlarda önemli üreme problemlerine neden oldu unun gösterilmesi, bilim dünyas,nda ve halk aras,nda önemli derecede dikkatleri çekmektedir. 1900dü y,llarda Belçika, Danimarka, Fransa ve Büyük Britanya'da testiküler kanser, hipospadias (penis aç,kl, ,n,n normalden daha a a ,da olmas,) ve kriptor idizm (inmemi testis) insidanslar,nda art, oldu u ve ayn, süre içinde semen kalitesinin de dü tü ü rapor edilmi tir (7). Yap,lan çok say,daki çal, ma, son 50-60 y,ld,r insan semen kalitesinde bir dü ü oldu unu göstermektedir (7,8). Benzer üreme problemleri birçok yabani ya am türlerindedede gözlenmi tir. Bu tür etkilerin, çevresel kimyasallar,n kullan,mlar,n,n giderek artmas, sonucu ortaya ç,kt, , dü ünülmektedir (8). Bu kimyasallar,n ço u, endüstriyel üretim sonucunda do al çevreye kat,lan bile iklerdir. Bu maddeler, do al hormonlar, taklit edebilir veya bunlara z,t etki gösterebilirler. Bu nedenle, bu maddeler öendokrin bozucularö olarak adland,r,lm, t,r. Amerikan Çevre Koruma Te kilat, (EPA) endokrin bozucu bile ikleri övücutta bulunan ve homeostaz, üreme ve geli imden sorumlu do al hormonlar,n

sentezi, salgılanması, taşınması, metabolizması, bağlanmaları ve atılmaları ile etkilemeye giren eksojen ajanlar olarak tanımlanmaktadır (9). Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu memelilerin endokrin bozucu bileşiklerden fetal ve post-natal yaşam dönemlerinde erginlikten daha kolay etkilendiğini göstermektedir. Bunun nedeni, ilk olarak, birçok normal homeostatik endokrin geri bildirim mekanizmaları ile immün sistemin tam olarak gelişimi olması, buna bağlı olarak da düşük doz maruziyetlerinin gelişen fütusta zararlı etkilere sahip olabilme potansiyelinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. İkinci olarak, endokrin bozucu kimyasalların östrojen hormonu bağlayıcı globüline bağlanma affinitesinin düşük olduğu görülmektedir. Bundan dolayı, özellikle fütusta bu kimyasalların metabolizması düşüktür. Üçüncü olarak, anne yaşamı boyunca düşük dozlarda bu kimyasallara maruz kaldığında, bu maddeler yüksek derecede lipofilik olmaları nedeniyle vücutta yağ depolarında birikmeye başlamışlardır. Birikmiş olan depolar, enerjinin fazlasını kullanıldığında, gebelik boyunca ve özellikle laktasyonda hızlı bir şekilde mobilize olmakta ve gebeliğin sonlarına doğru ve post-natal yaşamda endokrin bozucu etkilerini göstermektedir. Bundan dolayı, fetal ve post-natal yaşam boyunca az gelişimi üreme-immün eksenini, gelişimin bu amaçlarında kolayca metabolize edilemeyen veya vücuttan atılmayan bileşiklerin aşırı derecede yüksek konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır (10). Çevrede yer alan ve endokrin sistemi tahrip eden endokrin bozucu kimyasalların çoğu memelilerde üreme ve gelişimin endokrin kontrolünü etkileyecek farklı mekanizmalara sahiptirler (11). Endokrin bozuculara prenatal ve postnatal yaşam süresince maruz kalma uzun süreli etkilere sebep olmaktadır. Gelişim süresince östrojenik ve antiandrojenik EDC'ye maruz kalma üreme sisteminde anomalilere, hedef organlarda tümör riskinin artmasına ve üreme sisteminde ilerleyici bozuklukların oluşmasına yol açmaktadır (12). Erkek ve dişi üreme sisteminin gelişiminde hormonlar, özellikle androjenler ve östrojenler tarafından oynanan roller, bu gelişimin bozulmasında zayıf noktadır. Androjenleri veya östrojenleri taklit eden, karşıt etki gösteren, üretimini engelleyen veya bu iki hormon arasındaki dengeyi değiştiren herhangi bir kimyasal, üreme gelişiminin bir ya da daha fazla yönünü engelleme potansiyeline sahiptir.

Endokrin sisteme zarar veren maddelerin insanlar üzerindeki etkilerinin belirtileri 1950'li ve 1960'li yıllarda ortaya çıkmıştır. ABD'de yaklaşık 1 milyon hamile kadın, düşük doğum önlemek amacıyla kullandıkları, DES adlı yapay hormona bağlı olarak bu

kadınlardan doğan kız çocuklarında doğurganlık sorunları, anormal hamilelikler, üreme organlarında ilersel bozukluklar, bağırsak sistemi rahatsızlıkları, saptanmamış, tır. Bunun yanı sıra çok genç yaşta bu kız çocuklarında DES kullanılmaması, olarak sadece 50 yaş üzeri kadınlarda görülen ender bir tip vajina kanseri yüksek oranlarda gözlenmiştir. DES etkisinde doğan erkek çocuklarda ise kriptoridizm (aşağıya inmeme testi), anormal meni ve hipospadiyas (idrar yolu girişinde deformasyon) gözlenmiştir (8, 13, 14). ABD Çevre Koruma Örgütü 1996 yılında endokrin bozucular, bir çevre sağlığı problemi olarak belirlemiştir. 1999'da Avrupa Komisyonu endokrinbozucuların belirlenmesi için strateji oluşturmuştur. 2000 yılında gelindiğinde 553 insan yapımı, madde ve 9 sentetik/doğal hormon, potansiyel endokrin bozucu madde olarak belirlenmiştir. Endokrin bozucu maddelerin belirlenebilmesini mümkün kılacak testlerin bulunabilmesi için her iki komisyon arasında ortak çalışmalar devam etmektedir (15). Bu maddelerin düşük konsantrasyonda bile bulunmaları, insanlar ve hayvanların hormon sistemine etki etmeleri için yeterlidir (16). Doğal hormonlar ile endokrin bozucular arasındaki yapısal farklılıklar, fonksiyonel farklılıklara yol açabilir. Doğal steroid hormonlar genellikle spesifik reseptör bölgelerine bağlanarak iler görmesine karşı, sentetik endokrin bozucular birçok farklı yolla hormonal sistemi etkileyebilir. Bunlar, hormon reseptörleri ile direkt olarak etkileşime girerek doğal hormonlardan daha az ya da daha çok etki gösterebilir veya doğal hormonlardan çok farklı etkilere neden olabilirler. Aynı zamanda bu kimyasallar normal hormon hareketini de bloke edebilirler. Hormon etkisi üzerinde endokrin bozucular, doğrudan ya da dolaylı yolla hormon reseptörleri ile etkileşerek etki gösterebilirler. Hormon reseptörleri ile doğrudan etkileşim agonistik ya da antagonistik olabilmektedir. Agonistik etkide, endokrin bozucu madde endojen hormon gibi hormon reseptörü ile etkileşim aynı etkiyi göstermektedir. Antagonistik etkide ise, agonist tarafından ortaya çıkarılan etkilerin engellenmesi ya da azaltılması, neden olurlar çünkü hormon reseptörü her zamanki gibi aktive edilemez. Reseptör inhibisyonu rekabetçi (endojen agonist ve eksojen antagonist reseptörün aynı aktif bağlanma bölgesi için yarışmaları) veya rekabetçi olmayan (inhibitör reseptöre veya reseptör-hormon kompleksine bağlanabilir fakat aktif bağlanma bölgesine bağlanmaz) şekilde olabilir. Endokrin sistemle dolaylı yoldan etkileşim, hormon konsantrasyonu ve hormon reseptör konsantrasyonu üzerinde etki gösterilerek gerçekleşir. Kimyasalların hormon mekanizması üzerindeki etkileri farklı şekilde olabilir. Hormon üretimi, önemli enzim katalizli reaksiyonların engellenmesi ile

bozulabilir. Hormon metabolizmas, aynı zamanda hormon metabolize eden enzimlerin uyarılması ile de etkilenebilir. Bu enzimler üretilen hormonun yoklanması nedeniyle olarak hormon konsantrasyonunu düşürebilirler. Endokrin Bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri (3)

	Dişiler	Erkek
Kanser	Kanser hücre çoğalmasının ve angiogenezin azalması, iyi ve kötü huylu kanserlerde azalmadığında uterus kanseri ve meme kanseri gelişme risk artışı,	Testis kanseri riskinin artması, prostat kanseri gelişme riskinin artması, veya azalması,
Teratojenik Etkileri	skelet kalsifikasyonları, ventriküllerde genişleme, intrauterin ölüm, abortus, düşük doğum kilosu	
Tiroid Fonksiyonları,	Fetal tiroid hormon bozuklukları, tiroid hormonu konjugasyon bozukluğu, serum tiroksin seviyelerinde düşüklük	
Kardiyovasküler Etkileri	Kolesterol düzeyleri ve antioksidan etkiler, trombosit agregasyon bozuklukları,	
Kemik	Kemik mineral dansitesi üzerine olumlu ve olumsuz etkiler, epifizlerin erken ya da geç kapanması,	
Diğer	Postnatal büyüme bozuklukları, vücut ağırlığı, azlığı,	

2.2. B SFENOL A

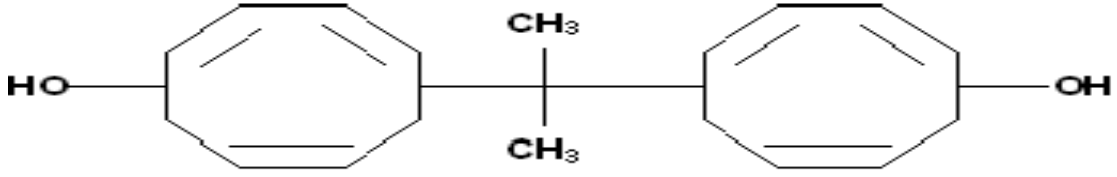
BPA 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, sanayide birçok amaçla üretilen ürünlerde ham madde olarak kullanılmaları ve organizmada östrojenik, kanserojenik etkiler oluşturabilen çevresel östrojenlerden biridir. İlk olarak 1891 yılında kimyager A.P. Dianin tarafından sentez edilmiştir (17). BPA darbeye dayanıklı, emniyet ekipmanlarında kullanılan polikarbonat plastik ve epoksi reçine üretiminde, biberonlarda, metal gıda kutularında, içinde koruyucu kaplama olarak, kompozit ve dolgu yapılarında kullanılmaları yüksek üretim hacmine sahip bir kimyasaldır. BPA sınırlanmış ve insanlarda hızlı şekilde glukronize edilir (18). Dünyada üretilen BPA’nın % 70’i polikarbonat plastiklerin, %

254 epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır (19). Polikarbonatlar biberonlar, su şişeleri gibi diğer plastik ürünlerin yapımında yer almaktadır (20, 21). Epoksi reçineler ise deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkol­süz içecekler, süt tozu gibi gıda içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan metal kutuların iç yüzeyinin kaplanması, arap ve su gibi sıvıların bulundukları depolama kapları ile de diğer tiplerdeki gıda tıbbi kapların yapımında kullanılmaktadır (22). Bu ambalaj materyallerinin yapımında proses doğru bir şekilde ekilde gerçekleşmezse BPA tipi reçineler ve reaksiyon ürünlerinin gıdaya migrasyonu ekillenmektedir (22). Son yıllarda BPA'nın düşük dozlarda bile endokrin sistemi olumsuz yönde etkileyebildiği bilinmektedir. Ayrıca BPA'nın merkezi sinir sisteminde bozukluk ve immün sistem üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir (23, 24). Ambalaj materyallerinden gıda maddelerine toksik maddelerin migrasyonu önemli bir sağlık sorunudur (25).

BPA konserve sebze, içecek, balık, bebek maması, süt ve et ürünlerinde bulunabilmektedir. Gıdalardaki BPA kontaminasyonunun çoğunlukla BPA içeren kaplardan migrasyon ile ekillenmektedir. BPA'nın gıdaya migrasyonu ile de vücuda alınması gerçekleşmektedir (26). İnsanların serum ve idrar gibi biyolojik örneklerinde BPA'ya rastlandığı bildirilmektedir (27, 28, 29). BPA metabolizması türler ve soylar arasındaki farktan dolayı, çeşitlilik göstermektedir. Memelilerde BPA metabolizmasında glukuronidasyon ve sülfasyon olmak üzere iki yolun olduğu belirtilmektedir. İnsanlarda, BPA mide barsak kanalından hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Daha sonra glukuronik asit veya sülfat ile birleşmektedir (30, 31). Alınan doz ve deney hayvanlarında fark olması rağmen, serbest BPA'nın idrar ile de % 56-82, idrar ile de % 13-28 oranında atıldığı belirtilmektedir.

2.2.1.BPA'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, genel olarak BPA adıyla bilinmektedir. BPA asetonun etil eteri iki fenolle yoğurtularak, sonucu sentezlenen bir organik bileştir. BPA hem asit hem de alkalikle katalizlenebilen bir reaksiyon sonucu oluşur, endüstriyel üretimde oluşan yan ürün miktarını ve sayısını minimize etmek için asitle (hidroklorik asit) katalizleme tercih edilmektedir. BPA'nın moleküler yapısı ekilde gösterilmiştir.



ekil 1.BPA ϕ ,n moleküler yap,s,

BPA kat,, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yap,dad,r. Santrifüj gibi kurtarma ve ar,tma i lemleri sonras,nda, kurutulmu kristaller polikarbonatlar ve epoksi reçine üretimi için 99.8% safl,kta olan yüksek kaliteli bir ürün haline gelmektedir (33). BPA ϕ ,n genel özellikleri **Tablo 3**-de gösterilmi tir.

Tablo 3. BPA ϕ ,n Genel Özellikleri (33).

Genel ad,	BPA
IUPAC adland,rmas,	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS numaras,	80-05-7
Kimyasal Formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Yap,sal formülü	$(CH_3)_2-C-(C_6H_4-OH)_2$
Moleküler a ,rl, ,	228.29
Erime S,cakl, ,	153-156 ⁰ C
Kaynama S,cakl, ,	220 ⁰ C (0.5 kPa)
Alevlenme S,cakl, ,	270 ⁰ C
Uçuculu u	193 ⁰ C
Sudaki çözünürlü ü	120mgL ⁻¹

2.2.2.BPA ϕ ,n Kullan,m Alanlar,

BPA ϕ ,n kullan,m alan,n,n fazla olmas, ve artan talep nedeniyle y,ll,k üretimi de giderek artmaktadır. Sadece Avrupa'da 1997'698 y,llar, aras,nda 40.000 ton BPA kullan,lm, t,r. (34) 23 y,ll,k üretimi ~1.7 milyar kg civar,nda olan BPA ϕ ,n yakla ,k %70'ı polikarbonat yapmak için, yakla ,k %25'ı epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullan,lr. (36) Geriye kalan %5'ı ise günlük hayat,m,zda kulland, ,m,z PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kâ ,tlar,, boya, su, kola, meyve

suyu, süt i eleri, kola ve bira kutular,n,n iç yüzeyinin kapland, , plastik film yap,m,nda ve bebek biberonu gibi geni bir ürün yelpazesi içinde kullan,lmaktad,r (37). Ayr,ca di hekimli inde beyaz renkli di dolgu malzemelerin bile iminde ve g,da maddelerinin muhafaza edildi i plastik malzeme ve konserve kutular,n,n iç yüzey kaplama folyolar,n,n yap,m,nda yayg,n olarak kullan,lmaktad,r (37, 38, 39). BPA akut maruz kalma mesleki ortamlarda ve BPA içeren di malzemeleri ile tedavi s,ras,nda ortaya ç,kabilir. BPA termal ka ,t ve polivinil klorür (PVC) endüstrilerinde de kullan,labilir. Buna kar ,l,k, PVC yenido an yo un bak,m ünitelerinde (NICUs) bulunanlar dahil olmak üzere t,bbi ürünlerin üretiminde kullan,l,r. (nazogastrik ve enteral beslenme tüpleri, solunum maskeleri ve endotrakeal tüpler ve göbek kateterleri, intravenöz s,v, ve total parenteral beslenmelerle ilgili kutular) (33). Endüstriyel olarak BPA polimer, fungusit, antioksidan, boya, fenoksi, polisülfon ve kauçuk imalat,nda bir ara bile ik olarak görev yapmaktad,r. Bu alanlar d ,nda BPA ambalaj endüstrisinde kullan,lmaktad,r (35).

2.2.3. BPA'nın Çevresel Yay,l,m,

Üretim, ta ,nma ve uygulama s,ras,nda çe itli yollarla çevreye bula maktad,r. Suda çözünlük ve çok dü ük buhar bas,nc, gibi fizikokimyasal ve çevresel risk özellikleri dolay,s,yla BPA, nehirler, göller, su kaynaklar,nda as,l, organik sedimentler ve yabani hayvan ya dokular,nda sulu fazda bulunmaktad,r (40). BPA'nın yüksek üretim kapasitesi ve farklı kullan,m alanlar, göz önünde bulunduruldu unda, çevreye önemli miktarlarda BPA giri i oldu u tahmin edilebilir. Yap,lan çal ,malar, çevreye giren BPA'nın biyolojik olarak y,k,ld, ,n,, sedimente adsorbe oldu unu ve muhtemelen fotokimyasal y,k,ma u rad, ,n, göstermektedir (37).

2.2.4. BPA Etkilenim Yollar,

Avrupa G,da Güvenli i Otoritesi (EFSA) son raporunda besinlerin BPA'ya maruz kalmas, hakk,ndaki görü lerini aç,klam, t,r. BPA'nın güvenli ini tekrar de erlendirmi ve tolere edilebilen günlük doz miktar,n, tart, m, t,r (41). Raporda, günümüzde özellikle çocuklar, ve bebekleri çevresel östrojenik etkilerden korumak için ara t,rmalar,n bu maddelere duyarlı hayvanlar üzerinde yürütülmesi önerilmektedir. BPA'nın çok geni kullan,m alan,n,n olmas, günlük hayatta ki ilerin BPA ile temas

etme risklerini arttırmaktadır (35, 42). Erikinlerde BPA maruziyetinin birincil kaynağı, konserve gıda maddelerinin oral alımıdır (43, 44, 45). Bebeklerde en önemli BPA maruziyet kaynağı, polikarbonat biberonlarken, çocuklarda ise konserve besinlerdir (44). BPA, fizikokimyasal özellikleri nedeniyle insanlara epoksi reçineli konserve kaplarındaki yiyeceklerin, polikarbonat şişelerdeki suların ve diş dolgularına temas eden tükürükün oral yolla alınması, sonucu geçmektedir (46). Plastiklerin zarar görmesi ve sızmasıyla da maruz kalması, ile de gıdalara geçişi artmaktadır.

BPA ile ilgili sanayi sektörlerinde çalışmalar, onları ise diyet ek olarak mesleki maruziyete ulaştırmaktadır (47, 48). BPA'nın mesleki maruziyeti, muhtemelen epoksi reçine toz boya, kompakt disk, polikarbonat şişeler gibi ticari ürünlerin yapımında, kullanımı, taşımasında veya paketlenmesinde çalışmaları, inhalasyon ve dermal temasıyla olmaktadır (49). BPA, sigara filtrelerinin bir bileşeni olarak kullanıldığından aktif tütün dumanında, BPA maruziyeti için ek bir kaynak olabilir (48, 50). BPA'nın hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla birçok bilim adamı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Prenatal ve erken postnatal BPA'ya maruz kalan hayvanlar üzerinde biyolojik yanıt ve toksisite araştırmaları için yüzlerce deneysel çalışma yapılmıştır. İnsan çalışmalarında da hayvan çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir (51).

BPA maruziyeti sonrasında, ne sansarlarda (52) ne de tarla farelerinde (53) tiroid hormonu üzerine anlamlı bir etki saptanmadı. Ancak artmış BPA ile UDPGT aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu. UDPGT çeşitli maddelerin glukronik aside konjugasyonunu katalize eder ve artmış aktivite hızlanmasını, tiroid metabolizmasına neden olabilir. BPA larvalarda in vitro T3 bağlama, kuyruk segmenti yenilenmesini bloke eder ve kurbağ yavrularında in vivo olarak T4 bağlama, metamorfik değişiklikleri azaltır (54). BPA ile beslenen hamile sıçanların yavrularında postnatal 15. günde önemli oranda artmış total T4 gözlenir (55). Ancak bu çalışmalarla BPA'nın canlı organizmadaki etki mekanizması, tam olarak açıklanamamıştır.

Sanayilemiş ülkelerde insanlar arasında BPA maruziyeti yaygındır (56, 57). BPA, ABD, Hollanda ve Norveç'te gebe kadınların birçoğunun idrar örneklerinde tespit edilmiştir (58, 59, 60, 61). BPA ayrıca amniyotik ve foliküler sıvı ve bebek kordon kan örneklerinde de tespit edilmiştir (57). ABD, Avrupa ve Japonya'da yapılan çalışmalar, malar, serum ve anne sütünde tespit edilen 0.365 ng/ml arasında değişen düzeylerde olmak

üzere yaygın bir şekilde insanlarda BPA maruziyetinin olduğunu ortaya koymaktadır (62). Lipofilik olması nedeniyle, BPA ayrıca insan ya dokusunda birikebilmektedir (63).

BPA maruziyeti, idrarda (56, 64), anne sütünde (65), maternal ve fetal plazma, amniyotik sıvı ve plasental dokulardaki (66, 67) düzeylere bakılarak gösterilmiştir. Büyük olasılıkla vücut kitlesi başına daha yüksek günde almakta olan küçük çocuklar, yeti kinlere göre daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarına sahiptir (56, 68). Buna ek olarak, yenidoğanların bakım ünitesinde bakım gören bebeklerin yenidoğan tıbbi müdahaleler ve işlemler nedeniyle genel nüfusa göre daha yüksek oranda BPA'ya maruz kalması, olasıdır (69).

2.2.5. BPA'nın Fetal Etkileri

Oral yolla alınan BPA, gastrointestinal yolla vücuda girmektedir. Oral yolla alınan miktarın %83 kadar, 72 saat içinde idrarla atılmaktadır. Vücuda alınan BPA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüşür ve daha sonra idrarla vücuttan atılmakta, ayrıca insan ya dokusunda birikebilmektedir. BPA'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebileceği belirtilmektedir (70). Sun ve ark., 23 yaşındaki kadından alınan anne sütü örneklerinde 0.28-0.97 ng/ml arasında ve ortalama 0.61 ng/ml BPA konsantrasyonu saptamıştır (71). Yapılan başka bir çalışmada insan kolostrumunda 167 ng/ml arasında ve ortalama 3.41 ± 0.01 ng/ml konsantrasyonunda BPA tespit edilmiştir (72). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada ise BPA'nın plasental örneklerdeki seviyeleri (ortalama 11.2 ng/g, maks. 104.9 ng/g), aynı kadınlardan alınan serum örneklerindeki (4.4 \pm 0.64 ng/ml) daha yüksek saptanmıştır (72). Çiğme suyu ile verilen BPA'nın üreme, testis patolojisi ve spermatogenezis üzerine etkisi dört dörtlük boyunda incelenmiştir (2000-2001 günde 1 vücut ağırlığı, 1 gün), BPA'nın sıçanlarda üreme, testis patolojisi ve özellikle spermatogenezis üzerinde olumsuzluklar meydana getirdiği belirlenmiştir (73). Gebe kadınlardan serum ve term doğum yapanlardan da umbilikal kord kanı örnekleri, ayrıca VF (in Vitro Fertilizasyon) gebeliği olan kadınlardan ise overyan foliküler sıvı ve amniyotik sıvı örnekleri alınmış, BPA düzeyi; anne serumu ve foliküler sıvıda, fetal serum ve full-term amniyotik sıvıdakiyle paralel tespit edilmiştir (162 ng/ml); 15618. haftalarda alınan amniyotik sıvıda ise daha yüksek seviyede (8.3 -8.7 ng/ml) BPA tespit edilmiştir (74).

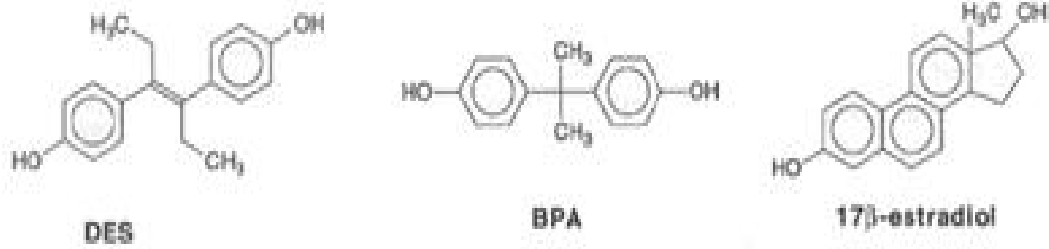
2.2.6. Toksikokinetik Özellikler

BPA'nın hayvanlarda ve erişkin insanlardaki toksikokinetik özellikleri iyi tanımlanmıştır. Oral yolla alınan BPA insanlarda, karaciğerde ana metaboliti olan BPA glukuronide metabolize edilir ve hızlı bir şekilde idrarla atılır (75, 76). BPA-sülfat insanlarda BPA'nın minör üriner metaboliti olarak bildirilmiştir (64, 77). BPA'nın bu metabolitlerinin üreme sisteminin hormonal regülasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (69).

2.2.7. BPA'nın Hormonal Etkileri

Genel olarak polikarbonat plastikler, epoksi reçineler ve fenolik reçineler gibi polimerlerin üretiminde kullanılan BPA'nın son yıllarda yapılan çalışmalarında insan ve hayvanların hormonal sistemine ciddi zararlar verdiği saptanmıştır (78). Özellikle BPA üzerine yapılan çalışmalar, BPA'nın çeşitli dokularda enzim aktivitesini ve metabolizmayı etkilediğini, dahası hedef dokularda hormon reseptörlerinin sayısında ve hormon reseptör geni aktivitesinde değişikliklere yol açarak da endokrin sistemi bozduğunu ortaya koymaktadır (78). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda BPA'nın uterotrofik etkilerinin olduğu, sperm üretimini azalttığı, prolaktin salınmasını, taklit ettiği, meme kanseri hücrelerinde çoğalmayı artırdığı, diğilerde cinsel olgunlaşmayı baltacı ve erkek üreme organlarındaki gelişimi de etkilediği, preimplantasyon gelişimi üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir (79). Yeniden anfarelere BPA uygulanması, uzamış hiperprolaktinemiye artırdığı, tır (80). Ergin farelere 10 g/kg dozunda BPA uygulamasının pankreatik hücrelerini stimüle ederek, insülin sekresyonunu artırdığı, iler sürülmektedir (81). BPA uygulanan farelerin adacık hücre analizlerinde glukoz konsantrasyonları anlamlı olarak arttı, gösterilmektedir. İnsanlardan alınan taze yağ dokusu üzerinde yapılan araştırmada BPA-A'nın vücuttaki insülin hassaslığını düzenlemekle görevli olan ve "Adiponektin" ad verilen hormona baskı yaparak insanlar, metabolik sendrom açısından riske soktuğu anlaşılmıştır (82). BPA'nın progesteronik aktivite göstermediği ve anti-androjenik aktiviteli olduğu belirtilmiştir (83). BPA, doymamış iki tane fenol halka içermesi bakımından güçlü sentetik östrojen olarak bilinen Diethylstilbestrol (DES) ile benzer özellikte kimyasal yapı gösterir (ekil 2.6.). BPA'nın kimyasal yapı formülü endojen östrojen hormonu (17 β -östradiol) ile karşılaştırıldığında aralarında hiçbir benzerlik yoktur (83). Ancak 1936

y,1,nda Dodds ve Lawson, yapt, , bir ara t,rmada BPA'n, overektomize edilmi ratlarda östrojenik etkiler olu turabilece ini göstermi lerdir (84).



ekil 2. Dietilstilbestrol (DES), BPA, 17 Östradiolün Kimyasal Yap,lar,

2.3. D -(2-ET LHEKZ L) F TALAT (DEHP)

DEHP en s,kl,kla kullan,lan fitalatt,r. Formülü C₂₄H₃₈O₄ tür. İlk kez 1939'da Amerika Birle ik Devletleri'nde üreilmeye ba lanm, t,r. As,l kullan,m alan, (%95) PVC üretimidir. PVC içinde %1-40 oran,nda yer al,r. İlk y,llarda PVC ürünlerinin %50'sinden fazlas,nda kullan,l,rken, bu miktar son y,llarda azalm, t,r. DEHP'nin 2000'li y,llar,n ba ,nda insan sa l, ,na olumsuz etkilerinin belirlenmesi ile özellikle yemek paketi kaplar,, bebek ç,ng,rak ve di ka ,y,c,lar, ve bebek oyuncaklar,nda kullan,m, Avrupa ve Amerika genelinde yasaklanm, t,r.

Fitalat, birfitalik asitesteri, ki iselbak,m ürünlerini de kapsayan endüstriyelkimyasalbir grup gibi birçokticari kullan,mlar(örne in, parfüm, losyonlar, kozmetik), boya, yap, malzemeleri, evmobilyalar,, giyim, protez, çocuk oyuncaklar,, insektisitler, en yayg,n olarak da g,daplastikle tiriciler,baz, t,bbicihazlara, ilaçlarda bulunur.

nsanlar,n DEHP ile en s,kl,kla etkileniminin oldu u durum besinler yoluylad,r. Besinler, üretimi, paketlenmesi ve saklanmas, s,ras,nda plastik materyal ve dolay,s,yla da DEHP ile birçok kez kontamine olmaktadır. Birçok besin maddesinde DEHP'nin varl, , tespit edilmi olsa da, belirgin lipofilik özelli i nedeniyle süt ürünleri, bal,k, et, zeytin ve çiçek ya , gibi ya l, besin maddelerine geçi daha fazla olmaktadır. Anne sütünde ve mamalarda da bulundu unun gösterilmesi ile bu maddeyle etkilenimin hayat,n ilk y,llar,nda ba lad, , belirlenmi tir.

Besinlerden sonra en sıklıkla etkilenim ortam havasından olmaktadır. DEHP aerosol partiküllere kuvvetlice yapışır. Ev ortamında bulunan tozlarda DEHP varlığı belirlenmiştir. Suda çözünürlüğüün az olması, ve düşük buhar basıncı, nedeniyle açığa havada ve suda daha az miktarlarda bulunmaktadır. Diğer bir vücuda alınmış ise tedaviler sırasında doğrudan kana karışmış hâlinde olmaktadır. Tıbbî malzemeler ve teknik araçların plastik özellikte olan kısımlarında en sıklıkla kullanılan fitalat türevi DEHP'dir. Özellikle bebeklik döneminde yoğun bakım ünitelerinde yatan (damar yolu ile kan, trombosit veya total parenteral beslenme alımı gibi), mekanik ventilatöre bağlanan ve diyalize giren hastalarda kan DEHP düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (85, 86). Yapılan çalışmalarında her kan transfüzyonu ile 3300 µg/kg (3.3 mg/kg) DEHP etkilenimi olabildiği belirtilmiştir. Bu miktar, yaşı içeren damardan beslenme ürünlerinin verilmesi sırasında daha fazla olmaktadır (86). Plastik materyal üretilen ve DEHP in kullanıldığı, fabrikalarda özellikle solunum yolu ile günlük kilogram başına 700 µg kadar DEHP'nin vücuda alınabildiği belirtilmektedir.

Yapılan bir çalışmada diyalize giren hastalarda 457 µg/kg kadar etkilenim olabilmektedir. (86)

İnsanlar intrauterin yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca bu maddeyle etkilenmektedirler. İnsanların ne kadar fitalatla karşılaşmış, temas ettiği maddelerdeki fitalat miktarı, o madde ile olan günlük temas ve insanların günlük aktivitelerinin hepsi ile beraber matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Bu türde hesaplamalar subjektif ve hataya açık olabilmektedir. Yaş gruplarına göre tahmini günlük DEHP alımı, Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük DEHP alımı, (91)

Yaş Grubu	Günlük DEHP alımı, (µg/kg/gün)
Erişkin (20-70 yaş)	8.2
Genç (12-19)	10
Çocuk (5-11)	18.9
Oyun Çocuğu (7 ay- 4 yaş)	25.8
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Mama	5.0
Anne sütü	7.3

Bu çal, malarda üretim ve tüketim ekillerinde ülkeler aras, farklılıklar olmas, nedeniyle farklı sonuçlar olmaktadır. Bu bilgiler , , ,nda toplumun her ya grubu dahil edilince ortalama günlük insanlar,n kilo ba ,na 3-30 g DEHP 'e maruz kald, , hesaplanmaktadır. Bu hesaba i te etkilenim, t,bbî etkilenim ve çocuklar,n plastik oyuncaklar ile temas, dahil edilmiştir. Bu de eri en fazla etkileyen oral yolla al,nan besin maddeleri olmaktadır (87, 88). Amerika Çevre Koruma Örgütü ve Avrupa Birli i s,ras,yla ortalama 20 g/kg ve 37 g/ kg günlük DEHP al,m,n,n tolere edilebilecek de erler oldu unu açıklama, lardır (89, 90). Amerika Birle ik Devlet'lerinde ölçülen bazı besin maddeleri ve çevresel DEHP konsantrasyonları, Tablo 5 ve 6'da belirtilmiştir (91).

Tablo 5. Besin Maddelerinde bulunan DEHP miktarları, (mg/g) (91)

Besin Maddeleri	Ortanca (alt-üst de er)
Me rubatlar	0.043 (0.006-1.7)
Tahıl	0.05 (0.02-1.7)
Yumurta	0.12 (0.02-0.11)
Balık	0.001 (0.00005-üst aralık?)
Meyveler	0.02 (0.02-0.11)
Sebzeler	0.048(0.0098-2.2)
Tohumlar	0.14(0.1-1.5)
Et, i lenmemi	0.05(0.01-0.8)
Et, i lenmi	0.45(0.1-4.32)
Süt	0.035(0.005-1.4)
Kabuklu kuruyemi ve baklagiller	0.045(0.08-0.8)
Kümes hayvanları,	0.9(0.05-2.6)
Çocuk maması, (toz)	0.12(0.012-0.98)
Çocuk maması, (s,v,)	0.006(0.005-0.15)
Anne sütü	0.062(0.01-0.6)

Tablo 6. Amerika Birle ik Devletlerinde ölçülen çevresel DEHP düzeyleri (91)

	Ortalama	Ortanca
çme suyu($\mu\text{g/L}$)	0.55	0.55(0.16-170)
Ya mur suyu($\mu\text{g/L}$)	0.17	0.17(0.004-0.68)
Toz(g/kg)	3.24	Ortancası, bilinmiyor(2.38-4.1)
D, ortam havası,(ng/m^3)	5.0	2.3(0.4-65)
Kapalı ortam havası,(ng/m^3)	109	55(20-240)
Toprak($\mu\text{g/kg}$)	0.03	Ortancası, bilinmiyor(0.03-1280)

Süt çocu u ve oyun çocuklar,nda (0.5-4 ya aras,) kilogram ba ,na günlük DEHP al,m, daha yüksek olmaktadır. Bu grubun kilo ba ,na daha fazla kalori tüketmesi, diyetinde daha fazla süt ürünleri ve ya l, besinler olmas,, dakikada yapt, , solunum say,s,n,n eri kinlerden daha fazla olmas, ve plastik oyuncaklar, özellikle a za götürerek temas nedeniyle etkilenimin daha fazla oldu u dü ünülmektedir (88). Ya ilerledikçe etkilenim azalmaktadır.

2.3.1.DEHP'nin Biotransformasyonu

DEHP'ye ait yap,lan biyotransformasyon çal, malar,n,n birço u hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çal, ,mas, etik olarak mümkün değildir. Sadece kazara bu madde ile kar ,la an veya gönüllü olarak alan kişilerde çal, malar yapılabilmektedir. Bu nedenle DEHP'nin metabolik yola ,yla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. As,l temas yolunun a ,z yolu olmas, (%90) nedeniyle bu konuda çal, malara daha s,kl,kla rastlan,lmaktadır (86).

2.3.2.Emilim

İnsanlarda a ,zdan alınan DEHP'nin gastro-intestinal sistemden yaklaşık %20-25'inin emilebildi i dü ünülmektedir. Deriden Emilim azdır. Hayvan çal, malar,nda a ,zdan, deriden ve solunum yolu ile emilebildi i gösterilmiştir (85). Doğrudan kan yolu ile alınmış ise t,bbî tedaviler sırasında kullanılan alet veya kan torbaları ile transfüzyon sonrasında olabilmektedir. A ,zdan alınan DEHP inceba ,rsakta özellikle pankreatik lipazlar ile hidroliz edilerek veya esterifiye edilerek e it oranda MEHP (monoetil heksil f,talat) veya 2-etilhexanole çevrilerek emilir. Hayvan deneylerinde farklı hayvan türlerinde farklı derecelerde Emilim olabilece i, genç hayvanlarda ya l,lara göre ba ,rsaktan Emilimin daha fazla oldu u gösterilmiştir. Aynı zamanda çok fazla DEHP alın,nda bir miktar DEHP'nin direkt Emilimi olabilece i belirtilmektedir. Lipaz enzimi az olanlarda DEHP'den MEHP veya 2-etilhexanole dönüşüm az olabilece i ve bu sayede daha az toksik madde Emilimi olabilece i dü ünülmektedir. Solunum yolu ile Emilimin varl, ,n, gösteren insan çal, mas, yoktur; ancak solunum cihaz,na ba l, süt çocuklar,n idrar ve akci er dokusunda DEHP saptanmas,, bu yol ile de Emilim olabilece ini dü ündürmü tür (85). DEHP'nin insanlarda deriden Emilimine ait az sayıda çal, ma bulunmaktadır. Bu çal, malar,n birço u hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tam

olarak mekanizması, bilinmemekle birlikte DEHP'nin insanlarda özellikle etanol varlığı, deriden emiliminin olabileceği belirtilmektedir. Gönüllü kişilerde yapılan bir çalışmada, bu kişilerin ön koluna 24 saat boyunca etanol içinde çözünür halde radyonükleer DEHP uygulanmış ve maddenin %1.8'inin emildiği ve yaklaşık yedi gün boyunca idrar ile atıldığı gösterilmiştir (85).

DEHP'nin doğrudan olarak kana karışması, sıvı plastik torbalar içindeki kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında olmaktadır. Kanda eliminasyonunun çok kısa zamanda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Trombosit transfüzyonu sonrasında yarım ömrü ortalama 28 dakikadır. Hemodiyalize giren kişilerde ise DEHP'nin yarım ömrü 5-7 saattir (85, 93).

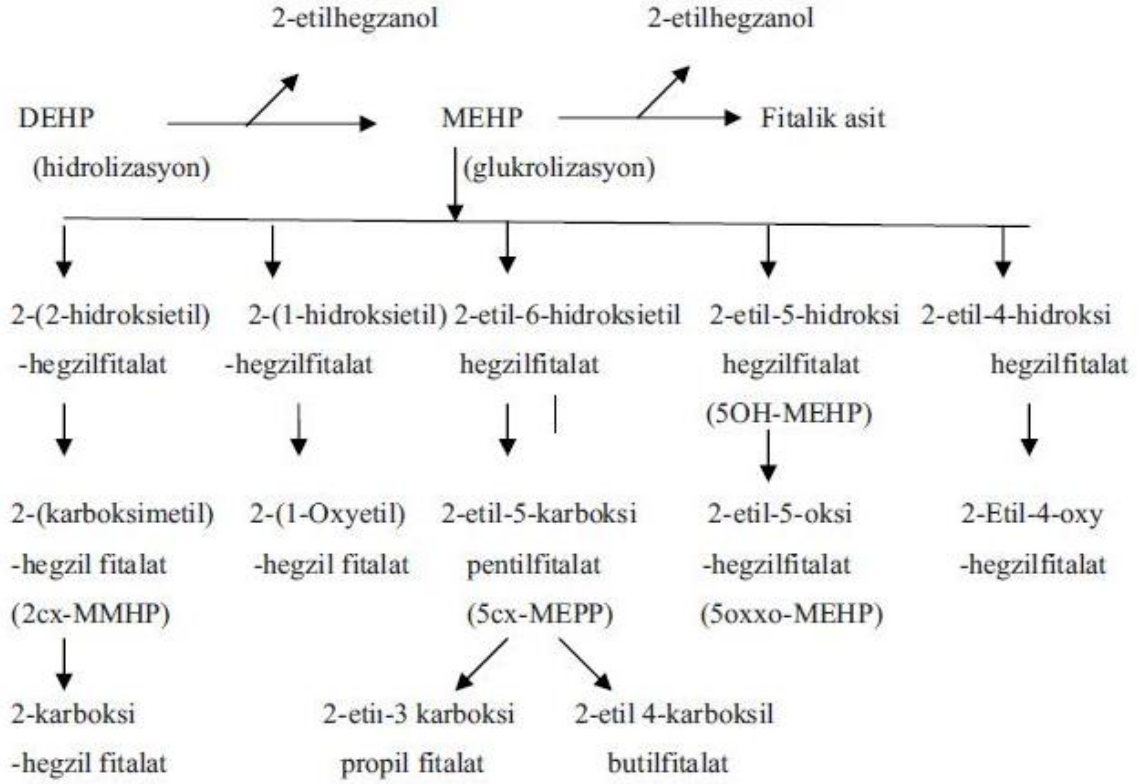
2.3.3. Dağılım

İnsanlarda yapılan otopsielerde yağ dokusunda ve böbrek dokusunda DEHP'nin varlığı gösterilmiştir. Lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokusunda depolanmaktadır (92). Gebe hayvanlara DEHP uygulamasıyla yavrularında doğuştan malformasyonların görülmesi plasental geçişi olabileceğini düşündürmektedir. Anne sütüne de geçişi gösterilmiştir (93).

Fitalatların %80'i kanda lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Albümin ile yağ yapar. Ana metabolit MEHP, lipoproteinlere bağlanmaz, serbest halde veya albumine bağlı halde bulunur. Fare deneylerinde tek doz, iğnede intravenöz DEHP uygulamasından 24 saat sonra, madde metabolitlerinin idrar ve dışkı ile atıldığı gösterilmiştir, safra yolunda da bu maddenin bulunabileceği belirtilmiştir (85).

2.3.4. Metabolizma ve Eliminasyon

DEHP ince yağ asitleri ve pankreas başta olmak üzere karaciğer, böbrek, deri, akciğer ve plazmada bulunan lipaz enzimi ile ana metaboliti olan MEHP'ye dönüşür. MEHP'nin önemli bir kısmı, ileri metabolizma ile farklı sayıdaki oksidatif reaksiyondan geçerek 30'dan fazla metabolite ayrılır (ekil 3)(94).



ekil 3. DEHP ve metabolitleri (94)

Bu metabolitlerin yakla ,k %65'i glukuronik asit ile konjüge halde idrar yolu ile vücuttan atılır. Diğer metabolitler ve nonkonjüge DEHP d, k, yolu ile atılmaktadır. İnsanlarda d, k, ile atılan metabolitlere yönelik bir çal, ma bulunmamaktadır. DEHP'nin bir diğer metabolite etilhekzanoik asit ve bazı ketoasit türevlerine ayrılarak idrar ile atılır (85, 94).

2.3.5. Toksik Etkileri

DEHP'nin insanlardaki toksisitesini inceleyen çok az çal, ma vardır. Bu madde ile temas, n en fazla olduğu ve metabolizmas, n, n en iyi bilindi i yolun a ,z yolu ile alınması, nedeniyle hayvan ve insan çal, malarında ço unlukla bu yol ile alınma ile ilgili ara tırmalar yapılm, tır.

DEHP, bir östrojen agonistidir ve testosteron antagonisti olarak kabul edilir, toksisite mekanizmaları, hala iyi anlaşılmamıştır, ancak bir östrojen reseptör etkileşimi yoluyla endokrin regüle gen ekspresyonu fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

Göreceli olarak az çalışılan, ama tiroid bozucu etkileri üzerine odaklanıldığından dolayı, bu etki üzerinde kesin sonuçlar ortaya çıkarmak mümkün olmamıştır, t.r. Kemirgen çalışmalarında DEHP, DnOP and DnHP'ye maruziyet sonrasında, sıçan tiroidinde, tiroid hiperaktivitesine uyandıran histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır, t.r.

2.4. TIROID HORMONLARI

TH'nin aktif formu T₃, gelişen beyne girişi T₃'ten daha kolay olan T₄'ün deiyonidasyonu ile lokal olarak beyinde üretilir, bu muhtemelen kan beyin bariyerindeki major tiroid hormon transporter olan beyin spesifik organik anyon reseptör (Oatp) ile T₄ olan afinitesinin fazla olmasından kaynaklıdır. Kan beyin bariyerini geçtikten sonra tiroid tirozin deiyodinaz tarafından deiyodine edilerek için T₄ astrositler tarafından alınır. Daha sonra, T₃ muhtemelen monokarboksilat taşıyıcı (MCT) 8 üzerinden nöronlara veya oligodendrosite aktarılır. Daha sonra, hedef genlerin gen ekspresyonunu düzenlemek için, bu hücre tipinde ekspresyonu TH nükleer reseptörlerine (TR) bağlanır. Her ne kadar TH'nin non-genomik etkileri bildirilmiş olsa da, genel olarak tiroid hormonun beyindeki etkilerini nükleer tiroid reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiğine inanılmaktadır. Nükleer TR, TH-responsive eleman, olarak adlandırılan özel bir nükleotid sekansı taşıyan ligand tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörüdür. Daha sonra, hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir ligand bağlanma proteinleri olarak adlandırılan koaktivatörler veya ko-represörlerle bir dizi bağlanma gerçekleşir. TR'nin en az üç alt tipi ($\alpha 1$, $\beta 1$ ve $\beta 2$) insanlarda ifade edilmiştir. Bu TR'ler yaygın olarak gelişmekte olan beyinde de bulunur, t.r. Her TR alt tipi bölge veya gelişim süreci spesifik bir şekilde ekspresyon edilir. Gelişim sürecinde TH hareketi daha fazla olması, na rağmen erişkin beyinde TR seviyelerinin daha fazla olduğu düşünülmelidir. Bu nedenle, TH duyarlılığı, diğer bilinmeyen mekanizmalarla kontrol ediliyor olabilir. Büyük olasılıkla, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar katılıyor bu sürece.

Tablo 7 TH sistemini etkileyen çevresel kimyasalların listesini göstermektedir. Bu tabloda gösterildiği gibi, birçok çevresel kimyasal TH sistemi için EDCs olarak davranabilir. Özellikle tedavi amaçlı kullanılan kimyasallar ile ilgili, bu metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU) gibi TH ve anti-tiroid ilaçları yanı sıra, tiroid hastalıkları için kullanılan çevresel ilaçlar da TH sistemini bozabilir. Bu gibi kimyasal maddeler amiodaron (anti-aritmik), dietilstilbestrol (sentetik östrojen), fenamate (anti-enflamatuar ilaç), fenobarbital (antikonvülsan) ve fenitoin (anti-epileptik) içerir. Karbamat, dikloro-difenil-trikloroetan (DDT), endosulfan ve fipronil dahil olmak üzere çevresel böcek ilaçları da TH sistemini etkiler. Bundan başka, pek çok endüstriyel kimyasallar ve bunların türevlerinin aynı zamanda TH sistemini bozduğu bilinmektedir. Bu tür kimyasallar benzofenon 2, dioksin, metilkolantren, PBDE, PCB ve onun hidroksile formu (OH-PCB), perklorat, ve tiyosiyanat, içerir. Sentetik kimyasallar ilave olarak, bitkilerde bulunan bu tür polifenol (katekin ve izoflavonlar) gibi doğal maddeler de TH sistemini etkiler. Sadece organik kimyasallar değil, aynı zamanda kadmiyum ve kurun gibi inorganik ağır metaller de ve metil civa gibi organik metaller de tiroid hormon sistemini bozabilir. Bu kimyasalların kimyasal yapıları, büyük ölçüde de iklik gösterdiklerinden, etki mekanizmaları da aynı zamanda de iklidir.

Tablo 7. Memeli tiroid hormon sistemini etkileyen örnek endokrin bozucu kimyasallar

ilaçlar	Tiroid Hormonlar, (T3 ve T4), anti-tiroid ilaçlar (MMI, PTU), amiodaron, DES, fenamat, fenobarbital, fenitoin
Pestisitler	Karbamat, DDT, endosulfan, fipronil, vs.
Endüstriyel Kimyasallar ve Yan ürünleri	Benzofenon 2, dioksin, metilkolantren, PBDE, PCB, perklorat, tiyosiyanat (39)
Polifenoller	Katekin, isoflavonlar
Plastik ile ilgili ürünler	BPA, ftalatlar
Ağır Metaller	Kadmiyum, kurun, metil-civa

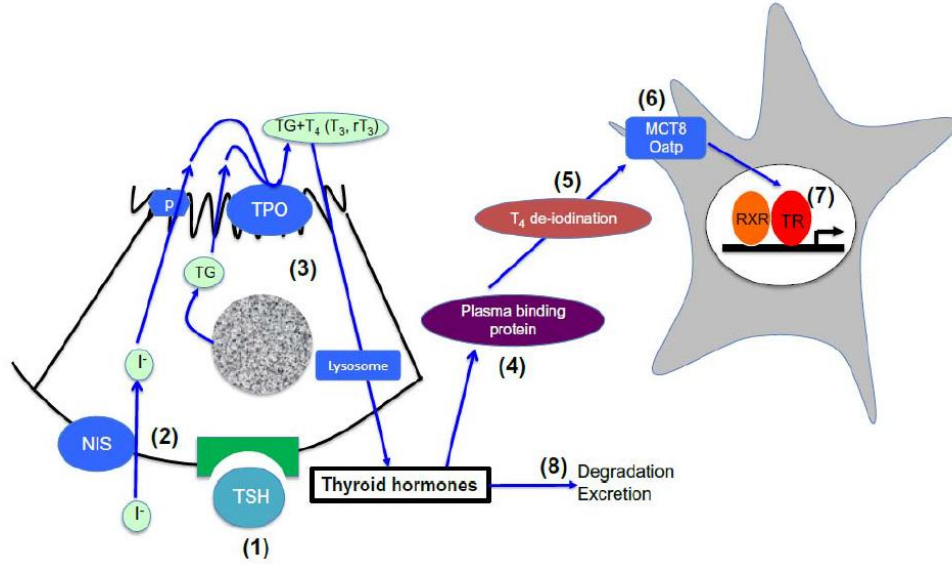
Birçok kimyasal hipotalamo-hipofiz-tiroid aksını, modifiye edebilir. Örneğin, tirotropin salgılayan hormon (TRH) hareket fenitoin tarafından bozulur. Tirotropin (TSH) sentez ve sekresyon muhtemelen oksidatif stres nedeniyle, endosulfan tarafından baskılanır. DDT, TSH reseptörünün internalizasyonunu engelleyerek TSH'nin tiroid üzerindeki etkisini bozar. yot alımı ve TH sentezi diğer kimyasallar tarafından modifiye edilebilir. Perklorat ve tiyosiyanat tiroid epitel hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Na⁺

/ I-ta ,y,c,lann,n iyi bilinen etkili inhibitörleridir ve bu nedenle, özellikle Amerika Birle ik Devletlerinde hala büyük bir sa lık sorunudur. Amiodaronun indukledi i tiroid disfonksiyonu iyi bilinmektedir, ayn, zamanda iyot transportunu da inhibe eder fakat etki Na/I transporter ve TSH reseptörü arac,l , olmadan gerçekleşir. TH biyosentezi de birçok kimyasal taraf,ndan modifiye edilebilir. Son zamanlarda yap,lan bir çal, mabenzofenon 2, ultraviolet filtresi olarak kullan,lan kimyasal, tiroid peroksidaz taraf,ndan katalizlenen bir reaksiyon ile tiroid hormone sentezini inhibe eder. Ek olarak kate in ve isoflavon gibi polifenollerin yüksek dozlar, da tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe eder. Ancak, bu do al maddelerin yar, ömrüdi er sentetik kimyasallara oranla çok daha k,sad,r, ve geri kalan TPO aktivitesi normal TH sentezi katalize etmek için yeterli oldu undan, son derece büyük miktarlarda tüketilmedikleri sürece etkileri ciddi olmayabilir.

Sekresyon sonrası,nda, TH, tiroksini ba lay,c, globulin (TBG), transtiretin (TTR) veya albümin gibi plazma proteinlerine ba lan,r. Baz, hidroksi PCB deriveleri TH-TTR ba lanmas,n, inhibe edebilir. T3 özellikle tip 1 ve 2 iyodotironin deiodinaz (s,ras,yla, D1 ve D2) arac,l, ,yla T4 den lokal olarak üretilir. Daha sonra T3 tip 3 deiyodinaz (D3) ile deiodinize edilir. Bu deiodinazlar TH nün fizyolojik etkileri için kritik bir rol oynamaktad,r. Bu tür deiodinazlar,n faaliyetleri kadmiyum, kur un ve metil civa gibi a ,r metaller ile modifiye edilebilir. Bununla birlikte, daha ileri çal, malar, bu a ,r metallerin toksisitesini aç,klamak için gereklidir. Polifenoller ayn, zamanda deiyodinaz faaliyetlerini etkileyebilir. Kate inin yüksek bir dozu, s,çan tiroidi içinde D1 aktivitesini bast,r,rken, Genistein, in vitro olarak D1 ve D2 nün aktivitesinin her ikisini de bast,r,r.

TH hedef organlarda, örne in TH MCT8, MCT10 ve Oatp1c1 olarak bilinen spesifik reseptörleri arac,l, ,yla plazma zar,n, geçer. Son zamanlarda yap,lan bir çal, mada anti-inflamatuvar olarak bilinen fenamat,n kompetitif olarak Oatp 1c1 arac,l, T4 transpotunu inhibe etti i gösterilmi tir. TH transporterlar,yla ilgili ara t,rma özellikle son zamanlarda aktif hale geldi inden, MCT veya Oatp arac,l, ,yla TH transportuna etki eden daha olas, kimyasallar tespit edilecektir. Hücreye girdikten sonra, TH, TR öye ba lan,r. Isoflovanlar Yüksek dozlarda s,çan karaci erinde TR α ifadesini inhibe eder. Bu tür inhibisyonundan sorumlu ayr, protein türü henüz tespit edilmemi olsa da, di er yandan, soya protein ekstresi, TR ekspresyonunu inhibe eder. TR arac,l, transkripsiyon

birçok kimyasal tarafından modifiye edilebilir. BPA, TR aracılı, transkripsiyonunu korepresör proteinleri toplayarak suprese eder. Supresyon mekanizması, henüz aydınlatılmamış, olmasına rağmen dibutil ftalat, mono-n-butil ftalat, ve de-2-etilheksil ftalat gibi ftalatlar, TR-aracılı, transkripsiyonu suprese eder.



TH, glukuronidasyon ve sülfatla tırma gibi kimyasal modülasyonlardan sonra plazmadan elimine edilir. Glukuronik asit ile Konjugasyon TH metabolizmasının ana metabolik yollarından biridir. Birçok kimyasal TH klirensini artırmak için UDP-glukuronosiltransferaz aktivitesinde artışa yol açar. Bu tür kimyasallar karbamat, dioksin, fipronil, metilkolantren, PCB ve fenobarbitali içerir.

Yukarıda bahsedilen kimyasal maddelerin yanı sıra, başka birçok kimyasal madde, tiroid ve anti-tiroid aktiviteye sahip olabilir. Bu sentetik bir aile olan perfluoralkil asitleri (PFAAs), endüstriyel ve tüketici ürünleri geniş bir kullanım yelpazesi ile son derece kararlı, perflüorinlenmiş bileşikleri içerir. Çevrede bulunmaları, ve hayvan modellerinde toksisite gözlenmesi düşük seviyelerde kronik maruziyetin insanlar üzerindeki etkileri hakkında büyük endişe yarattı. PFAAs ve tiroid-ili kili hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek için çalışmalar başlamasına rağmen, TH sistemi üzerindeki toksisitesini netleştirmek için daha fazla çaba gerekmektedir.

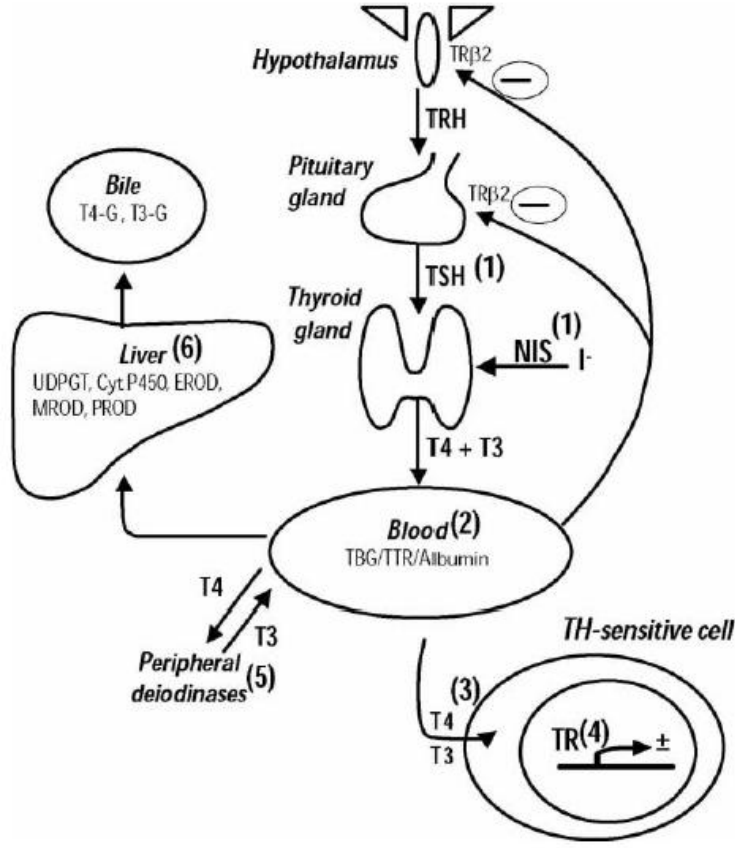


Figure 1 Possible mechanisms of action of environmental chemicals on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. (1) Synthesis of THs: interference with NIS, TPO or TSH receptor. (2) Transport proteins. (3) Cellular uptake mechanisms. (4) The TH receptor. (5) Iodothyronine deiodinases. (6) Metabolism of THs in the liver. TRH, thyrotropin-releasing hormone.

Endokrin Bozucular ve Tiroid Hormonlar, Üzerine olan Etkileri

Poliklorlu bifenil (PCB) ve polibromine difenil eter (PBDE) gibi baz, EDClere perinatal maruziyet benzer şekilde perinatal hipotiroidizmde de görülen anormal beyin gelişimine neden olabilir. TH (L-triiodotironin: T3, tiroksin: T4) santral sinir sisteminin gelişimi ve fonksiyonel bakımında önemli bir rol oynar. Tiroid hormonları, pre veya erken postnatal dönemde eksikliği insanlarda kretinizm olarak bilinen anormal beyin gelişimiyle sonuçlanır. Neonatal hipotiroidizm taraması, gelişimi ülkelerde konjenital anormallikler tarafından indüklenen sporadik kretinizm olgularını, büyük ölçüde engellemek için rutine girmiştir. Tartışmalar hala mevcut olsa da, önceki çalışmalar, mada ABD'de konjenital hipotiroidi bir artış belgelenmiştir, bu artış için kesin bir neden belirlenmemiştir. EDCs da dahil olmak üzere çevresel faktörlerinin etkisi üzerinde durulmaktadır. Öte yandan, iyot eksikliğinin neden olduğu endemik kretinizm birçok az gelişmiş ülkede ciddi bir sağlık ve sosyo-ekonomik sorun olmaya devam etmektedir. Neonatal dönemde TH ile tedavi edilen sporadik kretinizm normal beyin gelişimine izin verirken, gebelikte maternal ve fetal hipotiroidinemi kombinasyonunun

neden oldu u endemik kretinizmde do u tan verilen tedavi nörolojik anormallik geli mesinden tam anlam,yla korumayabilir, Gebelik s,ras,nda gözlenen maternal hipotiroidizm her ne kadar ,l,ml, ve yükselme TSH de erleri d, ,nda veya biyokimyasal olarak anlaml, de i iklikler gözlenmese de yavrularda azalm, IQ skorlar,na neden olabilir. Bu sonuçlar nörolojik geli imde tiroid hormon aktivitesinin kritik bir dönemi oldu unu göstermektedir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar ve Yöntem

Ara t,rmaya Erciyes Üniversitesi Kadın Do um ünitesinde NSVY (normal spontan vajinal yolla) veya C/S (sezaryen) ile sorunsuz do an 100 bebek dahil edildi.

Tüm annelerden ve bebeklerin babalar,ndan bilgilendirilmi gönüllü onam formu al,nd,. BPA ve fitalat maruziyeti aç,s,ndan ailelere sorular soruldu ve anket dolduruldu.

Do um için yat,r,ld, , esnada anneden tiroid fonksiyon testleri al,nd, ve tiroid fonksiyon bozuklu u olan annelerin bebekleri çal, madan ç,kar,ld,. Yenido anlardan 3 ila 5. günlerde tiroid fonksiyon testleri al,nd,. Çal ,mam,z BAP (Bilimsel Ara t,rma Projesi) taraf,ndan desteklenmi tir.

Tiroid fonksiyon testleri:

sT4, sT3 ve TSH ölçümleri kemiluminens immunoassay yontemi ile SIEMENS ADVIA CENTAUR XP cihaz,nda E.U.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvar,nda yap,ld,.

Endokrin bozucu kimyasallar, n ölçümü

Do um salonunda do umdan hemen sonra kord anne taraf,ndan ve bebek taraf,ndan klemplenerek metal iğne ucuyla cam tüplere 3 cc kan al,nd, ve böylece plastik malzeme ile temas engellenmeye çal, ,ld,. Kanlar, n 2000/dk devir ile plazmalar, ayr,ld, ve -80 dereceye dayan,kl, vial tüplere yine cam pipetlerle veya metal pistonlu cam enjektörle konuldu. Vial tüplerin plastik kapaklar, alt,na alüminyum folyo konularak kapat,larak -80 derecede muhafaza edildi.

Serum fitalat ve BPA düzeyleri Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuvar, Metabolizma Biriminde Agilent 1100 series HPLC cihaz,nda çal, ,ld,.

BPA ölçümü

Ölçümler, Agilent 1100 series marka HPLC kromatografik sistem ve C-18 (250 mm X 4.6 mm) kolon kullanılarak yapıldı. Detektör olarak, 227 nm dalga boyunda ekstraksiyon ve 313 nm dalga boyunda emisyon içeren floresans detektör kullanıldı. Mobil faz A (%70) asetonitril ve mobil faz B (%30) su olmak üzere çift pompa kullanılarak işlem gerçekleştirildi. Kromatografik analiz, 25 °C de, 1 ml/dakika akış hızında 20 µl enjeksiyon hacminde yapıldı.

Analizlerde ilk amaç olarak, serum numunelerinin ekstraksiyonu yapıldı. Bunun için, 500 µl numune üzerine 100 µl 0.01 mol/L amonyum asetat tampon ve 4 ml n-hekzan ve dietileterin 70:30 oranında karışımı, ilave edildi. Numuneler santrifüj edildikten sonra, organik faz nitrojen akış hızında buharlaştırıldı. Ardından numuneler HPLC uyumlu asetonitril ile 100 µl'ye tamamlanarak analiz edildi.

Çalışma maddesi stok standart solüsyonlar 0.50 mg/ml BPA olarak metanol içerisinde hazırlandı. Standart çalışma solüsyonları ise, düşük konsantrasyonlarda stok standart solüsyonunun yine metanol ile dilüe edilmesi suretiyle elde edildi (70).

Çalışma sonucunda, BPA için retansiyon zamanı 3.7 dk olarak belirlendi. Çalışma standartlarından elde edilen pik alanlarına göre, lineer kalibrasyon eğrisinin çizilerek numunelerin pik alanlarından hesaplama yapıldı.

Fitalat ölçümü

DEHP ve MEHP konsantrasyon ölçümleri, HPLC cihazında (Hewlett Packard Agilent 1100 Series, Viyana, Avusturya) analitik C-18 ODS2 kolonu (250 mm X 4.6 mm, Waters, Milford, MA) kullanılarak yapıldı. Separasyonlar oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Mobil faz 90:10 (hacim/hacim) oranında asetonitril ve %0.1 ortofosforik asit karışımından oluştu. Mobil faz günlük hazırlandı ve akış hızı 1 ml/dk idi. Pikler 230 nm dalga boyunda UV dedektör ile saptandı. Stok standart solüsyonlar 2000 ppm DEHP ve MEHP içerecek şekilde asetonitril içerisinde hazırlandı. Standart çalışma solüsyonları ise, düşük konsantrasyonlarda mobil faz ile stok solüsyonlarından dilüe edilmesi suretiyle hazırlandı. Standart solüsyonlar +4 derecede yaklaşık 1 ay stabil kalabilmektedir. Analiz öncesi ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. 200 µl numune

üzerine 400 µl 1 N NaOH ve 100 µl %50 H₃PO₄ ve 600 µl asetonitril ilave edildi. Her bir numune 30 sn süresince 10 dakika 3500 rpm de santrifüj edildikten sonra süpernatant ayrıldı, ve tekrar residü 600 µl asetonitril ile ekstrakte edildi. Aynı koşullar altında ikinci bir santrifügasyondan sonra, süpernatantlar buharlaştırıldı. Son aşamada, 400 µl mobil faz ilavesinden sonra, kromatografi sistemine 100 µl olarak enjekte edildi (88, 89). Kalibrasyon eğrileri, standartların pik alanlarına göre elde edilerek numune konsantrasyonları hesaplandı.

statistik

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı, Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan(25.-75. Persentil) değerleri olarak verildi. Gruplar arasında karşılaştırmalar başlıca örneklerde t testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasında ilişkiler Pearson ve Spearman Korelasyon Analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasında ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çal, maya Mayıs 2015-Haziran 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum ünitesinde NSVY veya C/S ile doğan 52 kişi erkek 48 kişi kız toplam 100 yenidoğan dahil edilmiştir. 34 haftadan erken doğan yenidoğanlar erken prematür, 34 ila 37 haftasında doğanlar geç prematür, 37 hafta ve daha geç doğanlar matür olarak tanımlanmıştır. Yenidoğanların 75'i matür 17'si geç prematür, 8'i ise erken prematür idi. Çal, maya katılan yenidoğanların gestasyon haftası, ortalaması, $37,38 \pm 2,3$ hafta (erkek yenidoğanlarda $37,18 \pm 2,4$, kız yenidoğanlarda $37,53 \pm 2,1$) vücut ağırlığı, ortalaması, $2907,2 \pm 624,3$ gram (erkek yenidoğanlarda $2891,9 \pm 690,6$, kız yenidoğanlarda $2917,2 \pm 557,9$), boy ortalaması, $48,6 \pm 2,5$ cm (erkek yenidoğanlarda $48,4 \pm 2,5$ cm, kız yenidoğanlarda $48,9 \pm 2,4$ cm) olarak bulunmuştur. Çal, maya katılan yenidoğanların baş çevresi ortalaması, $34,0 \pm 1,8$ cm (erkek yenidoğanlarda $34,1 \pm 2,0$ cm, kız yenidoğanlarda $34,0 \pm 1,6$ cm) olarak saptanmıştır.

Tablo 8. Yenidoğanların cinsiyet ve gestasyon yaşı, dağılımı,

	N (%)
Cinsiyet	
Kız	48 (%48)
Erkek	52 (%52)
Toplam	100
Gestasyon yaşı	
<34 hafta	7 (%7)
34-37 hafta	18(%18)
>37 hafta	75(%75)

Tablo 9. Yenidoğanların Gestasyon yaşı, Vücut Ağırlığı, Boy ve Baş Çevresi ortalamaları,

	ORTALAMA \pm SD
Gestasyon yaşı, ortalaması,(hafta)	$37,38 \pm 2,3$
Kız	$37,18 \pm 2,4$
Erkek	$37,53 \pm 2,1$
Vücut Ağırlığı, ortalaması, (gr)	$2907,2 \pm 624,3$
Kız	$2917,2 \pm 557,9$

Erkek		2891,9±690,6
Boy ortalamas, (cm)		48,6±2,5
	K,z	48,9±2,4
	Erkek	48,4±2,5
Ba Çevresi ortalamas, (cm)		34,0±1,8
	K,z	34,0±1,6
	Erkek	34,1±2,0

Tüm yenido anlar,n ortanca TSH de eri 5,18 μ IU/ml (0,08-30,7) olarak saptand,. Tüm yenido anlar,n ortalama fT3 de eri 2,91±0,84pg/ml olarak saptand,. Tüm yenido anlar,n ortalama fT4 de eri 1,65±0,46ng/dl olarak saptand,.Tüm annelerin ortanca TSH de eri 1,89 μ IU/ml (0,27-6,31) olarak saptand,. Tüm annelerin ortalama fT3 de eri 2,64±0,44 pg/ml olarak saptand,. Tüm annelerin ortalama fT4 de eri 1,02±0,16ng/dl olarak saptand,.

Tablo 10. Anne-Bebek Tiroid Fonksiyon Testleri ortalama de erleri

	ANNE	BEBEK
TSH (μ IU/ml) ortanca (min-maks)	1,89(0,27-6,31)	5,185(0,08-30,7)
fT3(pg/ml) ortalama (\pm SD)	2,64±0,44	2,91±0,84
fT4 (ng/dl)ortalama (\pm SD)	1,02±0,16	1,65±0,46

Tüm yenido anlar,n ortalama kord kan, BPA de eri 9,97±2,93ng/ml olarak saptand,. Tüm yenido anlar,n ortanca DEHP de eri 2,72 μ g/ml olarak saptand,. (1,16-7,14) Tüm yenido anlar,n ortanca MEHP de eri 0,20 μ g/ml olarak bulundu. (0,03- 0,78)

Tablo 11. Kord Kan, ortalama BPA, MEHP ve DEHP de erleri

BPA (ng/ml) ortalama(\pm SD)	9,97±2,93
MEHP (μ g/ml) ortanca (min-maks)	0,20(0,03-0,78)
DEHP (μ g/ml) ortanca (min-maks)	2,72(1,16-7,14)

BPA ve fitalat de erleri cinsiyete göre kar ,la t,r,ld, ,nda erkek yenido anlar,n kord kan, BPA ortalama de eri 11,42±2,60 ng/ml iken, k,z yenido anlar,n kord kan, BPA ortalama de eri 8,52±2,51 ng/ml idi. Erkek yenido anlar,n kord BPA de erlerinin k,z yenido anlara göre daha yüksek oldu unu saptad,k. (p<0,01) Erkek yenido anlar,n kord kan, MEHP ortalama de eri 0,22±0,14µg/ml iken, k,z yenido anlar,n kord kan,MEHP ortalama de eri 0,21±0,16 µg/ml idi. Erkek yenido anlar,n kord kan, DEHP ortalama de eri 2,72±0,72µg/ml iken, k,z yenido anlar,n kord kan,DEHP ortalama de eri 3,04±1,19 µg/ml idi. Erkek yenido anlarla k,z yenido anlar aras,nda kord kan, MEHP ve DEHP de erleri aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, bir fark yoktu.

Tablo 12. Cinsiyetlere göre ortalama BPA, MEHP ve DEHP de erleri

	Erkek	K,z	P De eri
BPA (ng/ml) ortalama(±SD)	11,42±2,60	8,52±2,51	0,000**
MEHP (µg/ml) ortalama(±SD)	0,22±0,14	0,21±0,16	0,857
DEHP (µg/ml) ortalama(±SD)	2,72±0,72	3,04±1,19	0,124

**p<0,01

Kord kan, BPA de erleri ile annenin ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,ndaki korelasyon analizinde ili ki bulunmam, t,r. (p>0,01)

Tablo 13. BPA ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu

BPA De erleri (N:96)	BPA (ng/ml)	Anne TSH (µIU/ml)	Anne fT3 (pg/ml)	Anne fT4 (ng/dl)	Bebek TSH (µIU/ml)	Bebek fT3 (pg/ml)	Bebek fT4 (ng/dl)
BPA (ng/ml)	1						
Anne TSH (µIU/ml)	0,07	1					
Anne fT3 (pg/ml)	-0,05	-0,10	1				
Anne fT4 (ng/dl)	-0,11	-0,14	0,09	1			
Bebek TSH (µIU/ml)	-0,18	0,09	-0,07	0,11	1		
Bebek fT3 (pg/ml)	- 0,09	0,12	-0,08	-0,03	0,17	1	
Bebek fT4 (ng/dl)	-0,12	0,16	-0,04	0,08	0,07	0,43**	1

**p<0,01

Kord kan, MEHP de erleri ile annenin ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,ndaki korelasyon incelendi inde MEHP ile anne TSH ve bebek TSH aras,nda negatif korelasyon bulunmu tur. MEHP ile anne fT3, bebek fT3 ve bebek fT4 aras,nda istatiksels olarak anlaml, bir ili ki saptanmam, t,r.

Tablo 14. MEHP ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu

MEHP De erleri (N:93)	MEHP ($\mu\text{g/ml}$)	Anne TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	Anne fT3 (pg/ml)	Anne fT4 (ng/dl)	Bebek TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	Bebek fT3 (pg/ml)	Bebek fT4 (ng/dl)
MEHP ($\mu\text{g/ml}$)	1						
Anne TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	-0,23*	1					
Anne fT3 (pg/ml)	0,15	-0,10	1				
Anne fT4 (ng/dl)	-0,06	-0,14	0,09	1			
Bebek TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	-0,28**	0,09	-0,07	0,11	1		
BEBEK fT3 (pg/ml)	0,00	0,12	-0,08	-0,03	0,17	1	
BEBEK fT4 (ng/dl)	0,00	0,16	-0,04	0,08	0,07	0,43**	1

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Kord kan, DEHP de erleri ile annenin ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,ndaki korelasyon incelendi inde anne TSH, bebek fT3 ve bebek fT4 anne fT3, anne fT4 ve bebek TSH de erleri aras,nda ili ki bulunmam, t,r.($p > 0,01$)

Tablo 15. DEHP ile Anne ve Bebek TFT korelasyonu

DEHP De erleri (N:93)	DEHP ($\mu\text{g/ml}$)	Anne TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	Anne fT3 (pg/ml)	Anne fT4 (ng/dl)	Bebek TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	Bebek fT3 (pg/ml)	Bebek fT4 (ng/dl)
DEHP ($\mu\text{g/ml}$)	1						
Anne TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	-0,02	1					
ANNE fT3 (pg/ml)	0,18	-0,10	1				
Anne fT4 (ng/dl)	0,03	-0,14	0,09	1			
Bebek TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	0,02	0,09	-0,07	0,11	1		
Bebek fT3 (pg/ml)	-0,02	0,12	-0,08	-0,03	0,17	1	
Bebek fT4 (ng/dl)	-0,07	0,16	-0,04	0,08	0,07	0,43**	1

** $p < 0,01$

Anket soruların birbirine olan etkisini ortadan kaldırmak için ko-varyans analiz yapıldı. BPA düzeyi çalınabilen 97 hastanın anket sorularıyla ortalama BPA de erleri karşılaştırıldı. İnanılmazda, içme suyu olarak hazırlanmış su kullananların ortalama BPA de eri $13,47 \pm 2,93$ ng/ml iken içme suyu olarak çe me suyu kullananların ortalama BPA de eri $9,33 \pm 2,67$ ng/ml olarak bulunmu tur. Hazırlanmış su kullananların ortalama BPA de erindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,01$) Diğer anket sorularında BPA ortalamaları arasında farklar olsa da hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 16. Anket soruları-BPA ilişkisi

	B SFENOL
ÇEME SUYU	
Çe me (Mean ± SD)	9,33±2,67
Hazır (Mean ± SD)	13,47±2,93
P de eri	0,000*
PARFÜM	
Evet (Mean± SD)	9,19±2,43
Hayır (Mean± SD)	10,44±4,59
P de eri	0,134
DEODORANT	
Evet (Mean± SD)	9,68±3,24
Hayır (Mean± SD)	10,48±4,69
P de eri	0,638
SAC SPREY	
Evet (Mean± SD)	9,87±3,22
Hayır (Mean± SD)	10,47±4,78
P de eri	0,457
KONSERVE	
Evet (Mean± SD)	11,19±3,46
Hayır (Mean± SD)	10,23±4,51
P de eri	0,969
OJE	
Evet (Mean± SD)	10,295±2,487
Hayır (Mean± SD)	10,326±5,078
P de eri	0,667
SÜT ÜRÜNÜ	
Ev (Mean± SD)	9,01±2,84
Hazır (Mean± SD)	10,61±4,67
P de eri	0,163
PROTEZ	
Evet (Mean± SD)	10,24±2,73
Hayır (Mean± SD)	10,45±3,12
P de eri	0,308

KUTU	Evet (Mean± SD)	10,67±4,83
	Hayır (Mean± SD)	9,35±2,89
	P değeri	0,593

MEHP ve DEHP düzeyi çalınabilen 93 hastanın anket sorularıyla ortalama MEHP ve DEHP değerleri karşılaştırıldı. Burada, oje kullanan annelerin kord kan, ortalama MEHP değeri 0,255±0,142µg/ml iken, oje kullanmayan annelerin kord kan, ortalama MEHP değeri 0,202±0,150µg/ml olarak saptandı. Oje kullananlarla kullanmayanlar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,05) Oje kullanan annelerin kord kan, ortalama DEHP değeri 3,395±1,233 µg/ml iken, oje kullanmayan annelerin kord kan, ortalama DEHP değeri 2,655±0,773µg/ml olarak bulunmuştur. Oje kullananların DEHP değerleri oje kullanmayanlara oranla daha yüksek saptandı, t.r. (p<0,05) Diğer anket sorularında MEHP ve DEHP ortalamaları arasında farklar olsa da hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 17. Anket sorularına göre MEHP ve DEHP ile ilgili kişi

	MEHP	DEHP
ÇİME SUYU		
Evet (Mean ± SD)	0,21±0,14	2,85±1,05
Hayır (Mean ± SD)	0,21±0,17	2,97±0,79
P değeri	0,770	0,743
PARFÜM		
Evet (Mean± SD)	0,21±0,14	3,03±1,30
Hayır (Mean± SD)	0,21±0,15	2,87±0,96
P değeri	0,831	0,920
DEODORANT		
Evet (Mean± SD)	0,18±0,12	3,18±1,23
Hayır (Mean± SD)	0,22±0,15	2,80±0,91
P değeri	0,253	0,235
SAÇ SPREY		
Evet (Mean± SD)	0,18±0,11	3,12±1,08
Hayır (Mean± SD)	0,23±0,16	2,79±0,95
P değeri	0,457	0,724
KONSERVE		
Evet (Mean± SD)	0,22±0,15	3,03±0,94
Hayır (Mean± SD)	0,12±0,39	2,87±1,00
P değeri	0,274	0,252
OJE		
Evet (Mean± SD)	0,25±0,14	3,39±1,23
Hayır (Mean± SD)	0,20±0,15	2,65±0,77
P değeri	0,001*	0,016*

SÜT ÜRÜNÜ	Ev (Mean± SD)	0,19±0,12	2,86±0,95
	Haz,r (Mean± SD)	0,22±0,15	2,89±1,01
	P de eri	0,835	0,515
PROTEZ	Evet (Mean± SD)	0,22±0,18	2,91±0,90
	Hay,r (Mean± SD)	0,21±0,13	2,83±1,17
	P de eri	0,308	0,940
KUTU	Evet (Mean± SD)	0,23±0,13	2,94±0,98
	Hay,r (Mean± SD)	0,17±0,12	2,76±1,03
	P de eri	0,206	0,079

5. TARTI MA

Teknoloji ve modern üretim tekniklerinin sonucu olarak, son 50 y,l boyunca çe itli kimyasallar, ba ta tar,msal üretimin artt,r,lmas, olmak üzere çe itli ürünlerde kullan,lmas, amac, ile geni olarak üretilip çevreye sal,nm, lard,r. Üretilen bu kimyasallardan baz,lar,, insan ve do al ya am üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden oldu u için ço u ülkede kullan,m,lar, s,n,rland,r,lm, t,r.

Çevresel kimyasallar, reseptör düzeyinde, transport proteinine ba lanarak, hücre içi al,m mekanizmalar,yla veya tiroid hormonunun metabolizmas,n, de i tirmek gibi birçok mekanizma yoluyla tiroid dengesini etkileyebilir. Çe itli çevresel kimyasallar,n, tiroksin (T4) ve triiyodotironine (T3) yüksek derecede yap,sal benzerli i vard,r ve bu nedenle tiroid hormonlar,n,n al,c, veya ta ,ma proteinlerine ba lanmas,na müdahale edebilmektedir (107). Bu da, yeti kinlerde genellikle hafif semptomlar nedeniyle sadece tesadüfen te his edilebilen subklinik hipotiroidiye yol açabilir. Ancak, fetal ya am ve çocukluk döneminde büyüme ve geli me tiroid hormonlar,n,n normal düzeylerde olmas,na son derece ba l,d,r. Özellikle gebelik esnas,nda, normal tiroid hormon düzeyleri merkezi sinir sisteminin geli imi için çok önemlidir. Bu kritik a amada fetal ve maternal TH (L-triiyodotironin: T3, tiroksin: T4) seviyeleri sentetik kimyasallar,n hafif etkilerine kar , bile savunmas,z olabilir. Bu geli imsel yetersizlikler ya am,n ilerleyen dönemlerine kadar tan,m,lanabilir olmayabilir.

BPA,n hayvanlardaki toksik etkilerini gösteren birçok çal, ma olmas,na ra men (73, 79, 80, 108), insan çal, malar, çok s,n,r,l,d,r (96, 97, 98). Bebeklik döneminde etkilenimin çok daha fazla oldu u, az miktarda uzun süreli maruziyet ile daha belirgin toksik etkilerinin görülebildi i belirtilmesine ra men çocuklarda ve yenido anlarda çal, ma say,s, çok azd,r (96, 99). Yap,lan çal, malar,n büyük bir ço unlu unda idrar BPA ve fitalat düzeyi çal, ,lmaktayken, bu çal, mada kord kan,nda BPA ve fitalat düzeyleri çal, ,lm, t,r.

BPA maruziyeti ile ilgili olarak en fazla üreme sistemi üzerine olan etkilerinin gösterildi i çal, malar olmas,na ra men, son zamanlarda metabolik etkilerini de aç, a ç,karan çal, malar yap,lm, t,r (106). BPA,n endokrinolojik aktivitesi nedeniyle normal büyüme ve geli meyi etkileyebilece i gibi, birçok fizyolojik süreçlerde önemli

bir rol oynayan tiroid hormonları, da etkilenmesi oldukça muhtemeldir. BPA ve fetalatlar gibi endokrin bozucular, yasaklandı, veya sıkı denetim altında oldu u Kanada ve Amerika (bazı eyaletlerinde) gibi ülkeler ülkemizle karşılaştırıldığında, geçici neonatal hipotiroidinin bu ülkelerde daha az görüldü ü saptanmıştır (102). Bu durumda bizi bu çalınmaya, yapma konusunda cesaretlendirmiştir.

Sanayilemiş ülkelerde insanlar arasında BPA maruziyeti yaygındır (66, 67). BPA, ABD, Hollanda ve Norveç'te gebe kadınların birçoğunun idrar örneklerinde tespit edilmiştir (58, 59, 60, 61). BPA ayrıca amniyotik ve foliküler sıvı ve bebek kordon kan örneklerinde de tespit edilmiştir (57). ABD, Avrupa ve Japonya'da yapılan çalınmalar, serum ve anne sütünde tespit edilen 0.365 ng/ml arasında değişen düzeylerde olmak üzere yaygın bir şekilde insanlarda BPA maruziyetinin olduğunu ortaya koymaktadır (62).

BPA'ya maruz kalmış ratlarda artmış tiroid aktivitesi gözlenirken, histolojik değişiklikler saptanmamıştır (69). BPA maruziyeti sonrasında sansarlarda ne de tarla farelerinde tiroid hormonu üzerine anlamlı bir etki saptanmadı (69). Ancak artmış BPA ile UDPGT aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu. UDPGT çözümlü maddelerin glukronik aside konjugasyonunu katalize eder ve artmış aktivite hızlandırmış tiroid metabolizmasını neden olabilir (69).

2007 yılında Dolinoy ve arkadaşları (108) intrauterin BPA'ya maruz kalınmasıyla ilgili farelerde DNA metilasyonunu değiştirerek epigenetik değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir. BPA larvalarda in vitro T3 bağlayıcılığı, kuyruk segmenti yenilenmesini bloke eder ve kurbağ yavrularında in vivo olarak T4 bağlayıcılığı, metamorfik değişiklikleri azaltır (56). BPA ile beslenen hamile sıçanların yavrularında postnatal 15.günde önemli oranda artmış total T4 gözlenir (31). Bu konudaki insan çalınmaları, oldukça nadirdir (97, 98, 99).

BPA ile etkilenim sonucu, tiroid hormon düzeyleri ve etkilerinde değişiklikler olabileceğine işaret eden sıçanlar, hayvan çalınmaları, bulunmaktadır (54, 108). Sıçanlarda yapılan bir çalınmada, gebelik ve laktasyon döneminde BPA ile etkilenim sonucu doğan yavruların 15. gün total T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış gözlemlendi i, ancak 35. günde bu değerlerin normal düzeylere geldi i gözlemlenmiştir. Aynı,

zamanda BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroid hormon reseptör kaynaklı, gen ekspresyonunun baskılanması,na neden olabileceği gösterilmiştir (97).

Hamile sığaçanlara besinlerle verilen BPA'nın, plasentada 0.4 ve kanda 1.6 g/kg-1 (ya da ,rl,k) olarak bulundu u ve plasenta yolu ile fetusa geçti i belirtilmektedir. Yavruda BPA konsantrasyonunun anneye göre daha az oldu u ancak BPA'nın akümüle olabilece özelli inden dolayı, fetusun risk alt,nda oldu u gösterilmektedir (69).

Maurizio ve ark. (96) taraf,ndan yap,lan bir çal, mada konjenital malformasyonlu yenido anlar,ın annelerinin kan BPA düzeyi $2,39 \pm 0,73$ ng/ml iken, normal gelişim gösteren yenido anlar,ın annelerinin kan BPA düzeyi $2,14 \pm 0,87$ ng/ml olarak ölçülmü tür.

Schonfelder ve ark. (67) gestasyon haftalar, 32 ila 41 aras,nda de i en 37 Alman gebeyele yapt, , çal, mada maternal kan BPA düzeyini 3,1 g/L olarak bulmu ken, umbilikal kord BPA düzeyini 2,3 g/L olarak bulmu lard,ır. İnsanlarda yap,lan bir çal, mada ise BPA'nın plasental örneklerdeki seviyeleri (ortalama 11.2 ng/g, maks. 104.9 ng/g) olarak saptanm, t,ır (66).

Bu çal, mada kord kan, BPA de eri $9,97 \pm 2,93$ ng/ml olarak belirlenmiştir.

İnsanlarda yap,lan bir çal, mada ise BPA'nın plasental örneklerdeki seviyeleri (ortalama 11.2 ng/g, maks. 104.9 ng/g), aynı, kad,ınlardan alınan serum örneklerindeki (4.4 \pm 0.64 ng/ml) daha yüksek saptanm, t,ır (72).

Korede yap,lan başka bir çal, mada 172 eri kinin idrar BPA seviyeleri 0.03-62.4 g/l (medyan, 7.86) olarak ölçülmü ve erkek ve kad,ınlarda farklı,k bulunmam, t,ır (31). Ancak 2002 y,ında Japonya'da yap,lm, olan bir çal, mada, serum BPA seviyeleri erkeklerde kad,ınlara göre daha yüksek bulunmu tur (64). (s,ras,yla 1.49 ± 0.11 ng/ml, 0.64 ± 0.10 ng/ml) Bizim yapt, ,m,z çal, mada ise erkek yenido anlar,ın BPA ortalama de eri $11,42 \pm 2,60$ ng/ml iken, k,z yenido anlar,ın BPA ortalama de eri $8,52 \pm 2,51$ ng/ml idi. Erkek yenido anlar,ın kord BPA de erlerinin k,z yenido anlara göre daha yüksek oldu unu saptad,k.

Chevrier ve ark. (98) taraf,ndan yap,lan bir çal, mada maternal üriner BPA düzeyleriyle erkek yenido anlar,ın TSH'dar, aras,nda negatif korelasyon saptanm, t,ır. Özellikle 3.

Trimestr idrar BPA konsantrasyonlar,yla olan negatif ili ki, 1. Ve 2. Trimestr idrar BPA konsantrasyonlar,na oranla oldukça kuvvetli ç,km, t,r.

Megan ve ark. (99) gebeli in 16. Haftas,nda bak,lan idrar BPA konsantrasyonu ile cinsiyet ay,rt etmeksizin bak,lan yenido an tiroid hormonlar, aras,nda istatistiksel olarak anlaml, bir ili ki saptayamam, t,r. Aksine gebeli in 26. Haftas,nda bak,lan idrar BPA konsantrasyonu ile k,z yenido anlar,n TSHø, aras,nda ters korelasyon gözlemlenmi tir. Fakat erkek yenido anlarda bu ili ki gösterilememi tir.

Bu çal, mada cinsiyet ay,rt etmeksizin kord kan, BPA düzeyi ile yenido an TSHø, aras,nda ili ki saptanmam, t,r.

Meeker ve ark. (100) Boston ve Massachusetts'te infertilite kliniklerine ba vuran 167 erkek hastada yapt, , çal, mada idrar BPA konsantrasyonlar,yla serbest T4, total T3 ve TSH aras,nda herhangi bir ili ki bulamam, t,r. Yine bu çal, mada idrar MEHP düzeylerinin serbest T4 ve total T3 ile ters ili kili oldu u raporlanm, t,r.

Sugiura-Ogasawara ve ark.ø,n,n (101) 2005 y,l,nda tekrarlayan dü ük öyküsü olan Japon kad,nlar aras,nda yapt, , bir çal, mada idrar BPA konsantrasyonlar,yla hipotiroidizm aras,nda anlaml, bir ili ki bulunmam, t,r.

NHANES çal, mas,ndaki verilere dayanarak yap,lan bir çal, mada 20 ya üstü 1367 eri kinde idrar BPA konsantrasyonu ile total T4 aras,nda ters ili ki saptanm, t,r, fakat 12-19 ya aras,ndaki adolesanlarda bu ili kiye rastlanmam, t,r (102).

Frederiksen ve ark. (97) taraf,ndan yap,lan bir çal, mada cinsiyetler kar ,la t,r,ld, ,nda k,zlarda erkeklere oranla MEHP de erleri anlaml, olarak yüksek bulunmu tur. Bu çal, mada erkek ve k,z yenido anlar,n kord kan, MEHP ve DEHP de erleri aras,nda istatistiksel olarak anlaml, bir fark saptanmam, t,r.

Poliklorlu bifenil (PCB) ve polibromine difenil eter (PBDE) gibi baz, Endokrin bozucu kimyasallara perinatal maruziyet benzer ekilde perinatal hipotiroidizmde de görülen anormal beyin geli imine neden olabilir (105). TH santral sinir sisteminin geli imi ve fonksiyonel bak,m,nda önemli bir rol oynar. Tiroid hormonlar,n,n pre veya erken postnatal dönemde eksikli i insanlarda kretinizm olarak bilinen anormal beyin geli imiyle sonuçlan,r. Neonatal hipotiroidizm taramas, geli mi ülkelerde konjenital

anormallikler tarafından indüklenen sporadik kretinizm olguların, büyük ölçüde engellemek için rutine girmezdir. Tart, malar hala mevcut olsa da, önceki çal, mada ABD'de konjenital hipotiroidilerde bir artış, belgelenmezdir, u anda, bu artış, için kesin bir neden belirlenmemiştir (107). Endokrin bozucu kimyasallar da dahil olmak üzere çevresel faktörlerinin etkisi üzerinde durulmaktadır.

Whyatt ve ark. (103) 2012'de yapt, , bir çal, mada baz, fetalat metabolitlerinin maternal idrar konsantrasyonları, artması, azalm, mental ve motor gelişim ile ilişkili oldu u saptanm, t.r.

Boas ve ark. (104) yapt, , bir çal, mada idrar DEHP düzeyleriyle total ve serbest T4 düzeylerinin negatif ilişkili oldu u saptanm, t.r.

2008 yılında Amerika'da yapılan bir çal, mada idrar DEHP metabolitleri (MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP) ile total T4 arasında anlamlı, ters ilişkili bulunmuştur (102). Bu durum Hipotalamus veya ön hipofiz tiroid hormon sentezi, salgı, tı, nması, ya da metabolizması, üzerindeki etkilerine karşı, DEHP maruziyetine bağlı, meydana gelen değişiklikler ile ilişkilendirilmezdir. Ayrıca DEHP'nin bir tiroit reseptör antagonisti gibi davranarak sodyum iyodür transporter aracılığıyla, iyot almasını, deşirdiği öne sürülmüştür.

MEHP ile anne FT3, bebek FT3 ve bebek FT4 arasında korelasyon saptanmam, t.r. Kord kanı, DEHP deşerleri ile annenin ve yenidoğanın tiroid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon incelendiğinde anne TSH, bebek FT3 ve bebek FT4 deşerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, bir ilişki saptanmam, t.r.

Lee ve ark. (105) yapt, , bir çal, mada konserve yiyecek tüketimi ve içecek tüketiminin sıklığıyla maternal BPA konsantrasyonu arasında anlamlı, bir ilişki saptanmam, t.r. Bu çal, mada ise konserve yiyecek tüketimiyle ne BPA ne de fetalatlar arasında istatistiksel olarak anlamlı, bir ilişki bulunmam, t.r.

Lauren ve ark. (95) tarafından yapılan bir çal, mada kozmetik ürün kullanımıyla birçok fetalat metabolitinin üriner konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon oldu u raporlanm, t.r. Yine aynı çal, mada parfüm kullananların MEHP konsantrasyonunun kullanmayanlara göre 2.92 kat daha yüksek oldu u saptanm, t.r. Bu çal, mada ise parfüm kullanan annelerin kord kanı, MEHP ve DEHP konsantrasyonlarıyla kullanmayanların arasında istatistiksel olarak anlamlı, bir fark bulunmam, t.r.

Bu çal, mada da anket sorular,yla gebelerin endokrin bozucu kimyasallar aç,s,ndan risk ta ,yan ürünlerle temaslar,n,n kord BPA, MEHP ve DEHP düzeylerine yans,malar,n, irdeledik. Anket sorular,n,n birbirine olan etkisini ortadan kald,rnak için ko-varyans analiz yap,ld,. BPA düzeyi çal, ,labilen 97 hastan,n anket sorular,yla ortalama BPA de erleri kar ,la t,r,ld, ,nda, içme suyu olarak haz,r su kullananlar,n ortalama BPA de erleri çe me suyu kullananlara göre yüksek bulunmu tur. Di er anket sorular,nda BPA ortalamalar, aras,nda farklar olsa da hiçbiri istatistiksel olarak anlaml, de ildi.

MEHP ve DEHP düzeyi çal, ,labilen 93 hastan,n anket sorular,yla ortalama MEHP ve DEHP de erleri kar ,la t,r,ld, ,nda, oje kullananlar,n MEHP ve DEHP de erleri kullanmayanlara oranla yüksek saptanm, t,r. Di er anket sorular,nda MEHP ve DEHP ortalamalar, aras,nda farklar olsa da hiçbiri istatistiksel olarak anlaml, de ildi.

Günümüzde s,kl,kla kullan,lan pek çok ürün, endokrin bozucu olarak adland,r,lan kimyasal maddeleri içermektedir ve son y,llarda bu kimyasal maddelerin olası, toksik etkilerine ili kin çok say,da çal, ma yap,lmaktad,r. Endokrin bozucu olarak de erlendirilen kimyasal maddeler içinde yer alan BPA da, ba ta çocuklar olmak üzere tüm popülasyonun ba l,ca biberonlar, su damacaneler,, yemek saklama kaplar,, kola ve meyve suyu i eleri gibi plastik ürünlerde, di yap,m, malzemelerinde, fungusit ve pestisitlerin içeri inde olmak üzere günlük ya ant,da kullan,labilen pek çok ürün içinde yayg,n olarak kar ,la t, , bir kimyasal maddedir. BPA'n,n hem Avrupa Birli i'nde, hem de ülkemizde çocuklar,n kullanabilece i polikarbonat materyalin yap,s,nda bulunmas, olası, ters etkileri göz önüne al,narak yasaklanm, t,r.

Sonuç olarak, bu çal, madakord kan, BPA ve DEHP düzeyleri ile anne ve yenido an,n tiroid fonksiyon testleri aras,nda bir ili ki saptanamam, t,r.

çme suyu olarak haz,r su kullanan anne bebeklerinde ortalama kord kan, BPA düzeyleri çe me suyu kullananlara oranla daha yüksek bulunmas, haz,r sular,n konuldu u plastik i elerden s,zan BPA'ya maruziyetle aç,klanm, t,r. Bu durum da birçok endokrin sistem üzerine etkisi olan BPA konusunda yiyecek ve içecek tüketimimizi dikkatli yapmam,z hususunda bize yol gösterici olacakt,r.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum ünitesinde NSVY veya C/S ile miad,nda doğan 100 yenidoğan,ın dahil edildiği öNTRAUERİN HAYATTA BİSFENOL-F TALAT MARUZİYET ve TROD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLER öba l,kl, çal, mam,zda a a ,daki sonuçlar elde edilmiştir.

1- Erkek yenidoğanlar,ın kord bisfenol de erlerinin k,z yenidoğanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2- Erkek yenidoğanlarla k,z yenidoğanlar arasında kord MEHP ve DEHP de erleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

3- Kord kan, MEHP de erleri ile anne TSH ve bebek TSH arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

4- Kord kan, DEHP de erleri ile annenin ve yenidoğan,ntiroid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5- Kord kan, bisfenol de erleri ile annenin ve yenidoğan,ın tiroid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır.

6- Çiğme suyu olarak hazırlanmış su kullanan annelerin bebeklerinin kord kan, ortalama bisfenol de erleri çiğme suyu kullananlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

7- Oje kullanan annelerin bebeklerinin kord kan, ortalama MEHP ve DEHP de erleri kullanmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP et a. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 613-8.
2. Lee MM. Endocrine Disrupters. *A Current Review of Pediatric Endocrinology* 2007; 109-18.
3. Kelce WR, Wilson EM. Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 39-61.
4. Metzler M, Pfeiffer E. Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compounds. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p.63-80.
5. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778-88.
6. Solomon GM, Schettler T. Environment and health. 6.Endocrine disruption and potential human health implications. *CMAJ Canadian Medical Asoociation Journal* 2000; 1116: 1467-74.
7. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebæk, N.E., 1992, Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *Br. Med. Journ.*, 305, 609-613.
8. Toppari, J., Larsen, J.C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette Jr., L.J., Jégou, B., Jensen, T.K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J.A., Meyer, O., Müller, J., Meyts, E.R., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., Skakkebæk, N.E., 1996, Male reproductive health and environmental xenoestrogens, *Environ. Health Perspect.*, 104(Suppl 4), 741-803.
9. Kitis, M., Yi it, N.Ö., Civeleko lu, G., Kaplan, . . , 2004, Do al sularda ve içme suyu kaynaklar,nda canl,larda endokrin-üreme sistemini bozabilecek kimyasallar, (sözlü

sunum, tam metin bildiri), I. Ulusal Çevre Kongresi (ÇEVRE2004), Cumhuriyet Üniv., Müh. Fakültesi, Çevre Müh., Ekim 13- 15, Sivas.

10. Sweeney, T., 2002, Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/postnatal development affecting the reproductive potential of farm animals?, Domestic Animal Endocrinology, 23, 203-209.

11. Neubert, D., 1997, Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence, Regul. Toxicol. Pharmacol., 26, 9-29.

12. Daston, P.D., Gooch, J.W., Breslin, W.J., Shuey, D.L., Nikiforov, A.I., Fico, T.A., Gorsuch, J.W., 1997, Environmental estrogens and reproductive health: A discussion of the human and environmental data, Reproductive toxicology, 11(4), 465-481.

13. Colborn, T., Vom Saal, F.S., Soto, A.M., 1993, Developmental Effects of Endocrine Disrupting Chemicals in Wildlife and Humans, Environmental Health Perspectives, 101, 378-84.

14. McGinn, A.P., 2000, Phasing out persistent organic pollutants. In Worldwatch Institute State of the World (2000), Pp:79-100.

15. Weber, R.F.A.A., Pierik, F.H., Dohle, G.R., Burdorf, A., 2002, Environmental influences on male reproduction, BJU International, 89, 143-148.

16. Erdin, E., Hegemann, W., Emiralio lu, A., Alten, A., 2004, Endokrin Maddeler ve Çevresel Etkileri, I. Ulusal Çevre Kongresi, Sivas.

17. Lintelmann J, Katayama A, Kur,hara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine Disruptors In The Environment. Pure Appl. Chem 2003; 75, 631-681.

18. Ballesteros-Gomez A, Rubio S, Perez-Bendito D (2009): Analytical methods for the determination of bisphenol A in food. J Chromatogr A, 1216(3), 449-469.

19. Tsai WT (2006): Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: A Review. J Environ Sci Heal C. 24, 225-55.

20. EC(2002a): European Commission SCF/ CS/PM/3936 Final. Opinion of the Scientific Committee on food on bisphenol A. Scientific Committee on Food. Eri im:<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128en.pdf>. Eri imTarihi:01.08.2008.
21. Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, Morita M, Kawamoto T (2003): Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Persp*, 111(1), 101-104.
22. Garcia RS, Losada PP (2004): Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1032, 37643.
23. Lopez-Cervantes J, Paseiro-Losada P (2003): Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretchfilm used for food packaging. *Food Addit Contam*, 20, 596-606.
24. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, Mclachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM (2007): In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*. 24, 1786198
25. Arvanitoyannis, IS, Bosnea L (2004): Migration of substances from food packaging materials to foods. *Crit Rev Food Sci*, 44, 63-76.
26. Kang JH, Kondo F, Katayama Y (2006): Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 226, 79689.
27. Calafat AM, Kuklennyik 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*, 1131(41), 391-395.
28. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C (2006): Comparison of elisa- and lc-ms based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicol Mech Method*, 16, 4276 430.

29. Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, Morita M, Kawamoto T (2003): Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Persp*, 111(1), 101-104.
30. 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, 55659.
31. 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, 4136-419.
32. Marcel Dekker. Bisphenol A. In: J.J. Mcketta (ed), *Encyclopedia of Chemical Processing and Design*, New York: 1977; Vol. 4, pp. 4066428.
33. European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, ECB, 2003.
34. *Chemical Week* (Sep. 24, 2003, Issue No. 33), 165, 41.
35. Lintelmann J, Katayama A, Kur,hara N, Shore L, Wenzel A. *Endocrine Disruptors In The Environment*. *Pure Appl. Chem* 2003; 75, 6316681.
36. *Chemical Week*, 2005. Product focus. Bisphenol A, Northbrook, IL, USA, October 26, 2005, p. 42.
37. Staples C.A, Dorn P.B, Klecka G.m, Oøblock,S.T, Haris L.R. A Review of the Environmental Fate, Effects and Exposures of Bisphenol A. *Chemosphere* (1998); 36, 2149-2173.
38. Yamamoto T, Yasuhara A. Quantities of bisphenol A leached from plastic waste samples. *Chemosphere* 1999; 38, 256962576.

39. Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Conta* (2001); 18, 69675.
40. Allen DT. Evaluating environmental fate: approaches based on chemical structure. In: D.T. Allen, D.R. Shonnard (eds), *Green Engineering*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. 2002; pp. 936135.
41. EFSA (2006 Kas,m). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to (Bisphenol A). Eri im 19.04.2011
42. Sheehan D.M. Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 2000; 224: 57-60.
43. Serini V. Polycarbonates. In: E.S. Wilks (ed), *Industrial Polymers Handbook*, Weinheim, Germany: WILEY-VCH. 2001; pp. 2916304.
44. Von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbuhler K. Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Anal* 2010; 30: 4736 487.
45. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, et al. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res* 2007; 103: 9620.
46. Vom Saal FS, Hughes, C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 9266933.
47. Li D, Zhou Z, Qing D, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod* 2010; 25: 5196527.

48. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1316-137
49. U.S. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>. Eri im tarihi: 4 Nisan, 2011.
50. Jackson WJ, Darnell WR, inventors. Process for foaming cellulose acetate rod. USA; 1985.
51. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83: 1576395.
52. Nieminen P, Lindstrom-Seppa P, Juntunen M, Asikainen J, Mustonen AM, Karonen SL, Mussalo-Rauhamaa H & Kukkonen JV. In vivo effects of bisphenol A on the polecat (*Mustela putorius*). *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 2002 65 9336945.
53. Nieminen P, Lindstrom-Seppa P, Mustonen AM, Mussalo- Rauhamaa H & Kukkonen JV. Bisphenol A affects endocrine physiology and biotransformation enzyme activities of the field vole (*Microtus agrestis*). *General and Comparative Endocrinology* 2002 126 1836189.
54. Iwamuro S, Sakakibara M, Terao M, Ozawa A, Kurobe C, Shigeura T, Kato M & Kikuyama S. Teratogenic and anti-metamorphic effects of bisphenol A on embryonic and larval *Xenopus laevis*. *General and Comparative Endocrinology* 20031331896198.
55. Zoeller RT, Bansal R & Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005 146 6076612.
56. Calafat AM, Ye X, Wong LY, et al. Exposure of the U. S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 200362004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 39644.

57. Vandenberg LN, Chauhoud I, Heindel JJ, et al. Urinary, circulating and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 105561070.
58. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 194561952.
59. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 109261097.
60. Ye X, Pierik FH, Angerer J, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 4816491.
61. Ye X, Pierik FH, Hauser R, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res* 2008; 108: 2606267.
62. Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147: S566S69. [PubMed: 16690810]
63. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufik J, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 2596264.
64. Takeuchi T, Tsutsumi O, Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 76-78.
65. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM, Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 831: 110-115.

66. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol* 2008; 28: 2586263.
67. Schonfelder G, Flick B, Mayr E, Talsness C, Paul M, Chahoud I, In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. *Neoplasia* 2002; 4: 98-102.
68. Becker K, Goen T, Seiwert M, et al. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 6856692.
69. Calafat AM, Weuve J, Ye X, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 6396-644.
82. Snyder R.W, Maness S.C, Gaido K.W, Welsch F, Sumner S.C.J, Fennell T.R. Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 2000; 168: 225-234.
70. Yen Sun, Miki Irie, Naoya Kishikawa, Mitsuhiro Wada, Naotaka Kuroda, Kenichiro Nakashima. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column switching and fluorescence detection *Biomedical Chromatography* , October 2004; Volume 18, Issue 8, Pages 5016507.
71. Ryoko Kuruto-Niwa, Yumiko Tateoka, Yasuteru Usuki and Ryushi Nozawa. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum *Chemosphere* Volume 66, Issue 6, January 2007: Pages 1160-1164.
72. Gilbert Schönfelder, Werner Wittfoht, Hartmut Hopp, Chris E. Talsness, Martin Paul and Ibrahim Chahoud. Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal-Fetal-Placental Unit. *Environ Health Perspect*. 2002 November; 110(11): A7036A707.
73. Buckova D, Kyselova V, Pkn,cova J, Boubel,k M. Low Doses of Bisphenol A Affect Fertility in CD Mice. *Reprod. Toxicol*. 2001; 15: 459.
74. *Human Reproduction* 2002; Vol.17, No.11 pp. 283962841.

75. Volkel W, Colnot T, Csanady GA, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002; 15: 1281-1287.
76. Völkel, W, Kiranolu, M, Fromme, H, Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment, *Toxicol Lett.* 2008: 179, 155-162.
77. Ye X, Kuklennyik Z, Needham L.L, Calafat A.M. 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.* 2005; 383, 638-644.
78. Jonathan N.B. Bisphenol A and endocrinal system. *Environmental Health Perspectives* 2008; 28: 124-129.
79. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, et al, In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 199-224.
80. Khurana S, Ranmal S, Ben Jonathan N. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4512-4517. [PubMed: 11108262]
81. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1066-1072.
82. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1642-1647.

83. Gaido, K.W, Leonard, L.S, Lovell, S, Gould, J.C, Babai, D, Portier, C.J, McDonnell, D.P. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1997; 143, 205-212.
84. Dodds E.C, Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, 1936: 137, 996.
85. Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere* 1997; 35: 667-749.
86. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di(2- ethylhexyl) phthalate. Atlanta: GE, 2002
87. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta* 2005; 361: 20-29.
88. Shea KM, Committee on Environmental Health Pediatrics. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 2003; 111: 1467-1474.
89. Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 77-83
90. CSTEE (Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). Opinion on phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998 http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/outl9_en.html.
91. Clark K, Cousins IT, Mackay D. Assessment of critical exposure pathways. In: CA Staples (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry*. New York: Springer-Verlag, 2003: 227-262.

92. Stein MS, Caasi PI, Nair PP. Some aspects of DEHP and its action on lipid metabolism. *Environ Health Perspect* 1973; 3: 149-152
93. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 2005; 62: 806-818.
94. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium labelled DEHP. *Arch Toxicol* 2005; 79: 367-376.
95. Lauren E, Parlett, BS, Antonia M. Calafat, PhD and Shanna H. Swan, PhD. Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013 March ; 23(2): 197-206. doi:10.1038/jes.2012.105.
96. Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015 Apr; 774:33-9. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.02.007.
97. Frederiksen H., Aksglaede L, Sorensen K., Nielsen O, Juul A, Main K.M. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.007>.
98. Chevrier J., et al., 2013. Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and neonatal thyroid functions in the CHAMACOS study. *Environ. Health Perspect*. 121, 138-144.
99. Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, Calafat AM, Karagas MR, Yolton K, Lanphear BP, Braun JM. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environ Res*. 2015 Apr; 138:453-60. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.003.
100. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol*. 2010 Feb 15; 44(4):1458-63. doi: 10.1021/es9028292.

101. Sugiura-Ogasawara M¹, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2325-9.
102. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 2011 Oct;119(10):1396-402. doi: 10.1289/ehp.1103582
103. Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, Diaz D, Quinn J, Adibi J, Perera FP, Factor-Litvak P. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012 Feb;120(2):290-5. doi: 10.1289/ehp.1103705.
104. Boas M¹, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect.* 2010 Oct;118(10):1458-64. doi: 10.1289/ehp.0901331.
105. US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008 NIH Publication No. 08-5994.
106. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 1316-138.
107. Brown RS. The thyroid gland. In Brook CGD, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology* (4th ed). Blackwell Science 2001; 288-320.
108. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(32): 13056-13061.

B SFENOL-F TALAT MARUZ YET ANKET SORULARI

ADI-SOYADI:

YA I:

1) me suyu olarak haz,r su mu kullan,yorsunuz e me suyu mu?

a) me suyu

b)e me suyu

2)Yemek pi irirken haz,r su mu kullan,yorsunuz e me suyu mu?

a) me suyu

b)e me suyu

3)Konserve yiyecekleri ne s,kl,kta kullan,yorsunuz?

a)Haftada 1-2 kez

b)Ayda 1-2 kez

c)Y,lda 5-6 kez

d)Hi konserve yiyecek kullanm,yorum.

4)Ne s,kl,kta oje sryorsunuz?

a)Her gn

b)Haftada 1-2 kez

c)Ayda 1-2 kez

d)Nadiren

e)Hi srmyorum.

5)Kutu iecekleri (kola, fanta, gazoz vs.) ne s,kl,kta tketyorsunuz?

a)Her gn

b)Haftada 1-2 kez

c)Ayda 1-2 kez

d)Nadiren

e)Hiç tüketmiyorum.

6)Ne s,kl,kta parfüm kullan,yorsunuz?

a)Her gün

b)Haftada 1-2 kez

c)Ayda 1-2 kez

d)Nadiren

e)Hiç kullanm,yorum.

7) Ne s,kl,kta deodorant kullan,yorsunuz?

a)Her gün

b)Haftada 1-2 kez

c)Ayda 1-2 kez

d)Nadiren

e)Hiç kullanm,yorum.

8) Ne s,kl,kta saç spreyi kullan,yorsunuz?

a)Her gün

b)Haftada 1-2 kez

c)Ayda 1-2 kez

d)Nadiren

e)Hiç kullanm,yorum.

9)Süt ve süt ürünlerini ev yap,m, m, kullan,yorsunuz haz,r m, al,yorsunuz?

a)Evet

b)Hay,r

10)Di protezi veya kaplamas, yapt,rd,n,z m,?

a)Evet

b)Hay,r

**ÇALI MAYA KATILAN BEBEKLERİN ANNELERİNİN ADI-SOYADI VE
DOSYA NUMARALARI**

ANNE SOYADI	ANNE ADI	ANNE DOSYA NO
KARAHAN	SEVDA	2234500
NECEF	ESRA	2035032
YAVUZ	NERGİS	1652757
YARTIMLIĞI L	FATMA	2325485
ZENGİN	HATİCE	2368482
ÇAKMAK	AYŞE	2849162960
ÖZALLI	MÜZEYYEN	2072018
TAKIRAN	AYŞE	2375073
GÜNE	GÜZEL	2312135
ÖZKAYA	FERİZE	2335680
ERKİN	ERFEN	2197482
ÇITAK	REYHAN	1688278
ULUTÜRK	AYNUR	2045785
ÇERTEL	AYSEL	2368471
DUMAN	DİLEK	5963133364
PER	SEVDA	1907882
TADELEN	RUKİYE	2367525
SAMUR	KEZBAN	1690029
YÜKSEL	ERFEN	2370821
DAĞTEKİN	SERPİL	2341098
KILIÇ	CANAN	2312298
VAROL	CEMİLE	2126124
ÜNAL	NURAN	763900034
ÖZSOY	SEVGİ	2379521
HACİBEKROĞLU	EMEL	2357944
HACİBEKROĞLU	EMEL	2357944
ÖZYÜREK	HABİBE	7121108252
AYDEMİR	SİBEL	2344826
ERBA	CANAN	2017196
YAVUZ	SELMA	1165976626
YILMAZ	DUDU	2379596
AÇAR	EMİNE	7168773552
NUR	MASUMAH	2362134
ERENBU	AHSENEM	2374073
ZG	FATMA	2303445
BOZBEK PARMAK	FADİME	2334548
ALTUNAL	DEMET	2374416
DENİZ	ZELHA	2370846
DUYKU	YASEMİN	2379613
AYDOĞAN	ESMA	2374169
TA	EMİNE	2189602
TA	EMİNE	2189602
SAYILGAN	ASLI	2370352

ADIGÜZEL	KEVSER	2049977
YED KULE	NEJM YE	3723549760
YILDIRIM	HÜLYA	2303827
SA	ZEYNEP SEM H	4380452402
AYDIN	EM NE	1741216
DÖNMEZ	GÜLBAYAZ	1930309
KARAKAYA	H KMET	2367509
GÜNE	ULE	2354936
DURAKCI	FATMA	3270308790
KORKMAZ	ENEL	2040005
ARMA AN	ZÜBEYDE	2312291
ATE	NURAY	1725195
ÇAKMAK	NEBAHAT	2330756
KARAASLAN	M HAN	1064089786
ÖCALAN	EL F	2042196
KALKAN	EZG	2347818
YILDIZ	SERAP	1682701
ÇOBAN	DURSUNE	6480490252
A IRBA	SUNA	2165494
ELGÜN	GÜLSÜM	1840368
UZUN	SELDA	2174957
KAYA	MERAL	2358803
GÜÇLÜ	ELVAN	2501165216
DEM R	ENGÜL	2287791
AKSOY	REF GA	2303405
TEPEC K	B RSEN	2312271
CER TO LU	ESMA	2338838
I IK	PINAR	2053246
I IK	PINAR	2053246
ÇA AN	ESRA	2005552
DO AN	HAT CE	890039102
AVCI	N LGÜN	9847687022
EK Z	HAT CE	5274161660
ARDIÇ	FATMA	1966484
ÜGE	AS YE	2100107
SIDDIKO ULLA	MÜLK YE	4157163934
AH N	EV N	2349091
ERTU RUL	EM	2357912
BAYHAN	NURCAN	2357913
HAYTA	AY E	2465848965
AKKOY	MERVE	3726569831
KAÇMAZ	SEDA	2349092
Y T	HAYR YE	2459865425
ÖZMEN	ER FE	2357914
ÇALI KAN	SEVG	9854678245
ALKAN	FER HA	1998756
ALTUNTA	FATMA	4568957946

BURAK	H LAL	1896548
KALKAN	KEVSER	5456238963
ÇAMLI	RANA	2357915
ARASO LU	GÜL	2357916
PARASIZ	DEN Z	3125489633
BALCI	LEYLA	2456987412
FARSAK	MERVE	2357917
POLAT	AY E	2161718
YOLLUK	HAT CE	1849414
BA AK	FATMA	2018019

T.C.

ERC YES ÜN VERS TES

TIP FAKÜLTES DEKANLI İA NA

Dr. Serkan ÖZSOYLUya ait **õ ntrauterin Hayatta Bisfenol-Fitalat Maruziyeti ve Tiroid Fonksiyonlar, Üzerine Etkileri**ö adlı, çal, ma, jürimiz tarafından **Çocuk Sa l, , ve Hastal,klar**, Anabilim Dal,ında T,pta Uzmanl,k Tezi olarak kabul edilmi tir.

Tarih:/...../2015

Ba kan :.....

Üye :.....

Üye :.....