

**T.C.**  
**HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**GEBELİKTE BİSFENOL A MARUZİYETİNİ ÖNLEMeye**  
**YÖNELİK EĞİTİMİN ANNE İDRAR BİSFENOL A**  
**DÜZEYİNE ETKİSİ**

**BETÜL KAPLAN**

**Hemşirelik Anabilim Dalı**  
**Hemşirelik Doktora Programı**  
**DOKTORA TEZİ**

**GAZİANTEP**

**2021**



**T.C.  
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**GEBELİKTE BİSFENOL A MARUZİYETİNİ ÖNLEMeye  
YÖNELİK EĞİTİMİN ANNE İDRAR BİSFENOL A  
DÜZEYİNE ETKİSİ**

**BETÜL KAPLAN**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin  
Hemşirelik Anabilim Dalı'nın  
Hemşirelik Doktora Programı İçin Öngördüğü

**DOKTORA TEZİ**

olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Tülay ORTABAĞ**

**GAZİANTEP**

**2021**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin her aşamasında bilimsel gücü, deneyimleri ve özverisi ile desteğini sürekli yanımda hissettiğim, her türlü bilgi birikimini bana aktaran, çalışmamın her aşamasında titizlikle yol gösteren, bana olan güvenini ve desteğini her zaman hissettiren değerli ve kıymetli tez danışmanım Prof.Dr. Tülay ORTABAĞ'a,

Doktora Tez İzleme Komitemde yer alan; tezimin her aşamasında değerli bilgi, deneyim ve birikiminden yararlandığım, akademisyen olarak duruşuyla örnek aldığım sayın Prof. Dr. Nuran TOSUN'a ve desteklerini her zaman hissettiren önerileri ile bu araştırmaya çok kıymetli katkılarda bulunan sayın Dr. Öğr. Üyesi Günseli USGU'ya,

Tezimin biyoistatistiği konusunda özveriyle desteğini esirgemeyen ve değerli vaktini ayıran, bilim insanı duruşuyla da örnek aldığım sayın Prof. Dr. Yavuz YAKUT'a, yapıcı ve pozitif bakış açısıyla tezimin her anında bana tüm içtenliğiyle desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kezban BAYRAMLAR'a

Tanıştığım günden itibaren düzgün kişiliği ile hep yanımda olan, dostluğunu en içten duygularıyla hissettiğim ve varlığı ile çok mutlu olduğum kıymetli dostum Dr. Öğr. Üyesi Saadet YAPAN'a

Çalışmamın gerçekleşmesinde gösterdikleri kolaylık ve işbirliği nedeniyle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ'e, Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE'ye, Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi laboratuvar personeline,

Çalışmaya katılımları ile destek veren tüm gebelere,

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, yardım ve anlayışı ile daima yanımda hissettiğim, çok kıymetli Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü öğretim üyesi/elemanları'na

Her an hayatımı kolaylaştıran, eğitimim boyunca sabır ve özveriyle beni destekleyen sevgili eşim Davut Sinan KAPLAN'a, umutla bakan gözleriyle bana güç veren canım oğlum İhsan Kağan KAPLAN'a, üzerimde çok emekleri olan annem Dursun TATLIBADEM, babam Zeyrek TATLIBADEM olmak üzere hayatımın her anında sevgileriyle beni destekleyen kıymetli aileme,

Akademik hayata ilk adımımı atmamı kolaylaştıran ve destek veren kıymetli Dr. Kahraman ARSLANOĞLU abime, adımı saymadığım katkıda bulunan herkese en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

**Betül KAPLAN**

## ÖZET

**Betül KAPLAN, Gebelikte Bisfenol A Maruziyetini Önlemeye Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol A Düzeyine Etkisi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Doktora Programı, Doktora Tezi, Gaziantep 2021.** Bisfenol-A (BPA), sentetik polimer üretiminde büyük miktarlarda kullanılan kimyasal bir bileşiktir. BPA, endokrin bozucu bileşikler sınıfına aittir ve hormon benzeri özellikler sergiler. Bu bileşiğin düşük dozları, üreme sistemini, bağışıklık sisteminin düzenlenmesini, hormona bağımlı kanserleri ve metabolizmayı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; gebelerin idrar örneklerinde bisfenol-A (BPA) düzeylerinin belirlenerek mevcut maruziyetin belirlenmesi ve gebelikte BPA maruziyetine yönelik, gebelik süresince uygulanacak eğitimin idrar BPA düzeyi üzerindeki etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla çalışmaya, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 25-49 yaş arasındaki ve ilk trimesterdeki gebeler (n=30) dahil edildi. Gebelere sosyo-demografik, antropometrik ölçümler, obstetrik özellikler, BPA bilgi düzeyi ve BPA maruziyeti ile ilgili toplamda 60 soru, Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği ve WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği ön test olarak uygulandı. Uygulanan ön test sonrasında 1. trimesterdeki gebelerden ilk idrar örnekleri BPA içermeyen tüplere alınarak -80°C’de saklandı. Gebelerden İlk idrar örnekleri alındıktan sonra gebelere BPA maruziyetini azaltmaya yönelik bilgilerin, BPA’nın anne sağlığı üzerine olan etkilerini kapsayan farkındalığın ve konuyla ilgili bilgi düzeyini arttırmaya yönelik eğitim verildi. Bu doğrultuda 1. trimesterde yüz yüze eğitim ve el broşürü ile bilgilendirme 2. trimesterde ve 3. trimesterde gebelerin gereksinimleri doğrultusunda tazeleme, hatırlatma ve izleme eğitimleri yapıldı. Gebelerden 1. trimesterde yapılan idrar örneği alma işlemi 2. trimesterde ve 3. trimesterde tekrarlandı. Gebelerden üçüncü idrar örnekleri alındıktan sonra soru formu ve ölçekler son-test olarak uygulandı. Toplanan 90 örnek Likit kromatografi-kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yöntemi ile çalışılarak idrar BPA düzeyleri belirlendi. BPA düzeyinin ölçümünde, her insandaki idrar konsantrasyonu değişebildiğinden tüm örneklerde kreatinin seviyesi de ölçülüp, doğrulaması yapıldıktan sonra veriler değerlendirildi. (Birinci trimester:2.55, ikinci trimester:2.27, üçüncü trimester:1.58 µg/g kreatinin) Gebelerin 3. Trimester’de yapılan BPA ölçümleri 2.Trimester ve 1.Trimester’e göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (p<0.05). Sonuç olarak çalışmamızda BPA maruziyetinin verilen eğitimler ile azaltılabileceği, BPA maruziyetinin azalması ve eğitimler ile sağlık düzeyinde ve yaşam kalitesinde artış olabileceği gösterildi. Ayrıca, eğitimler ile maruziyete sebebiyet verebilecek davranışların anlamlı şekilde azaldığı gösterildi. BPA maruziyetini azaltmaya yönelik uygulanan eğitimlerin sürekliliğinin önemli olduğu, tek bir eğitimin periyodunun anlamlı bir fark oluşturmadığı ancak, hatırlatıcı eğitimlerin devam etmesiyle idrar BPA düzeyinde anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Endokrin Bozucu Kimyasallar, Bisfenol, Gebe, Eğitim

## ABSTRACT

**Betül KAPLAN, The Effect of Training About Bisphenol-A Exposure in Pregnancy on Maternal Urine Bisphenol-A Level. Hasan Kalyoncu University, Institute of Graduate Programs, Nursing Doctorate Program, Doctorate Thesis, Gaziantep, 2021.** Bisphenol-A (BPA) is a chemical compound used in large quantities in the manufacture of synthetic polymers. BPA belongs to the class of endocrine disrupting compounds and exhibits hormone-like properties. Low doses of this compound are known to adversely affect the reproductive system, immune system regulation, hormone-dependent cancers and metabolism. The aim of this study is to determine the current exposure by determining bisphenol-A (BPA) levels in pregnant women's urine samples and to examine the effect of training to be applied during pregnancy on urinary BPA level for BPA exposure in pregnancy. The relationship of factors such as storage packaging and demographic characteristics with BPA exposure was examined. For this purpose, pregnant women (n=30) between the ages of 25-49 and in the first trimester without any chronic disease were included in our study. A total of 60 questions about socio-demographic, anthropometric measurements, obstetric characteristics, BPA knowledge level and BPA exposure were administered to the pregnant women as a pre-test. The WHOQOL Bref Quality of Life Scale and the Health Practices in Pregnancy Scale were also evaluate to the pregnant women. After the pre-test applied, the first urine samples from the pregnant women in the first trimester were taken into BPA-free tubes and stored at -80°C. After the first urine samples were collected from the pregnant women, training was provided to increase the knowledge about reducing BPA exposure, awareness of the effects of BPA on maternal health, and knowledge on the subject. In this direction, face-to-face training and brochure information in the 1st trimester, refresher, reminder and follow-up trainings were held in the 2nd and 3rd trimesters in line with the needs of the pregnant women. Urine collection from pregnant women in the 1st trimester was repeated in the 2nd and 3rd trimesters. After the third urine samples were taken from the pregnant women, the questionnaire and scales were applied as a post-test. Urine BPA levels were determined by working with the liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS-MS) method of 90 samples collected. In the measurement of BPA level, since the urine concentration in each person can vary, the creatinine level in all samples was also measured and verified, and the data were evaluated. (First trimester: 2.55, second trimester: 2.27, third trimester: 1.58 µg/g creatinine). It was determined that the BPA measurements of the pregnant women in the 3rd Trimester were statistically lower than the 2nd Trimester and 1st Trimester ( $p<0.05$ ). As a result, it was shown in our study that BPA exposure can be reduced with the trainings. It has been shown that a decrease in BPA exposure and education can lead to an increase in health level and quality of life. In addition, it has been shown that the behaviors that cause exposure are significantly reduced with trainings. It was concluded that the continuity of the trainings applied to reduce BPA exposure is important, the period of a single training does not make a significant difference, but there is a significant difference in the urinary BPA level with the continuation of the reminder trainings.

**Keywords:** Endocrine Disrupting Chemicals, Bisphenol, Pregnant, Education

## İÇİNDEKİLER

Sayfa  
No

### TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ETİK BİLDİRİM SAYFASI.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
GRAFİK DİZİNİ.....	xi
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii

### 1. GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2

### 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar.....	3
2.2. Endokrin bozucu kimyasal: BPA .....	4
2.3. BPA'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	5
2.4. BPA'nın Kullanım Alanları .....	9
2.5. BPA'nın Çevresel Yayılımı .....	11
2.5.1. Atmosfer.....	12
2.5.2. Su Kaynakları ve Atıklar.....	13
2.5.3. Yiyecekler ve İçme Suyu.....	13
2.5.4. Toz.....	14
2.6. Maruziyet Yolları.....	15
2.7. Yiyecek ve İçceklere BPA Geçışı.....	16
2.8. İnsan Vücut Sıvıları ve Dokularındaki BPA.....	17
2.8.1. İdrar.....	18
2.8.2. Serum, Plazma ve Kan.....	19
2.8.3. Amniyotik Sıvı.....	19

2.8.4. Anne Sütü.....	20
2.8.5. Semen ve Foliküler Sıvılar.....	20
2.8.6. Dokularda BPA.....	21
2.9. BPA Metabolizması.....	21
2.10. BPA'nın Moleküler Mekanizması.....	23
2.11. İnsan Sağlığına Etkisi.....	26
2.11. 1. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri.....	28
2.11.1.1. Erkek Üreme Sistemine Etkileri.....	33
2.11.1.2. Kadın Üreme Sistemine Etkileri.....	34
2.11.2. Fetüs Üzerindeki Etkileri.....	35
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi .....	38
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	38
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	38
3.4. Araştırmanın Etik ve Yasal Yönleri.....	38
3.5. Veri Toplama Araçları.....	39
3.5.1. Veri Toplama Araçlarının Ön Uygulanması .....	39
3.5.2. Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi Soru Formu .....	40
3.5.3. Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği .....	40
3.5.4. WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği .....	41
3.6. Araştırmanın Uygulanması .....	41
3.6.1. Araştırmanın Akış Şeması .....	43
3.6.2. Laboratuvar Analizi.....	43
3.6.2.1. Analitik Prosedür.....	44
3.6.2.2. Cihaz Parametreleri.....	45
3.6.2.3. İdrar Kreatinin Analizi.....	47
3.7. Araştırmanın Desteklenmesi.....	47
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	47
3.9. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri.....	48
<b>4. BULGULAR</b>	
4.1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular .....	50

4.2. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özellikleri, Alkol ve Sigara Kullanma Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular.....	51
4.3. Gebelerin Birinci ve Üçüncü Trimester'daki WHOQOL-BREF Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Puan Ortalamalarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular .....	52
4.4. Gebelerin BPA Bilgi Düzeyleri, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti ve Kişisel BPA Maruziyet Durumlarına İlişkin Bulgular.....	53
4.5. Gebelerin İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular.....	58
4.6. Gebelerin Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPA Düzeylerinin, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu ve Kişisel BPA Maruziyet Durumu ile İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular.....	59

## **5. TARTIŞMA**

5.1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması .....	61
5.2. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özellikleri ve Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışılması .....	62
5.3. Gebelere Uygulanan Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL-BREF) ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Puanlarına İlişkin Bulguların Tartışılması .....	64
5.4. Gebelerin BPA Bilgi Düzeyleri, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti ve Kişisel BPA Maruziyet Durumlarına İlişkin Bulguların Tartışılması.....	66
5.5. Gebe İdrar Bpa Düzeyi ve Verilen Eğitimlerin Etkisine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	67

## **6. SONUÇ ve ÖNERİ**

6.1. Sonuçlar.....	71
6.2. Öneriler.....	72
6.3. Sınırlılıklar.....	73

<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>
-----------------------	-----------

<b>EKLER.....</b>	<b>90</b>
-------------------	-----------

Ek 1. Enstitü Yönetim Kurulu Kararı

Ek 2. Etik Kurul Kararı

Ek 3. Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kurum İzni

Ek 4. Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu

Ek 5. HKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Destek Formu

Ek 6. Veri Toplama Formu

Ek 7. Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği

Ek 8. WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği ve Alt Başlıklarının Dağılımı

Ek 9. Ölçek Kullanım İzinleri

Ek 10. Lisansüstü Tez İntihal Rapor Formu

Ek 11. Kısa Özgeçmiş

## TEZ ETİK BİLDİRİM SAYFASI



## ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

No

Şekil 2.3.1.	BPA'nın Kimyasal Yapısı.....	6
Şekil 2.3.2.	BPA Anologları.....	8
Şekil 2.6.1.	BPA Maruziyetinin Başlıca Kaynakları.....	15
Şekil 2.9.1.	BPA Metabolizması (Glukuronidasyon).....	22
Şekil 3.6.1.1.	Araştırmanın Akış Şeması.....	43
Şekil 3.6.2.2.1.	50ng/ml Bisfenol A Kalibratörüne Ait Kromatogram.....	46
Şekil 3.6.2.2.2.	Bisfenol A İnternal Standartına Ait Kromatogram.....	47



**TABLO DİZİNİ****Sayfa**

No

Tablo 2.1.1.	Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Kullanım Alanları.....	4
Tablo 2.3.1.	BPA'nın Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	6
Tablo 2.5.1.	BPA'nın Kontaminasyon Kaynakları ve BPA Konsantrasyonu.....	12
Tablo 3.6.2.2.1.	MS/MS Parametreleri.....	45
Tablo 3.6.2.2.2.	HPLC Parametreleri.....	45
Tablo 3.6.2.2.3.	Kütle Geçişleri .....	46
Tablo 3.6.2.2.4.	Segment .....	46
Tablo 4.1.1.	Gebelerin Sosyo-Demografik Özellikleri.....	50
Tablo 4.2.1.	Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özellikleri.....	51
Tablo 4.3.	Gebelerin Birinci ve Üçüncü Trimester'deki WHOQOL-BREF ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.4.1.	BPA Bilgi Düzeylerine Göre Dağılımı.....	53
Tablo 4.4.2.	Gebelerin Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu.....	54
Tablo 4.4.3.	Gebelerin Kişisel BPA Maruziyet Durumu.....	57
Tablo 4.5.1.	Gebelerin İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.6.1.	Gebelerin Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	59

**4.5.1.** Gebelik Boyunca Verilen Eğitimin İdrar BPA Düzeylerine Etkisi .....58



## SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>BAP:</b>	Bilimsel Araştırma Projeleri
<b>Bis-GMA:</b>	Bisfenol-A Glisidil Metakrilata
<b>BPA:</b>	Bisfenol A
<b>BPS:</b>	Bisfenol S
<b>BPAF:</b>	Bisfenol AF
<b>BPF:</b>	Bisfenol F
<b>CDC:</b>	ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>dk:</b>	Dakika
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBK :</b>	Endokrin bozucu kimyasal
<b>ELISA:</b>	Enzime bağlı immunosorbent yöntemi
<b>ER:</b>	Östrojen Reseptörü
<b>GnRH:</b>	Gonadotropin Salıcı Hormon
<b>HPG:</b>	Hipotalamo-Hipofiz-Gonad
<b>IVF:</b>	İn Vitro Fertilizasyon
<b>LC/MS-MS:</b>	Likit kromatografi-kütle spektrometresi
<b>ml:</b>	Mililitre
<b>OECD:</b>	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
<b>PC:</b>	Polikarbonat
<b>PSU:</b>	Epoksi, polisülfon
<b>PEI:</b>	Poliakrilat, polieterimid
<b>SHBG:</b>	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
<b>TBBPA:</b>	Tetrabromobisfenol-A
<b>T3:</b>	Triiyodotironin
<b>US EPA:</b>	Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
<b>µL:</b>	Mikrolitre

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı

Çevresel kirleticiler dünyada önemli bir sorundur. Bu maddelerden birisi olan bisfenol A (BPA) plastik malzemelerde, saklama kaplarında, ambalajlarda ve günlük hayatın birçok alanında bulunan kimyasal bir maddedir. Bu maddenin insanların hormon sistemini olumsuz olarak etkileyebileceği ve ergenliğe erken giriş, şişmanlık, davranış sorunları ve anne karnında bebeğin cinsiyetiyle ilgili sorunlara neden olabileceği öne sürülmektedir. BPA endokrin bozucu kimyasallardan biri olarak östrojenik etkiye sahip olup, diğer endokrin bozucularından daha az etkisi olduğu bildirilse de BPA'nın endüstride ve günlük hayatta olan kullanım yaygınlığı göz önüne alındığında insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri önemlidir.

Endokrin bozucu kimyasallara (EBK) uzun süre maruz kalmanın metabolik işlev bozukluğu, üreme sistemi bozuklukları, endokrin ile ilişkili kanserler ve nörogelişimsel hastalıklar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1). Bu bileşiklerin çoğunun, östrojenler, androjenler, tiroid, hipotalamik ve hipofiz hormonları dahil olmak üzere endokrin hormonların normal etkilerini taklit ederek veya bunlara müdahale ederek çalıştığı fark edilmiştir (2). BPA endokrin bozucu kimyasallardan biri olarak östrojenik etkiye sahip olup, endüstride ve günlük hayatta olan kullanım yaygınlığı göz önüne alındığında insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda yapılan araştırmalara konu olmuş ve güncelliğini korumaktadır (3). Hayvanlar üzerindeki çalışmalar erken ergenlik, prostat hiperplazisi, bağışıklık işlevlerinde azalma, beyinde, cinsiyet yapılarında ve cinsel davranışlarda değişme, antioksidan enzimlerde azalma, hiperaktivite, insülin artışı, şişmanlık, osteoporoz gibi etkileri ortaya çıkarmıştır (4). Yaygın kullanımı nedeniyle Bisfenol-A EBK'lar arasında en fazla dikkati çeken, insan ve çevre sağlığını tehlikeye atma potansiyeli en yüksek kirleticilerden biri olarak toplumun farkında olması gereken halk sağlığı açısından da oldukça önemli bir problem olabileceği düşünülmektedir.

BPA maruziyetinin halk sağlığı açısından değerlendirilebilmesi için mevcut BPA maruziyeti ve eğitimin gebe idrar BPA düzeyine etkisinin araştırılması gerekmektedir. Daha önce gebelerde eğitimin BPA maruziyeti üzerine etkisini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ayrıca; BPA içeren muhtemel gıdaların tüketimi, demografik özellikler gibi faktörlerin BPA maruziyeti ile olan ilişkisi de incelendiği gibi uygulanan

eğitim ve BPA düzeyinde meydana gelen değişimlerin gebenin yaşam kalitesi ve genel sağlık üzerine olan etkilerinin de uygun ölçekler kullanılarak değerlendirildi. Son zamanlarda artan plastik kullanımı ve diğer çevresel kirleticilerin insan sağlığını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle Halk Sağlığı yönünden benzer konuların çalışılması önem arz etmektedir.

## **1.2. Araştırmanın Amacı**

Bu çalışmanın amacı; gebelerin idrar örneklerinde bisfenol-A (BPA) düzeylerinin saptanarak mevcut maruziyetin belirlenmesi ve gebelikte BPA maruziyetine yönelik, gebelik süresince uygulanacak eğitimin idrar BPA düzeyi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK'lar), üreme, büyüme ve homeostazın devamı için gerekli olan vücudun endojen hormonlarının üretimini, salınımını, dolaşımını ve bağlanmasını engelleyen eksojen faktörler olarak tanımlanabilir (5). Endokrin topluluğu da EBK'ları "hormon etkisinin herhangi bir yönüne müdahale eden eksojen (doğal olmayan) bir kimyasal veya kimyasalların bir karışımı" olarak tanımlamıştır (6). EBK'lar insanların ve vahşi yaşamın endokrin sistemini bozma potansiyeline sahip çevresel kimyasallardır (örneğin, üretim ve ambalaj malzemelerindeki kimyasallar) (1). Çevresel kirleticiler ve kimyasallar günümüz modern toplumunun önemli bir parçası haline gelmiştir. Endokrin sistemin metabolizma, davranış, sinir sistemi, büyüme, üreme ve gebelik hatta fetal yaşam için çok kritik ve hayati bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle EBK'ların varlığı, zararları, gıdalara geçiş yolları ve özellikle gebelikteki düzeylerinin araştırılması konu ile ilgili tezlerin ve eğitimlerin verilmesi büyük önem taşımaktadır (7).

Endokrin bozucu terimi, memelilerin çevresel kimyasallara maruz kalmasının etkilerini tartışmak için çeşitli geçmişlere sahip bir grup araştırmacının bir araya geldiği 1991'deki Wingfield toplantısında geliştirilmiştir. Toplantının bir sonucu olarak, katılımcılar tarafından bir fikir birliği beyanı belirlenmiştir. Bu beyanda; "aşağıdakilerden eminiz: çevreye salınan çok sayıda insan yapımı kimyasalın yanı sıra birkaç doğal kimyasal, insanlar da dahil olmak üzere hayvanların endokrin sistemini bozma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, embriyo, fetus ve perinatal organizmaları yetişkinlerle karşılaştırırken bu tür kimyasalların etkilerinin farklı olduğu ve saptanabilir etkilerin yeni nesillerde yaygın olarak görüldüğü sonucuna varılmıştır (2). Seksen beş binden fazla kimyasal bileşiğin yaklaşık bini olası endokrin bozucular olarak kabul edilmiştir. Gıda, pestisitler, plastikleştiriciler, metaller, katkı maddeleri, kişisel bakım ürünleri ve oyuncaklar dahil olmak üzere farklı malzemelerde bulunan çok çeşitli aktif bileşenlerin endokrin bozulmasına neden olduğuna inanılmaktadır. Günlük yaşamda, çeşitli ksenobiyotik bileşikler kullanılır ve çevreye salınır. Bu bileşikler Endokrin sistemi bozabilir. Bu kimyasallardan bazıları Tablo 2.1.1. de gösterilmiştir (8).

**Tablo 2.1.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Kullanım Alanları**

<b>Endokrin Bozucu Kimyasallar</b>	<b>Kullanım Alanları</b>
DDT, klorpirifos, atrazin, 2,4-D, glifosat	Pestisit
Kurşun, ftalatlar, kadmiyum	Çocuk ürünleri
BPA, ftalatlar, fenol	Gıda ve içecek paketleri
Bromlu alev geciktiriciler	Elektronik ve yapı malzemeleri
Ftalatlar	Kişisel bakım ürünleri,medikal tüpler
Triklosan	Antibakterial
Perflorokimyasallar	Tekstil

Çok sayıda araştırma, insanlarda bu kimyasallara uzun süre maruz kalmanın metabolik işlev bozukluğu, üreme sistemi bozuklukları, endokrin ile ilişkili kanserler ve nörogelişimsel hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (1, 9-12). Bu bileşiklerin çoğunun, östrojenler, androjenler, tiroid, hipotalamik ve hipofiz hormonları dahil olmak üzere endokrin hormonların normal etkilerini taklit ederek veya bunlara müdahale ederek çalıştığı fark edilmiştir. Günümüzde, kadın östrojenik hormonları, erkek androjenik hormonları veya tiroid hormonlarını taklit eden veya antagonize eden kimyasallar dikkat çekmektedir (2).

EBK'ların sınıflandırmasına bakıldığında, çok çeşitli kullanım alanları ile çok sayıda gruplardan oluştuğu görülmüştür. Örneğin; plastikleştiriciler (Bisfenol A (BPA), Ftalatlar), pestisitler (diklorodifeniltrikloroetan, DDT; ve dieldrin), alev geciktiriciler (polibromlu difenil eterler) ve katkı maddeleri (parabenler, benzofenon ve galaxolide gibi sentetik miskler) (13). BPA, ilk olarak 1891'de sentezlenen bir EBK'dır (14) ve şimdi çeşitli ürünlerde (örneğin, plastikler, alüminyum kutuların astarı ve termal Makbuzlar) yaygın olarak kullanılmaktadır (15).

## **2.2. Endokrin bozucu kimyasal: BPA**

BPA ilk olarak 1891'de Aleksandr P. Dianin tarafından sentezlendi ve 1930'larda sentetik östrojen arayışı sırasında potansiyel ticari kullanım için araştırıldı. 1940'larda ve 50'lerde plastik endüstrisinde BPA için kullanım alanları tanımlandı. BPA'ya maruz kalma, düşük doz toksisitesi hala tartışmalı olmasına rağmen, üreme ve gelişme üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sağlık etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Şu anda, hangi kaynakların toplam maruz kalma seviyelerine en çok katkıda bulunduğu bilinmemektedir (16).

BPA, bazı plastik ve reçinelerin üretimi için kullanılmaktadır. Su şişeleri ve diğer tüketici ürünleri gibi yiyecek ve içecek kaplarında sıklıkla kullanılan polikarbonat (PC) plastiklerde bulunur. BPA, gıda kutuları gibi metal ürünlerin içini kaplamak için kullanılan epoksi reçinesinde de bulunur (17). BPA'ya en yaygın insan maruziyeti, konserve yiyecekler ve içecekler ile olmaktadır. BPA, teneke kutulardan yiyecek / içeceğe sızar. Çevresel koşullar, örneğin yüksek sıcaklık, güneş ışığı ve domates gibi asitli konserve ürünleri, bu sızmayı artırır, öyle ki, konserve astarlarından gıdaya sızmaktadır. Plastiklerden yiyeceğe BPA sızması, yiyecekleri mikrodalgada pişirmek için plastik gereçler kullanmak ve plastik içecek şişelerini sıcak araçların içinde tutmak gibi günlük faaliyetlerle de artmaktadır (18, 19). Bisfenol A (BPA) üretimi fazla olan, en çok araştırılan ve en tanınmış EBK'lardan biridir. BPA vücutta östrojen gibi davranan ve çok sayıda farklı mekanizma ile östrojenin sinyal yolağını etkileyebilen bir kimyasaldır (19). Yapısal olarak BPA, üretimde kullanıldığında polimerler oluşturmak üzere diğer bileşiklere bağlanabilen bir aromatik halkaya bağlı bir fenolik ve hidroksil grubundan oluşur (kimyasal formülü:  $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ ) (20). Isı ve asidik veya bazik ortamlar gibi belirli koşullar, BPA'nın çevresine sızmasına neden olabilir ve bu da BPA'ya insanların maruziyetinin (ağırlıklı olarak oral) artmasına neden olabilir (1).

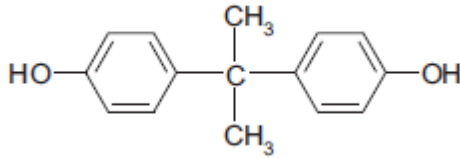
### **2.3.BPA'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Bisfenol A (BPA), bir asit veya alkali bileşik tarafından katalize edilen fenol ve asetonun yoğunlaşmasıyla üretilir (21). BPA organik çözücüler içinde tamamen çözünür ve kısmen suda çözünür. Oda sıcaklığında beyaz katı pul veya kristal şeklinde bulunur (16). Östradiol gibi, östrojen reseptörüne (ER) bağlanabilir ve hem östrojenik hem de anti-androjenik özellikler gösterebilir (22, 23). Bu özellikler esas olarak A-fenil halkası üzerindeki 4-hidroksil grubu ve propan parçasının 2-pozisyonundaki hidrofobik parça ile ilişkilidir (22). BPA ile üretilen ürünlerin çoğu gıda ile temas ettiğinden insan sağlığı ve çevre için önemlidir. Molekül ağırlığı  $228,29g/cm^3$  (24) olan BPA'nın kimyasal ve fiziksel özelliklerini içeren bilgiler tablo 2.3.1'de paylaşılmıştır (16).

**Tablo 2.3.1. BPA'nın Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri**

Özellikler	Değerler
Formül	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> veya (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub>
Eş anlamlılar	Bis(4-hydroxyphenyl)dimethyl methane; 4,4'-dihydroxydiphenyl propane; 4,4'-dihydroxy-2,2-diphenyl propane; diphenylolpropane; 4,4'-isopropylidenediphenol
Kaynama Noktası	220 °C (4 mm Hg)
Erime Noktası	150–155 °C
Özgül ağırlığı	1.195 (25/25 °C)
Su çözünürlüğü	<1 mg/mL (21.5 °C)
Buhar basıncı	3.91 x 10 <sup>-7</sup> mm Hg (25 °C) 0.2 mm Hg (170 °C)
Renk/Yapı	Beyaz kristaller veya parçacıklar
Koku	Hafif fenolik koku
Ayrışma Sıcaklığı	> 200 °C

Logaritmik formda ifade edilen bpa'nın su-oktanol katsayısı 3.32'dir (log p = 3.32), bu da yağlarda iyi çözünürlüğünü ve suda düşük çözünürlüğünü gösterir (yaklaşık 200 mg/dm<sup>3</sup>25 °C) (24). BPA'nın kimyasal yapısı Şekil 2.3.1'de gösterilmiştir (25, 26).

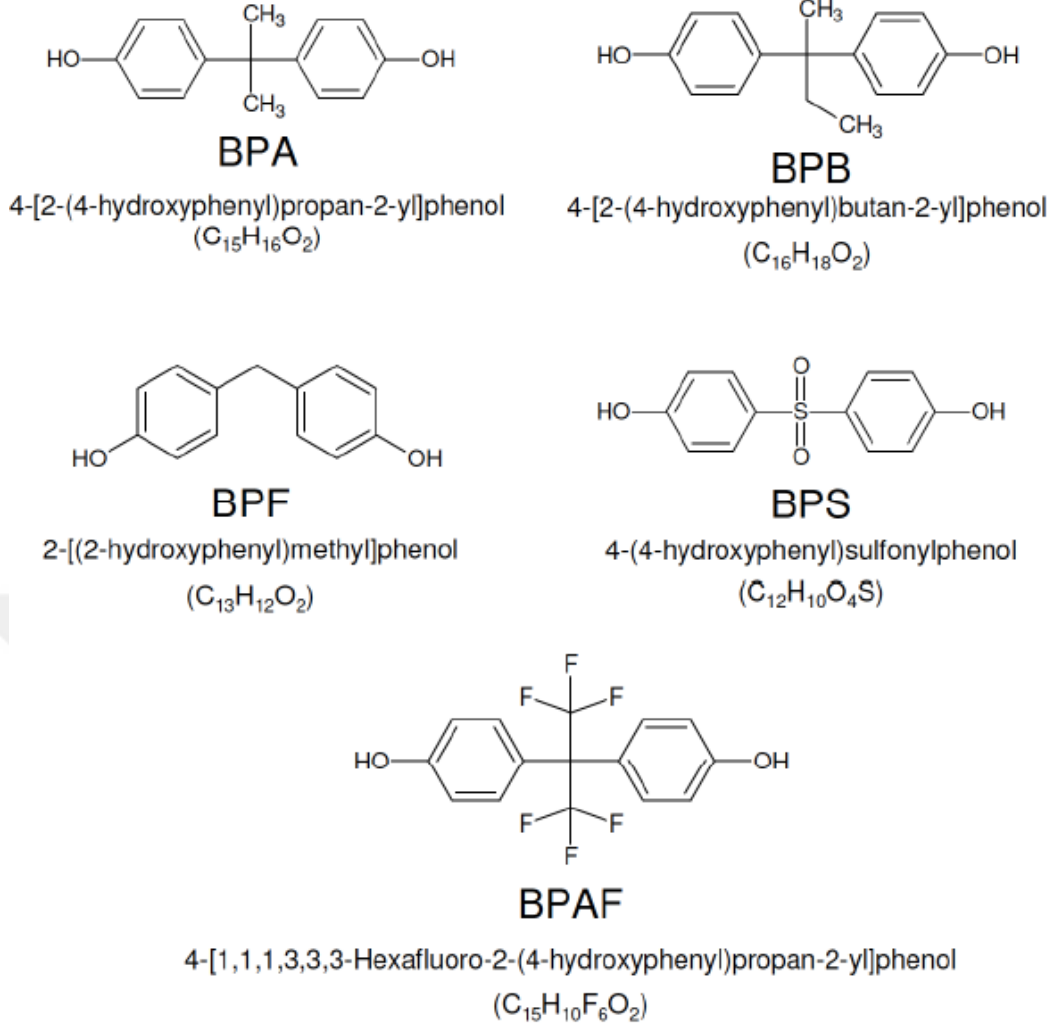


**Şekil 2.3.1. BPA'nın Kimyasal Yapısı**

BPA, dünyada en çok üretilen ve kullanılan kimyasallardan biridir. 2003 yılında yıllık BPA üretimi 2,7 milyon tonu aştığı ve üretimi artmaya devam ettiği bildirilmiştir (24, 25). 2015 yılı küresel tüketim hacmi 7.7 milyon metrik tona çıkmış ve 2022 yılına kadar tüketimin 10.6 milyon metrik tona ulaşması tahmin edilmektedir (27). BPA yarı ömrü su ve

toprakta yaklaşık 4,5 gündür, düşük volatilité nedeniyle havada bir günden azdır. Bununla birlikte, havadaki BPA varlığı, atmosferde bulunan katı partiküllere bağlanmasından kaynaklanmaktadır (28). BPA'dan yapılan sentetik polimerlerin iyi mekanik özellikleri, düşük nem adsorpsiyonu ve termal stabiliteleri olduğundan özellikle, su boruları, yemek kapları, şişeler, oyuncaklar, emzikler, tıbbi ekipman, dişçilik ürünleri, elektronik cihazlar ve CD / DVD diskler gibi çeşitli ürünlerin üretiminde kullanılırlar (29). BPA, vinil klorür üretiminde stabilizatör ve antioksidan olarak ve termal kağıt üretiminde kullanılır. Termal kağıt, çok büyük miktarlarda üretilir çünkü, makbuzlarda, kitaplarda, faksalarda ve etiketlerde kullanılmaktadır ve ayrıca geri dönüştürüldükten sonra broşür, bilet, posta zarfları, gazete, mutfak ruloları, tuvalet kağıdı ve yemek kartonları üretmek için de kullanıldığı bildirilmektedir (30, 31).

BPA'nın pekçok alanda kullanımının artması ve endokrin bozucu kimyasallar olarak zararlı etkilerinin bulunduğu dair kanıtların artması nedeniyle, bilim insanları ve genel halk endişelerini dile getirmeye başlamıştır (32). Bu durum endüstrinin alternatif kimyasallar aramasına neden oldu. Üreticiler, tüketici endişesinin bir sonucu olarak BPA'yı ürünlerinden çıkarmaya başladıkça, bisfenol analoglarının kullanımına kademeli bir geçiş oluşmuştur (32). BPA'nın yerini alması amacıyla, Bisfenol B (BPB), Bisfenol F (BPF), Bisfenol S (BPS) ve Bisfenol AF (BPAF) gibi BPA analogları geliştirilmiştir (33). Ancak, bu analogların güvenliği bir tartışma konusudur (34).



### Şekil 2.3.2. BPA Anologları

BPS, çeşitli endüstriyel uygulamalar için, örneğin temizlik ürünlerinde bir yıkama tutturma maddesi, bir elektro kaplama (galvanik) çözücüsü ve bir fenolik reçine bileşeni olarak kullanılır (34). BPS, "BPA içermeyen kağıt" olarak pazarlanan ürünler dahil olmak üzere termal kağıtta bir katkı olarak da kullanılmaktadır (32). BPF, özellikle tank ve boru astarları, endüstriyel zeminler, yol ve köprü kaplamaları, yapısal yapıştırıcılar, harçlar gibi daha fazla kalınlığa ve dayanıklılığa ihtiyaç duyan sistemler (yani yüksek katı / yüksek yapılı sistemler) için epoksi reçineler ve kaplamalar yapmak için kullanılır (35). BPF epoksi reçineleri ayrıca cilalar, vernikler, astarlar, yapıştırıcılar, plastikler, su boruları, diş macunları ve gıda ambalajları gibi çeşitli tüketici ürünleri için de kullanılmaktadır (32). BPS ve BPF birçok günlük üründe örneğin, vücut şampuanı, saç bakım ürünleri, makyaj, losyonlar, diş macunu ve kağıt ürünlerinde (döviz, el ilanı, bilet, mektup zarfları, uçak bileti) tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli gıdalarda, süt ürünleri, et ve et ürünleri, sebzeler, konserve

gıdalar, tahıllarda da tespit edilmiştir (36). İnsanlarda, idrar BPS ve BPF, BPA ile karşılaştırılabilir konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (37, 38). Meslek dışı maruz kalan, 100 Amerikalı yetişkinden alınan idrar örneklerinin % 55'inde 212 ng / mL'ye kadar BPF ve % 78'inde 12.3 ng / mL'ye kadar konsantrasyonlarda BPS buldu. Numunelerin % 95'inde 37,7 ng / mL'ye kadar BPA konsantrasyonları bulundu (32, 38). Ne yazık ki bu tür kimyasal analoglar orjinalinin yerine kullanılmadan önce test edilmemektedir. Bu nedenle orijinal toksik kimyasal kadar veya daha tehlikeli olabilirler. BPS ve BPF yapısal olarak BPA analoglarıdır. Bu nedenle fizyolojik sistemlerdeki etkileri benzer olabilir (32).

#### **2.4. BPA'nın Kullanım Alanları**

BPA ilk kez 1891'de Rus kimyagerler Alexander P. Dianin tarafından hidrojen klorür gibi bir katalizörün varlığında iki fenol molekülü ve bir aseton molekülünün yoğunlaşma reaksiyonunda sentezlendi. 1930'larda sentetik östrojen araştırmaları sırasında, BPA kapsamlı bir şekilde analiz edildi (39). BPA, sentetik polimer üretiminde büyük miktarlarda kullanılan kimyasal bir bileşiktir. BPA kullanan epoksi reçineler ilk olarak 1950'lerin başında Amerika Birleşik Devletleri ve İsviçre'deki kimyagerler tarafından sentezlenmiştir. BPA, polikarbonat (PC), epoksi, polisülfon (PSU), poliakrilat, polieterimid (PEI), doymamış polyester ve fenolik maddeler gibi reçinelerin ve polimerlerin üretiminde önemli bir ara ürün olarak endüstride kullanılmaktadır. BPA, bu ürünlere istenen özellikleri verir ve bu nedenle birçok üründe yaygın olarak kullanılmaktadır. BPA'nın kullanımı iki kategoriye ayrılabilir: biri BPA'nın kimyasal yapısının değiştirildiği veya polimerize edildiği kullanım, diğeri ise BPA'nın katkı maddesi olarak kullanımınıdır (40). Büyük miktarda BPA, polikarbonat (PC) ve epoksi reçine oluşturmak için polimerize edilir. Polikarbonat, genellikle BPA ve fosgenin yoğunlaşmasıyla sentezlenen termoplastik bir polimerdir (16). Avantajlı özellikleri nedeniyle PC, optik ortamlarda, inşaat malzemelerinde ve elektrik ve elektronik endüstrilerinde kullanılır. Polikarbonatların küçük bir kısmı, şişeler ve diğer gıdayla temas eden uygulamalar (% 3) ve tıbbi ve sağlık uygulamaları (% 3) için kullanılmaktadır. Bu nedenle, tüm bu ortak ürünler potansiyel BPA kontaminasyonu kaynaklarıdır. En yaygın kullanılan epoksi reçineler, epiklorhidrin ve BPA arasındaki bir reaksiyonla oluşturulur. Epoksi reçinelerin arzu edilen özelliklerinden dolayı, tüketici ve endüstriyel uygulamalar için kaplamalar, otomotiv ve denizcilik kullanımları için koruyucu kaplamalar, elektrikli ve elektronik laminatlar, yapıştırıcılar ve kaplama uygulamaları olarak kullanılırlar. Bobinlerin ve yiyecek ve içecek kutularının iç kaplamaları, epoksi reçine kullanımının yaklaşık % 11'ine

katkıda bulunabilir (16). Dental kompozit reçineler bir monomer karışımından oluşur ve en yaygın olarak bisfenol-A glisidil metakrilata (bis-GMA) dayanır. Bis-GMA'ya ek olarak, bu reçineler özelliklerini değiştirmek için başka monomerler içerir, örn. bisfenol-A dimetakrilat (bis-DMA) (41). Polisülfon (PSU), BPA ve bis (4-klorofenil) sülfonun yoğunlaşmasıyla sentezlenen termoplastik bir polimerdir. PSU, son derece şeffaf, sterilize edilebilir, uzun süre bulaşık makinesinde yıkanabilir ve darbeye dayanıklı PC'ye alternatif olarak kullanılabilir (42). Polieterimid (PEI) tıbbi, elektronik, elektrik, otomotiv ve uçak endüstrilerinde ve mikrodalga uygulamalarında yanmayan, düşük duman emisyonlu uygulamalar için kullanılır. BPA, alev geciktirici tetrabromobisfenol-A (TBBPA) üretmek için kullanılır. TBBPA eser miktarda BPA içerir (tipik olarak 3 ppm'den az). TBBPA'nın yaklaşık %18'i TBBPA türevlerinin ve oligomerlerinin üretimi için kullanılırken, diğer %18'i katkı maddesi olarak alev geciktirici olarak kullanılır. Bu ürünlerde BPA varlığının hala daha fazla araştırılması gerekmektedir (43). BPA bazlı polyester reçineler arasında BPA fumaratları ve BPA dimetakrilatlar bulunur. Propoksilatlı BPA-fumarat doymamış polyester reçine, çok çeşitli sulu inorganik asitlere, tuzlara ve alkali solüsyonlara dirençlidir. Bu nedenle, depolama tankları ve proses kapları gibi oldukça aşındırıcı ortamları içeren birçok uygulamada kullanılmaktadır. Cam takviyeli kompozit reçineler, tekne, yüzme havuzu, spa banyosu ve yarı saydam çatı örtülerinin imalatında güçlü, hafif laminatlar yapmak için kullanılır. BPA ayrıca benzoksazin monomerlerinin sentezinde öncü olarak kullanılır (44). BPA, kâğıt endüstrisinde fenolik geliştirici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamada BPA, serbest, polimerize edilmemiş formunda mevcuttur ve bu nedenle alım için kolayca temin edilebilir. Diğer uygulamaların yanı sıra, satış noktası makbuzlarında, reçete etiketlerinde, uçak biletlerinde ve piyango biletlerinde termal kâğıt olarak kullanılmaktadır (16). Antioksidan özelliklerinden dolayı BPA, yumuşak polivinilklorürde (PVC) katkı maddesi olarak ve ayrıca PVC üretiminde vinil klorür polimerizasyonunun bir inhibitörü olarak kullanılır. Daha az bir ölçüde, BPA, hidrolik fren sıvılarında ve birleştirme aşaması ve kütleme işlemi sırasında lastik üretiminde bir antioksidan olarak kullanılır (16). BPA, insanların günlük olarak temas ettiği çok çeşitli malzeme ve ürünlerde bulunabilir (örn. Şişeler, kaplamalar, borular, diş macunları, gıda ambalajları, tırnak cilaları ve alev geciktirici malzemeler). Bu nedenle yakın bir zamanda, Avrupa Birliği, BPA'nın plastik bebek biberonlarında kullanımını yasaklamıştır (16). Polikarbonat ürünlerde ve epoksi reçinelerde kalan herhangi bir kalıntı, reaksiyona girmemiş BPA, yiyeceğe veya çevreye sızabilir. Polikarbonat genellikle stabildir, ancak güçlü bazik koşullarda, UV ışığında veya yüksek ısıya maruz kaldığında polikarbonattan BPA salınabilir. BPA ile yapılan epoksi reçineler

stabildir; bunlardan yalnızca artık BPA'nın salınması beklenir. BPA'ya alternatifler mevcuttur, ancak tüm endüstriyel uygulamalar için tek bir alternatif yoktur (26). Endüstride alternatif kimyasallara geçiş, yeni ekipmana yatırımı gerekli kılar. BPA içeren polikarbonatların potansiyel ikameleri arasında akrilik, polyester ve polipropilen bulunur, ancak bu malzemelerin dezavantajları vardır: akrilik o kadar güçlü değildir ve zamanla sararabilir, polyester daha pahalıdır ve polipropilen yüksek sıcaklıklarda stabil değildir. Kutu astarlarında BPA'ya alternatifler arasında polyester, poliakrilat, sentetik reçineler ve PVC macunlar bulunur. Bu alternatiflerden bazılarının zararlı etkileri de vardır. Cam, paslanmaz çelik ve alüminyum gibi onlarca yıldır kullanımda olan ve kolayca geri dönüştürülebilen başka seçenekler de mevcuttur. Kompozit kağıt, polietilen ve alüminyum folyodan yapılan tetrapaklar, başka bir ambalaj alternatifi sağlar (16).

## **2.5.BPA'nın Çevresel Yayılımı**

İnsanlar BPA'ya çoğunlukla gıda yoluyla maruz kalır (25). Ancak BPA içermemesi beklenen doğal gıdaların, hatta yenilebilir hayvanların ve hayvansal ürünlerin kirli ve zararlı atıklarla dolu bir çevrede yetiştiği düşünülürse durumun sadece plastik, konserve veya hazır gıdalar ile sınırlı olmayacağı tahmin edilebilir. Birçok endüstriyel alanda yılda tonlarca kullanılan BPA, çevreye ve atmosfere dağılmaktadır. BPA kullanılan maddelerle kirlenmiş atık çöplüklerin yakınında bulunan yeraltı suyunda daha yüksek bir BPA konsantrasyonu ve plastik tortu birikimi bulunmuştur (45). Çevresel olarak su, hava, nehir, deniz ve toz gibi farklı BPA kaynakları vardır. Bu farklı kaynaklar, BPA'nın hayvanlara ve insanlara maruz kalmasından sorumludur (46). “BPA kaynakları ve çevredeki konsantrasyonu” başlığı ile Tablo 2.5.1.'de çevresel bir kirletici olarak ortamda bulunan BPA'nın durumu özetlenmiştir (46, 47).

**Tablo 2.5.1. BPA'nın Kontaminasyon Kaynakları ve BPA Konsantrasyonu**

Kontaminasyon Kaynağı	BPA konsantrasyonu
Su ortamı	8-21 ng/mL
Hava	2-208 ng/m <sup>3</sup>
Toz	0.8-10 µg/g
Termal kağıt	54-79 µg/cm <sup>2</sup>
Etler	17-602 ng/g
Balık	5-109 ng/g
Sebze ve meyveler	9-76 ng/g
İçecekler	1-18 ng/g
Süt ürünleri	21-43 ng/g
Bebek mamaları	0.1–13 ng/g
Kutular	2-82 ppb
Plastik	0.2-26 ppb
Diş malzemesi	0.013–30 mg

Çoğu çalışma, diyet kaynaklarından BPA'ya maruz kalma potansiyeline odaklanmıştır. Aslında, gıdalardaki BPA seviyelerinin, özellikle epoksi reçine astarlı kutularda depolanan gıdaların belirlenmesine yönelik önemli sayıda çalışma yapılmıştır. İçme suyu, hava ve toz gibi diğer bazı potansiyel BPA maruz kalma kaynakları çok daha az dikkat çekmiştir. Çok az sayıda çalışma, birden fazla kaynaktan toplam BPA maruziyetini tahmin etmiştir. Ortamdaki kontaminasyondan (su, hava, toprak) ve gıda kontaminasyonundan (kutu yüzeyleri, plastik kaplar) literatür kullanılarak, günlük insan BPA alımının 1 µg/kg vücut ağırlığı / gün'den az olduğu tahmin edilmiştir (25). Alternatif olarak, Avrupa Komisyonu Gıda Bilimsel Komitesi (25), Bpa'ya maruz kalmanın gıda kaynaklarından 0.48–1.6 µg/kg vücut ağırlığı/gün olduğunu tahmin ederken, Thompson ve ark. Yeni Zelandalıların sadece diyet kaynaklarından 4.8 µg/gün kadar tükettikleri tahmin edilmektedir (48).

### 2.5.1. Atmosfer

Yılda tonlarca kullanımı olan BPA'nın, endüstriyel faaliyetler sonucunda atmosfere yayıldığı düşünülmektedir. Analizler, BPA'nın atmosferde değişken konsantrasyonlarda

oluşturduğunu göstermiştir. Örneğin, Berkner ve ark. (2004), Bavyera'daki (Almanya) üç lokasyondan toplanan örneklerde 5 ila 15 pg/m<sup>3</sup> düşük BPA konsantrasyonları tespit ederken (49), Matsumoto ve ark. (2005), Osaka (Japonya) üzerinden toplanan numunelerde 10 ila 1920 pg/m<sup>3</sup> arasında önemli BPA konsantrasyonları belirlemiştir (50). Beş kıtadan toplanan atmosfer örneklerinin değerlendirildiği başka kapsamlı bir analiz de FU Kawamura ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmıştır (24, 51). Bu çalışmaya göre Asya'nın doğu deniz kıyılarında bir milimetreküp havada birkaç pikogram gibi düşük BPA tespit edilirken, Asya, Yeni Zellanda ve ABD'deki büyük yığılma alanlarında 170-880 pg/m<sup>3</sup> gibi önemli ölçüde daha yüksek atmosferik BPA tespit edilmiştir. En yüksek BPA konsantrasyonları (ortalama 4.55 ng / m<sup>3</sup>) Hindistan'ın kentsel bölgelerinde (Chenay ve Bombay) tespit edilmişti, bu da evsel amaçlı plastik ürünlerin yoğun yanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Araştırmacılar ayrıca kutup bölgelerinin de BPA ile kirletildiğini, kuzey kutbuna Avrasya ve Kuzey Amerika dan BPA'nın taşındığını bildirmişlerdir. Bu bölgede 1-17 pg/m<sup>3</sup> BPA tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar aynı zamanda o bölgedeki BPA konsantrasyonunda 1991'den 2000'e bir artış olduğunu da göstermiştir (51).

### **2.5.2.Su Kaynakları ve Atıklar**

BPA yüzey sularında genellikle düşük konsantrasyonlarda görülmektedir. Rocha ve ark. (2013), BPA'nın Portekiz nehirlerinin bazılarında 28,7 ila 98,4 ng / dm<sup>3</sup> arasında değişen konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir (52). Bununla birlikte, başka araştırmalar yüzey sularının BPA ile güçlü bir şekilde kirlendiğini göstermektedir. Almanya'da yürütülen bir başka araştırmada Elba nehrinin sularında (4–92 µg / dm<sup>3</sup>) ve çöktülerinde (10–380 µg / kg) yüksek BPA konsantrasyonları ortaya çıkarmıştır (53).

### **2.5.3. Yiyecekler ve İçme Suyu**

Gıda, genel nüfusun BPA'ya maruz kalmasının en önemli kaynağıdır. Yemeklerde BPA'nın varlığı, hayvanların ve bitkilerin BPA'ya maruz kalması, BPA'nın çevrede birikmesi ve gıdanın bu maddeyi içeren polimerlerle teması ile bağlantılıdır. BPA'nın her gün gıda ile tüketildiği düşünülmekte ve insanların beslenme kanalı yoluyla BPA'ya maruziyetinin 0,48 ila 1,6 µg / kg / vücut ağırlığı / gün arasında olduğu tahmin edilmektedir (25). Çok sayıda çalışmanın sonuçları, BPA'nın polikarbonatlardan ve epoksi reçinelerden gıda ve içme suyuna salılabileceğini kanıtlamıştır. Et ürünlerinde (0.49-56 µg /kg) (54), balık (7.1–102.7 µg /kg) (55), sebze ve meyveler (11.0–95.3 µg /kg) (56) ve tahıllar (1.0-3.8 µg / kg) (57), gibi önemli konsantrasyonlarda BPA tespit edilmiştir (24). Konserve gıdalarda

BPA konsantrasyonlarının taze gıdalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu da kanıtlanmıştır. Yonekubo ve ark. (2008), çeşitli konserve ürünlerinde 0.1 ile 235.4 µg / kg arasında değişen büyük konsantrasyonlarda BPA tespit etmişlerdir (58). Konserve sebze ve meyvelerde de 3,7 ile 265,6 µg / kg arasında değişen nispeten yüksek BPA konsantrasyonları tespit edilmiştir (59). BPA ayrıca konserve deniz ürünü örneklerinde 1.0 ila 99.9 µg / kg arasında değişen önemli konsantrasyonlarda (60) ve konserve alkolsüz içeceklerde 0.032 ila 4 µg / dm<sup>3</sup> arasındaki önemli olmayan konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (61). Ayrıca çeşitli süt örneklerinde de BPA bulunmuştur. O'Mahony ve ark. (2013), karton kutularda saklanan sütlerde, toz bebek maması ve konserve kutuda bulunan sütlerde olmak üzere ticari olarak temin edilebilen 27 süt ürünü örneğini analiz etmiştir. Ölçülebilir sınırın (1.32 µg / kg) üzerindeki konsantrasyonlarda sadece dört numunenin BPA içerdiğini ve bir numunenin (konserve süt) 176 µg / kg yüksek BPA konsantrasyonu içerdiğini fark etmişlerdir (62). İçme (musluk) suyunda BPA'nın dünya çapında varlığına ilişkin 65 makaleden toplanan verilerin analizi, bu maddenin diğer kaynaklara kıyasla düşük konsantrasyonlarda oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'dan BPA konsantrasyonları sırasıyla 0.099, 0.014 ve 0.317 µg / dm<sup>3</sup>'tür (63). Daha yüksek BPA seviyeleri genellikle şişelenmiş suda bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Colin ve ark. (2013), Fransız nüfusunun önemli bir kısmının içme suyunda bulunan BPA maruziyetini analiz etmiştir. Polikarbonat şişelerde (damacana gibi) depolanan suda 0.07 ila 4.21 µg/dm<sup>3</sup> arasında değişen önemli konsantrasyonlarda BPA tespit etmişlerdir. Ayrıca, yeni üretilen şişelerde daha yüksek BPA seviyesine sahip su bulunduğunu belirtmektedirler (64).

#### **2.5.4.Toz**

Sindirim sisteminin yanı sıra, insanlar solunum ve dermal temas yoluyla da BPA'ya maruz kalırlar. BPA tozda bulunur, çünkü sentetik polimerlerinden yapılmış ürünlerden toz olarak çevreye dağılırlar (24). 120 evden toplanan toz örneklerinin analizi, 0.2 ila 17.6 mg / kg arasında değişen yüksek konsantrasyonlarda BPA (örneklerin % 86'sı) oluşumunu ortaya çıkardı (65). Başka bir çalışmada, Doğu Amerika Birleşik Devletleri'nde 56 toz örneği toplandı ve BPA içeriği açısından analiz edilmiştir. Numunelerin % 95'inde, BPA 0,5 ila 10.2 mg / kg (ortalama 843 µg / kg) arasında değişen önemli konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Bu çalışmanın yazarları, 0.35 ile 5.63 µg / kg vücut ağırlığı / gün arasında toz alımı yoluyla BPA maruziyet dozlarını değerlendirmiş ve laboratuvar hayvanlarında sağlık etkilerine neden olan konsantrasyonlarla aynı büyüklükte oldukları sonucuna varmışlardır (66). Kapalı ortamlarda bulunan ortalama BPA konsantrasyonunun, birkaç yıl önce tahmin

edilen ortalama konsantrasyonuna kıyasla neredeyse iki kat daha yüksek olan 1.46 mg / kg olarak tahmin edilmesi çok dikkat çekicidir. Bu bulgu, sentetik polimerlerden yapılan ürünlerin çevremizde giderek daha yaygın bir şekilde kullanıldığını göstermektedir (24). Belçika'da yapılan bir başka çalışma, BPA'nın ev tozuna kıyasla ofis tozunda (ortalama konsantrasyon 6.53 mg / kg) önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda oluştuğunu göstermiştir (67). Genel nüfusun tozla solunan BPA'ya maruz kalmasının, gıda tüketimiyle ilişkili olandan oldukça düşük olduğu düşünülmektedir (67).

## 2.6. Maruziyet Yolları

Transdermal, oral ve inhalasyon gibi insanlara BPA maruziyetinin birden fazla yolu vardır. BPA maruziyetinin başlıca kaynakları paketlenmiş yiyecekler, termal kağıt, bebek oyuncakları, toz, sağlık ekipmanları, diş malzemeleri vb .'dir. (Şekil 2.6.1.) (47). BPA'nın en geniş maruz kalma kaynağı yiyecek ve içeceklerdir, ancak termal kağıdın uzun bir süre kullanılmasından sonra cilt yoluyla maruz kalma meydana gelebilir. Çoğunlukla, haftada 40 saat makbuz işleyen bir kişi olan kasiyerler, cilt yoluyla BPA'ya maruz kalmaktadır (68).



Şekil 2.6.1. BPA Maruziyetinin Başlıca Kaynakları

Çocuklarda BPA'ya maruz kalma yollarını ve maruziyet seviyelerini tahmin etmek için iki çalışma yapılmıştır. Birinci çalışma dokuz çocuğu içeren, evde ve anaokulunda potansiyel maruziyetleri incelemek için tasarlanan bir araştırmadır (25). Evde ve

anaokulunda iç ve dış hava örneklerinde, zemin tozunda ve oyun alanı toprağında benzer seviyelerde BPA tespit edilmiştir. Bu çevresel seviyelere dayanarak, yazarlar küçük çocuklar için ortalama BPA maruziyet seviyesinin 42.98 ng/kg/gün olduğunu tahmin etmişlerdir (68). Aynı araştırmacı grubu tarafından gerçekleştirilen ikinci bir gözlemsel çalışma, 257 okul öncesi çocukta BPA maruziyetlerini incelemiştir. Bu çalışma, BPA'nın iç ortam havası, el mendili, katı gıda ve sıvı gıda örneklerinin %50'sinden fazlasında bulunabileceğini doğrulamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, okul öncesi çocukların maruziyetlerinin %99'unun diyetten kaynaklandığını; diyet kaynaklarından tahmini maruziyet 52-74 ng/kg/gün ve tahmini inhalasyon maruziyeti 0.24-0.41 ng/kg/gün olarak tespit edilmiştir (69). Maruziyetin değerlendirildiği başka bir çalışmada bisfenol A diglisidil eter içeren epoksi reçineleri uygulayan erkek işçilerin idrarında BPA ölçülmüştür. Mesleki olarak maruz kalan 42 erkekte üriner BPA düzeyleri, maruz kalmayan 42 işçiye göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (70).

## **2.7. Yiyecek ve İçeceklere BPA Geçişi**

İnsanların çevresel BPA'ya maruz kaldığına dair çok az kanıt vardır. Aksine, çoğu insan maruziyeti, polikarbonat plastik veya epoksi reçinelerle kaplı kaplarla temas halinde olan yiyecek veya içeceklerde bulunan kalıntılar yoluyla gerçekleşir. İnsanların BPA'ya maruz kalmasının küçük kaynakları arasında diş hekimliğinde kullanılan reçine bazlı kompozitler ve dolgu macunları ile epoksi-fenolik reçine bazlı boyaların, ahşap dolgu maddelerinin, yapıştırıcıların, baskı mürekkeplerinin ve termal kağıdın kullanımı yer alır (21). Gıda ile temas eden ve BPA ile üretilen iki ana ürün polikarbonat plastik ve epoksi reçinelerdir. Polikarbonat plastik şeffaftır, düşük reaktiviteye sahiptir ve kırılmaya karşı dayanıklıdır. Su şişelerinde, biberonlarda, sofrta takımlarında ve gıda saklama kaplarında kullanılmaktadır (24).

BPA'nın polikarbonat su borularında ve mesken su depolama tanklarında ve şarap fiçilerinde yüzey kaplaması olarak kullanılan epoksi reçinelerde kullanılması da gıda temasına yol açabilir. Bu kaynaklardan maruz kalma üzerine az sayıda çalışma vardır, ancak tahminler yapılmıştır. Örneğin, 59 şarap örneğinin 46'sındaki ortalama BPA konsantrasyonu 0,58 µg/L iken, kalan 13 numunedeki seviyeler miktar tayini sınırlarının altında bulunmuştur. Bu çalışmaya dayanarak, şaraptaki potansiyel BPA kalıntılarının, konserve içeceklerde bulunanlarla aynı seviyelerde olduğu tahmin edilmiştir (21). Nam ve ark. (2010), tarafından yapılan bir çalışmada bebekler için yeni ve tekrar tekrar kullanılan polikarbonat biberonlardan BPA geçiş oranı değerlendirilmiş ve artan sıcaklığın, özellikle

uzun süreli biberon kullanımının, suya daha yoğun BPA göçüne neden olan polimerin hidrolizini arttırdığını göstermiştir. Çalışmada BPA'nın yeni biberonlarda 40 ve 95°C'de sırasıyla ortalama 0.03 ve 0.13 µg/dm<sup>3</sup> konsantrasyonlarda salındığı gösterildi. Altı aylık şişe kullanımından sonra, sudaki BPA konsantrasyonları sırasıyla 40 ve 95°C'de 0.18 µg/dm<sup>3</sup> 'e ve 18.47 µg/dm<sup>3</sup> 'e kadar yükseldiği gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada, Maia ve ark. (2009), suda çözünen deterjanın biberonlardan BPA salınımını etkilediğini belirtmektedir. Yazarlar, polikarbonat şişelerin su içeren deterjanla yıkanması, fırçalanması veya ıslatılmasının polimerden BPA geçişini geciktirdiğini fark etmişlerdir (71). Paketli gıdalardan BPA göçünü değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, üreticilerden teneke kutular elde etmiş ve ısıtma süresi, ısıtma sıcaklığı, depolama süresi, depolama sıcaklığı ve diğer faktörlerin BPA migrasyon düzeyi üzerindeki etkisine ilişkin dikkatli kontrollü çalışmalar yapmıştır. Brotons ve arkadaşları, kutu başına 4-23 µg BPA sızıntısını ölçmüştür (72). Kang ve ark.'nın yaptığı kapsamlı bir çalışmada BPA göçü üzerinde ısıtma sıcaklığının, ısıtma süresinden daha büyük ölçüde etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bitkisel yağlar ve sodyum klorür çözeltilerinde BPA sızıntısının önemli derecede arttığını bildirmişlerdir (73). Takao ve arkadaşları da sıcaklığın BPA geçişini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada ısıtılmayan bir konserve kutu ile 100°C'ye kadar ısıtılan konserve karşılaştırılmış ve BPA konsantrasyonlarının 1.7-55.4 kat kadar arttığı gösterilmiştir (74). BPA göçü ve konserve gıdalar ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı evcil hayvan mamaları, sebzeler ve balıklarda yapılmış ve BPA tesbit edilmiştir. Diğer bazı çalışmalar ise bebek mamalarında BPA kontaminasyonu bulmuştur (25).

## **2.8. İnsan Vücut Sıvıları ve Dokularındaki BPA**

Günümüze kadar pek çok gelişmiş ülkede idrar, tükürük, ter ve plazma gibi sıvılarda BPA'nın varlığını izleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Az gelişmiş ülkelerde çalışma ve BPA seviyeleri ile ilgili çalışma hiç olmadığından veya yeterince bulunmadığından bu ülkelerdeki BPA maruziyeti hakkında bir yorum yapılamamakta, ancak gelişmiş ülkelerdeki seviyeler göz önüne alınırsa, bu ülkelerdeki insanların çoğunda BPA saptanabileceği düşünülebilir.

### 2.8.1. İdrar

Pek çok araştırma dünyadaki çeşitli popülasyonlardan idrar BPA ölçümü gerçekleştirmiştir. Bu araştırmalarlar, kan ve diğer dokulardaki BPA çalışmalarında gösterildiği gibi, insanların BPA'ya yaygın şekilde maruz kaldığını doğrular niteliktedir. İdrarda BPA, genellikle konjuge formunda, yani BPA-glukuronid veya BPA-sülfat şeklinde bulunur (25). Ancak serbest halde bulunan BPA'yı da test eden çok sayıda araştırma yapılmıştır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yürütülen bir çalışma, izotop dilüsyonu GC-MS kullanan 394 Amerikalı yetişkinden oluşan bir referans popülasyondan alınan idrar örneklerinin %95'inde BPA saptandı. Bu çalışma, sırasıyla 1.63 ve 1.12 ng/ml'lik erkek ve kadın idrarındaki toplam BPA düzeylerini bildirdi (75). Benzer bir çalışma 90 genç kadında yapılmış ve idrar örneklerinin %94'ünde BPA tespit edilmiştir (76). Bu çalışmada rapor edilen BPA seviyeleri, insan kanında rapor edilen seviyelere çok benzer gibi görünmektedir. Norveçli gebe kadınların büyük bir kohortu üzerinde yapılan analiz (n = 110), BPA'nın idrarlarında ortalama 4.5 µg/dm<sup>3</sup> konsantrasyonunda olduğunu göstermiştir (77). Norveçteki bu ölçümler, Hollanda vatandaşlarının (2.5 µg/dm<sup>3</sup>) ve Belçika vatandaşlarının (2.55 µg/dm<sup>3</sup>) idrarında belirlenen BPA seviyesine kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) vatandaşlarının idrarında tespit edilen BPA seviyesi ise (3.9 µg/dm<sup>3</sup>) olarak kaydedilmiştir (24, 77, 78). Diğer Avrupa ülkelerinin vatandaşlarında ise nispeten düşük idrar BPA miktarları belirlendiği görülmüştür. Örneğin, 129 Danimarkalı çocuk ve ergenden toplanan idrar örneklerinde BPA konsantrasyonları (ortalama 1.37 µg/dm<sup>3</sup>) belirlenmiştir (79). Benzer şekilde, Alman popülasyonundan toplanan idrarda (1995'ten 2009'a kadar) 1.49 µg/dm<sup>3</sup> konsantrasyonunda BPA tespit edilmiştir (80). Son zamanlarda, ABD vatandaşlarının büyük bir bölümünde Hastalık Kontrol merkezleri tarafından yapılan bir analiz (2500'den fazla örnek), katılımcıların %92.6' sının idrar örneklerinde tespit edilebilir BPA seviyeleri göstermiştir. Yazarlar ayrıca BPA seviyesinin çocuklarda (4.5 µg/dm<sup>3</sup>) gençlere (3.0 µg/dm<sup>3</sup>) ve yetişkinlere (2.5 µg/dm<sup>3</sup>) kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (81). Yoğun tıbbi bakım gerektiren 42 prematüre bebeğin idrarındaki BPA içeriğinin analizi sırasında elde edilen ortalama BPA konsantrasyonu 30 µg/dm<sup>3</sup> olup, ABD genel popülasyonundaki içeriğine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmanın yazarları, tedavi sırasında bebeklerdeki bu yüksek BPA düzeyinin tıbbi cihaz ve ürünlerin temas halinde olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (82). Çocukların toksik maddelere karşı daha hassas oldukları düşünülürse bu sonuçlar oldukça endişe vericidir. Markis ve ark. (2013) tarafından yapılan bir araştırmada ilginç sonuçlar elde edildi, bu çalışmaya dahil edilen kadınlarda polikarbonat (PC) şişelerden su

tüketimi ile idrar BPA seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulmuştur. Yazarlar, yüksek BPA seviyesinin (dünya çapındaki çalışmalarda gözlemlenen ortalama alımın neredeyse iki katı), özellikle yaz mevsiminde artmış su tüketimi ve yüksek sıcaklık, UV oranı ile bağlantılı olduğunu gözlemlediler (83). Başka bir çalışmada, konserve ürünlerin, özellikle çorbaların tüketiminin idrar BPA seviyesini 10 kattan fazla arttırdığı bulunmuştur (24). Başka bir çalışmada 30 Koreli yetişkinde idrar BPA seviyelerindeki cinsiyet farklılıkları incelenmiştir. Bu çalışmada toplam BPA ölçümlerinde cinsiyet farkı saptanmamıştır. (ortalama 15 erkek ve 15 kadın, sırasıyla 2.82 ve 2.76 ng/ml) (84).

### **2.8.2. Serum, Plazma ve Kan**

Günümüze kadar insan serumundaki BPA seviyesi ile alakalı, farklı ölçüm teknikleri kullanılarak, farklı ülkelerde, farklı yaş ve cinsiyetteki insanlarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Serum BPA seviyeleri 0.2 – 20 ng/ml aralığında tespit edilmiştir (25). Bazı çalışmalar gebe kadınlardan, göbük kordonu kanından ve fetal plazmadan serumdaki BPA seviyelerini incelemiştir (25). Özellikle endişe verici olan, BPA ölçümü için belki de en yüksek hassasiyete sahip birçok çalışmada, fetal kord serumu, hamilelik sırasında anne serumu ve gelişim aşamalarındaki fetal amniyotik sıvıda ölçülen yüksek BPA seviyeleridir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, BPA'nın maternal-fetal plasenta bariyerini geçtiğini göstermektedir (25). Bir çalışmada, insan anne serumu 1.4-2.4 ng/ml konsantrasyonlarda ortalama BPA gösterirken, 15-18 haftalık fetal amniyotik sıvı ortalama 8.3 ng/ml daha yüksek seviyede BPA göstermiştir (85). Ayrıca hamile kadınların kanındaki konjuge BPA seviyesinin, hamile olmayan kadınlara (1  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) göre çok daha yüksek (4  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) olduğu kanıtlanmıştır (24, 86).

### **2.8.3. Amniyotik Sıvı**

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK) ile ilgili yapılan bir çalışmada amniyotik sıvı örneklerinde çevresel kirleticilerin ölçülmüş ve Los Angeles bölgesindeki fetüslerin yaklaşık %30'unun intrauterin dönemde EBK'lere maruz kaldığını ve bunun sonuçlarının şu anda bilinmediğini ortaya koymuştur (87). Başka çalışmalarda araştırmacılar plasenta dokusu ve amniyotik sıvıdaki BPA düzeylerini ölçmüştür. Bu çalışmalardan birinde amniyotik sıvı BPA seviyeleri 15-18 haftalık gebelerde amniyotik sıvı ortalama 8.3 ng/ml'ye ulaştığı görülmüştür. Ancak seviyeler gebeliğin sonlarına doğru 1.1 ng/ml'ye düşmüştür (85). Bu çalışmanın yazarları, BPA'nın daha düşük metabolik klirensi nedeniyle BPA'nın erken fetüslerde birikebileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, geç gebelikteki düşük seviyenin,

fetüsün büyük miktarlarda amniyotik sıvı yutması ve BPA'nın fetal karaciğer tarafından BPA konjugatlarına dönüştürülmesine bağlı olduğu varsaymışlardır. Bununla birlikte, bu hipotezler için kanıt hala eksiktir ve başka bir çalışma amniyotik sıvı konsantrasyonlarının anne serumundan daha düşük olduğunu bulmuştur (88). Fetal serumda toplanan ölçümlerle birlikte bu deneyler, insan fetüsünün fetal gelişim boyunca BPA'ya maruz kalma olasılığının yüksek olduğunu ve yetişkin kanında ölçülenlerden bile daha yüksek seviyelere maruz kalabileceğini göstermektedir (25, 89).

#### **2.8.4. Anne Sütü**

Gelişmekte olan yenidoğanın sağlığı için önemli bir husus da anne sütünden potansiyel BPA maruziyetidir. Fernandez ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada anne sütünde 1.1 ile 3.4  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$  arasında değişen konsantrasyonlarda BPA tespit edilmiştir (90). Sun ve ark. inceledikleri 23 sağlıklı kadının, anne sütünde 0.28-0.97 ng/ml aralığında ve ortalama 0.61 ng/ml konsantrasyonda BPA buldular (91). Başka bir çalışmada Ye ve ark. numunelerin %60' ında serbest BPA değerini ortalama 0.4 ng/ml konsantrasyonlarda ve numunelerin %90'ında toplam BPA (serbest BPA artı BPA konjugatları), medyan seviyesi 1.1 ng/ml olarak saptamıştır (92). İlk üç günlük kolostrumda yapılan başka çalışmalarda BPA incelenmiş ve bu örneklerde tespit edilmiştir (93). Bu çalışmalarda 101 örneği inceleyerek 1-7 ng/ml aralığında ve ortalama 3.41 ng/ml düzeyinde BPA saptandı (25). Doğumdan 1 hafta sonra toplanan anne sütüne kıyasla kolostrumdaki bu yüksek konsantrasyonun, saptama yöntemindeki farklılıklardan mı (HPLC-FD'ye karşı ELISA) veya emzirme döneminde BPA metabolizmasındaki değişikliklerden mi kaynaklandığı belirsizdir (25).

#### **2.8.5.Semen ve Foliküler Sıvılar**

Semen ve Foliküler sıvılarda BPA araştıran sınırlı sayıda makale bulunmaktadır (85, 94, 95). ELISA ile ölçülen foliküler sıvıda BPA seviyeleri ortalama 2.0 ng/ml olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu ölçümler in vitro fertilizasyon (IVF) prosedürleri geçiren kadınların foliküler sıvısında yapılmıştır. Dolayısıyla bu genel popülasyonun bir örnekleme olmadığından, IVF sırasında foliküler sıvıda tespit edilen BPA seviyesinin geçerli bir biyobelirteç olup olmadığı veya kadın doğurganlığında nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir (25). Bununla birlikte, insan foliküler sıvısında BPA'nın saptanması, yetişkin farelerde oral olarak uygulanan düşük doz BPA'nın oositlerde konjresyon yetmezliğine ve anöploidiye neden olduğu raporu nedeniyle özellikle endişe verici bir durum

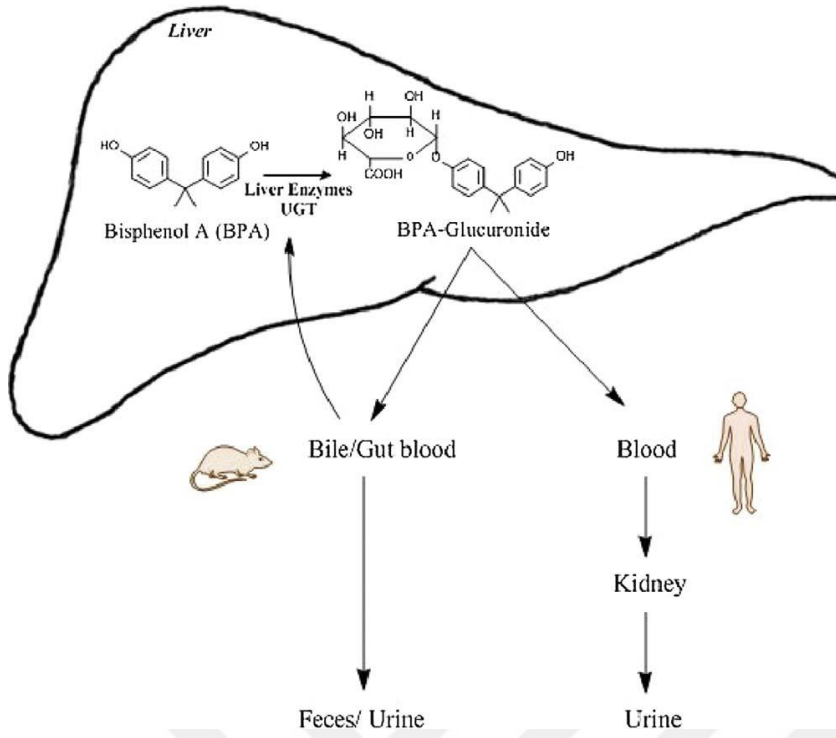
olarak gözlenmektedir (96). Çeşitli çalışmalarda insan semen örneklerinde BPA analizleri yapılmış ancak kullanılan hassas ölçüm yöntemlerine rağmen (LC-MS, HPLC) insan semeninde BPA ya rastlanmamıştır (94, 95). Ancak çalışmaların birinde LC-MS ve ELISA aynı örneklere uygulanmış (n=41) ve ELISA testinde 5.1 ng/ml gibi yüksek bir ortalama değer elde edilmiştir. Araştırmacılar bu sonucun ELISA ile spesifik olmayan bağlantılardan dolayı olduğunu ve ELISA'nın doğru bir ölçüm yöntemi olmadığını öne sürmüşlerdir. Kullanılan testlerin yüksek duyarlılıkları göz önüne alındığında, insan semen örneklerinde BPA bulunması olası görülmemektedir (25).

### **2.8.6.Dokularda BPA**

BPA lipofilik karaktere sahip olduğundan katı dokularda birikebilir. İspanyada 20 kadında yapılan çalışmada, kadınlardan toplanan yağ dokusu örneklerinin yarısından fazlasında BPA 3.16 µg/kg'lık düşük ortalama konsantrasyonda belirlenmiştir (90). Benzer şekilde Geens ve ark. (2012) erkek ve kadınlardan alınan tüm yağ dokusu örneklerinde düşük konsantrasyonlarda (ortalama 3.78 µg/kg) BPA saptamıştır (97). Araştırmacılar BPA'nın yağ dokusu üzerindeki etkisinin, çeşitli metabolik süreçleri düzenlediği ve insan organizmasında endokrin organ olarak önemli bir rol oynadığı için çok önemli olabileceğini tartışmışlardır (90). Diğer çalışmalarda, Sajki ve ark. (1999), plasenta dokusunda yüksek konsantrasyonlarda BPA (1–104 µg/kg) saptadı (98) ve Geens ve ark. (2012) BPA'yı sırasıyla 1.48 ve 0.91 µg/kg karaciğer ve beyin gibi düşük ortalama konsantrasyonlarda belirlenmiştir (97) .

### **2.9. BPA Metabolizması**

BPA, omurgalılarda oksidasyon (hidroksilasyon dahil) reaksiyonları sırasında dönüştürülür. Bu reaksiyonlar, sitokrom P450 varlığında mikrozomal enzimler (monooksijenazlar) tarafından katalize edilir (99). Yokota ve ark. çalışmalarında BPA, memeliler tarafından iki yolla, yani glukuronidasyon ve sülfasyon yoluyla metabolize edilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, araştırmacılar glukuronidasyonun sıçan karaciğerinde bir UGT (Üridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaz) izoformu (UDP-glukuronosiltransferaz) UGT2B1 tarafından katalize edilebileceğini bildirdiler (**Şekil 2.9.1.**) (100, 101).



**Şekil 2.9.1. BPA Metabolizması (Glukuronidasyon)**

Çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein II ve UGT'nin her ikisinin de gebelik sırasında ekspresyonu azalmış olduğundan, gebelik sırasında hepatik glukuronidasyon oranı biraz daha düşüktür (102). İnsan fetal karaciğerindeki UGT seviyelerinin de yetişkin insan karaciğerine kıyasla daha düşük olduğu bildirilmektedir. Sülfasyon ile metabolize edildikten sonra; BPA glukuronid idrar yolu ile atılır (103). Bu, yenidoğanın BPA'ya maruz kalmasının başka bir kontrendikasyonudur ve ayrıca plasentadaki BPA konsantrasyonunun neden annenin plazmasından çok daha yüksek olduğunu açıklar (101). Atkinson ve Roy metabolizmayı sitokrom p450 (CYP450) aracılığıyla araştırdılar ve bu enzim sisteminin BPA'yı 5-hidroksi BPA ve bir bisfenol semikinon ara ürünü yoluyla bisfenol-o-kinona metabolize edebileceğini gösterdiler (104, 105). Yoshihara ve ark. SKF 525-A adlı bir inhibitör kullanarak bu metabolik yolu inhibe edebildi ve böylece CYP450 enzimlerinin katılımını kanıtladı (106). BPA'nın sülfotransferazlar tarafından sülfatlanmasının da detoksifikasyon metabolik yollarının bir parçası olduğuna inanılmaktadır (101). İnsan sülfotransferazları arasında, basit fenol (P)-form fenol sülfotransferazın (SULT1A1) ve termostabil fenol sülfotransferazın (ST1A3) BPA'nın sülfatlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (107). Yoshihara ve ark. (2001), BPA'nın sıçan karaciğeri S9 fraksiyonu tarafından 4-metil-2,4-bis(4-hidroksifenil)pent-1-ene (MBP) dönüştürüldüğünü kanıtladı

(106). Sonuçlar, sitokrom P450 varlığında oluşan BPA metabolitlerinin çoğunun, BPA'nın kendisinden daha güçlü östrojenik aktivite ile karakterize edildiğini göstermiştir (108). Okuda ve ark. (2010), MBP'nin BPA'dan daha güçlü östrojenik aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (109). Ayrıca Nakamura ve ark. (2011), BPA'nın mikrozomal sitokromP450 ile reaksiyonunda, hidrokinona (HQ), 4-izopropilfenole (IPP) ve hidroksikumil alkole (HCA) dönüştürüldüğünü gösterdi. Yazarlar ayrıca IPP'nin BPA'nınkine benzer Östrojen reseptörü (ER) bağlama aktivitesini ortaya çıkardığını ve HCA'nın ER bağlama aktivitesinin BPA'ya kıyasla neredeyse yüz kat daha güçlü olduğunu gösterdi (99). Araştırmalar ayrıca BPA ve metabolitlerinin glukuronidler ve sülfatlarla kolayca konjuge olduğunu ve daha sonra organizmadan etkin bir şekilde elimine edildiğini gösterdi. BPA'nın UDP-glukuronosiltransferaz 2B15 (UGT2B15) tarafından glukuronize edildiği ve bu enzimin genetik polimorfizmindeki farklılığın (altı alelik varyantının varlığının) BPA metabolizmasını etkilediği ve dolayısıyla bu bileşiğin toksisitesini etkilediği bulundu (110). Ayrıca, az miktarlarda BPA'nın (genellikle %1'in altında) konjuge olmadığı ve daha sonra atıldığı ve/veya dokularda biriktiği de bulunmuştur (111, 112). Glukuronidler ve sülfatlarla BPA konjugasyonu süreci, bazı omurgasız türlerinin yanı sıra diğer omurgalılarda da gözlemlendi (24).

## 2.10. BPA'nın Moleküler Mekanizması

BPA, endokrin bozucu bileşikler sınıfına aittir ve hormon benzeri özellikler sergiler. Bu bileşiğin düşük dozları, üreme sistemini, bağışıklık sisteminin düzenlenmesini, hormona bağımlı kanserleri ve metabolizmayı olumsuz etkilediği bilinmektedir (113). Hem in vitro hem de in vivo veriler, BPA'nın östrojen reseptörleri (ER  $\alpha$  ve  $\beta$ ), androjen reseptörü (AR), tiroid hormon reseptörleri (TR  $\alpha$  ve  $\beta$  ve ), östrojenle ilişkili reseptör gama (ERR $\gamma$ ) gibi birkaç nükleer reseptöre ve glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanabildiğini göstermiştir (28). Tüm bu reseptörler, BPA'nın insan hastalıklarındaki olumsuz etkisine katkıda bulunabilir.

Östrojenler, klasik östrojen reseptörleri olan ER  $\alpha$  ve ER  $\beta$  'nin bağlanması ve aktivasyonu yoluyla çeşitli dokuların büyümesi, gelişmesi ve homeostazı dahil olmak üzere farklı fizyolojik süreçlerde yer alır. Bu moleküller, sırasıyla insan kromozomu 6 ve 14 üzerinde bulunan iki ayrı gen tarafından kodlanır (114, 115). BPA, doğal hormon 17 beta estradiol (E2) ile karşılaştırıldığında östrojen reseptörüne olan özelliği daha düşük ve aktivitesi yaklaşık 10.000 ile 100.000 kat daha zayıf olmasına rağmen, farklı hücre yanıtlarını uyaran estradiol gibi davranmaktadır (116, 117). Hem ER  $\alpha$  hem de ER  $\beta$ , ayrıca

nükleer reseptör süper ailesinin diğer 46 üyesi, E2 bağlanması üzerine konformasyonu değiştiren ve çekirdeğe göç eden ligandla aktive olan transkripsiyon faktörleridir. Nükleer liganda bağlı ER'ler, E2-hedef gen ekspresyonunu düzenlemek için hedef genlerin promotörlerindeki koaktivatörler ve koruyucularla ve östrojene duyarlı elementler (ERE'ler) ile etkileşime girer (117-119). İn vitro çalışmalar, östrojen ve BPA'nın adipojenik transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkisi arasında benzerlikler olduğunu göstermiştir (120). Ek olarak, hem BPA hem de E2'nin monoton olmayan doza bağımlı bir şekilde insan adipositlerinden adiponektin salgılanmasını engellediği bildirilmiştir (121). BPA vücut ağırlığını da etkileyebilir. Rubin ve ark. endokrin bozuculara doğum sonrası erken maruziyetten sonra farelerde cinsiyete ve doza bağlı vücut ağırlığı farklılıkları bildirmiştir. ER ekspresyonundaki dokuya özgü değişiklikler, BPA'nın vücut ağırlığı üzerindeki etkisini daha da değiştirebilir (122). Östrojen reseptörlerine bağlanan BPA, tümör oluşumunda da önemli bir rol oynar. Özellikle, BPA-ER etkileşimi, Stat3 ve ERK1 / 2'yi içeren bir yol boyunca birkaç yumurtalık kanseri hücre hattının proliferasyonunu ve göçünü artırır (123). Çok çeşitli çalışmalar, nanomolar dozlarda BPA'nın ER-pozitif ve ER-negatif meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (124). Ayrıca, Dairekee ve çalışma ark. BPA'nın insan meme epitel hücrelerinde p53 ve BAX'ın aracılık ettiği rapamisin baskılayıcı sinyal yolunun proapoptotik etkilerini inhibe ettiğini bildirmiştir (125). Nispeten yeni bir keşif, bir östrojen reseptörü olarak tanınan 7-transmembran östrojen reseptörü GPR30'dur (126). GPR30, ilk olarak 1990'ların sonlarında G-protein kenetli reseptör ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır (28). BPA ve diğer endokrin bozucular, GPR30 için yüksek bağlanma afiniteleri göstermektedir. Özellikle, pankreas adacıklarından izole edilen hücrelerde, 109 mol/L BPA konsantrasyonu, sitozolik Ca konsantrasyonunun salınımlarını etkileyebilmektedir. GPR30 geniş bir doku yelpazesinde bulunduğundan, BPA tüm bu dokularda diğer sinyalleri bile aktive edebilir (117). GPR30, çeşitli dokularda (örneğin, plasenta, akciğer, karaciğer, prostat, yumurtalık, plasenta ve endotel) farklı ekspresyon paternleri ile eksprese edilir (28). Nükleer reseptörlerin genomik sinyallerinin aksine, son zamanlarda, düşük doz BPA'nın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine, spesifik hücresel hedeflere, hızlı biyolojik tepkiler üretmek için genomik olmayan bir şekilde membran reseptörlerinin aracılık edebileceği öne sürülmüştür. Özellikle, klasik olmayan bir ER olan GPR30'u içeren sinyal yolu, düşük doz BPA'nın zararlı etkilerinde önemli bir rol oynamaktadır (28). Revnkar ve ark. GPR30'a karşı E2 affinitesinin ER  $\alpha$ 'ye göre 10 kat daha düşük olduğunu, GPR30'a karşı BPA'nın ise ER  $\alpha$ 'den yaklaşık 50 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (127).

GPR30'un metabolizma üzerindeki BPA aracılı zararlı etkilerdeki rolü çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Örneğin, Wang ve ark. GPR30 nakavt (GPRKO, ilgili reseptörün olmadığı canlı) dişi farelerin yüksek yağlı diyet (HFD) kaynaklı obezite, kan şekeri intoleransı ve insülin direncinden korunduğunu belirtmişlerdir (128). Paralel olarak, Garcia-Arevalo ve ark. BPA maruziyetinin farelerde bozulmuş glukoz toleransına, vücut ağırlığı artışına ve azalmış insülin sekresyonuna neden olduğunu göstererek, BPA'nın glukoz metabolizması ile etkileşimine ışık tuttu (129). Yakın zamanda düşük doz BPA'nın GPR30'u ve IL8, IL6 ve MCP1 dahil olmak üzere spesifik inflamatuvar proteinlerin üretimini hem kültürlenmiş olgun adipositlerde hem de meme insan yağ dokusu biyopsilerinden izole edilen stromal-vasküler fraksiyon hücrelerinde arttırdığını göstermiştir (28). Dong ve ark. GPR30 aracılığıyla BPA'nın ERK1 / 2 fosforilasyonunu arttırdığını ve hem ER-pozitif hem de negatif meme kanseri hücrelerinde hızlı bir biyolojik yanıtı tetiklediğini göstermiştir (130). Erkeklerde GPR30'un özellikle en sık görülen testiküler germ hücreli tümör olan insan seminom tümörlerinde aşırı eksprese edildiği bulunmuştur. İlginç bir şekilde, BPA-GPR30 kompleksi in vitro olarak testiküler seminom hücre proliferasyonunu indükler ve bir GPR30 antagonisti olan G15 ile inkübasyon bu etkiyi tersine çevirir (131).

Artan kanıtlar BPA'nın anti-androjen etkisini desteklemektedir. BPA, androjen reseptörlerine (AR) bağlanma için 5-dihidrotestosteron (DHT) ile rekabet edebilir. Birkaç in silico çalışma, BPA'nın hidrofobik etkileşimler yoluyla AR yüzeyinde birden fazla bölgeye bağlanma kabiliyetini bildirmiştir (132, 133). BPA-AR yolu, hem deney hayvanlarında hem de insanlarda spermatogenez, steroidogenez, testislerin atrofisi ve sperm sayısı, hareketliliği ve yoğunluğu gibi yetişkin sperm parametrelerinin değişmesi üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkilidir (134, 135). Bu bulgular, BPA'nın doğum sonrası ve ergenlik dönemlerinde ve yetişkinlik döneminde embriyoda çeşitli kusurları indüklediğine dair kanıt sağlar. Aslında bu bileşik, androjen ve östrojen sentezinin yanı sıra ilgili reseptörlerin ekspresyonunu ve aktivitesini modüle ederek hipotalamik-hipofiz-testis fonksiyonunu etkiler. Erkek üreme işlevi üzerindeki anti-androjenik etkilere, reseptör stabilizasyonunu, ısı şoku proteini 90'ın ayrışmasını ve nükleer translokasyonu içeren farklı mekanizmalar aracılık edebilir (136). BPA'nın insanlarda erkek üreme işlevini bozma yeteneği, epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Li ve ark. günlük olarak BPA'ya maruz kalan erkeklerin, kontrollere kıyasla erektil ve orgazmik fonksiyon, cinsel istek, azalmış libido ve erektil ejakülasyon güçlükleri gibi daha düşük cinsel fonksiyon gösterdiğini göstermiştir (137). Bu kusurlar, idrar ve plazma örneklerinde daha yüksek BPA seviyeleri ile paraleldir (138).

Diğer metabolik çalışmalara baktığımızda, BPA'nın, kortizol veya deksametazon ile karşılaştırıldığında, glukokortikoid reseptörü (GR) ile daha düşük düzeyde etkileşime girebildiği gösterilmiştir. Atlas ve arkadaşlarına göre, BPA tam bir GR agonisti olarak düşünülemez, ancak adipogenez üzerinde sinerjistik bir etkiye sahiptir (139). İlginç bir şekilde, insan üriner BPA seviyeleri, daha yüksek T3 ve daha düşük TSH dolaşım seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (140). Bu nedenle BPA, T3 ile yapısal benzerlikler gösterdiğinden, BPA ile tiroid hormon reseptörü (TR) arasındaki etkileşim araştırılmıştır. Özellikle, BPA'nın hem agonist hem de antagonist etkiler göstererek TR'ye bağlandığı ve tiroid hücre proliferasyonu ve aktivitesinde yer alan birkaç genin ekspresyonunu artırarak doğrudan tiroid fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir (141).

Yukarda saydığımız moleküler etkilerin yanısıra BPA'nın Janus kinaz (JNK) yolağı ile nörolojik problemlerle olan ilişkisi (142), mitojenle aktifleştirilmiş protein (MAPK) ile inflamatuvar yanıtı aktive ettiği (143), İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1-R) ve insülin reseptörü (IR) inhibisyonu ile bu yolağı etkisizleştirdiği (144) ayrıca, DNA hasarı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve BPA'nın insan sağlığı üzerine olan etkileri tartışılmıştır (101).

## **2.11. İnsan Sağlığına Etkisi**

Normal şartlar altında insanlar çok düşük BPA seviyelerine maruz kalırlar (idrар seviyelerine göre yetişkinlerde ortalama 0.04–0.08 µg/kg/gün). BPA'nın insanlarda olumsuz sağlık etkilerine neden olup olmadığını belirlemek için, BPA'nın herhangi bir sağlık etkisine yol açıp açmadığını ve eğer öyleyse bu etkilere neden olmak için hangi dozların gerektiğini belirlemek gerekir. En önemli soru, çok düşük insan maruziyet seviyelerinde herhangi bir etkinin oluşup oluşmadığıdır (21). Daha eski çalışmalarda, BPA'nın hormonal etkilerinin yalnızca yüksek dozlarda oluşabileceği not edilmiştir (145). Bu nedenle, genel olarak, hormon aktivitesinin düşük dozların bir sonucu olmayacağı düşünülmüştür. Ancak 1997'de bilim adamları, rahim içinde düşük BPA seviyelerine maruz kalan genç farelerin (hamile farelerin oral dozlaması yoluyla) prostat ağırlıklarının arttığını bildirdi (146). Bu, aşırı düşük BPA dozlarının daha yüksek dozlarda gözlemlenemeyecek gelişimsel ve üreme sağlığı etkilerine yol açabileceğine dair “düşük doz hipotezi”ne yol açmıştır (21).

İnsan dokularında, kanda, idrarda ve diğer sıvılarda BPA düzeylerinin izlenmesine yönelik düzinelerce çalışma yapılmıştır; Çoğu insanın BPA'ya maruz kaldığını gösteren kapsamlı kanıtlar mevcuttur. Konjuge olmayan BPA, çeşitli analitik teknikler kullanılarak insan kanında (serum ve plazma), anne sütünde, amniyotik sıvıda ve plasenta dokusunda

düşük ng/ml veya ng/g aralığında tekrar tekrar ölçülmüştür. Ek olarak, birkaç ülke ve kıtada test edilen kişilerin %90'ından fazlasının idrarında düşük ng/ml aralığında BPA konjugatları tekrar tekrar bulunmuştur. Özellikle endişe verici olan, hamile kadınların kanında, fetal kanda, göbek bağlarında, plasentada ve amniyotik sıvıda tespit edilen seviyelerdir. Gelişmekte olan fetüs, hormonlara ve kimyasal maruziyetlere karşı aşırı duyarlı olduğundan, tespit edilen seviyeler endişe nedenidir (25). BPA gibi ksenoöstrojenlerin üreme kanserlerinde (testis, prostat, meme, rahim, yumurtalık vb.), doğurganlık problemlerinde (düşük sperm sayısı, düşük sperm kalitesi) ve diğer endokrin ile ilgili son noktalarda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. BPA seviyeleri ile insan sağlığı sorunları arasındaki ilişkileri araştıran bazı çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, insan sağlığı ve BPA'ya maruz kalma konusunda ek çalışmaların gerekliliğini göstermektedir. Halihazırda, BPA düzeylerinin erkekler ve kadınlar arasında ve/veya hayvanlarda düşük dozlarda BPA'ya maruz kalmayla ortaya çıkan polikistik over sendromu ve obezite dahil olmak üzere endokrin ile ilgili birkaç sendrom ve hastalıkta değişiklik gösterdiğine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (25).

BPA, omurgalılar için orta derecede akut toksisite sergiler. Sıçanlarda BPA'nın LD50 dozu oral, intraperitoneal ve intravenöz yol ile sırasıyla 3250, 841 ve 35.26 mg/kg vücut ağırlığıdır (24). Farelerde LD50 dozu, sırasıyla oral ve intraperitoneal yolla 2400 ve 150 mg/kg olarak tahmin edilmiştir (24). Erken araştırmalar, BPA'nın düşük toksisitesini, hızlı metabolizmasını ve gıda ve su kaplarının üretiminde polimerlerin sentezi için BPA'nın kullanımının gıdalar üzerinde önemsiz kontaminasyonunu göstermiştir. Benzer şekilde, 1970'e kadar hiçbir araştırma BPA'nın kanserojen potansiyelini ortaya çıkarmamıştır (24). 1988 yılında ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA) yaptığı analizler sonucunda BPA'nın kullanımı ve gıda ile potansiyel teması için ilk güvenlik standartlarını ortaya koymuştur. Ayrıca US EPA, referans dozu 50 µg BPA/kg/vücut ağırlığı/gün olarak tahmin etmiştir (147). Yukarıdaki doz, insan organizmasının BPA'ya maruz kalmasına ilişkin gerçek güvenlik standardı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, BPA toksisitesi ile ilgili yeni verilerin bolluğu ve insan organizmasının bu maddenin zararlı etkisine kemirgenlerden (BPA toksisite araştırmalarında kullanılan model memeliler) daha duyarlı olduğu gerçeği, BPA için yenilenmiş güvenlilik dozunun tahmin edilmesinin gerekliliğini göstermektedir (39). Son zamanlarda, BPA etkisinin toksik, teratojenik, kanserojen ve özellikle östrojenik mekanizmalarına atıfta bulunan yoğun araştırmalar gerçekleştirilmiştir (24).

### 2.11.1 Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Çevresel kimyasalların insan üremesini bozabileceği öne sürülmüştür ve BPA'nın doğurganlığın birçok noktasını etkilediği gösterilmiştir (148). Hipotalamus, portal kapiller dolaşıma Gonadotropin Salıcı Hormon (GnRH) salınımı yoluyla her iki cinsiyette de üremeyi kontrol eder. Buradan GnRH ön hipofize (adenohipofiz) ulaşır ve hipofiz gonadotropinlerinin (LH ve FSH) ana dolaşıma sekresyonuna aracılık eder; sonuç olarak, gonadlar seks steroid hormonları, testosteron ve estradiol üretir. Böyle karmaşık bir sinyal yolu ayrıca, karmaşık geri bildirim mekanizmaları ve çok sayıda merkezi ve yerel olarak üretilen modülatör tarafından modüle edilir (149). Üreme başarısı büyük ölçüde hipotalamusun ve gonadik seks steroidlerinin aktivitesine bağlıdır. Sonuç olarak, BPA'nın Hipotalamo-Hipofiz-Gonad (HPG) eksenindeki etkileri, özellikle üreme başarısı ve yeni doğan sağlığı olarak incelenmiştir. BPA maruziyetinin ana sonucu, GnRH salınımı üzerindeki etkiler, erişkinlerde üreme hormonlarının üretimindeki bozulma ve üreme dokuları üzerindeki doğrudan etkiler nedeniyle ergenlik başlangıcının ilerlemesi veya gecikmesi şeklinde ortaya çıkabilir (149). Bu nedenle, dolaşımdaki hipofiz gonadotropinlerinin ve seks steroidlerinin seviyelerinin yanı sıra gamet kalitesinde ve doğurganlık hızında bozulma gözlemlenebilir. Erkek sıçan yavrularında HPG ekseninin aktivitesi, gebeliğin 18. gününden doğum sonrası 5. güne kadar, düşük BPA dozu maruziyetinden etkilenir ve gecikmiş puberte başlangıcına neden olmaktadır (150).

İnsanlarda BPA'nın hormon düzeyine olumsuz etkisi Meeker ve ark. (2010) tarafından bir çalışmada 167 erkeği analiz etmişler ve idrarlarındaki BPA konsantrasyonlarının estradiol:testosteron oranı ile ters orantılı olduğunu gözlemlədiler (140). Diğer bilim adamları, BPA'nın hem östrojen hem de androjen sentezinden sorumlu gen ekspresyonunu etkilediğini gözlemlemişlerdir. Örneğin, Melzer et al. (2011) bir kesitsel çalışmada İtalya, Chianti'den büyük bir Avrupa popülasyonunu (1453 kişi, yaş aralığı 20-102 yıl) analiz etti ve yüksek idrar BPA konsantrasyonları ile ER $\beta$  ve ERR $\alpha$  kodlayan iki östrojene duyarlı genin daha yüksek ifadesi arasında pozitif ilişkiler ortaya çıkardı (151). Yakın zamanda, Ziv-Gal ve ark. (2013) BPA'nın arilhidrokarbon reseptörü (AHR) ile etkileşimi nedeniyle endokrin sistemini bozabileceğini öne sürmüştür. Düşük dozlarda (110-438  $\mu$ M) BPA'nın estradiol seviyesini azalttığını ve AHR yoluyla vahşi tip ve AHR nakavt farelerinden izole edilen foliküllerin büyümesini engellediğini gösterdiler. Yazarlar, AHR sinyal yolunun BPA yoluyla ana yol olmadığı, yumurtalık folikülleri üzerinde toksik etki oluşturduğu sonucuna vardılar; bununla birlikte, AHR sinyal yollarının foliküler büyüme

üzerindeki BPA modülasyon etkisine önemli ölçüde dahil olduğunu düşünmüşlerdir (152). BPA'nın sadece östrojenik sistemi değil, androjen, prolaktin, insülin ve tiroid hormonlarının fonksiyonlarını da etkilediği kanıtlanmıştır (153, 154). Gentilcore et al. (2013) in vitro ve in vivo (zebra balığı üzerinde) çalışmasında, düşük dozlarda (10<sup>-9</sup> µM) BPA'nın tiroid hormon sentezinde yer alan genlerin ekspresyonu yoluyla tiroid foliküler hücrelerini etkilediğini ve tiroid spesifik transkripsiyon faktörlerini değiştirdiğini gözlemledi (155). *Cercopithecus aethiopsis* maymun böbreklerinden elde edilen CV-1 hücreleri üzerinde yürütülen bir başka çalışmada, 10<sup>-9</sup>µM'de BPA'nın nongenomik mekanizma yoluyla tiroid hormonu reseptör transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (156). Çin nüfusunun 3394 üyesi (40 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmada, Wang ve ark. (2013) yüksek BPA idrar seviyesinin, artan serbest triiyodotironin (T3) seviyesi ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) içeriğindeki azalma ile ilişkili olduğunu gözlemledi. Yazarlar, çalışılan katılımcılar arasında BPA maruziyeti ile değişen tiroid hormonları arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (157).

Çeşitli prospektif kohort çalışmaları, infertilite tedavisi (in vitro fertilizasyon, IVF) gören bireyleri incelemiş ve BPA'yı, yumurtalık tepkisi, döllenme başarısı, embriyo kalitesi ve implantasyon başarısızlığı gibi çeşitli üreme yolları ile ilgili olarak ölçmüştür. Oosit toplama için IVF prosedürü sırasında yumurtalık yanıtı, alınan oosit sayısı ve insan koryonik gonadotropin (hCG) ile hiperstimülasyonun yapıldığı gündeki en yüksek serum E2 konsantrasyonu ile ölçülür (158). Kötü yumurtalık yanıtı, IVF başarısında azalma ile ilişkilendirilmiştir (159). Massachusetts Genel Hastanesi (MGH) Doğurganlık Merkezi'nden alınan ve IVF tedavisi gören bir kadın kohortunda, daha yüksek toplam idrar BPA'sı, daha kötü bir yumurtalık tepkisi ile ilişkilendirildi (döngüde daha az oosit alındı ve E2'de azalma gözlemlendi) (159). MGH Doğurganlık Merkezinden başka bir kadın popülasyonunda, Ehrlich ve ark. daha yüksek üriner BPA'nın, düşük serum E2 ve oosit verimi ile yine anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, yumurta toplama gününde metafaz II'deki olgun oositlerin sayısı ve yüzdesi ile ölçüldüğü üzere, daha yüksek idrar BPA'sının oositlerin olgunlaşmasının azalmasına karşılık geldiğini bulmuşlardır. Ayrıca, iki pronükleuslu oositlerin sayısı ve yüzdesi ile ölçüldüğünde, idrar BPA'sı daha yüksek olan kadınlarda normal olarak döllenmiş oosit sayısı daha azdı. Döllenmiş embriyolar hücre bölünmesi için incelendiğinde, fertilizasyonun 5. gününde azalmış blastosist formasyonu ile ilişkili olarak artan idrar BPA'sı eğilimi (p=0.08) gözlemlenmiştir (158). Bloom ve ark. California Üniversitesi, San Francisco (UCSF) Üreme Sağlığı Merkezi'nden alınan IVF uygulanan bir çift kohortunu inceledi. Kadınlarda daha yüksek konjuge olmayan serum BPA'sı (hCG ile

hiper-stimülasyondan sonra) düşük serum E2'si ile ilişkiliydi ve daha kesin bir foliküler stimülasyon ölçümü olan olgun folikül başına düşen azalmış E2 miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili tespit edildi (160). Daha önce bahsedilen çalışmaların aksine, Bloomet ve ark. BPA ile döngü başına alınan oosit sayısı arasında bir ilişki bulamadı. Yazarlar, farklı sonuçlarda toplam BPA'dan ziyade konjuge olmayan BPA'nın ölçülmesinin bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (160). Fujimoto ve ark. UCSF kohortundan Asyalı-Amerikalı erkek ve kadın partnerleri inceledi. Dişi konjuge olmayan serum BPA'sının iki katına çıkmasıyla döllenme olasılığında %55'lik bir azalma buldular ve bu, erkek BPA'sının tek başına maruz kalması önemli bir faktör olmamasına rağmen, erkek serum BPA'sının iki katına çıkmasıyla % 6 daha da azaldı. Ayrıca, ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) uygulanan kadınlarda, artmış serum BPA'sıyla olgun oosit olasılığının azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca erkeklerde, daha yüksek serum BPA' sıyla döllenme olasılığı azalmıştır. Bununla beraber yazarlar, etnik kökenin de BPA'ya duyarlılıkta bir faktör olduğunu öne sürmektedir (161). Yumurtalık yanıtının bozulmasının, östrojen reseptörü (ER) beta yoluyla granüloza hücreleri düzeyinde olabileceğine dair kanıtlar vardır (148). UCSF kohortunun ayrı bir çalışmasında, Bloom ve ark. erkek partnerlerde artan serum BPA'sının, kadın partnerlerde, düşük embriyo hücre sayısı (ECN) ve artan embriyo fragmentasyon skoru (EFS) ile ölçülen düşük embriyo kalitesi ile ilişkili olduğunu buldu (kadınlarda BPA artmadığı halde). Bu çalışma için örneklem boyutu küçüktü, ancak babanın BPA'ya maruz kalmasıyla değişen sperm kalitesi için bebek erken üreme gelişimi üzerinde bir rol oynadığını öne sürmektedirler (162). Bununla birlikte, BPA'nın erkeklerde kısırlığa katkıda bulunduğu dair kanıtlar güçlü değildir. Gerçekten de, idiyopatik infertilitesi olan erkeklerle ilgili geniş bir kesitsel çalışmada, BPA ile infertilite arasında bir ilişki bulunmadı, ancak belirli oktilfenoller önemli ölçüde ilişkiliydi (163). Ehrlich ve ark. IVF embriyolarının implantasyon başarısı ile ilgili olarak MGH kohortunu inceledi. IVF protokolü için ayarlanan değerler anlamlı değildi. Yazarlar, belirli IVF protokolleri uygulanan kadınların BPA maruziyetine karşı daha duyarlı görüldüğü sonucuna vardılar (164). Tüm bu çalışmalar uygun şekilde tasarlanmış ve iyi yürütülmüş, ancak birçoğunun örneklem büyüklüğü düşüktü ve yazarlar tarafından ön hazırlık olarak kabul edildi. Ayrıca, bazı etkiler, istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, büyüklük olarak çok büyük değildi. Bununla birlikte, sonuçlar popülasyon grupları arasında oldukça tutarlıydı ve benzer çalışmalar farklı popülasyonlarda tekrarlandı ve genel bulguları doğruladı. İnfertil çiftler ve/veya IVF uygulanan çiftler BPA'ya daha duyarlı olabileceğinden, bu çalışmaların genel popülasyonla ilişkilendirilmesi zorunlu değildir. Ancak bu kadınların yaklaşık 1/3'ünde 'kadın faktörü', 1/3'ünde 'erkek faktörü' ve 1/3'ünde

açıklanamayan infertilite tanısı vardı (148). Ayrıca, Caserta ve ark. yakın zamanda infertil kadınları fertil kontrollerle karşılaştıran bir çalışma yayınladılar ve diğer kimyasal maruziyetler (PFOS, PFOA, MEHP, DEHP) arasında farklı değilken, infertil kadınların saptanabilir serum BPA'sına sahip olma olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu buldular (165). Bu literatür, BPA'nın insanlarda kısırlığa katkıda bulunabileceğine dair bazı kanıtlar olduğunu göstermektedir (148).

Üremenin hipotalamik kontrolünde görevli esas protein Kiss1 geni tarafından kodlanan preprohormonun bölünme ürünü olan Kisspeptinlerdir. GnRH salgılayan nöronlarda yapısal olarak eksprese edilen Kisspeptin reseptörü GPR54 bulunur (149). Yakın zamanda yapılan iki çalışma, BPA'nın Kiss/GnRH salgılayan nöronların aktivitesi üzerindeki doğrudan etkisini göstermiştir. İlk çalışma dişi Rhesus maymunlarında yapıldı ve 10 nM BPA medyan eminens üstüne doğrudan infüzyonunun hem GnRH hem de Kisspeptin salınımını baskıladığına dair kanıt sağlandı (149). Buna göre, kalsiyum görüntüleme vasıtasıyla Klenke ve ark. (2016), GnRH nöronlarında eksprese edilen ER $\beta$ , GPR30 ve ERR $\gamma$ 'den bağımsız mekanizmalarla BPA'nın GnRH nöronlarının aktivitesi üzerindeki doğrudan inhibitör etkilerini göstermiştir (166). Steroid hormonları hipotalamusun cinsel farklılaşmasını yönlendirir ve Kiss-GnRH nöronlarının gelişimi yenidoğan döneminde tanımlanır. Bu nedenle gestasyonel/neonatal BPA maruziyetinin yaşam boyu etkilere yol açma olasılığı araştırılmıştır. Hem neonatal hipotalamik ER'ler hem de Kiss1 ekspresyonu, BPA maruziyetine duyarlıdır ve Kiss1/ER'nin bozulduğu sinyalleşme, cinsel olarak dimorfik hipotalamik organizasyonu etkileyebilir ve yetişkin üreme güçlüklerinin altında yatan sebep olabilir (167).

Birçok çalışma, yetişkinlerde ve yenidoğanlarda BPA maruziyeti ile ilgili olarak, endojen seks hormonu konsantrasyonlarında (yani östrojenler, androjenler ve gonadotropinler) ve ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulinde (SHBG) değişiklikler bulmuştur (148). Hanaoka ve ark. bisfenol A diglisidil etere (BADGE) maruz kalan işçilerde ve yaş ve sigara içimi açısından eşleştirilmiş kontrollerde BPA düzeylerini ölçtüler. Epoksi reçine püskürterek BADGE'ye maruz kalan işçiler, kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek toplam idrar BPA konsantrasyonlarına ve önemli ölçüde daha düşük folikül uyarıcı hormona (FSH) sahipti. Organik çözücülerin diğer üriner metabolitleri işçilerde mevcuttu ancak hormon konsantrasyonları ile anlamlı bir korelasyon göstermedi (70). Kesitsel bir çalışmada Meeker ve ark. , daha yüksek toplam idrar BPA'sı olan erkeklerin daha yüksek FSH'ye (Hanaoka ve ark.'nın aksine) ve ayrıca daha düşük inhibin B'ye sahip olduğunu buldu (140). Ayrıca, BPA maruziyeti daha yüksek bir FSH/inhibin oranı ve daha düşük bir

estradiol/testosteron oranı ile ilişkiliydi. Takeuchi ve Tsutsumi sağlıklı kadınları ve erkekleri ve ayrıca polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınları serum BPA ve hormon konsantrasyonları açısından test etti. Hem PKOS kadınları hem de erkekler, PCOS olmayan kadınlara göre daha yüksek toplam serum BPA'sına sahipti (168). Takeuchi ve ark. PKOS'u olan ve olmayan, obez ve obez olmayan kadınlarda, ayrıca hiperprolaktinemili kadınlarda ve hipotalamik menoreli kadınlarda seks hormonu konsantrasyonlarını inceledi. Tüm kadınlarda, daha yüksek serum BPA'sı, toplam testosteron (T), serbest testosteron (FT=, androstendion ve adrenal androjen DHEAS ile pozitif olarak ilişkiliydi (169). Kandaraki ve ark. ayrıca PKOS'u olan ve olmayan kadınlarda BPA ile yüksek androjen konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki buldu (170).

Mendiola ve ark. erkek katılımcılarla yaptıkları çalışmada, artmış toplam idrar BPA'sının, azalan serbest androjen indeksi (FAI, yani toplam T / SHBG) ve azalmış FT ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak FT'deki değişiklikler normal günlük değişiklikler kadar büyük değildi. Artmış SHBG, muhtemelen BPA'nın östrojenik etkisi tarafından doğrudan uyarılan artmış idrar BPA'sı ile de önemli ölçüde ilişkiliydi (171). Geniş bir kesitsel çalışmada, Galloway ve ark. İtalyan yetişkin popülasyonunda BPA'nın günlük idrar atılımı test edildi ve serum E2 ve T konsantrasyonları ölçüldü. Erkeklerde ve genç erişkinlerde daha yüksek toplam BPA atılım oranları vardı. Daha yüksek BPA maruziyeti, kadınlarda değil, erkeklerde daha yüksek T ile ilişkiliydi. Premenopozal kadınlarda, daha yüksek BPA konsantrasyonları ile birlikte artan SHBG vardı, ancak bu, Mendiola ve ark.'nın bulgularının aksine erkeklerde görülmedi (172). Zhao ve ark. sağlıklı yetişkin kadınlarda BPA ve E2 arasında bir ilişki bulamadı (173).

Kriptorşidizmi olan ve olmayan yeni doğan erkek çocukların kordon kanını inceleyen bir çalışmada Fenichel ve ark. kontrol bebeklerinde konjuge olmayan kordon kanı BPA'sı ile toplam T ve inhibin arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (174).

Yukarıda cinsiyet hormonları ve BPA arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışmadan yola çıkarak bakıldığında, genel olarak, iyi örneklem büyüklükleri, istatistiksel analizler ve birçok popülasyon türü ve yaş grubu üzerinde oldukça tutarlı ve güçlü çalışmalar olarak kabul edilebilir. Bu, BPA'nın dolaşımdaki seks hormonları seviyeleri üzerinde aktivasyon etkileri olduğu fikrini desteklemektedir.

### 2.11.1.1. Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Çin'deki BPA ve epoksi reçine imalat şirketlerinde çalışan erkekler ve maruz kalmayan erkeklerin incelendiği, Li ve ark. tarafından yapılan iki kohort çalışması işçilerin kendi bildirdikleri erkek cinsel işlevini incelemiştir. Bu çalışmalarda, BPA maruziyeti, fabrikanın geçmiş kayıtları incelenerek, nokta hava örnekleme yapılarak ve kişisel hava takibi yapılarak belirlenmiştir. Çalışmada katılımcılara genel bir sağlık anketi yapıldı, ancak çalışmanın hedefinin BPA'nın etkileri olduğu söylenmedi. Maruz kalan işçiler, kendi bildirdikleri cinsel işlevi (yani, erektil işlev, orgazm işlevi, cinsel istek ve cinsel yaşamdan genel memnuniyet) kontrollerden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (148). Azalmış cinsel işlev, doza bağımlı bir şekilde BPA maruziyeti ile ilişkilidir. Aynı işçi popülasyonunun bir alt kümesi, toplam BPA için test edilen idrar örnekleri verdi. Daha yüksek üriner BPA, kendi kendine bildirilen düşük cinsel işlev ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Çevresel olarak maruz kalan ancak mesleki olarak maruz kalmayan kontrol grubu, bazı parametrelerde (cinsel istek, cinsel yaşamdan genel memnuniyet) önemli negatif korelasyonlar gösterdi; bu, BPA'ya maruz kalmanın genel popülasyondaki erkek cinsel işlevini azaltabileceğini göstermekteydi (148). Li ve ark. daha önce bahsedilen mesleki kohort çalışmasında erkeklerde sperm kalitesini de inceledi. Daha yüksek idrar BPA'sı, daha düşük sperm kalitesi ölçümleriyle (yani konsantrasyon, sayı, canlılık ve hareketlilik) önemli ölçüde ilişkilidir (175). Meeker ve ark. subfertil çiftlerin sperm kalite parametrelerini test ettiği çalışmasında, semen örneğinin aynı gününde idrar örnekleri analiz edildiğinde, daha yüksek idrar BPA'sı ve daha düşük sperm sayısı, sperm morfolojisi, sperm hareketi (VCL) ve DNA hasarı ile önemli bir korelasyon vardı (176). Aynı gün BPA maruziyeti muhtemelen o gün toplanan spermleri etkilemeyecek olsa da, idrar örneklerinin yakın zamanda BPA'ya maruz kalmanın (günler ila haftalar) iyi bir ölçüsü olduğu gösterilmiştir (177) ve bu nedenle sperm gelişimi sırasında maruz kalmanın oldukça doğru bir ölçüsü olabilir (148). Nitekim, Mendiola ve ark. fertil erkeklerden oluşan Geleceğin Aileleri Çalışması kohortunu inceledi ve daha yüksek idrar BPA'sının azalmış seminal hacimle korele olduğunu buldu (171). Erkeklerde sperm kalitesine yetişkin BPA maruziyeti ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, çalışmalar yüksek kalitededir, büyük örneklem büyüklükleri, güçlü doz-yanıt etkileri ve farklı popülasyonlarda tutarlı sonuçlar göstermektedir (148).

### 2.11.1.2.Kadın Üreme Sistemine Etkileri

Yetişkin kadınlarda endometriyal bozukluklar, kanıtlar güçlü olmasa da, BPA maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaların küçük örneklem sayıları ve birbirleri ile uyumsuz sonuçlar bulunduğundan literatür endometriyal bozukluklarla BPA arasındaki ilişkiyi desteklemiyor gibi görünmektedir (148).

İnsanlarda BPA ve kanser arasındaki ilişkilerin araştırıldığı bir çalışmada, Yang ve ark. meme kanseri olan ve olmayan kadınlardan alınan toplam serum BPA'sını analiz etti. Kanser hastalarında anlamlı olmayan bir BPA yüksekliği vardı (178). Başka bir çalışmada, örneklem boyutları küçük olmasına rağmen (n=25), yetişkinlerin mesleki olarak BPA'ya maruz kalması ile meme kanseri teşhisi arasında bir ilişki bulunmadı (179). Ancak kanserin gelişmesi muhtemelen yıllar aldığından veya daha intrauterin dönemde başlayan BPA ölçümleri ile başlayan uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle hayvan çalışmalarını incelemek daha doğru olacaktır. Gerçekten de, kemirgen ve primat çalışmalarından BPA'ya doğum öncesi maruziyetin meme dokusunun bozulmasına neden olduğuna ve dokunun kimyasal karsinojenlere duyarlılığını artırdığına dair çok sayıda kanıt vardır (148). Kemirgenlerde BPA'ya erken maruz kalma, yumurtalık büyümesinin ve folikülogenezin bozulması, ileri ergenlik başlangıcı ve erken ve kalıcı östrusun indüklenmesi gibi üreme fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (180). Birkaç çalışma, oral olarak BPA'ya maruz kalan hamile farelerin, primordial folikül oluşumunda inhibisyon, kromozomal defektlere ve anöploidide eğilim, hem mayotik profazda hem de folikül oluşumu inhibisyonunda değişiklikler gösterdiğini bulmuştur. Farelerde ve sıçanlarda, doğum sonrası BPA'ya maruz kaldığında oosit oluşumu inhibisyonu ve primordial folikül havuzundaki azalma konusunda benzer sonuçlar bulundu (149). Yenidoğan BPA maruziyetinin yetişkinlik döneminde PKOS benzeri bir sendrom sergileyen dişi Sprague-Dawley sıçanları üzerindeki etkilerini araştıran Fernandez ve ark. 'nın gösterdiği gibi, BPA geri dönüşümsüz değişikliklere yol açabilir ve yumurtalık steroidogenezi etkileyebilir (181).

Kadınlarda tekrarlayan abort ile BPA maruziyeti arasında bir ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar bulan çalışmalar bulunmaktadır. Sugiura-Ogasawara et ve ark. 3 ila 11 ardışık düşük olan hastaları ve sağlıklı kontrolleri incelemiş ve tekrarlayan abortlar yaşayan kadınların toplam serum BPA'sı, aynı bölgedeki sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (182). Bu çalışmada abortların endokrin bir temeli olmasa da mayotik bozulma nedeniyle oositlerin kromozomal anormalliklerindeki artıştan kaynaklanabileceğini öne sürülmüştür. Aynı doğrultuda yapılan fare deneyleri de bu bozulmayı desteklemektedir

(148). Başka bir çalışmada gebelik sırasında, BPA'ya maruz kalma, abort riskinin artmasına, daha uzun gebelik veya erken doğum gibi doğum zamanlamasındaki değişikliklere ve bebek doğum ağırlıklarındaki değişikliklere yol açabileceği tartışılmıştır (183). Aynı çalışma üstte tartışılan çalışmaya benzer biçimde, kanıtların, BPA'nın memeli plasental epigenomunu hedeflediğinden bahsederek, yapılan fare deneylerinde DNA metilasyonunun azaldığını bunun, bozulan besin dağılımı ve zayıf fetal büyüme ile sonuçlandığını tartışmıştır.

En büyük endişelerden biri, BPA'nın anneden fetüse plasenta transferidir. Newbold ve ark. (2009), yumurtalık ve mezonefrik kanal sisteminin in-utero gelişiminin BPA maruziyeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Çalışmada fareler, gebeliğin 9-16. günlerinde 0.1, 1, 10, 100 veya 1000 µg/kg/gün BPA dozlarına maruz bırakılmış ve 0.1 µg/kg/gün grubu hariç, BPA'ya maruz kalan tüm fare gruplarında yumurta kanalında progresif proliferatif lezyon (PPL) ve kistik endometriyal hiperplazide (CEH) gözlenmiştir (184). Perinatal BPA maruziyetine bağlı diğer kadın üreme anormallikleri arasında erken başlangıçlı vajinal açılma ve ergenlik ve değişen östrus siklusu, plazma LH seviyeleri, vajinal ve uterus histolojisi, meme bezi ve uterus ve yumurtalık morfolojisi yer alır (228). BPA ayrıca bir çalışmada daha kısa gebelik süresi ve erken doğum ile ilişkilendirilmiştir. Cantonwine ve ark., Meksikalı kadınların popülasyonunda gebeliğin üçüncü trimesterinde idrar örnekleri topladı. Bu kategorideki bireyler için örneklem büyüklüğü küçük olsa da (N = 12) yükselmiş toplam BPA ile erken doğum (<37 hafta) arasında anlamlı bir ilişki vardı (185). Behnia ve ark. (2016) BPA plazma konsantrasyonlarına sahip annelerin daha kısa gebelik veya erken membran rüptürü riski sunduğunu göstermiştir (186). Ayrıca, birkaç çalışma maternal idrar BPA konsantrasyonu ile gebelik süresi arasında ters bir korelasyon tanımlamaktadır (187, 188). Tersine, diğer çalışmalardan elde edilen veriler maternal BPA ile gebelik süresi arasında herhangi bir korelasyon doğrulamamaktadır (189, 190).

Özetle, erken doğum ile BPA arasında bir ilişki olduğuna dair sınırlı kanıt vardır ve bu zayıf korelasyon kız yenidoğanlar için erkeklerden daha güçlüdür. Sınırlı kanıtlar, BPA'nın erken doğumla güçlü bir şekilde ilişkili olmadığını göstermektedir; ancak, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (149).

### **2.11.2. Fetüs Üzerindeki Etkileri**

Birçok çalışma, amniyotik sıvı ve idrardaki BPA konsantrasyonları ile doğum ağırlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak daha az sayıdaki çalışmalar ise anlamlı ilişki bulamamıştır (149). Bazı erken çalışmalar, BPA'nın rolünün net olmadığını

ve fetüsler üzerindeki etkisinin belirsiz olduğunu belirtmiştir. Örneğin, hamile sıçanlar üzerindeki ilk çalışmalardan biri, BPA'ya maruz kalma ile ilgili toksisite veya fetal morfometrik değişiklikler göstermediğini belirtmektedir (191). Miao ve ark. maruz kalan ve maruz kalmayan işçilerde ebeveynlerin BPA'ya maruz kalmasıyla ilgili olarak çocukların doğum ağırlığını geriye dönük olarak inceledi (192) Maruz kalan anneleri olan çocuklar, maruz kalmayan annelerin çocuklarından önemli ölçüde daha düşük doğum ağırlığına sahipti ve maruz kalan babaları olan çocuklar da daha düşük doğum ağırlığına sahipti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha yüksek BPA maruziyeti ile daha düşük doğum ağırlığı arasında biyolojik olasılık gösteren anlamlı bir doğrusal doz yanıt ilişkisi vardı (192). Fransız Anne-çocuk kohortlarını kapsayan bir vaka kontrol çalışmasında, Philippat ve ark maternal BPA ve doğum ağırlığı/büyükülüğü ile daha yüksek maternal idrar BPA ile artan baş çevresi arasında pozitif bir ilişki bulundu. Ayrıca, doğum ağırlığı ile maternal üriner BPA arasında bir ilişki buldular. Yazarlara göre orta menzilli maruziyetler yenidoğanların ağırlığının artmasıyla ilişkiliydi (193). Chou ve ark. ayrıca maternal BPA maruziyetinin bebeklerde doğum ağırlığı ve diğer sonuçlar üzerindeki monoton olmayan etkilerini de buldu. Yazarlar doğum sırasında kadınların serum BPA'sını ölçtüler. Daha yüksek maternal BPA'nın düşük doğum ağırlıklı bir erkek bebeğe sahip olma riskini önemli ölçüde arttırdığını bulmuşlardır (194). Daha önceki çalışmalar, doğum ağırlığı ile annenin intrauterin BPA maruziyeti arasında bir ilişki bulamamıştır. Wolf ve ark. anne idrarında çeşitli fenoller ve ftalatlar için test yaptı ve BPA ile doğum boyutu arasında anlamlı ilişkiler bulamadı (195). Başka bir 2008 çalışmasında yenidoğan doğum ağırlığı ile annenin BPA maruziyeti (serum BPA) arasında bir ilişki saptanmamıştır (190). Troisi ve ark. hesaplanan doğum ağırlığı yüzdesi ile plasental BPA konsantrasyonları arasında anlamlı bir negatif korelasyon buldu. Düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler, normal ağırlıklı bebeklere ve gestasyonel yaşa göre normal veya büyük bebeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek plasental BPA konsantrasyonlarına sahipti (196). Yukarıdaki çalışmalara bakıldığında, negatif ilişkili, pozitif ilişkili ve hiçbir etki bulamayan çalışmalar dahil olmak üzere farklı sonuçlara sahipti. Tüm çalışmaların genel kalitesi iyi olsa da (yani uygun istatistikler, maruziyet ve sonuç değerlendirme ölçütleri, vb.), tasarım her çalışma arasında farklıydı ve bu durum çelişkili bulgulara yol açmıştır. Özetle, BPA'nın doğum ağırlığını etkilediğine dair kanıtlar belirsizdir. Açıkçası, literatür, doğum öncesi BPA maruziyeti ile yeni doğanın değişen doğum ağırlığı arasında kesin bir bağlantıyı desteklememektedir. Gebelik sırasında birkaç zaman noktasında maruziyetleri inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (148).

Fetal anormalliklerin %50'den fazlası hala bilinmemektedir (197). Bugüne kadar, BPA'ya maruz kalan gebe kadınlarda metabolomik profillerin doğrudan değiştiğine dair bir kanıt yoktur. Ancak fetüsler BPA etkisine duyarlıdır; birkaç çalışma, bu endokrin bozucuyla bağlantılı malformasyonları göstermiştir, bu da BPA'nın plasenta yoluyla embriyo-fetal kompartımana transfer edildiğini düşündürmektedir (198). Guida ve ark. biri gelişimsel kusur tanısı konmuş, diğeri normal olarak gelişmiş fetüsü olan 151 gebe üzerinde çalışmıştır. Gebelerin kanından toplam, serbest ve konjuge BPA ölçülmüştür. Sonuçlar, kromozomal, merkezi ve periferik sinir sistemi malforme fetüsü taşıyan kadının kanında serbest BPA'nın kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (197). BPA'nın erkek genital malformasyonları üzerindeki etkisi, sıçanlarda ve insanlarda çok iyi gösterilmiştir (199, 200). Erkek fetüsler, genital bölge üzerindeki BPA etkilerine daha duyarlıdır (200). 2016 yılında Fernandez ve ark. yüksek BPA plasental konsantrasyonları nedeniyle erkek genital malformasyon riskinin arttığını gösterdi (201). Ayrıca Miao ve ark. (2011), yüksek BPA ebeveyn maruziyeti ile erkek yavrularda azalmış anogenital mesafeyi ilişkilendirmiştir (192).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Gebelikte BPA maruziyetini önlemeye yönelik verilen eğitimin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan araştırma ön test- son test tek gruplu yarı deneysel tiptedir.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğinde Eylül 2020- Ağustos 2021 tarihleri arasında yapıldı.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

**Araştırmanın evrenini;** Eylül 2020- Ağustos 2021 tarihleri arasında araştırmanın yapıldığı Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran ve ilk trimesterinde olan gebeler oluşturdu.

**Araştırmanın örneklemini ise;** örneklem genişliğini belirlemek için güç analizi yapılarak; BPA değişkeninin 10 ( $\pm 10$ ) birimlik farkının istatistiksel olarak anlamlı çıkması beklentisi için her grupta gerekli minimum örnek genişliği 27 olarak belirlendi. ( $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.90$ ). Ancak, BPA'nın tüm gönüllülerde ölçülebilir düzeyde çıkmama durumu göz önüne alınarak ve uygulama sırasında hastane, doktor veya şehir değiştirme gibi kayıplar göz önüne alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden 30 gebe ile gerçekleştirildi.

#### 3.4. Araştırmanın Etik ve Yasal Yönleri

- Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 03.12.2021 tarih ve 2021/28 sayılı Yönetim Kurulu kararı ile tez konu başlığı kabul edildi. 07.06.2021 tarihinde yapılan 4. Tez İzleme Komitesi toplantısında; Annelerin Covid-19 pandemisi nedeniyle bebeklerinden idrar alınmasına karşı çıkmaları sebebiyle yenidoğanlardan veri toplanmamasına ve tez başlığının “Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi” olarak güncellenmesine karar verildi. Tez savunma sırasında **(Ek 1)**.
- Araştırmanın yapılmasında etik ve yasal bir sorun olmaması amacı ile Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.08.2021 tarih ve 2021/092 sayılı karar ile Etik Kurul izni alındı **(Ek 2)**.

- Gaziantep Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden yazılı kurum izinleri alındı **(Ek 3)**.
- Araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayan gebeler araştırmanın amacı, araştırmanın gizliliği, gönüllü olarak katılım konusunda açıklama yapılarak, yazılı onamları alındı **(Ek 4)**.
- Araştırmaya katılma konusunda katılımcılara herhangi bir yaptırım ya da özendirici özel bir uygulama yapılmadı.
- Araştırma kapsamında hastalardan alınan bilgiler gizli tutuldu ve hiçbir şekilde isim belirtilerek açıklanmadı.
- Gebelere araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra vazgeçme hakkı tanındı.
- Araştırma için herhangi bir firma desteği alınmadı. Bütçe araştırmacı ve Hasan Kalyoncu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu'nun BAP. LTP.001 sayılı kararı ile desteklendi. **(Ek 5)**.

### 3.5. Veri Toplama Araçları

Araştırmada verilerin toplanması amacıyla;

Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi Soru Formu

- Sosyo-Demografik (12 adet soru),
- Antropometrik Ölçümler (2 adet soru),
- Obstetrik Özellikler (6 adet soru),
- BPA Bilgi Düzeyi (2 adet soru),
- Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti (31 adet soru)
- Kişisel BPA Maruziyeti (7 adet soru)

Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (33 madde)

WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği ( 27 madde) kullanıldı.

#### 3.5.1. Veri Toplama Araçlarının Ön Uygulanması

Veri toplama araçlarında yer alan soruların uygulanabilirliğini ve anlaşılabilirliğini değerlendirmek amacıyla gerekli izinler alındıktan sonra 5 Eylül - 23 Ekim 2020 tarihinde Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi gebe polikliniklerine başvuran ve araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan 10 gebeye ön uygulama yapıldı. Ön uygulamaya katılan gebeler araştırmaya katılmadı.

### 3.5.2. Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi Soru Formu

Araştırmacı tarafından literatür incelemesi ile geliştirilen veri toplama formu toplam altı bölümden oluştu.

*Birinci bölümde;* Sosyo-Demografik (12 adet soru), *ikinci bölümde* Antropometrik Ölçümler (2 adet soru), *üçüncü bölümü;* Obstetrik Özellikler (6 adet soru), *dördüncü bölümde;* BPA Bilgi Düzeyi (2 adet soru), *beşinci bölümde;* Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti (31 adet soru) ve *altıncı bölümde;* Kişisel BPA Maruziyeti (7 adet soru) başlıklı toplamda 60 adet soru, yüz yüze görüşme tekniği ile uygulandı. Araştırmacı tarafından veri toplama formunun ve ölçüklerin doldurulması yaklaşık 40 dk sürdü (**Ek 6**).

### 3.5.3. Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği

Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ), gebelik sonuçlarıyla ilgili sağlık uygulamalarını gebelik süresince değerlendirmek amacıyla, Kelly Lindgreen tarafından Health Practice Questionnaire ölçeğinin revize edilerek HPQ II olarak geliştirilmiş 34 maddelik bir ölçek olup cronbach alfa katsayısı 0,81 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik geçerlilik çalışması Er (2006) tarafından yapılmış, çalışma sonunda bir madde ölçek dışı bırakılmış, Türkçe versiyonu 33 maddelik oluşturulmuş, cronbach alfa katsayısı 0,74 olarak bulunmuştur (202). Ölçek gebelikte sağlık uygulamalarının yeterliliğini altı alanda ölçer. Bu alanlar; dinlenme ve egzersizi karşılaştırmak, güvenliği ölçmek, beslenme, zararlı maddeleri kullanmaktan kaçınmak, sağlık bakımı almak ve bilgi edinmeyi içermektedir. Buna ek olarak, bir madde tüm gebelikteki sağlık uygulamalarını tanımlamaktadır. Ölçekten elde edilecek en düşük puan 33, en yüksek puan 165 arasında değişmektedir. Ölçekteki 1-17. maddeler arası “her zaman” ile “hiçbir zaman” arasında değişen 5’li likert tipi yanıt seçeneklerini içermektedir. 6, 7, 8, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 33 ve 34. arası maddeler ters puanlanmaktadır. Bütün maddelerin toplamından genel bir puan elde edilmektedir. Yüksek puan alma, gebeliğe önemli getirisi olan yüksek kalitede sağlık davranışını ifade etmektedir. (**Ek-7**).

### 3.5.4. WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu WHOQOL-BREF-TR, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği DSÖ tarafından geliştirilmiş, Eser ve ark.(1999) tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (203). Ölçeğin uzun (WHOQOL-100) ve kısa (WHOQOL-27) formu olmak üzere iki sürümü vardır. Ölçek fiziksel, bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik hallerini ölçmekte ve 26 sorudan oluşmaktadır. Türkiye sürümü (27. soru ulusal sorudur) kullanıldığında Çevre alan skoru çevre-TR olarak adlandırılır. Bu durumda Çevre-TR alan skoru çevre skoru yerine kullanılır. Her bir alan, birbirinden bağımsız olarak kendi alanındaki yaşam kalitesini ifade ettiği için, alan puanları 4-20 arasında hesaplanmaktadır. Puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır. Ölçeğin toplam skoru yoktur. (Ek 8).

### WHOQOL-BREF Boyutları

**Fiziksel Boyutu:** Bu alan enerji, çalışma kapasitesi, hareket edebilme, dinlenme, günlük yaşam aktiviteleri gibi özellikleri değerlendirmektedir.

**Genel Sağlık Boyutu:** Bu alan ağrı, rahatsızlık, halsizlik, yorgunluk uyku ve tedaviye bağımlı olma durumu gibi özellikleri değerlendirmektedir.

**Psikolojik Boyutu:** Pozitif ve negatif düşünceler, öğrenme, hafıza beden imajı, kendine güven gibi özellikleri değerlendirmektedir.

**Sosyal ilişkiler Boyutu:** Bu alan kişisel ilişkiler, sosyal, destek, cinsel aktivite gibi özellikleri değerlendirmektedir.

**Çevresel Boyutu:** Bu alan fiziksel güvenlik, ekonomik olanaklar, sağlık ve sosyal hizmete erişilebilirlik, ev çevresi ile ilgili bilgi ve tutumlara erişme imkanı gibi özellikleri değerlendirmektedir.

### 3.6. Araştırmanın Uygulanması

Araştırma üç aşamalı olarak gerçekleştirildi.

Birinci aşamada Eylül 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ilk trimesterdeki gebeler rutin muayeneden sonra görüşme odasına alınarak Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi Soru Formu ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (33 madde), WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği (27 madde) yüz yüze görüşme tekniği ile gebeler tarafından dolduruldu. İlk trimesterde olan gebelere uygulanan ön test sonrasında gebelerden

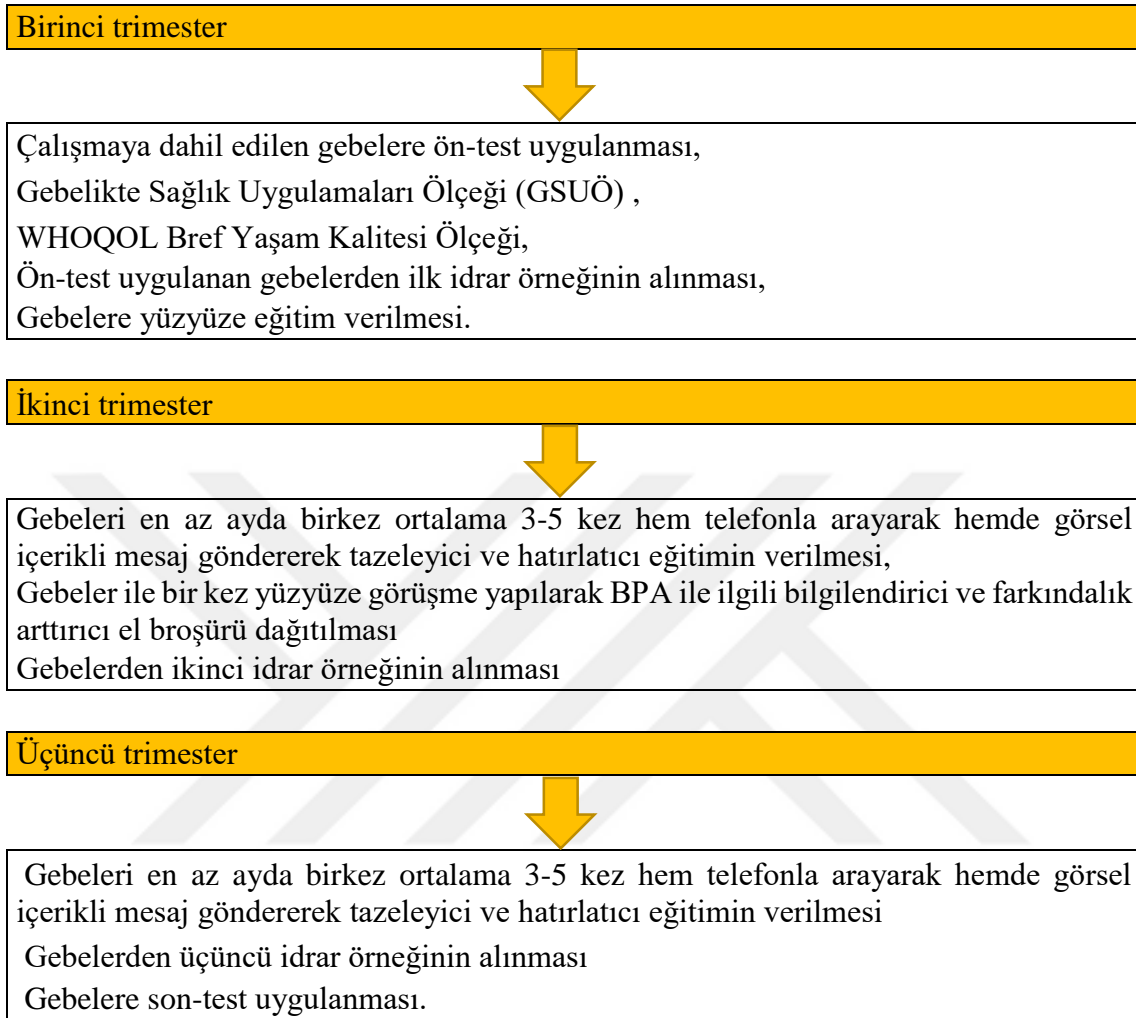
BPA analizi için BPA içermeyen bir cam kavanoza 5 ml idrar yapması istenerek, alınan idrar BPA içermeyen uygun boyutta ağzı kapaklı tüplere aktarıldı. Tüpün üzerine gerekli tanımlayıcı bilgiler yapıştırıldı. Ön-test uygulaması ve idrar BPA örneği toplama işlemi gerçekleştirildikten sonra Eylül 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında gebelerin mahremiyetinin sağlandığı uygun bir görüşme odasında yaklaşık 30 dakika yüzyüze bireysel eğitim verildi.

Bireysel eğitimlerde anlatılan başlıklar; BPA'nın tanımı, BPA'nın vücuda giriş yolları, BPA maruziyetini önlemek için yapılması gerekenler, BPA'nın bulunduğu yerler, BPA'nın büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğu, üretimi yapılan BPA miktarının onlarca kat artmasına bağlı olarak konserve gıda tüketiminin, kozmetik ürünlerin, plastik gıda kaplarının azaltılması gerektiği açıklandı.

İkinci aşamada 2. trimesterdeki gebelere idrar toplama öncesindeki dönemde haftanın aynı gün ve aynı saatinde sabah 08:00-12:00 arasında telefon ve mesaj ile hatırlatma eğitimleri yapıldı. Gebelerden birinci aşamada uygulanan yöntem ile ikinci idrar örnekleri alındı.

Üçüncü aşamada 3.trimesterdaki gebelere idrar toplama öncesindeki dönemde telefon ve mesaj ile hatırlatma eğitimlerine devam edildi. Gebelerden üçüncü idrar örnekleri alınarak Mayıs 2021-Ağustos 2021 tarihleri arasında son-test uygulandı. Örneklerin tamamlanması ile birlikte anne idrarı, kuru buz içerisinde laboratuvara ısısını muhafaza edecek uygun yöntemlerle ulaştırıldı.

### 3.6.1. Araştırmanın Akış Şeması



Şekil 3.6.1.1. Araştırmanın Akış Şeması

### 3.6.2. Laboratuvar Analizi

Gebe idrarında BPA düzeylerinin analizi proje kapsamında hizmet alımı sağlanan bir analiz laboratuvarında gerçekleştirildi.

BPA ölçümü için sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılmıştır. Türevlendirme yapmadan direk sıvı kromatografi (LC) yoluyla BPA analizine olanak sağladığı için en çok tercih edilen yöntemdir.

Ultraviyole, floresan, kütle spektrometresi (MS) ve tandem kütle spektrometresi olmak üzere çeşitli dedektörler kullanılmaktadır. LC-MS/MS metodu GC-MS metoduna göre daha

avantajlı olup daha duyarlıdır. Toplanan 90 örnek Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC/MS-MS) yöntemi ile çalışılarak idrar BPA düzeyleri belirlendi. Enzim Bağımlı İmmün Assay (ELISA) Kitleri ile yapılan pek çok çalışma bulunmasına rağmen, ELISA yönteminde, Bpa-glukuronid ve fitoöstrojenler de dahil olmak üzere diğer maddelerle çapraz reaksiyona girdiği ve BPA seviyelerini abartması muhtemel olduğu gösterilmiştir (204). Bu nedenle çalışmada gerçek sonuçlara ulaşmak için kütle spektrofotometresi kullanılmıştır.

### **3.6.2.1. Analitik Prosedür**

#### **Jasem Reaktif E Hazırlanması**

İdrar numunelerinde sadece serbest halde BPA atılmaz, aynı zamanda vücutta metabolize olduktan sonra çoğunluğu bağlı şekilde atılır. Bağlı halde bulunan BPA'yı serbest hale getirip ölçebilmek için, 2 mg jasem glukuronidaz enzimi tartılır ve 1ml Jasem buffer reaktifi ile çözülür. Çalışma yapılacak numune sayısına bağlı olarak çalışma öncesinde taze olarak hazırlanmalıdır.

#### **Kalibratör Seviyelerinin Hazırlanması**

BPA kalibrasyonu yapmak için hazırlanan standart konsantrasyonları; BPA için 0.5, 1, 2, 5, 10, 50, 100 ng/mL metanol içerisinde,

Her bir kalibratör seviyesinden HPLC vialı içerisine 200 µL alınır. Üzerine sırasıyla 25 µL internal standard, 50 µL Jasem buffer reaktifi ve 250 µL Jasem reaktif-1 eklenip 5 sn karıştırılır. Daha sonra LC-MS/MS sistemine enjekte edilir.

#### **İdrar Numune Hazırlığı**

Kapaklı cam santrifüj tüpü içerisine 200 µL idrar numunesi alınır. Üzerine 25 µL internal standard ve 50 µL Jasem Reaktif E eklenip 5 sn karıştırılıp ağzı kapatılarak 37°C'de 3 saat boyunca bekletilir. Daha sonra 250 µL Jasem reaktif-1 eklenip 5 sn karıştırılır 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Elede edilen üst faz LC-MS/MS sistemine enjekte edilir.

### 3.6.2.2. Cihaz Parametreleri

**Tablo 3.6.2.2.1. MS/MS Parametreleri**

<b>Agilent 6470 LC-MS/MS (cihaz markası)</b>	
Ion source	ESI (Agilent Jet Stream)
Polarity	Negatif
Gas Temperature	350 °C
Gas Flow	10 L/dk
Nebulizer Pressure	40 psi
Sheath Gas Temperature	400 °C
Sheath Gas Flow	10 L/dk.
Capillary Voltage	2500 V (Negatif)
Nozzle Voltage	500 V
Resolution MS1 and MS2	Unit resolution

**Tablo 3.6.2.2.2. HPLC Parametreleri**

<b>Time</b>	<b>Solvent A (%)</b>	<b>Solvent B (%)</b>	<b>Flow (ml/dk)</b>
0.0	67	33	0.7
3.5	67	33	0.7
4.0	40	60	0.7
6.0	5	95	0.7
7.0	5	95	0.7
7.1	67	33	0.7
9.5	67	33	0.7

Kolon Fırını : 40 °C  
Enjeksiyon Hacmi : 10 µL  
Analiz Süresi :10.0 dk.

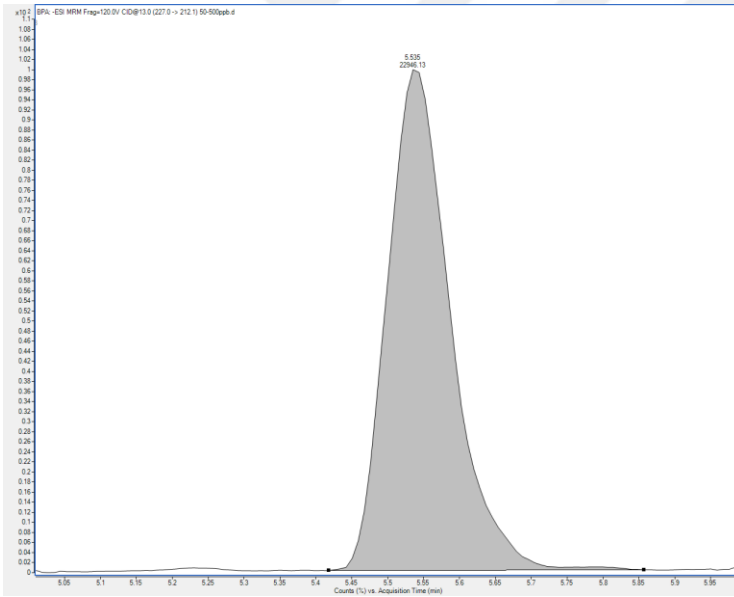
**Tablo 3.6.2.2.3. Kütle Geçişleri**

Analit	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Dwell (ms)	Frag. (V)	CE (V)	Polarite
BPA	227,0	212,1	150	120	14	Negative
BPA Confirm	227,0	133,1	150	100	28	Negative
BPA-IS	241,2	223,2	150	120	14	Negative

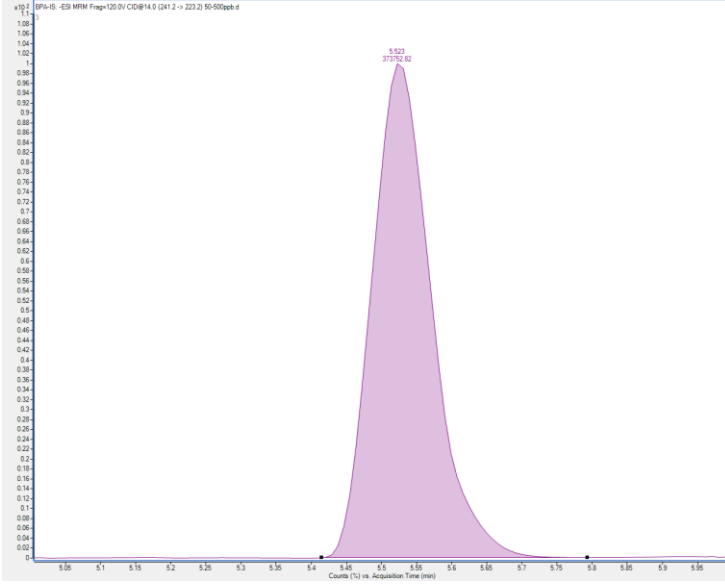
**Tablo 3.6.2.2.4. Segment**

Zaman	
0,0	Waste
1,8	MS
5,0	MS
6,0	Waste

Kontrol Kromatogramları:



**Şekil 3.6.2.2.1. 50ng/ml Bisfenol A Kalibratörüne Ait Kromatogram**



**Şekil 3.6.2.2.2. Bisfenol A İnternal Standartına Ait Kromatogram**

### 3.6.2.3. İdrar Kreatinin Analizi

İdrar konsantrasyonu kişilerin su tüketimine göre değişebildiğinden tüm örneklerde idrar kreatinin seviyesi de ölçüldü. Kreatinin ölçümü otomatik bir biyokimyasal analiz cihazı ile ölçüldü.(Beckman coulter AU5800, Beckman Coulter, Inc., CA, USA). İdrar BPA konsantrasyonları (ng/ml), kreatinine (mg/dl) göre düzeltme uygulandıktan sonra, düzeltilmiş BPA ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) değerleri istatistiksel analizler için değerlendirildi (148, 205).

### 3.7. Araştırmanın Desteklenmesi

Araştırma Hasan Kalyoncu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP. LTP.001) kapsamında desteklenmiştir (**EK 5**).

### 3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma verilerinin istatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for the Social Science) for Windows 21.0 paket programı kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (n) ve yüzde değeri (%), sayısal değerlerin gösteriminde ortalama  $\pm$  standart sapma değeri kullanıldı.

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov Z testi, Shapiro-Wilk ve basıklık çarpıklık testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin üç

grup karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One way Anova) ve puan ortalamalarının tanıtıcı özelliklerle karşılaştırılmasında Paired Sample T testi kullanıldı. Kesikli değişkenlere ait karşılaştırmalarda Pearson Chi-Square Test kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi kullanıldı.

Grupların niteliksel verilerinin ön-son test karşılaştırılmasında İlişkili İki Yüzde Arasındaki Farkın Test Edilmesi analizi ile incelendi (206). Araştırmada tüm sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

### 3.9. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

**Bağımlı değişkenler;** İdrar BPA Düzeyi, Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçek (GSUÖ) puanı ve WHOQOL Bref Yaşam Kalitesi Ölçek puanı bağımlı değişkenidir.

**Bağımsız değişkenler;** Gebenin yaşı, gebenin ve eşin eğitim durumu ve mesleği, hanedeki birey sayısı, gelir durumu, sosyal güvence, gebenin ve eşin sigara ve alkol kullanma durumları, çocuk sayısı, düşük ve gebelik sayısı, BPA bilgi düzeyleri, ev ortamında karşılaşılan BPA Maruziyet durumları, kişisel BPA Maruziyet durumları, annenin doğum şekli (normal doğum, sezaryen) yenidoğan ile ilgili sonuçlar (doğum haftası, doğum ağırlığı vb.), BPA sonuçları ile ilgili durumlardır.

## 4. BULGULAR

Bu bölümde gebelerden BPA maruziyetine yönelik verilen eğitimin etkinliğini belirlemek amacıyla ön test- son test gruplu yarı deneysel olarak gerçekleştirilen araştırmadan elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında verildi;

4.1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

4.2. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özelliklerine İlişkin Bulgular

4.3. Birinci ve Üçüncü Trimester'daki Gebelerin WHOQOL-BREF Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Puan Ortalamalarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

4.4. Gebelerin BPA Bilgi Düzeyleri, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti ve Kişisel BPA Maruziyet Durumlarına İlişkin Bulgular

4.5. Gebelerin İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

4.6. Gebelerin Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPA Düzeylerinin, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu ile İdrar BPA Düzeylerinin ve Kişisel BPA Maruziyet Durumu ile İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

#### 4.1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.1.1. Gebelerin Sosyo-Demografik Özellikleri (N=30)

Sosyo-demografik özellikler		Sayı	%
<b>Yaş Ortalaması</b> $\bar{X} \pm Ss = 32,07 \pm 4.934$ (min=25 max=41)	25-29 yaş	9	30.0
	30-33 yaş	10	33.3
	34 yaş ve üzeri	11	36.7
<b>Öğrenim durumu</b>	Okuryazar	9	30.0
	İlköğretim	11	36.7
	Lise	6	20.0
	Lisans	4	13.3
<b>Çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	27	90.0
	Çalışıyor	3	10.0
<b>Ekonomik durum</b>	Düşük	17	56.7
	Orta	12	40.0
	Yüksek	1	3.3
<b>Sağlık güvencesi</b>	Var	29	96.7
	Yok	1	3.3
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>	4 ve altı	21	70.0
	5 ve üzeri	9	30.0
<b>Eşin çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	4	13.3
	Serbest Meslek	10	33.3
	Memur	4	13.3
	İşçi	12	40.1

Ort: ortalama; ss\*: standart sapma, %: frekans

Tablo 4.1.1’de araştırmaya katılan gebelerin sosyo demografik özellikleri verildi. Buna göre gebelerin yaş ortalaması 32,07±4.934 (min=25; max=41) olup, %36,7’si 34 yaş ve üzeridir. Gebelerin eğitim durumları incelendiğinde %36,7’sinin ilköğretim ve %13,3’ünün lisans mezunu oldukları belirlendi. Katılımcıların %90’ının çalışmadığı ve %3,3’ünün sağlık güvencesinin olmadığı saptandı. Gebelerin büyük bir çoğunluğunun (%70) ev ortamında dört kişiden az yaşadıkları, eşlerinin %13,3’ünün çalışmadığı, çalışanların ise %40’ının işçi olduğu görüldü.

## 4.2. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özelliklerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.2.1. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özellikleri Dağılımı (N=30)

Obstetrik ve tıbbi özellikler		Sayı	%
<b>Geçmiş Gebelik Sayısı</b> $\bar{X} \pm Ss = 3,93 \pm 3,38$ (min=1, max=19)	1-2	11	36.7
	3-4	8	26.6
	5 ve üzeri	11	36.7
<b>Geçmiş Doğum Sayısı</b> $\bar{X} \pm Ss = 1,93 \pm 1,36$ (min=0, max=5)	Yok	4	13.3
	1	9	30.0
	2	8	26.7
	3 ve üzeri	9	30.0
<b>Geçmiş Düşük Sayısı</b> $\bar{X} \pm Ss = 1,20 \pm 2,73$ (min=0, max=14)	Yok	19	63.3
	1 ve üzeri	11	36.7
<b>Yaşayan Çocuk Sayısı</b> $\bar{X} \pm Ss = 1,90 \pm 1,32$ (min=0, max=5)	Yok	4	13.3
	1	9	30.0
	2	8	26.7
	3 ve üzeri	9	30.0
<b>Son Gebeliğindeki Doğum Şekli</b>	Sezaryen doğum	17	56.7
	Vajinal doğum	13	43.3
<b>Son Gebeliğindeki Alınan Kilo</b> Birinci Trimester BKİ ortalaması=27,26 Üçüncü Trimester BKİ ortalaması=30,46	15 kg ve altı	28	93.3
	16 kg ve üzeri	2	6.7

Ort:ortalama; ss\*:standart sapma, %:frekans

Tablo 4.2.1’de araştırmaya katılan gebelerin obstetrik ve tıbbi özellikleri verildi. Buna göre gebelerin birinci trimester BKİ  $27.26 \pm 4.82$  (min.17.99; max.40.23) ve üçüncü trimester BKİ  $30.46 \pm 4.84$  (min.21.80; max.44.92)’dir. Gebelerin %93.3’ünün gebelikte aldıkları kilo 15 kg ve altıdır. Gebelerin gebelik sayısı ortalamalarının  $3.93 \pm 3.38$  (min=1, max=19) olup, doğum ile çocuk sayıları üç ve üzeri olanların oranı %30.0 olduğu belirlendi. Katılımcıların %36.7’sinin düşük öyküsü olduğu ve %56.7’sinin doğumlarını sezaryen doğum olarak gerçekleştirdikleri belirlendi.

Araştırmaya katılan gebelerin sigara kullanma alışkanlıkları değerlendirildiğinde; ön-test ve son-test sigara kullanımında herhangi bir değişiklik olmadı. Çalışmaya katılan gebelerde alkol kullanımı bulunmamaktadır. Çalışmamızda bir gebe günde 30, bir gebe günde 10, iki gebe ise günde 1-2 adet sigara içtiğini ifade etti.

### 4.3. Gebelerin Birinci ve Üçüncü Trimester'daki WHOQOL-BREF Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamalarının ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Puan Ortalamalarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

WHOQOL-BREF	1.Trimester $\bar{X}\pm Ss$	3.Trimester $\bar{X}\pm Ss$	Test <b>p</b>
Genel Sağlık	5.63±1.71	6.73±1.63	t=3.334 <b>p=0.002</b>
Bedensel	24.47±5.65	21.23±5.41	t=3.125 <b>p=0.004</b>
Ruhsal	20.07±5.01	20.47±4.50	t=0.471 p=0.641
Sosyal İlişkiler	10.20±2.29	9.73±2.34	t=1.126 p=0.269
Çevre	26.67±4.04	27.10±4.80	t=0.809 p=0.425
<b>GSUÖ Toplam Puan Ortalaması</b>	102.67±13.66	110.70±14.40	t=4.655 <b>p&lt;0.001</b>

Ort:ortalama; SS\*:standart sapma, %:frekans, t\*:paired sample t test

Tablo 4.3. incelendiğinde gebelerin birinci ve üçüncü trimesterdaki WHOQOL-BREF ölçeği alt boyutlarının puan ortalamaları ve birinci ve üçüncü trimesterdaki GSUÖ ölçeği toplam puan ortalaması verildi. Buna göre WHOQOL-BREF ölçeğinin genel sağlık alt boyut puan ortalaması 1.trimesterde 5.63±1.71 iken üçüncü trimesterde 6.73±1.63 olarak bulundu. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( p<0.001). Ölçeğin bedensel alt boyut puan ortalaması 1. trimesterde 24.47±5.65 iken 3.trimesterde 21.23±5.41 olarak bulundu. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( p<0.001). GSUÖ ölçeğinin toplam puan ortalaması 1.trimesterde 102.67±13.66 iken üçüncü trimesterde 110.70±14.40 olarak bulundu. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

#### 4.4. Gebelerin BPA Bilgi Düzeyleri, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti ve Kişisel BPA Maruziyet Durumlarına İlişkin Bulgular

**Tablo 4.4.1. Gebelerin BPA Bilgi Düzeylerine Göre Dağılımı**

BPA Bilgi Düzeyi		Ön-test 1.Trimester Sayı (%)	Son-test 3.Trimester Sayı (%)
BPA'dan korunmak için yapılanlar	Hiçbir şey yapmama	28 (93.3)	1 (3.3)
	BPA içermeyen etiketli ürünler kullanma	- (-)	12 (40.0)
	BPA bulunabilecek ürünleri satın almama	2 (6.7)	17 (56.7)

*%:frekans; z=İlişkili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi, ÖT: Ön-test, ST: Son-test, ST>ÖT: son test lehinde azalma*

Tablo 4.4.1'de araştırmaya katılan gebelerin BPA bilgi düzeylerine göre dağılımı verildi. BPA'dan korunmak için yapılanlar ile ilgili soruda ise ön-testte oran %0 iken, son testte BPA içermeyen etiketli ürünler kullanma oranı %40 olarak artmıştır. BPA bulunabilecek ürünleri satın almama oranı ise %6.7'den son-testte %56.7'ye çıkmıştır. Ancak oranlar arasında %0 olan bir grup bulunması sebebiyle istatistiksel olarak bir kıyaslama yapılamamıştır. Gebelik boyunca verilen eğitimler sayesinde son testte tüm gebeler BPA'yı daha önce duyduğunu ifade etmiştir.

**Tablo 4.4.2. Gebelerin Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu**

Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Düzeyi		Ön-test 1.Trimester Sayı (%)	Son-test 3.Trimester Sayı (%)	Test p
Yaşanılan evde kullanılan pencere türü	PVC Ahşap	28 (93.3) 2 (6.7)	28 (93.3) 2 (6.7)	p>0.05
Mutfakta suyu ısıtmak için en çok kullanılan ısıtıcı	Elektrikli Plastik Su Isıtıcı Porselen ya da cam çaydanlık Çelik çaydanlık Elektrikli Çelik Su Isıtıcı	4 (13.3) 0 (0) 20 (66.7) 6 (20.0)	1 (3.3) 2 (6.7) 22 (73.3) 5 (16.7)	z=0.000 p>0.05
Elektrikli plastik su ısıtıcısını kullanma sıklığı	Asla Nadiren Bazen Sık Sık	22 (73.3) 2 (6.7) 5 (16.7) 1 (3.3)	24 (80.0) 4 (13.3) 1 (3.3) 1 (3.3)	z=1.134 p>0.05
Kahve pişirmek için en çok kullanılan ısıtıcı	Elektrikli plastik ısıtıcı Elektrikli metal ısıtıcı Çelik ısıtıcı Bakır ısıtıcı	5 (16.7) 2 (6.7) 21 (70.0) 2 (6.7)	3 (10.0) 0 (0) 25 (83.3) 2 (6.7)	z=1.633 p>0.05
Elektrikli plastik kahve ısıtıcısını kullanma sıklığı	Asla Nadiren Bazen Sık Sık	19 (63.3) 6 (20.0) 3 (10.0) 2 (6.7)	23 (76.7) 5 (16.7) 1 (3.3) 1 (3.3)	z=2.333 <b>p=0.002</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
Evde besinleri ısıtmak için en çok kullanılan araç	Mikrodalga Ocak/ Fırın	6 (20.0) 24 (80.0)	4 (13.3) 26 (86.7)	z=0.577 p>0.05
Mikrodalga fırını kullanma sıklığı	Asla Nadiren Bazen Sık Sık	20 (66.7) 5 (16.7) 1 (3.3) 4 (13.3)	24 (80.0) 3 (10.0) 1 (3.3) 2 (6.7)	z=2.449 <b>p=0.014</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
Besinleri mikrodalga fırında ısıtmada kullanılan kap	Porselen Mikrodalga kullanmayan	11 (36.7) 19 (63.3)	15 (50.0) 15 (50.0)	z=1.633 p>0.05
Mikrodalga fırında plastik kaplarda besin ısıtma sıklığı	Asla Nadiren	28 (93.3) 2 (6.7)	28 (93.3) 2 (6.7)	z=0.000 p>0.05
Besinleri ocakta pişirirken karıştırmak, tutmak, toplamak için en çok kullanılan kepçe, maşa, spatül	Plastik Tahta Metal Silikon	2 (6.7) 15 (50.0) 12 (40.0) 1 (3.3)	0 (0) 8 (26.7) 21 (70.0) 1 (3.3)	z=3.317 <b>p=0.001</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
Plastik kepçe, maşa spatülü kullanma sıklığı	Asla Nadiren Bazen	24 (80.0) 3 (10.0) 3 (10.0)	29 (96.7) 1 (3.3) 0 (0)	z=2.236 <b>p=0.026</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
Evde en çok kullanılan içme suyu	Plastik Damacana Kuyu Suyu Musluk Suyu Pet şişe Aritma suyu	2 (6.7) 1 (3.3) 20 (66.7) 2 (6.7) 5 (16.7)	1 (3.3) 0 (0) 23 (76.7) 1 (3.3) 5 (16.7)	z=0.577 p>0.05

**Tablo 4.4.2. Gebelerin Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu (Devamı)**

Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Düzeyi		Ön-test 1.Trimester Sayı (%)	Son-test 3.Trimester Sayı (%)	Test p
Plastik damacana ve pet şişeyi kullanma sıklığı	Asla	4 (13.3)	13 (43,3)	z=3.300 <b>p=0.001</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	8 (26.7)	7 (23,3)	
	Bazen	9 (30.0)	8 (26,7)	
	Sık Sık	9 (30.0)	2 (6,7)	
Evde sıvı gıdaları tüketirken en çok kullanılan bardak türü	Cam	29 (96.7)	30 (100,0)	z=1.000 p>0.05
	Metal	1 (3.3)	0 (0)	
Plastik bardağı kullanma sıklığı	Asla	20 (66.7)	27 (90,0)	z=2.333 <b>p=0.020</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	7 (23.3)	1 (3,3)	
	Bazen	3 (10.0)	2 (6,7)	
Evde suların en çok bulunduğu sürahi türü	Plastik	13 (43.3)	2 (6,7)	z=3.317 <b>p=0.001</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Cam	17 (56.7)	28 (93,3)	
Plastik sürahiyi kullanma sıklığı	Asla	10 (33.3)	22 (73,3)	z=4.000 <b>p&lt;0.001</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	3 (10.0)	3 (10,0)	
	Bazen	9 (30.0)	4 (13,3)	
	Sık Sık	8 (26.7)	1 (3,3)	
Evde besinleri saklamak için en çok kullanılan saklama kabı	Plastik	13 (43.3)	3 (10.0)	z=2.668 <b>p=0.008</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Özel plastik	5 (16.7)	1 (3.3)	
	Cam	2 (6.7)	18 (60.0)	
	Çelik	10 (33.3)	8 (26.7)	
Evde besinleri saklamak için streç film, saklama poşeti veya buzdolabı poşeti gibi ürünleri kullanma sıklığı	Asla	4 (13.3)	5 (16.7)	z=4.000 <b>p&lt;0.001</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	3 (10.0)	12 (40.0)	
	Bazen	6 (20.0)	8 (26.7)	
	Sık Sık	17 (56.7)	5 (16.7)	
Evde yemek yerken en çok kullanılan çatal-bıçak-kaşık türü	Metal	30 (100.0)	30 (100.0)	p>0,05 <b>ST=ÖT</b>
	Plastik	0 (0)	0 (0)	
Plastik çatal-bıçak-kaşık türünü kullanma sıklığı	Asla	27 (90.0)	29 (96.7)	z=1.000 p>0.05
	Nadiren	2 (6.7)	1 (3.3)	
	Bazen	1 (3.3)	0 (0)	
Evde besinleri keserken en çok kullanılan kesme yüzeyi	Plastik	6 (20.0)	1 (3.3)	z=2.336 <b>p=0.026</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Tahta	24 (80.0)	29 (96.7)	
Besinleri keserken plastik kesme yüzeyini kullanma sıklığı	Asla	22 (73.3)	25 (83.3)	z=2.449 <b>p=0.014</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	1 (3.3)	4 (13.3)	
	Bazen	3 (10.0)	0 (0)	
	Sık Sık	4 (13.3)	1 (3.3)	
Evde veya dışarıda teneke kutuda içecekleri (kola, fanta, bira) soğuk olarak tüketme sıklığı	Asla	9 (30.0)	16 (53.3)	z=2.496 <b>p=0.013</b> <b>ST&gt;ÖT</b>
	Nadiren	14 (46.7)	12 (40.0)	
	Bazen	5 (16.7)	2 (6.7)	
	Sık Sık	2 (6.7)	0 (0)	
Süt ve süt ürünleri alırken en çok tercih edilen ambalaj türü	Plastik	8 (26.7)	4 (13.3)	z=0.000 p>0.05
	Pastörize kutu	17 (56.7)	24 (80.0)	
	Hepsi	5 (16.7)	0 (0)	
	Cam	0 (0)	2 (6.7)	

**Tablo 4.4.2. Gebelerin Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu (Devamı)**

Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Düzeyi		Ön-test 1.Trimester Sayı (%)	Son-test 3.Trimester Sayı (%)	Test p
Plastik ambalajlardaki süt ve süt ürünlerinin kullanım sıklığı	Asla	11 (36.7)	20 (66.7)	z=2.840 p=0.05 ST>ÖT
	Nadiren	7 (23.3)	4 (13.3)	
	Bazen	7 (23.3)	4 (13.3)	
	Sık Sık	5 (16.7)	2 (6.7)	
Soda, gazlı içecek, meyve suyu gibi meşrubatları satın alırken en çok tercih edilen ambalaj türü	Plastik	3 (10.0)	1 (3.3)	z=1.414 p>0.05
	Teneke Kutu	1 (3.3)	1 (3.3)	
	Cam	26 (86.7)	28 (93.3)	
Plastik ambalajlardaki soda, gazlı içecek, meyve suyu gibi meşrubatları kullanma sıklığı	Asla	15 (50.0)	16 (53.3)	z=1.342 p>0.05
	Nadiren	9 (30.0)	9 (30.0)	
	Bazen	5 (16.7)	5 (16.7)	
	Sık Sık	1 (3.3)	0 (0)	
Turşu, salça, zeytinyağı, yoğurt gibi gıda ürünlerini satın alırken en çok kullanılan ambalaj türü	Plastik /Naylon torba	23 (76.7)	17 (56.7)	z=1.155 p>0.05
	Cam	3 (10.0)	12 (40.0)	
	Teneke Kutu	4 (13.3)	1 (3.3)	
Plastik/Naylon torbadaki turşu, salça, zeytinyağı, yoğurt gibi gıda ürünlerini kullanma sıklığı	Asla	5 (16.7)	8 (26.7)	z=2.668 p=0.008 ST>ÖT
	Nadiren	2 (6.7)	5 (16.7)	
	Bazen	0 (0)	5 (16.7)	
	Sık Sık	23 (76.7)	12 (40.0)	
Son iki gün içerisinde yazar kasa/atm fişleri ile temas etme durumu	Evet	14 (46.7)	11 (36.7)	z=0.905 p>0.05
	Hayır	16 (53.3)	19 (63.3)	

%:frekans; z=İlişkili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi, ÖT: Ön-test, ST: Son-test, ST>ÖT: son test lehinde azalma

Tablo 4.4.2’de Gebelerin ön-test ve son-test ev ortamına ait BPA maruziyet durumu bulgularının karşılaştırılmasında ilişkili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi uygulandı.

Plastik bardak, elektrikli plastik kahve ısıtıcısı, plastik damacana ve pet şişe, plastik kepçe, maşa spatülü, plastik/naylon torbadaki turşu, salça, zeytinyağı, yoğurt gibi gıda ürünleri, plastik ambalajlardaki süt ve süt ürünleri, evde besinleri saklamak için streç film, saklama poşeti veya buzdolabı poşeti, besinleri keserken plastik kesme yüzeyi, mikrodalga fırın, evde veya dışarıda teneke kutuda içecekleri (kola, fanta, bira) soğuk olarak tüketme, plastik sürahiyi kullanma sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Ev ortamına ait plastik kullanım sıklığında son test lehinde azalma olduğu tespit edildi ( $ST>ÖT$ ).

Besinleri ocakta pişirirken karıştırmak, tutmak, toplamak için kullanılan kepçe, maşa, spatül, evde suların bulunduğu sürahi, saklama kabı, çatal-bıçak-kaşık türü, besinleri keserken en çok kullanılan kesme yüzeyi kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu. ( $p < 0.05$ ). Ev ortamına ait plastik kullanım durumunda son test lehinde azalma olduğu saptandı. ( $ST > ÖT$ ).

**Tablo 4.4.3. Gebelerin Kişisel BPA Maruziyet Durumu**

Gebelerin Kişisel BPA Maruziyet Düzeyi		Ön-test 1.Trimester Sayı (%)	Son-test 3.Trimester Sayı (%)	Test p
Saç temizliğinde en çok kullanılan ürün	Şampuan Sabun	25 (83.3) 5 (16.7)	23 (76.7) 7 (23.3)	$z=1.000$ $p > 0.05$
Saç temizliğinde şampuan kullanım sıklığı	Asla Nadiren Bazen Sık Sık	0 (0) 2 (6.7) 3 (10.0) 25 (83.3)	2 (6.7) 5 (16.7) 6 (20.0) 17 (56.7)	$z=3.000$ <b><math>p=0.003</math></b> <b><math>ST &gt; ÖT</math></b>
Ruj kullanım sıklığı	Asla Nadiren Bazen Sık Sık	18 (60.0) 8 (26.7) 3 (10.0) 1 (3.3)	23 (76.7) 5 (16.7) 2 (6.7) 0 (0)	$z=1.508$ $p > 0.05$
Güneş kremi kullanım sıklığı	Asla Nadiren Sık Sık	24 (80.0) 4 (13.3) 2 (6.7)	28 (93.3) 2 (6.7) 0 (0)	$z=2.000$ <b><math>p=0.046</math></b> <b><math>ST &gt; ÖT</math></b>
Yüz maskesi kullanım sıklığı	Asla Nadiren	28 (93.3) 2 (6.7)	30 (100.0) 0 (0)	$z=1.414$ $p > 0.05$
Saç şekillendirici kullanım sıklığı	Asla Nadiren	24 (80.0) 6 (20.0)	29 (96.7) 1 (3.3)	$z=2.236$ <b><math>p=0.026</math></b> <b><math>ST &gt; ÖT</math></b>
En son saç boyatma zamanı	Gebelikten önce Gebelikten sonra	28 (93.3) 2 (6.7)	28 (93.3) 2 (6.7)	$z=1.000$ $p > 0.05$

%;frekans;  $z$ =İlişkili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi,  $ÖT$ : Ön-test,  $ST$ : Son-test,  $ST > ÖT$ : son test lehinde azalma

Tablo 4.4.3’de gebelerin ön-test ve son-test ev kişisel BPA maruziyet durumu bulgularının karşılaştırılmasında İlişkili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi uygulandı.

Şampuan, güneş kremi, saç şekillendirici kullanım sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Kişisel BPA Maruziyet durumu sıklığında son test lehinde azalma olduğu tespit edildi. ( $ST > ÖT$ ).

#### 4.5. Gebelerin İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

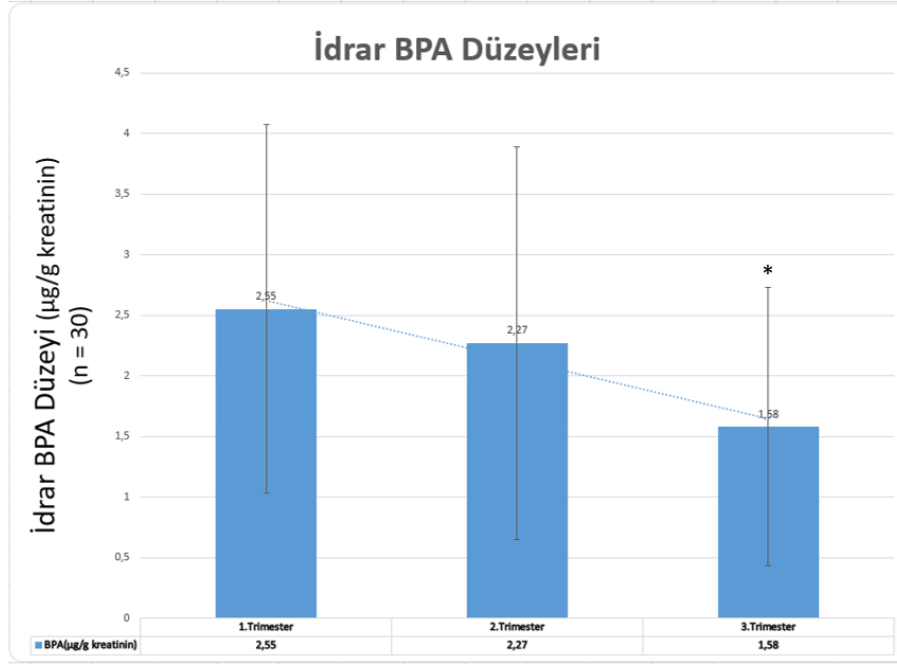
Tablo 4.5.1. Gebelerin İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılması

İdrar BPA Düzeyi	$\bar{X} \pm Ss$ ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin)	Min-max	Test p
Birinci Trimester	2.55 $\pm$ 1.52	0.29-6.61	<b>p&lt;0.001*</b>
İkinci Trimester	2.27 $\pm$ 1.62	0.18-6.98	
Üçüncü Trimester	1.58 $\pm$ 1.15	0.18-4.41	

\*;tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi uygulanmıştır.

Tablo 4.5.1. incelendiğinde gebelerin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdaki gebelerin idrar BPA düzeyleri karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi uygulandı. Mauchly'nin Küresellik Testine bakılarak küreselliğin sağlandığı belirlendi (p=0.400) ve gruplar içi karşılaştırma testinde küreselliğin sağlandığı (Sphericity Assumed) karşılaştırma p değeri olarak kabul edildi.

Grafik 4.5.1. Gebelik Boyunca Verilen Eğitimin İdrar BPA Düzeylerine Etkisi.



\*; 1.Trimester ve 2. Trimestere göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. (Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi)

Grafik 4.5.1. 'de, gebelik boyunca verilen BPA farkındalık eğitiminin idrar BPA düzeylerine etkisi gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu için Bonferoni düzeltmesi ile ikili karşılaştırma PostHoc test olarak yapılmıştır ve 3. Trimester'de yapılan BPA ölçümleri 2.Trimester ve 1.Trimester'e göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (sırası ile p<0.001, p=0.005).

#### 4.6. Gebelerin Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPA Düzeylerinin, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyet Durumu ve Kişisel BPA Maruziyet Durumu ile İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

Tablo 4.6.1. Gebelerin Sosyo-demografik Özellikleri ile İdrar BPA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sosyo-demografik özellikler		Sayı (%)	1. Trimester BPA düzeyi	2. Trimester BPA düzeyi	3. Trimester BPA düzeyi
<b>Yaş ortalaması</b> $\bar{X} \pm Ss$ =32,07±4.934 (min=25 max=41)	25-29 yaş	9 (30.0)	2.37±1.40	2.00±1.39	1.68±1.33
	30-33 yaş	10 (33.3)	3.00±1.95	2.58±1.39	1.65±1.19
	34 yaş ve üzeri	11 (36.7)	2.28±1.18	2.21±1.29	1.43±1.07
			p=0.52*	p=0.74*	p=0.87*
<b>Öğrenim durumu</b>	Okuryazar	9 (30.0)	2.05±1.53	1.99±1.63	1.38±1.43
	İlköğretim	11 (36.7)	3.19±1.91	2.94±2.04	1.83±1.16
	Lise	6 (20.0)	2.43±0.78	1.63±0.49	1.52±0.95
	Lisans	4 (13.3)	2.08±0.63	2.01±1.11	1.41±1.01
		p=0.37**	p=0.58**	p=0.75**	
<b>Çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	27 (90.0)	2.29±0.56	2.52±0.58	1.62±1.12
	Çalışıyor	3 (10.0)	2.58±1.60	2.24±1.70	1.57±1.18
		p=0.91***	p=0.42***	p=0.91***	
<b>Ekonomik durum</b>	Düşük	17 (56.7)	2.79±1.46	2.65±1.83	1.74±1.19
	Orta	12 (40.0)	2.24±1.68	1.71±1.21	1.43±1.14
	Yüksek	1 (3.3)	2.13	2.43	0.60
		p=0.63*	p=0.31*	p=0.55*	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>	4 ve altı	21 (70.0)	2.63±1.65	2.43±1.73	1.63±1.20
	5 ve üzeri	9 (30.0)	2.36±1.24	1.88±1.32	1.45±1.08
		p=0.66****	p=0.40****	p=0.69****	
<b>Eşin çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	4 (13.3)	3.63±2.02	3.60±2.95	2.15±1.74
	Serbest	10 (33.3)	2.61±1.92	2.24±1.58	1.58±1.18
	Meslek	4 (13.3)	2.68±0.82	1.95±0.52	1.52±1.04
	Memur	12 (40.0)	2.09±1.07	1.96±1.28	1.40±1.04
	İşçi				
		p=0.53**	p=0.76**	p=0.90**	

Ort:ortalama; ss\*:standart sapma, %:frekans, \*ANOVA, \*\* Kruskal Wallis test, \*\*\* Mann-Whitney U test, \*\*\*\* Independent Samples t test

Tablo 4.6.1’de gebelerin sosyo-demografik özellikleri ile idrar BPA düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler gösterilmektedir. Sosyo-demografik özellikler ile ilişkili verilerin normal dağılımlarına bakılarak parametrik ve non-parametrik testler uygulanmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerde doğrudan tek bir sosyo-demografik özellikle BPA arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Benzer şekilde soru formlarında yer alan, ev ortamına

ait BPA maruziyet durumu ve kişisel BPA maruziyet durumuna ilişkin çeşitli mutfak eşyalarına ve kişisel eşyaların kullanım sıklığı ve tercih edilen materyale yönelik olarak hazırlanan soru setleri, eğitimin etkisiyle anlamlı değişiklikler gösterirken, örneklem düzgün bir dağılım göstermediğinden idrar BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu nedenle BPA maruziyeti daha yüksek görünen gebelerde bu duruma sebebiyet verebilecek ev ortamına ait veya kişisel kullanımı olan araç ve gereçlerden biri veya birkaçı sorumlu tutulamamıştır.



## 5. TARTIŞMA

Gebelikte BPA maruziyetine yönelik verilen eğitimin etkinliğini araştıran bu çalışmada elde edilen bulgular literatür bilgileri ile karşılaştırılarak tartışıldı.

### 5.1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu çalışmaya 25-49 yaş aralığındaki gebeler dahil edildi. Gebelerin yaş ortalaması  $32.07 \pm 4.934$  (min.=25 maks.=41) ve % 33.3'ü 30-33 yaş aralığında, %30'u 25-29 yaş aralığında %36.7'si ise 34 ve üzeri yaş aralığındadır (Tablo 4.1.1). Çalışmaya katılan gebelerin %36.7'sinin ilköğretim ve %33.3'ü lise ve üzeri eğitime sahiptir. TNSA (2018) verilerine göre kadınların %29'unun ilkokul, %20'sinin ortaokul ve %41'i lise ve üzeri eğitimi tamamlamış olup çalışmamızla benzer özelliktedir (207).

Araştırmamızda gebelerin büyük bir çoğunluğunun çalışmadığı tespit edildi (%90.0). Ülkemizde yakın zamanda yapılan benzer başka çalışmalarda da gebelerdeki çalışmayan oranları yüksektir (208, 209). TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) Temmuz 2021 Temel İşgücü Göstergeleri veri tabanına göre ülkemizde 15 yaş ve üzeri toplam nüfus 63 milyon 744 bindir. Bu nüfusun 32 milyon 193 bini kadınlardan ve 31 milyon 521 bini de erkeklerden oluşmaktadır. İşgücü olarak nitelendirilen 15 yaşın üzerindeki toplam nüfus içerisinde istihdam oranı erkeklerde %62.3'dür kadınlarda ise bu oran %28.2 seviyesindedir (210). Sonuçların birbiri ile benzerlik göstermesi ülkemizde kadın nüfusun çalışma oranlarının daha az olduğunu göstermektedir (Tablo 4.1.1).

Çalışmaya katılan gebelerin %96.7'sinin sağlık güvencesinin olduğu belirlendi. TNSA (2018) sonuçlarında da kadınların %67.8 oranında sosyal güvenceye sahip olduğu belirlenmiştir (207). Halk Sağlığı alanında yakın zamanda (2021) benzer gebe örneklemi ile ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da gebelerin sırasıyla %94.2 ve %94 oranlarında sağlık güvencesine sahip olduğu tespit edilmiştir (211, 212). 2018 TNSA verileri ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada olduğu gibi, benzer diğer çalışmalarda da sağlık güvencesine sahip gebe oranları çok yüksek bulundu. Bunun sebebi son birkaç yılda sağlık güvencesinin önemine yönelik toplum bilincinin artması olabileceği gibi konu ile ilgili uygulanan çeşitli sağlık politikalarının etkisi de olabileceği düşünüldü. Sağlık güvencesi oranlarının daha yüksek bulunmasının bir diğer olası sebebi, TNSA verilerinin belli bir hastaneye giden kişilerden değil de genel bir örneklemden toplanması olabilir.

Gebelerin büyük bir çoğunluğunun ev ortamında dört kişiden az yaşadıkları belirlendi. TNSA-2018 verilerine göre de ortalama hane halkı büyüklüğü de 3.5 kişi olduğu sonucu çalışmamızla benzerlik göstermektedir (207). Gebelerle ülkemizde yapılan birkaç çalışma da çekirdek aile ve geniş aile oranları araştırılmış ve çalışmamız ile benzer oranlar dikkati çekmiştir (208, 212). Çalışmamız diğer güncel çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde açıkça görülmektedir ki, önceki yıllarda toplumumuzda geniş aile yapısı yaygın olsa da bunun yerini artık çekirdek aile yapısı almıştır.

Çalışmaya katılan gebelerin eşlerinin % 86.6'sı çalışmaktadır. Benzer biçimde başka bir çalışmada da gebelerin %82.9'u eşlerinin düzenli çalıştığını ifade etmişlerdir (212). Literatürde son yıllarda yapılan ve gebelerin eşlerinin çalışma durumunu sorgulayan fazla çalışmaya rastlanmamıştır ancak TNSA (2018) verilerine göre 15-49 yaş arası kadınların eşlerinin çalışma yüzdesi %94.3 olup çalışmamızdan daha yüksektir (207). 2018 yılı ile günümüz işsizlik oranları arasında kendi örnekleimize ve diğer literatüre baktığımızda gebelerin eşlerinde işsizlik oranının arttığı gözlemlendi.

## **5.2. Gebelerin Obstetrik ve Tıbbi Özellikleri ve Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışılması**

Araştırmamıza katılan gebelerin Obstetrik özellikleri incelendiğinde ortalama gebelik sayısı  $3.93 \pm 3.38$ , çocuk sayısı  $1.90 \pm 1.32$  ve düşük sayısı  $1.20 \pm 2.73$  olduğu belirlendi (Tablo 4.2.1). Son 2 yılda ülkemizdeki gebelerde yapılan güncel literatüre baktığımızda ortalama gebelik sayısı 2.25, yaşayan çocuk sayısı 1.92 (213), ortalama gebelik sayısı 2.5, yaşayan çocuk sayısı 2.1 (211), ortalama gebelik sayısı 2.7 çocuk sayısı 2.3 (214), ortalama gebelik 2.6 , ortalama çocuk sayısı 2.4 , ortalama düşük 1.4 (215) olan çok sayıda araştırmada birbirine benzer sonuçlar dikkati çekmektedir. TNSA, halen evli kadınların yaşayan çocuk sayısını ortalama 2.29 olarak belirlemiştir (207). Yapılan literatür taraması ve bu çalışmanın verilerine göre ortalama çocuk sayısında azalma olduğu görülmektedir. Bulguları doğrulayan diğer bir yayım da, Türkiye istatistik kurumunun toplam doğurganlık hızı (kadınların doğurgan olduğu dönem boyunca doğurabileceği ortalama çocuk sayısını ifade etmektedir.) ile ilgili yayımlanmış olduğu verilerde de 2018'de 1.9 olan hız 2020' de 1.7'lere düşmüştür (216).

Araştırmamızda gebelerin sezaryen doğum yapma oranı %56.7 ve vajinal doğum oranı %43.3 olarak bulundu. 2018 TNSA sonuçlarına göre, 1993 yılında % 7 olan sezaryen

doğum oranı 1998 yılında % 14'e, 2003 yılında % 21'e, 2008 yılında % 37'ye, 2013'de %48'e ve bu oranın 2018'de %52'ye yükseldiği görülmektedir (207). OECD ülkeleri içerisindeki 2015-2018 yıllarına dair sezaryen doğum oranlarına bakıldığında Türkiye birinci sırada yer alırken, İsrail son sırada yer almaktadır (217). Güncel araştırmalara baktığımızda doğum şekline yönelik bilgilendirme eğitimi verilen (n=145) ve verilmeyen (n=235) gebelerin yer aldığı bir çalışmada, eğitim verilmeyen kontrol grubunda %58.3 sezaryen ve %41.7 vajinal doğum oranları bulunmuştur. Eğitim verilen grupta ise bu oranlar %40 sezaryen ve %60 vajinal doğum olarak gözlenmiştir (218). Bir önceki çalışmaya benzer bir eğitim verilen ve verilmeyen gebelerde doğum şekli karşılaştırılmış ve eğitim almayanlarda oran %37.2 iken alanlarda % 10'a düşmüştür (219). Aile sağlığı merkezlerine başvuran gebelerin doğum yöntemlerini inceleyen bir halk sağlığı araştırmasına 210 kadın dahil edilmiş ve bu kadınların %69.5'inin son doğum yöntemi sezaryen, %30.5'inin ise vajinal yol olduğu gösterilerek, özel hastanelerdeki sezaryen oranlarının, devlet hastanelerine göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu tartışmışlardır (220). Literatürde çalışmaların yapıldığı kurumlara, örneklemin ekonomik durumuna ve büyüklüğüne göre farklı sonuçlar bulunsa da sezaryen doğum yönteminin ülkemizde sıklıkla uygulanan veya tercih edilen bir yöntem olduğu söylenebilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalar eğitimin doğum şekli tercihinin ve oranlarını anlamlı olarak vajinal doğum lehinde arttırdığını göstermektedir. Sezaryen doğumun artış sebepleri ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan eski bir çalışmada bu artışın özellikle sezaryen ile doğum yapmış bir kadının sonraki doğumlarda da aynı şekilde doğum yapmak fikrinin somutlaştırılması olduğu gösterilmiştir (217). Sonuçlar ülkemizde ki sezaryen doğum eğiliminin sorgulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Araştırmamızda katılımcıların gebelikleri süresince sigara içme oranı %20 olarak tespit edildi. Gebelerin (n=158) sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi ile ilgili bir Halk Sağlığı Dergisinde 2020 yılında yayımlanan makalede %13.3'lük bir sigara kullanım oranı belirlemişlerdir (208). Gebelikte sigara kullanımı ile ilgili ülkemizde yapılan başka bir güncel makalede (2021), 187 gebeye sigara içip, içmedikleri sorulmuş ve gebelerin %13'ünün aktif olarak sigara kullandıkları kaydedilmiştir. Aynı çalışma gebelikte sigara içme davranışını etkileyen esas faktörlerin düşük doğum yaşı, düşük sosyoekonomik düzey, çocuk sayısının fazla olması ve sigara içen bireylerle aynı evde yaşamak olduğunu tartışmıştır (221). Ülkemizdeki başka bir çalışmada ise annelerin sigara içme davranışı araştırılmış (2020) ve araştırmaya dahil edilen 254 annenin %12.6'sının sigara kullandığı

tespit edilmiştir (222). Gebelik sırasında sigara tüketen kadınların, fetal ultrasound ölçümlerinin değerlendirildiği sekiz ayrı popülasyonda, 284 yayımın derlendiği bir meta analizde sigara tüketimi ile düşük fetal femur uzunluğu ve kafa boyutu arasında ilişki bulunmuştur (223). Almanya 'da 796 gebe kadında yapılan başka bir çalışmada ise ankete katılan kadınların %52'si gebeliğin başında sigara içmiştir; %36'sı hamileliğin yedinci/sekizinci ayında sigara içmiştir. Günde içilen sigara sayısı ile doğum ağırlığı arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur. Yedi aylık hamilelikten sonra hala sigara içen hamile kadınlar için, günde sigara başına ortalama 24 g doğum ağırlığı kaybı dikkat çekici ve önemli bir sonuçtur (224). Çalışmamıza ve ülkemizdeki diğer çalışmalara bakıldığında gebelikte sigara içme oranlarının yaklaşık %15'ler civarında yüksek kabul edilebilecek bir oranda bulunması, literatürde çok geniş kapsamlı araştırmalarda sigaranın fetal ve anne sağlığı üzerindeki zararlı etkileri bilimsel olarak ortaya çıkarılmış olması, özellikle gebelik döneminde sağlık çalışanları veya özel eğitim programları ile sigara kullanımının zararları ile ilgili farkındalık oluşturulması gerektiği gözlemlenmiştir. Ülkemizdeki gebe kadınların sadece sigara değil benzer zararlı etkileri olan kötü beslenme, sedanter yaşam, gıdalarda bulunan veya bulunması muhtemel zararlı katkıları ve kontaminasyonlar (BPA vb..) veya çevrede bulunan çeşitli toksik ajanlar, ya da gebelikte kullanılmaması gereken teratojenik ilaç ve benzeri konularla alakalı gebelik okullarının yaygınlaştırılması tüm ekonomik refah seviyelerine hitap edebilecek etkinliklerin artırılması gerektiği yapılan bilimsel çalışmalarda çok açık ortaya konmaktadır.

### **5.3. Gebelere Uygulanan Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL-BREF) ve Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği (GSUÖ) Puanlarına İlişkin Bulguların Tartışılması**

Çalışmamızda BPA maruziyetini azaltmaya yönelik verilen eğitimin, gebelerin genel yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla WHOQOL-BREF ölçeği (225) eğitim öncesi (1.trimester) ve eğitim sonrası (3.trimester) uygulandı ve buna göre ölçeğin genel sağlık alt boyut puan ortalaması üçüncü trimesterde daha yüksek bulundu. Ölçeğin bedensel alt boyut puan ortalaması ise birinci trimesterde daha yüksek olarak saptandı. Buna göre hem genel sağlık hem de bedensel alt boyut değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ,  $p=0.004$ ). Aynı ölçekte değerlendirilen "Ruhsal, Sosyal İlişkiler ve Çevre" alt boyutlarında ise anlamlı bir değişim gözlenmedi. Literatürde daha önce BPA (eğitimi, maruziyeti, düzeyi vb..) ile ilişkili herhangi bir yayımda WHOQOL-BREF ölçeği kullanımına rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda ise özellikle BPA

içermesi muhtemel gıda maddeleri, BPA'nın nasıl vücuda alındığı, vücuttaki zararlı etkileri, kişisel veya mutfak gereçlerinin doğru kullanımı ile ilgili yüz yüze, mesaj ve broşür gibi farklı eğitim araçlarıyla gebelik boyunca sağlıklı yaşam ve sağlıklı gebelik bilincini arttıran bir eğitim uygulandı. Yaşam kalitesi ölçeği skorlarına baktığımızda verilen bu eğitimin sadece BPA ile ilişkili değil aynı zamanda kişilerin tükettikleri gıdalara, günlük yaşamlarında kullandıkları sağlığa zararlı olabilecek herhangi bir maddeye karşı farkındalık düzeyini arttırdı. Özetle, gebelerin tek bir maddeye karşı hassasiyetleri değil aslında sağlıklı yaşama olan bilgi ve birikimleri, öz farkındalıkları ve tercihleri değişti. Bu çalışmanın verilerine dayanarak BPA maruziyetine yönelik verilen eğitimin, genel sağlık ve bedensel sağlık gibi yaşam kalitesi skorlarını arttırması ve literatürde daha önce benzer bir veriye rastlanmamış olması değerli bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen gebelere eğitim öncesi 1.trimesterde ve eğitimler sonrası 3.trimesterde GSUÖ uygulandı ve ölçeğin toplam puan ortalaması üçüncü trimesterde daha yüksek bulundu. Ülkemizde farklı yıllarda ve farklı yerleşim yerlerinde yapılan çalışmalara bakıldığında 2016 yılında 353 gebede yapılan çalışmada GSUÖ toplam puan ortalamasının  $121.04 \pm 10.32$  olduğu (227), 2018 tarihinde Elazığ'da 257 gebede yapılan çalışmada gebelerin ortalama GSUÖ puanı  $122.0 \pm 13.4$  olduğu (228), 2019 yılında Türkiye'nin doğusunda 530 gebe ile yapılan çalışmada GSUÖ toplam puan ortalaması  $114,43 \pm 17.90$  olduğu (229), 2019 yılında Muş ilinde 170 gebeye uygulanan GSUÖ soru formu ortalama skoru  $109.8 \pm 12.9$  olduğu (230), tespit edilmiştir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan da düşünüldüğünde (en düşük:33, en yüksek:165) bu çalışmadaki gebelerin orta seviyenin üzerinde bir sağlık uygulamaları olduğu söylenebilir. Çalışmada önemli olan esas bulgulardan biri de GSUÖ ortalama skorunun verilen eğitimler sayesinde tıpkı WHOQOL-BREF ölçeğinde olduğu gibi 1.trimester ve 3.trimester arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasıdır. GSUÖ skoru da göstermiştir ki gebelere özellikle BPA maruziyeti ile bilgi verilmesine rağmen gebelerin genel sağlık bilgisi ve sağlığa ilişkin öz farkındalıkları arttı. Bu veriler WHOQOL-BREF ölçeğindeki sonuçları desteklediği gibi, literatürde BPA eğitimi verilen gebelerde kullanımı açısından da özgün değere sahiptir.

#### **5.4. Gebelerin BPA Bilgi Düzeyleri, Ev Ortamına Ait BPA Maruziyeti ve Kişisel BPA Maruziyet Durumlarına İlişkin Bulguların Tartışılması**

Bu bölümde eğitim grubundaki gebelere ön-test ve son-test BPA maruziyet durumlarına ilişkin bulgular tartışıldı.

Çalışmamıza dahil edilen gebelere BPA bilgi düzeyi, ev ortamına ait BPA maruziyeti ve kişisel BPA maruziyeti ile ilgili toplam 40 soru, BPA maruziyetine yönelik eğitimden önce 1.trimesterde ve yüzyüze, broşür ve hatırlatıcı mesajlar ile yapılan eğitim sonrası, 3.trimesterde uygulandı. Çalışmaya katılan gebelerin hemen hepsi BPA'yı daha önce duymadıkları için korunma konusunda da herhangi bir tedbirleri yoktu ancak eğitim sonrası tüm gebelerin farkındalığı oluşturuldu. Gebelere uygulanan ön test ve son test arasında gebelerin BPA bilgi düzeyleri anlamlı şekilde arttı.

Ülkemizdeki ve diğer uluslararası veri tabanlarındaki kaynaklar tarandığında BPA'ya yönelik eğitimlerin verildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Ayrıca çalışmamızda verilen eğitimin etkisi ön test ve son test ile değerlendirildiği gibi, doğrudan analitik yöntemler kullanılarak, BPA ölçümünde en doğru sonuçları veren kütle kromatografisi (LC-Ms/Ms) ile idrar BPA düzeyleri, eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılarak eğitimin etkisi değerlendirildi. Bilindiği gibi gıda, genel nüfusun BPA'ya maruz kalmasının en önemli kaynağıdır (25). Özellikle, gıda ile temas eden ve BPA ile üretilen iki ana ürün polikarbonat plastik ve epoksi reçinelerdir. Polikarbonat plastik şeffaftır, düşük reaktiviteye sahiptir ve kırılmaya karşı dayanıklıdır. Su şişelerinde, biberonlarda, sofrta takımlarında ve gıda saklama kaplarında kullanılmaktadır (24). Takao ve arkadaşları da sıcaklığın BPA geçişini artırdığını göstermiştir. Çalışmada ısıtılmayan bir konserve kutu ile 100°C'ye kadar ısıtılan konserve karşılaştırılmış ve BPA konsantrasyonlarının 1.7-55.4 kat kadar arttığı gösterilmiştir (74). BPA, gıda kutuları gibi metal ürünlerin içini kaplamak için kullanılan epoksi reçinesinde de bulunur (17). BPA'ya en yaygın insan maruziyeti, konserve yiyecekler ve içecekler ile olmaktadır. BPA, teneke kutulardan yiyecek / içeceğe sızar. Çevresel koşullar, örneğin yüksek sıcaklık, güneş ışığı ve domates gibi asitli konserve ürünleri, bu sızmayı artırır, öyle ki, konserve astarlarından gıdaya sızmaktadır. Plastiklerden yiyeceğe BPA sızması, yiyecekleri mikrodalgada pişirmek için plastik gereçler kullanmak ve plastik içecek şişelerini sıcak araçların içinde tutmak gibi günlük faaliyetlerle de artmaktadır (18, 19). Bu nedenle özellikle gebelere BPA maruziyeti ile ilgili sorular hazırlanırken ve maruziyeti azaltmaya yönelik eğitim verilirken, üstte bahsedilen literatür bilgileri dikkate alındı. Detayları Tablo 4.4.2'de verilen, BPA

maruziyetine sebep olabilecek saklama poşetleri, plastik saklama kapları gibi pek çok mutfak eşyası kullanımı ile ilgili veya teneke kutulardaki içecekler, damacana su tüketimi, plastik ambalajlı gıda maddeleri gibi günlük tüketilen gıdalarla ilgili eğitim öncesi 1.trimesterde verilen cevaplarla, eğitimler sonrası 3.trimesterde verilen cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Benzer farklar BPA ve BPA muadili olarak bilinen vücutta hemen hemen aynı zararlı etkileri olan BPS, BPF gibi maddeleri içeren kozmetik ürünlerinin kullanım sıklığında da sağlandı. Gebelerin bahsedilen eşyaları veya gıdaları tüketme-kullanma sayısı anlamlı olarak azaldı. Daha da önemlisi özellikle ısı ya maruz kalan plastik gereçler plastik kepçe, spatül vb. mutfak eşyası ve plastik kaplar ile gıda maddelerinin ısıtıldığı mikrodalga fırın kullanımında da anlamlı azalma dikkati çekmiştir. Yani verilen eğitimin amacına ulaştığı olası BPA maruziyetine sebebiyet verecek ürünlerin kullanımında azalama sağlandığı söylenebilir.

Bu bilgiler göstermiştir ki halk sağlığı hemşirelerinden danışmanlık alan gebelerin BPA'nın muhtemel zararları konusunda bilgilendirilmeleri son derece önemlidir. Literatürde hemşirelerin BPA konusunda eğitim verdikleri bir araştırmaya henüz rastlanmamaktadır. Dolayısıyla günümüzde çevresel kirleticilerin artması, BPA'nın endüstride ve günlük hayatta kullanım sıklığının artması nedeniyle birinci basamakta gebeye en yakın kişi olan halk sağlığı hemşirelerinin primer bakımlarında gebelere BPA maruziyeti farkındalığı ve korunma yollarının anlatılması, insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin anlatılması gebelerin ve yenidoğanın sağlıklarının daha üst düzeye yükseltilmesinde etkili olacaktır.

### **5.5. Gebe İdrar BPA Düzeyi ve Verilen Eğitimlerin Etkisine İlişkin Bulguların Tartışılması**

Çalışmamızda örnekleme dahil edilen 1.trimesterdeki gebelerin idrar BPA düzeyleri, bu düzeye sebebiyet verebilecek maruziyet öyküleri değerlendirilmiş ve ilk trimesterdeki gebelerden maruziyete yönelik bilgiler ve idrar örnekleri alındıktan sonra yüz yüze BPA ile ilgili eğitim verildi. Daha sonra gebelere hatırlatıcı mesajlar ve broşür ile eğitimde verilen bilgiler pekiştirilmiş, 2. ve 3.trimesterde tekrar idrar örnekleri alındı. Üstte maruziyet öyküleri ve gebelerin verilen eğitim ile bu alışkanlıklarının anlamlı şekilde değiştiği tartışıldı. Ancak daha önemlisi değişen bu sağlıklı yaşam davranışlarının gerçek BPA değerlerine etkisinin değerlendirmesidir. Bu amaçla idrar örnekleri sıvı kromatografi-kütle spektrometresinde (LC-Ms/Ms) BPA varlığı açısından analiz edildi.

Diyet yoluyla sürekli maruziyet nedeniyle, idrar BPA'sı genel olarak son maruziyetin iyi bir ölçüsü olarak kabul edilmiştir. Ancak idrarda BPA miktarı ölçülürken

idrar yoğunluğundaki değişiklikler sonuçları değiştirebilir. Bu nedenle, idrar BPA'sı özgül ağırlığa veya gram başına kreatinine göre düzeltilmelidir (148, 205). Bu nedenle çalışmamızda alınan idrar örneklerinde kreatinin ölçümü yapılmış ve BPA miktarına oranlanarak istatistiksel analiz yapıldı. Çalışmamızda eğitimden önce alınan idrar örneğine göre 1.trimesterde BPA değeri düşmezken 3. trimesterde eğitimin etkisi ile BPA değeri düşmüştür. Bu düşmenin nedeni verilen eğitimler ile gittikçe düştüğü gözlenen idrar BPA miktarlarının istatistiksel analizine bakıldığında 1. ve 2. ölçümler arasında anlamlı bir fark çıkmamasına rağmen 1. ve 3. ölçümler arasında ayrıca 2. ve 3. ölçümler arasında anlamlı bir düşüş olduğu saptandı. Bu bağlamda verilen eğitimin etkinliği BPA idrar ölçümleri ile de kanıtlanmış oldu.

Gebelerde yapılan diğer literatür çalışmalarına bakıldığında, Kore'deki 196 gebede yapılan idrar analizinde (2020) özgül ağırlığa göre düzeltilmiş BPA düzeyleri ortalama 2.1 olarak belirlenmiştir (231). Avustralyalı gebe kadınlarda (2012, n=24) yenidoğan maruziyetini araştıran bir çalışmada düzeltilmiş BPA ortalama 1.95 µg/g kreatinin olarak bulunmuştur (232). Çinde yapılan başka bir çalışmada ise fetal büyüme (ultrasound ölçüm ile) ve maternal idrar BPA düzeyleri değerlendirilmiş (2019, n=332) ve BPA seviyeleri 0.95 µg/g kreatinin olarak tespit edilmiştir. Çalışmada BPA'ya maruz kalma ve düşük fetal ultrasound ölçümleri (femur ve kafa çapı) arasında ilişki bulunmuştur (233). ABD'nin BPA maruziyetinin daha az olduğu düşünülen bir bölgesinde (Cincinnati, Ohio) 244 gebede bizim çalışmamıza benzer biçimde gebeliğin 16. haftası, 26. haftası ve doğum öncesi alınan idrar örneklerinde BPA ölçümü yapılmış ve tüm örneklerin ortanca değeri 2.2 µg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Gebelik haftalarına göre ise sırasıyla 1.7, 2.1 ve 1.8 µg/g kreatinin şeklinde ortanca değerlere ulaşılmıştır (234). Kanada'da 2 bin gebe üzerinde yapılan çalışmada idrar özgül ağırlığına göre düzeltilmiş BPA miktarı ortalama 0.90 µg/L olarak bulunmuştur (235).

Gebelerde BPA ölçümü ile ilgili olarak çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalara bakıldığında özellikle bir maruziyet öyküsü bulunmayan gebe kadınların idrar BPA düzeyleri ile bizim çalışmamızdaki gebelerin ortalama idrar düzeylerine çok yakın olduğu görüldü. Bunun yanı sıra eğitim, sosyo-ekonomik düzey ve halkın refah seviyesi ülkemizden daha yüksek olan Kanada da yapılan ölçümler ise bizim sonuçlarımızdan daha düşük bulunmuştur. Farklı gelişmiş ülkelerde de BPA ölçümleri bizim çalışmamızdaki ile benzer bulunmuştur ancak hiç birisi Kanadadaki düzeye ulaşamamıştır. Örneklem genişliği, idrarda kullanılan düzeltme değerleri veya ölçümde kullanılan bazı değişik prosedürlerin azda olsa

farka sebep olacağı düşünölmekle beraber, doğal yaşama ve çevresel kirleticilere daha hassas davranan ölkelerde daha düşük maruziyetin çıkması da beklenen bir sonuç olarak düşünölmektedir.

Çalışmamızda her ne kadar sağlık profesyoneli olarak BPA ile ilgili eğitimler verip bunları azaltmaya çalışsakta genel anlamda toplumsal olarak iklim ve çevre koşullarının düzeltilmesi ileride sağlıklı nesillerin yetiştirilmesi için son derece önemlidir. Çalışmamızda ayrıca ümit vadeden bulgularımızdan biri idrar BPA düzeyinin gebelere uygulanan eğitim ile anlamlı biçimde düşmesidir. Çalışmamızda yapılan yaşam kalitesi ve sağlık ile ilgili ölçeklerde eğitimin anlamlı etkisi gösterilmiş ayrıca bu etki BPA düzeyindeki düşüş ile de desteklendi.

Benzer biçimde gebelerin eğitimler neticesinde BPA içeren malzeme ve gıdalardan uzaklaştığı ve bunun idrar BPA seviyesini nasıl etkilediği açıkça ortaya çıktı. Ayrıca çalışmamızda tartışılması gereken bir diğer konu ise eğitimin süresi veya şekli olmalıdır. Çalışmada gebelere ilk uygulanan eğitimin 2.trimesterde BPA üzerine anlamlı bir etkisi gösterilemediğinden, ancak 3.trimesterde anlamlı bir düşüş ortaya çıktı. Bu sonuçlar eğitimin tekrarlayan niteliklere sahip olması gerektiğini verilen tek bir eğitimden ziyade hatırlatma eğitimleri ile öğrenmenin pekiştirilmesi gerektiğini gösterdi. Çalışmamızda üç ayrı zamanda eğitim verildi ve 3. eğitim verildikten sonra BPA'nın etkileri gebelerde belli bir farkındalık düzeyine ulaşmış gibi görünmektedir.

Ölkemizdeki ve diğer ölkelerdeki pek çok çalışma idrar BPA seviyesinde herhangi bir düzeltme yapmadan (kreatinin veya özgül ağırlık) doğrudan sonuçları değerlendirmiştir. Bu ölçümlerde az su tüketmiş veya dehidrate olmuş kişilerin çıkardığı yoğun idrar numuneleri ile çok seyreltik, su oranı yüksek idrar numuneleri aynı kabul edildiğinden, tartışmada özellikle bu şekildeki ölçümlerin kullanıldığı araştırmalara yer verilmemeye çalışıldı. Bu şekilde yapılan ölçümlerde çok büyük farklar çıkmasa da sonucun istatistiksel olarak anlamlılığını etkilemektedir. Benzer bir durum ELISA ile yapılan BPA ölçümlerinde de dikkati çekmiştir. Daha önce tartışıldığı gibi çapraz reaksiyon sebebiyle ELISA ölçümleri normalden farklı çıkmakta, bu nedenle kütle spektrometresi altın standart olarak görölmektedir. Tartışmada başka çalışmalardan yer verilen BPA miktarları kütle spektrometresi ile yapılan daha kaliteli analizleri kapsamaktadır.

Günümüzde insanlar çoğunlukla çalışma hayatında bulunmakta ve hazır gıdalarla beslenmektedir. İnsanlar BPA'dan korunmak için imkanları olmasına rağmen BPA içerikli

ürünleri farkında olmadan bilinçsizce kullanmaya devam etmektedirler. Halk sağlığı hemşireleri maruziyeti mümkün olduğunca en düşük hale getirerek savunucu rolü ön planda olan ve danışmanlık rolü sayesinde de toplumun sağlığını koruyup, henüz problem ortaya çıkmadan önleme gücüne sahiptir. Özellikle gebelerin daha dikkatli davranması gerektiğinden, BPA ve benzeri endokrin bozucu kimyasallardan korunmak amacıyla birinci basamakta gebeye en yakın kişi olan halk sağlığı hemşiresinin rolünün ve ikinci basamakta hatırlatıcı eğitimlerin çok önemli olduğu bu araştırma ile gösterildi.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİ

### 6.1. Sonuçlar

- Yapılan bu araştırma ile çeşitli sağlık problemlerine neden olduğu bilinen BPA'nın gebelik boyunca verilen eğitimler ile idrardaki düzeyinin anlamlı şekilde düştüğü açıkça gösterildi.
- BPA maruziyetini azaltmaya yönelik uygulanan eğitimlerin sürekliliğinin önemli olduğu, tek bir eğitim periyodunun anlamlı bir fark oluşturmadığı, hatırlatıcı eğitimlerin devam etmesiyle idrar BPA düzeyinde anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı.
- Gebeliğin başında BPA maruziyet öyküsünü gösteren ön-test, gebeliğin sonunda tekrar uygulanmış (son-test) ve uygulanan eğitimlerle maruziyete sebebiyet verebilecek davranışların anlamlı şekilde azaldığı gösterildi.
- Çalışmamıza dahil edilen gebelerin idrar BPA düzeyleri pek çok gelişmiş ülkedeki düzeye benzer olduğu ve gebelerimizin ölçülebilir bir BPA maruziyetine sahip olduğu gösterildi.
- Gebelerdeki BPA maruziyetine ilişkin günlük yaşamda kullanılan malzemeler veya çeşitli gıdaların tespitine yönelik bir ilişki aranmış, ancak tek başına maruziyete sebebiyet verebilecek ölçüde anlamlı bir ilişki gösteren gıda, eşya veya davranış tespit edilemedi. Bu nedenle ölçülen BPA maruziyetinin tek bir kaynaktan değil çoklu kaynaklardan azda olsa toplamda önemli sayılabilecek bir düzeye ulaştığı anlaşıldı.
- Gebelere yapılan Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği sayesinde, verilen eğitim ve BPA seviyesindeki azalmanın anlamlı olarak ölçek skorunu arttırdığı, yani gebelerin genel sağlık seviyesinin arttığı sonucuna varıldı. Gebelere verilen eğitim sadece BPA ilişkili sağlık düzeyini değil aynı zamanda genel sağlık düzeyini de etkileyecek bir farkındalık oluşmasına sebep olduğu düşünüldü.
- Gebelere yapılan WHOQOL-BREF ölçeği eğitimin ve azalan BPA düzeyinin genel yaşam kalitesine anlamlı derecede etkisi olduğunu gösterdi.

## 6.2. Öneriler

Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

- BPA maruziyetinin verilen eğitimler ile azaltılabileceği, BPA maruziyetinin azalması ve eğitimler ile sağlık düzeyinde ve yaşam kalitesinde artış olabileceği literatürde ilk kez değerlendirildi. Bu çalışmada BPA maruziyetini önlemeye yönelik eğitim ile maruziyetin azaltıldığı saptandı ancak günlük yaşamda kullanılan malzemeler veya tüketilen gıdalar ile ilişkisinin saptanamaması ile çalışmanın daha büyük katılımcı gebe ile yapılması önerilmektedir.
- Birinci basamakta gebe izlemi yapan her sağlık profesyonelinin BPA konusunda bilgilendirme yapması önerilmektedir.
- Küçük konsantrasyonlarda dahi olumsuz etkileri olan BPA'ya özellikle gebelik döneminde maruziyetin yenidoğana etkileri de düşünüldüğünde daha önemli olduğu açıktır. Bu nedenle bu ve benzeri çalışmaların yaygınlaştırılması ve daha büyük gruplarda yapılması halk sağlığı açısından çok önemli olup önerilmektedir.
- Bu ve benzeri konulardaki çalışmalar arttıkça, sadece sağlık konusunda iyileşme değil, aynı zamanda kişilerin tercihlerinin değişmesi endüstriyel alanda da kullanılacak malzemelerin değişmesine daha doğal, toplum ve çevre sağlığına daha saygılı bir üretimin oluşmasına neden olacaktır.
- Çalışmamız sayesinde aynı zamanda ülkemizdeki maruziyet seviyesi hakkında bilgi edinilmiş olup, yaşam tarzımızdaki ve/veya alışkanlıklarımızdaki küçük değişimlerin önemli olduğu gösterildi. Bu çalışma ile tüm insanlar için BPA maruziyeti araştırmalarının farkındalık oluşturması beklenmektedir.
- Çalışmamız ile benzer özellikteki çalışmalarda gebelerin gözlem sayısı artırılması ve verilecek eğitimlerin daha sık tekrarlanması faydalı olacaktır.

### 6.3. Sınırlılıklar

Çalışmamızda gebelerdeki BPA maruziyetine sebep olabilecek günlük yaşamda kullanılan malzemeler veya tüketilen gıdalar ile bir ilişki saptanmadı. Bu durum örneklemin az sayıda olmasından kaynaklandığı düşünüldü ve araştırmanın en önemli sınırlılığı olarak belirlendi.

Araştırmamızda COVID-19 pandemisi ve araştırma bütçesi sınırlılığı nedeniyle yenidoğana bakılmadı.



## 7. KAYNAKLAR

1. De Aguiar Greca S-C, Kyrou I, Pink R, Randeva H, Grammatopoulos D, Silva E, et al. Involvement of the endocrine-disrupting chemical bisphenol A (BPA) in human placentation. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):405.
2. Pongratz I, Bergander L. Hormone-disruptive chemical contaminants in food: Royal Society of Chemistry; 2011.
3. Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2006;47(8):571-8.
4. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, Vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*. 1999;401(6755):763-4.
5. Ain QU, Roy D, Ahsan A, Farooq MA, Aquib M, Hussain Z, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: Occurrence and Exposure to the Human Being. *Endocrine Disrupting Chemicals-induced Metabolic Disorders and Treatment Strategies*: Springer; 2021. p. 113-4.
6. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
7. Akash MSH, Rehman K, Hashmi MZ. *Endocrine disrupting chemicals-induced metabolic disorders and treatment strategies*: Springer; 2021.
8. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, et al. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a national Italian meeting. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1647.
9. Koch CA, Diamanti-Kandarakis E. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals—is it time to act? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(4):269-70.
10. Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicology and teratology*. 2011;33(5):558-66.
11. Rahman MS, Kwon W-S, Lee J-S, Yoon S-J, Ryu B-Y, Pang M-G. Bisphenol-A affects male fertility via fertility-related proteins in spermatozoa. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-9.
12. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environmental research*. 2017;159:143-51.
13. Gore AC, Crews D, Doan LL, La Merrill M, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A guide for public interest organizations and policy-makers. 2014:21-2.
14. Tyl RW, editor *Abbreviated assessment of bisphenol A toxicology literature*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2014: Elsevier.

15. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environmental health perspectives*. 2014;122(8):775-86.
16. Zielińska M, Wojnowska-Baryła I, Cydzik-Kwiatkowska A. Sources and properties of BPA. *Bisphenol A Removal from Water and Wastewater*: Springer; 2019. p. 3-28.
17. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes rendus biologiques*. 2017;340(9-10):403-5.
18. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(1):241-58.
19. Ain QU, Roy D, Ahsan A, Farooq MA, Aquib M, Hussain Z, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: Occurrence and Exposure to the Human Being. *Endocrine Disrupting Chemicals-induced Metabolic Disorders and Treatment Strategies*: Springer; 2021. p. 113-23.
20. Muhamad MS, Salim MR, Lau WJ, Yusop Z. A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(12):11549-67.
21. Goodman JE, Rhomberg LR. Bisphenol A. Shaw I, editor: Elsevier; 2009. 406-36 p.
22. Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, et al. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicological Sciences*. 2005;84(2):249-59.
23. Sun H, Xu L-C, Chen J-F, Song L, Wang X-R. Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food and chemical toxicology*. 2006;44(11):1916-21.
24. Michałowicz J. Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;37(2):738-58.
25. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):139-77.
26. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *Journal of environmental management*. 2012;104:19-34.
27. Sonavane M, Gassman NR. Bisphenol A co-exposure effects: a key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes. *Critical reviews in toxicology*. 2019;49(5):371-86.
28. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5761.
29. Huang Y, Wong C, Zheng J, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, et al. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment international*. 2012;42:91-9.
30. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environmental science & technology*. 2012;46(12):6515-22.
31. Nam S-H, Seo Y-M, Kim M-G. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*. 2010;79(9):949-52.

32. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-50.
33. Rosenfeld CS. Neuroendocrine disruption in animal models due to exposure to bisphenol A analogues. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2017;47:123-33.
34. Clark E. Sulfolane and sulfones. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. 2000.
35. Fiege H, Voges HW, Hamamoto T, Umemura S, Iwata T, Miki H, et al. Phenol derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2000.
36. Liao C, Kannan K. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2014;67(1):50-9.
37. Zhou X, Kramer JP, Calafat AM, Ye X. Automated on-line column-switching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry method for the quantification of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, and 11 other phenols in urine. *Journal of Chromatography B*. 2014;944:152-6.
38. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon H-B, et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environmental science & technology*. 2012;46(12):6860-6.
39. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;127(1-2):27-34.
40. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *International journal of hygiene and environmental health*. 2011;214(5):339-47.
41. Fung EY, Ewoldsen NO, Germain JR HAS, Marx DB, MIAW C-L, Siew C, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *The journal of the american dental association*. 2000;131(1):51-8.
42. Perez R, Sandler J, Altstädt V, Hoffmann T, Pospiech D, Ciesielski M, et al. Novel phosphorus-modified polysulfone as a combined flame retardant and toughness modifier for epoxy resins. *Polymer*. 2007;48(3):778-90.
43. Covaci A, Voorspoels S, Abdallah MA-E, Geens T, Harrad S, Law RJ. Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. *Journal of Chromatography A*. 2009;1216(3):346-63.
44. Ghosh N, Kiskan B, Yagci Y. Polybenzoxazines—new high performance thermosetting resins: synthesis and properties. *Progress in polymer Science*. 2007;32(11):1344-91.
45. Kawagoshi Y, Fujita Y, Kishi I, Fukunaga I. Estrogenic chemicals and estrogenic activity in leachate from municipal waste landfill determined by yeast two-hybrid assay. *Journal of Environmental Monitoring*. 2003;5(2):269-74.
46. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 2006;226(2-3):79-89.

47. Irshad K, Rehman K, Sharif H, Tariq M, Murtaza G, Ibrahim M, et al. Bisphenol A as an EDC in Metabolic Disorders. *Endocrine Disrupting Chemicals-induced Metabolic Disorders and Treatment Strategies*: Springer; 2021. p. 251-63.
48. Thomson BM, Cressey PJ, Shaw IC. Dietary exposure to xenoestrogens in New Zealand. *Journal of Environmental Monitoring*. 2003;5(2):229-35.
49. Berkner S, Streck G, Herrmann R. Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere*. 2004;54(4):575-84.
50. Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y. Bisphenol A in Ambient Air Particulates Responsible for the Proliferation of MCF-7 Human Breast Cancer Cells and Its Concentration Changes over 6 Months. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2005;48(4):459-66.
51. Fu P, Kawamura K. Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environmental Pollution*. 2010;158(10):3138-43.
52. Rocha S, Domingues VF, Pinho C, Fernandes VC, Delerue-Matos C, Gameiro P, et al. Occurrence of bisphenol A, estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in Portuguese Rivers. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2013;90(1):73-8.
53. Stachel B, Ehrhorn U, Heemken O-P, Lepom P, Reincke H, Sawal G, et al. Xenoestrogens in the River Elbe and its tributaries. *Environmental pollution*. 2003;124(3):497-507.
54. Shao B, Han H, Li D, Ma Y, Tu X, Wu Y. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food chemistry*. 2007;105(3):1236-41.
55. Munguia-Lopez E, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food additives and contaminants*. 2005;22(9):892-8.
56. Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H, Horie M, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Additives & Contaminants*. 2001;18(1):69-75.
57. Niu Y, Zhang J, Wu Y, Shao B. Analysis of bisphenol A and alkylphenols in cereals by automated on-line solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(24):6116-22.
58. Yonekubo J, Hayakawa K, Sajiki J. Concentrations of bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and their derivatives in canned foods in Japanese markets. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2008;56(6):2041-7.
59. Cunha S, Fernandes J. Assessment of bisphenol A and bisphenol B in canned vegetables and fruits by gas chromatography–mass spectrometry after QuEChERS and dispersive liquid–liquid microextraction. *Food Control*. 2013;33(2):549-55.
60. Cunha S, Cunha C, Ferreira A, Fernandes J. Determination of bisphenol A and bisphenol B in canned seafood combining QuEChERS extraction with dispersive liquid–liquid microextraction followed by gas chromatography–mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2012;404(8):2453-63.
61. Cao X-L, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(4):1307-11.

62. O'Mahony J, Moloney M, McCormack M, Nicholls IA, Mizaikoff B, Danaher M. Design and implementation of an imprinted material for the extraction of the endocrine disruptor bisphenol A from milk. *Journal of Chromatography B*. 2013;931:164-9.
63. Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, et al. Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2013;23(2):137-44.
64. Colin A, Bach C, Rosin C, Munoz J-F, Dauchy X. Is drinking water a major route of human exposure to alkylphenol and bisphenol contaminants in France? *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2014;66(1):86-99.
65. Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental science & technology*. 2003;37(20):4543-53.
66. Loganathan SN, Kannan K. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2011;61(1):68-73.
67. Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*. 2009;76(6):755-60.
68. Ehrlich S, Calafat AM, Humblet O, Smith T, Hauser R. Handling of thermal receipts as a source of exposure to bisphenol A. *Jama*. 2014;311(8):859-60.
69. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental research*. 2007;103(1):9-20.
70. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(9):625-8.
71. Maia J, Cruz J, Sendón R, Bustos J, Sanchez J, Paseiro P. Effect of detergents in the release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles. *Food Research International*. 2009;42(10):1410-4.
72. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental health perspectives*. 1995;103(6):608-12.
73. Kang J-H, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of food protection*. 2003;66(8):1444-7.
74. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*. 2002;48(4):331-4.
75. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):391-5.
76. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, et al. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental health perspectives*. 2007;115(1):116-21.
77. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, 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). *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(5):481-91.
78. Pirard C, Sagot C, Deville M, Dubois N, Charlier C. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environment international*. 2012;48:78-83.
79. Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Nielsen O, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *International journal of hygiene and environmental health*. 2013;216(6):710-20.
80. Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2012;22(6):610-6.
81. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
82. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*. 2009;117(4):639-44.
83. Makris K, Andra S, Jia A, Herrick L, Christophi C, Snyder SA, et al. Association between water consumption from polycarbonate containers and bisphenol A intake during harsh environmental conditions in summer. *Environmental science & technology*. 2013;47(7):3333-43.
84. Kim Y-H, Kim C-S, Park S, Han SY, Pyo M-Y, Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;312(2):441-8.
85. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human reproduction*. 2002;17(11):2839-41.
86. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental health perspectives*. 2010;118(8):1055-70.
87. Foster W, Chan S, Platt L, Hughes C. Detection of endocrine-disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8):2954-7.
88. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, et al. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive toxicology*. 2002;16(6):735-9.
89. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental health perspectives*. 2002;110(11):A703-A7.

90. Fernandez M, Arrebola J, Taoufik J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):259-64.
91. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography*. 2004;18(8):501-7.
92. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2006;831(1-2):110-5.
93. Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*. 2007;66(6):1160-4.
94. Inoue K, Wada M, Higuchi T, Oshio S, Umeda T, Yoshimura Y, et al. Application of liquid chromatography-mass spectrometry to the quantification of bisphenol A in human semen. *Journal of Chromatography B*. 2002;773(2):97-102.
95. Katayama M, Matsuda Y, Shimokawa K-I, Ishikawa H, Kaneko S. Preliminary monitoring of bisphenol A and nonylphenol in human semen by sensitive high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis after proteinase K digestion. *Analytical letters*. 2003;36(12):2659-67.
96. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology*. 2003;13(7):546-53.
97. Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*. 2012;87(7):796-802.
98. Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J. Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1999;736(1-2):255-61.
99. Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, Kawashima C, Kitagawara Y, Takahashi K, et al. Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicology letters*. 2011;203(1):92-5.
100. Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S-i, et al. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochemical Journal*. 1999;340(2):405-9.
101. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology reports*. 2018;5:76-84.
102. Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishii T, Fukushima Y, Iwano H, et al. Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug metabolism and disposition*. 2005;33(1):55-9.
103. Strassburg C, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey R, Rodeck B, et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut*. 2002;50(2):259-65.

104. Atkinson A, Roy D. In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolite (s). *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;210(2):424-33.
105. Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environmental and molecular mutagenesis*. 1995;26(1):60-6.
106. Yoshihara Si, Makishima M, Suzuki N, Ohta S. Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction. *Toxicological Sciences*. 2001;62(2):221-7.
107. Shimizu M, Ohta K, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S. Sulfation of bisphenol A abolished its estrogenicity based on proliferation and gene expression in human breast cancer MCF-7 cells. *Toxicology in vitro*. 2002;16(5):549-56.
108. Kovacic P. How safe is bisphenol A? *Fundamentals of toxicity: metabolism, electron transfer and oxidative stress*. Elsevier; 2010.
109. Okuda K, Takiguchi M, Yoshihara Si. In vivo estrogenic potential of 4-methyl-2, 4-bis (4-hydroxyphenyl) pent-1-ene, an active metabolite of bisphenol A, in uterus of ovariectomized rat. *Toxicology letters*. 2010;197(1):7-11.
110. Hanioka N, Oka H, Nagaoka K, Ikushiro S, Narimatsu S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. *Archives of toxicology*. 2011;85(11):1373-81.
111. Kamrin MA. Bisphenol A: a scientific evaluation. *Medscape General Medicine*. 2004;6(3).
112. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1966;8(2):175-84.
113. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicology letters*. 2013;223(3):295-305.
114. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor  $\beta$ -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4258-65.
115. Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25. 1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics;(United States)*. 1993;17(1).
116. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van Der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63.
117. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA. Dose-response. 2015;13(4):1559325815610582.
118. Bolli A, Bulzomi P, Galluzzo P, Acconcia F, Marino M. Bisphenol A impairs estradiol-induced protective effects against DLD-1 colon cancer cell growth. *IUBMB life*. 2010;62(9):684-7.
119. Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure–function relationship of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ : impact on human health. *Molecular aspects of medicine*. 2006;27(4):299-402.
120. Phrakonkham P, Viengchareun S, Belloir C, Lombès M, Artur Y, Canivenc-Lavier M-C. Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;110(1-2):95-103.

121. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):49-54.
122. Rubin BS, Paranjpe M, DaFonte T, Schaeberle C, Soto AM, Obin M, et al. Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner: The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice. *Reproductive toxicology*. 2017;68:130-44.
123. Ptak A, Gregoraszczyk EL. Bisphenol A induces leptin receptor expression, creating more binding sites for leptin, and activates the JAK/Stat, MAPK/ERK and PI3K/Akt signalling pathways in human ovarian cancer cell. *Toxicology letters*. 2012;210(3):332-7.
124. Song H, Zhang T, Yang P, Li M, Yang Y, Wang Y, et al. Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERR $\gamma$  signals. *Toxicology in vitro*. 2015;30(1):521-8.
125. Dairkee SH, Luciani-Torres MG, Moore DH, Goodson III WH. Bisphenol-A-induced inactivation of the p53 axis underlying deregulation of proliferation kinetics, and cell death in non-malignant human breast epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(3):703-12.
126. Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI, Sklar LA, Hathaway HJ. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:165-90.
127. Revankar CM, Mitchell HD, Field AS, Burai R, Corona C, Ramesh C, et al. Synthetic estrogen derivatives demonstrate the functionality of intracellular GPR30. *ACS Chemical Biology*. 2007;2(8):536-44.
128. Wang A, Luo J, Moore W, Alkhalidy H, Wu L, Zhang J, et al. GPR30 regulates diet-induced adiposity in female mice and adipogenesis in vitro. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-12.
129. García-Arevalo M, Alonso-Magdalena P, Rebelo Dos Santos J, Quesada I, Carneiro EM, Nadal A. Exposure to bisphenol-A during pregnancy partially mimics the effects of a high-fat diet altering glucose homeostasis and gene expression in adult male mice. *PloS one*. 2014;9(6):e100214.
130. Dong S, Terasaka S, Kiyama R. Bisphenol A induces a rapid activation of Erk1/2 through GPR30 in human breast cancer cells. *Environmental pollution*. 2011;159(1):212-8.
131. Chevalier N, Bouskine A, Fenichel P. Bisphenol A promotes testicular seminoma cell proliferation through GPER/GPR30. *International journal of cancer*. 2012;130(1):241-2.
132. Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, et al. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chemical research in toxicology*. 2003;16(10):1338-58.
133. Perera L, Li Y, Coons LA, Houtman R, van Beuningen R, Goodwin B, et al. Binding of bisphenol A, bisphenol AF, and bisphenol S on the androgen receptor: Coregulator recruitment and stimulation of potential interaction sites. *Toxicology in Vitro*. 2017;44:287-302.

134. Wang H, Ding Z, Shi Q-M, Ge X, Wang H-X, Li M-X, et al. Anti-androgenic mechanisms of Bisphenol A involve androgen receptor signaling pathway. *Toxicology*. 2017;387:10-6.
135. Manfo FPT, Jubendradass R, Nantia EA, Moundipa PF, Mathur PP. Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 228*. 2014:57-82.
136. Huang X, Cang X, Liu J. Molecular mechanism of Bisphenol A on androgen receptor antagonism. *Toxicology In Vitro*. 2019;61:104621.
137. Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human reproduction*. 2010;25(2):519-27.
138. Vitku J, Sosvorova L, Chlupacova T, Hampl R, Hill M, Sobotka V, et al. Differences in bisphenol A and estrogen levels in the plasma and seminal plasma of men with different degrees of infertility. *Physiological research*. 2015;64.
139. Atlas E, Pope L, Wade MG, Kawata A, Boudreau A, Boucher JG. Bisphenol A increases  $\alpha 2$  expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*. 2014;3(3):170-9.
140. 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. *Environmental science & technology*. 2010;44(4):1458-63.
141. Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: Clues and evidence. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(8):2654.
142. Lan H-C, Lin I-W, Yang Z-J, Lin J-H. Low-dose bisphenol A activates Cyp11a1 gene expression and corticosterone secretion in adrenal gland via the JNK signaling pathway. *Toxicological Sciences*. 2015;148(1):26-34.
143. Zhu J, Jiang L, Liu Y, Qian W, Liu J, Zhou J, et al. MAPK and NF- $\kappa$ B pathways are involved in bisphenol A-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 production in BV2 microglial cells. *Inflammation*. 2015;38(2):637-48.
144. Grice DM, Vetter I, Faddy HM, Kenny PA, Roberts-Thomson SJ, Monteith GR. Golgi calcium pump secretory pathway calcium ATPase 1 (SPCA1) is a key regulator of insulin-like growth factor receptor (IGF1R) processing in the basal-like breast cancer cell line MDA-MB-231. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(48):37458-66.
145. Ashby J, Odum J. Gene expression changes in the immature rat uterus: effects of uterotrophic and sub-uterotrophic doses of bisphenol A. *Toxicological Sciences*. 2004;82(2):458-67.
146. Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environmental health perspectives*. 1997;105(1):70-6.
147. Vogel SA. The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a "safety". *American journal of public health*. 2009;99(S3):S559-S66.
148. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology*. 2013;42:132-55.

149. Santoro A, Chianese R, Troisi J, Richards S, Nori SL, Fasano S, et al. Neuro-toxic and reproductive effects of BPA. *Current neuropharmacology*. 2019;17(12):1109-32.
150. Oliveira IM, Romano RM, de Campos P, Cavallin MD, Oliveira CA, Romano MA. Delayed onset of puberty in male offspring from bisphenol A-treated dams is followed by the modulation of gene expression in the hypothalamic–pituitary–testis axis in adulthood. *Reproduction, Fertility and Development*. 2017;29(12):2496-505.
151. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS one*. 2010;5(1):e8673.
152. Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reproductive toxicology*. 2013;42:58-67.
153. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):178-98.
154. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F, editors. *Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor*. *Annales d'endocrinologie*; 2013: Elsevier.
155. Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, Mallardo M, et al. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*. 2013;304:21-31.
156. Sheng Z-G, Tang Y, Liu Y-X, Yuan Y, Zhao B-Q, Chao X-J, et al. Low concentrations of bisphenol a suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012;259(1):133-42.
157. Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*. 2013:295-302.
158. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Ye X, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Human reproduction*. 2012;27(12):3583-92.
159. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams P, Petrozza J, Wright D, Calafat A, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International journal of andrology*. 2010;33(2):385-93.
160. Bloom MS, Kim D, Vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):672-7. e2.
161. Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1816-9.
162. Bloom MS, Vom Saal FS, Kim D, Taylor JA, Lamb JD, Fujimoto VY. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in men may influence embryo quality indicators during in vitro fertilization. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2011;32(2):319-23.
163. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of hazardous materials*. 2013;250:115-21.

164. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental health perspectives*. 2012;120(7):978-83.
165. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(5):444-7.
166. Klenke U, Constantin S, Wray S. BPA directly decreases GnRH neuronal activity via noncanonical pathway. *Endocrinology*. 2016;157(5):1980-90.
167. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology*. 2012;33(1):23-36.
168. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;291(1):76-8.
169. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004;51(2):165-9.
170. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):E480-E4.
171. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environmental health perspectives*. 2010;118(9):1286-91.
172. Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environmental health perspectives*. 2010;118(11):1603-8.
173. Zhao H-y, Bi Y-f, Ma L-y, Zhao L, Wang T-g, Zhang L-z, et al. The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clinical biochemistry*. 2012;45(18):1602-6.
174. Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Human reproduction*. 2012;27(4):983-90.
175. Li D-K, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):625-30. e4.
176. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive toxicology*. 2010;30(4):532-9.
177. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, et al. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environmental health perspectives*. 2008;116(2):173-8.

178. Yang M, Ryu J-H, Jeon R, Kang D, Yoo K-Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Archives of toxicology*. 2009;83(3):281-5.
179. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *American journal of industrial medicine*. 1998;34(1):6-14.
180. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254:179-86.
181. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental health perspectives*. 2010;118(9):1217-22.
182. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S-i, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2005;20(8):2325-9.
183. Strakovsky RS, Schantz SL. Impacts of bisphenol A (BPA) and phthalate exposures on epigenetic outcomes in the human placenta. *Environmental epigenetics*. 2018;4(3):dvy022.
184. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):879-85.
185. Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, et al. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environmental health*. 2010;9(1):1-7.
186. Behnia F, Peltier M, Getahun D, Watson C, Saade G, Menon R. High bisphenol A (BPA) concentration in the maternal, but not fetal, compartment increases the risk of spontaneous preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(22):3583-9.
187. Cantonwine DE, Ferguson KK, Mukherjee B, McElrath TF, Meeker JD. Urinary bisphenol A levels during pregnancy and risk of preterm birth. *Environmental health perspectives*. 2015;123(9):895-901.
188. Weinberger B, Vetrano AM, Archer FE, Marcella SW, Buckley B, Wartenberg D, et al. Effects of maternal exposure to phthalates and bisphenol A during pregnancy on gestational age. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(4):323-7.
189. Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Gascon M, Fernández MF, Garcia-Esteban R, et al. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort. *Environmental health perspectives*. 2016;124(4):521-8.
190. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *Journal of Perinatology*. 2008;28(4):258-63.
191. Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1987;8(4):571-82.

192. Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li D-K. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reproductive toxicology*. 2011;32(1):64-8.
193. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environmental health perspectives*. 2012;120(3):464-70.
194. Chou W-C, Chen J-L, Lin C-F, Chen Y-C, Shih F-C, Chuang C-Y. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental health*. 2011;10(1):1-10.
195. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental health perspectives*. 2008;116(8):1092-7.
196. Troisi J, Mikelson C, Richards S, Symes S, Adair D, Zullo F, et al. Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern US. *Placenta*. 2014;35(11):947-52.
197. Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C, Sardo ADS, et al. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2015;774:33-9.
198. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(4):393. e1-. e7.
199. Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction*. 2014;147(4):477-87.
200. Ho S-M, Tang W-Y, De Frausto JB, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer research*. 2006;66(11):5624-32.
201. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reproductive Toxicology*. 2016;59:89-95.
202. Er S. Gebelikte Sağlık Uygulamaları Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı: Yüksek Lisans Tezi, İzmir (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahsen Şirin); 2006.
203. Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY, Elbi H, Göker E. WHOQOL-BREF TR: a suitable instrument for the assessment of quality of life for use in the health care settings in Turkey. *Quality of Life Research*. 1999:647-.
204. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. Comparison of ELISA-and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicology mechanisms and methods*. 2006;16(8):427-30.
205. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental research*. 2011;111(6):825-30.
206. Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı: İstatistik, Araştırma Deseni, SPSS Uygulamaları ve Yorum 1. Baskı, Pegem Akademi. 2019.

207. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. 2019.
208. SÜT HK, Seçil H. Üreme Çağında, Gebe Ve Postpartum Dönemde Olan Kadınların Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Değerlendirilmesi. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5(2):243-56.
209. Abdullah T, Sakallıoğlu H. Gebe Okulları Doğum Korkusunu Azaltmada Etkili Bir Uygulama Mıdır? Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi.11(1):52-6.
210. Türkiye İstatistik Kurumu İş Gücü İstatistikleri, Erişim adresi:<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0%C5%9Fg%C3%BCc%C3%BC-%C4%B0statistikleri-Temmuz-2021-37492&dil=1> (Erişim Tarihi: 22.09.2021). 2019.
211. Cihan EG, Özçırpıcı B, Özgür S. Son bir yıl içinde gebeliği sonlanmış olan tüm kadınların gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki risk faktörlerinin değerlendirilmesi. zeugma. 2021;11.
212. Şubaşı H, Can Ö, Cetin H, Temiz He, Şimşek Ee. Gebelikteki Riskli Durumlara İlişkin Farkındalık Ve Bilgi Düzeyi Üzerine Bir Çalışma: Gebe Okulları Etkin Bir Yol Olabilir Mi? Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2021;15(3):434-42.
213. Taşpınar A, Karabudak Ss, Çoban A, Adana F. Gebelikte aile içi şiddete maruz kalmanın postpartum depresyon ve maternal bağlanmaya etkisi. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;7(1):94-102.
214. Kiyak S, Altuntuğ K, Emel E. Aile Planlaması Polikliniğine Başvuran Kadınlarda İstemli Düşük Sikliği Ve Geleneksel Yöntem Kullanma Durumu. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.2020;23(4):492-497.
215. Sezer A, Mutlu S, Yigit F. Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntem Tercihlerine Etki Eden Faktörler. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;4(2):128-138.
216. Türkiye İstatistik Kurumu İş Gücü İstatistikleri, Erişim adresi:<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2020-37229> (Erişim Tarihi: 22.09.2021)2021.
217. Yurdal NEÖ, Öter EG. Sezaryen Doğuma Etik İlkeler Kapsamında Hemşirelik Yaklaşımı. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi.7(1):97-119.
218. Karkın PÖ, Sezer G, Şen S, Duran M. Gebe Bilgilendirme Sınıfının Doğum Şekline Etkisi. Kocaeli Tıp Dergisi. 2021;10(2):156-9.
219. Bıyık İ, Aslan MM. Gebelikte eğitimin doğum korkusu ve sezaryen oranlarına etkisi. Kocaeli Tıp Dergisi. 2020;9(2):77-82.
220. Açıköz B, Yüksel NA, Yüksel C, Ayoğlu FN. Aile sağlığı merkezine başvuran kadınların doğum yöntemleri ve etkileyen etmenler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;13(1):87-96.
221. Dilcen HY, Öztürk A, yıldız MN. Gebelikte Sigara Kullanımının Algılanan Sosyal Destek, Benlik Saygısı ve Psikolojik Sağlık ile İlişkisi. Bağımlılık Dergisi.22(2):161-70.
222. Ergin A, Erken RR, Til A, Kasal H. Yarı kırsal bölgede annelerin gebelik ve doğum sonrası sigara içme davranışı. Turkish Journal of Family Practice/Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2020;24(1).

223. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VW, Den Dekker HT, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(2):e0170946.
224. Adriaanse H, Knottnerus J, Delgado L, Cox H, Essed G. Smoking in Dutch pregnant women and birth weight. *Patient education and counseling*. 1996;28(1):25-30.
225. Group W. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 1998;28(3):551-8.
226. Lindgren K. Testing the health practices in pregnancy questionnaire–II. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 2005;34(4):465-72.
227. Kışlak D, Köse Tuncer S. Gebelerdeki Distresin Sağlık Uygulamaları Üzerine Etkisi: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
228. Cayci Esen N. Gebelikte sağlık uygulamaları ve prenatal bağlanmanın doğum sonuçları üzerine etkisi: İstinye Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
229. Çelik AS, Derya YA. Gebelerin Öz Bakım Gücü ile Sağlık Uygulamaları Düzeylerinin ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;8(1):111-9.
230. Beyaz E, Gökçeoğlu S, Özdemir N. Muş İl Merkezinde Gebelerin Sağlık Uygulama Düzeylerinin Belirlenmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 13(2):9-16.
231. Kang S, Shin BH, Kwon JA, Lee CW, Park EK, Park EY, et al. Urinary bisphenol A and its analogues and haemato-biochemical alterations of pregnant women in Korea. *Environmental research*. 2020;182:109104.
232. Callan A, Hinwood A, Heffernan A, Eaglesham G, Mueller J, Odland J. Urinary bisphenol A concentrations in pregnant women. 2012.
233. Zhou B, Yang P, Deng Y-L, Zeng Q, Lu W-Q, Mei S-R. Prenatal exposure to bisphenol a and its analogues (bisphenol F and S) and ultrasound parameters of fetal growth. *Chemosphere*. 2020;246:125805.
234. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*. 2011;128(5):873-82.
235. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada—results from the MIREC study. *Environment international*. 2014;68:55-65.

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.12.2021-6618



T.C.  
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-97105791-302.14.01-6618  
Konu : Tez Konu Başlığı Hk. (Betül KAPLAN)

10.12.2021

Sayın Betül KAPLAN

Enstitü Yönetim Kurulunun 03.12.2021 tarih ve 2021/28 nolu kararına göre; tez konu başlığınız Tablo'da belirtilen şekilde uygun bulunmuş olup;  
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

ÖĞRENCİNİN NUMARASI ADI-SOYADI	TEZ KONU BAŞLIĞI
216112545 Betül KAPLAN	Gebelikte Bisfenol A Maruziyetini Önlemeye Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol A Düzeyine Etkisi.

Prof.Dr. İbrahim Halil GÜZELBEY  
Müdür V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSP725HHE

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/hasan-kalyoncu-universitesi-ebys>

Adres:Hasan Kalyoncu Üniversitesi Havaalanı Yolu Üzeri 8. Km. Şahinbey / Gaziantep

Telefon:0 (342) 211 8080 / 1400/1402 Faks:0 (342) 211 80 81

e-Posta: info@hku.edu.tr Web:0 (342) 211 80 81

KeP Adresi:hasankalyoncu.univ@hs01.kep.tr

Bilgi için: Aysin FİLİZ

Unvanı: Memur

Tel No: 0(342) 211 8080



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**ETİK KURUL KARARI**



Evrak Tarih ve Sayısı: 08/09/2020-E.14907



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
Başhekimliği



Sayı :91786782/730.08.03/E.14907  
Konu :Tez Araştırma İzni Hk.

08/09/2020

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

BAĞ. DEN. KUR. VE KUR.YÜK. KUR.  
BAŞ.HAS. KAL. ÜNİ. REK.HASAN  
KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ > SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

İlgi :14/08/2020 tarihli, E.2008140021 sayılı ve "Tez Araştırma İzni Hk." konulu yazı

İlgi yazımızla Sağlık Bilimleri Enstitünüz Hemşirelik Anabilim Dalı Hemşirelik Doktora Programı öğrencisi Betül KAPLAN tarafından Prof. Dr. Tülay ORTABAĞ danışmanlığında ve Tez Araştırması kapsamında "Gebelikte BPA Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne ve Yenidoğanda İdrar BPA Düzeyine Etkisi" başlıklı bilimsel araştırmayla ilgili çalışmanın, 24.08.2020 - 24.12.2021 tarihleri arasında Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Poliklinik ve Kliniğinde yapması uygun mütalaa edilmiştir.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

*e-imzalıdır*  
Prof.Dr. Suat ZENGİN  
Başhekim

Evrak Doğrulama İçin : <https://ebys.gantep.edu.tr/enVision/Dogrula/NF557BK>  
Üniversite Bulvarı P.K. 27310 Şehitkamil / Gaziantep, TÜRKİYE Ayrıntılı bilgi için irtibat:  
Tel : 0342 360 6060 Faks: 0 (342) 360 10 13  
E-Posta: : bilgi@gantep.edu.tr Elektronik ağı: <http://www.gantep.edu.tr/>



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu**

Sayın Katılımcı,

Bu çalışma, gebelikte bisfenol-a maruziyetini önlemeye yönelik verilen eğitimin anne idrar bisfenol-a maruziyetine etkisini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Bu araştırma çerçevesinde araştırmacı tarafından size yöneltilen soruları cevaplamanız istenecek ve yanıtlarınız araştırmada kullanılmak üzere kaydedilecektir. Araştırma kapsamında vereceğiniz bilgiler gizli tutulacak ve hiçbir şekilde sizin isminiz belirtilerek açıklanmayacaktır. Bu bilgiler, farklı bir araştırma/uygulamada da kullanılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek, çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmama ya da kabul ettikten sonra vazgeçme hakkına sahipsiniz. Yardımlarınız için teşekkür ederim.

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2021-238



T.C.  
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü

Sayı :E-98400641-030-238  
Konu :BAP Sözleşme İmzalanması Hk.

10.08.2021

## SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Sayın,

Prof. Dr. Nuran TOSUN

BAP.LTP.001 nolu "Gebelikte Bisfenol-A Maruziyetine Yönelik Eğitimin Anne İdrar Bisfenol-A Düzeyine Etkisi" başlıklı projenizin HKÜ BAP Komisyonunca değerlendirilmesi tamamlanmış olup, desteklenmesine karar verilmiştir.

BAP.LTP.001 nolu Projenizin sözleşmesinin düzenlemesi hususunda HKÜ BAP Koordinatörlüğü ile 13.08.2021 tarihine kadar iletişime geçmeniz beklenmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Mehmet Lütfi YOLA  
Rektör Yardımcısı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSM42DBFJ

Belge Takip Adresi :

[https://ebys.hku.edu.tr/en/Vision/Validate\\_Doc.aspx?eD=BSM42DBFJ&eS=238](https://ebys.hku.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?eD=BSM42DBFJ&eS=238)  
Adres:Hasan Kalyoncu Üniversitesi Havaalanı Yolu Üzeri 8. Km. Şahinbey / Gaziantep  
Telefon:0 (342) 211 8080 Faks:0 (342) 211 80 81  
e-Posta:info@hku.edu.tr Web:0 (342) 211 80 81  
Kep Adresi:hasankalyoncu.unv@hs01.kep.tr

Bilgi için: Turgut SONGUR  
Unvanı: Proje Uzmanı

Tel No: 0(342) 211 8080 / 1228



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**GEBELİKTE BPA MARUZİYETİNE YÖNELİK EĞİTİMİN ANNE VE YENİDOĞANDA  
İDRAR BPA DÜZEYİNE ETKİSİ**

Soru formu uygulandığı tarih .... / .... / 2020/2021

Soru Forum No.....

<b>A. SOSYO-DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER SORU FORMU</b>	
1.	Adı
2.	Soyadı
3.	Telefon No: (05.....)...../...../..... (0342)...../...../.....
4.	Doğum Tarihi
5.	Adres..... ...../Gaziantep
6.	Eğitim Durumu: 1.Okuryazar 2. İlköğretim 3. Lise 4. Lisans 5. Lisansüstü
7.	Çalışma durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
8.	Meslek:
9.	Eşinizin Mesleği:
10.	Gelir durumunuzu nasıl algılıyorsunuz? 1.Düşük 2. Orta 3.Yüksek
11.	Evde yaşayan kişi sayısı:.....
10.	Sağlık güvenceniz hangisidir? 1.SGK 2.Yeşil Kart 3.Özel Sağlık Sigortası 4.Diğer
11.	Alkol kullanıyor musunuz? 1. Evet .....miktar/sıklık 2. Hayır 3. Bıraktım (.....ne kadarsüredir, miktar/sıklık)
12.	Sigara kullanıyor musunuz? 1. Evet ..... ortalama adet/gün/yıl) 2. Hayır 3. Bıraktım (.....ortalama adet/gün/yıl)
<b>B. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER</b>	
13.	Şu andaki Vücut Ağırlığı
14.	Boy uzunluğu
<b>C. OBSTETRİK ÖZELLİKLER</b>	
15.	Yaşayan çocuk sayınız kaçtır?
16.	Düşük sayısı:
17.	Kaç kez doğum yaptınız:
18.	Kaç kez gebe kaldınız:
19.	Bu kaçınıcı gebeliğiniz:
20.	Şuan kaç haftalık gebesiniz:
<b>D. BPA BİLGİ DÜZEYİNİ DEĞERLENDİREN SORULAR</b>	
21.	BPA ya da Bisfenol adı verilen bir kimyasal duydunuz mu? 1. Evet 2. Hayır
22.	Soru 21'e yanıtınız 'EVET' ise korunmak için ne yapıyorsunuz? 1. Hiç bir şey yapmıyorum 2. BPA içermeyen etiketli ürünler kullanıyorum 3. BPA bulunabilecek ürünleri satın almıyorum 4. Diğer....

<b>E. EV ORTAMINA AİT BPA MARUZİYETİ</b>	
23.	<b>Yaşadığınız evde genellikle/en çok hangi tür pencere kullanıyorsunuz?</b> 1. PVC 2. Alüminyum 3. Ahşap
24.	<b>Mutfakta suyu ısıtmak için genellikle/en çok hangi aleti kullanıyorsunuz?</b> 1. Elektrikli Plastik Su Isıtıcı 2. Porselen veya cam çaydanlık 3. Çelik çaydanlık 4. Elektrikli Çelik Su Isıtıcı
25.	<b>Elektrikli plastik su ısıtıcınızı ne sıklıkla kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
26.	<b>Evde kahve pişirirken genellikle/en çok ne tür ısıtıcı kullanıyorsunuz?</b> 1. Elektrikli plastik ısıtıcı 2. Porselen veya cam ısıtıcı 5. Bakır ısıtıcı 3. Elektrikli metal ısıtıcı 4. Çelik ısıtıcı
27.	<b>Elektrikli plastik kahve ısıtıcınızı ne sıklıkla kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
28.	<b>Evde besinleri ısıtırken genellikle/en çok hangi araçları kullanıyorsunuz?</b> 1. Mikrodalga 2. Ocak 3. Fırın
29.	<b>Mikrodalga fırını ne sıklıkla kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
30.	<b>Evde besinleri mikrodalga fırında ısıtırken genellikle/en çok hangi kapların içinde ısıtıyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Porselen 3. Metal 4. Çelik 5. Bakır
31.	<b>Mikrodalga fırında gıdaları ısıtırken plastik kapları ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
32.	<b>Evde besinleri ocakta pişirirken karıştırmak, tutmak, toplamak için genellikle/en çok ne tür kepçe, maşa, spatül kullanıyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Tahta 3. Metal 4. Silikon 5. Bakır
33.	<b>Plastik kepçe, maşa, spatül'ü ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
34.	<b>Evde genellikle/en çok hangi tür içme suyu kullanıyorsunuz?</b> 1. Plastik Damacana (BPA'lı:[ ] ,BPA'sız:[ ]) ) 2. Kuyu Suyu 3. Musluk Suyu 4. Cam Damacana 5. Pet şişe (5 lt/10lt) (BPA'lı:[ ] ,BPA'sız:[ ]) ) 6. Arıtma suyu
35.	<b>Plastik damacana ve pet şişeyi ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
36.	<b>Evinizde sıvı gıdaları tüketirken genellikle/en çok hangi tür bardak kullanıyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Cam 3. Metal 4. Kağıt
37.	<b>Plastik bardağı ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4. Sık Sık
38.	<b>Evde suyunuz genellikle/en çok hangi tür bir sürahide bulunuyor?</b> 1. Plastik 2. Cam 3. Metal 4. Toprak

39.	<b>Plastik sürahiyi ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
40.	<b>Evde besinleri genellikle/en çok hangi tür saklama kaplarında muhafaza ediyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Özel plastik 3. Cam 4. elik 5. Bakır
41.	<b>Evde besinlerini saklamak için streç film, saklama poeti veya buzdolabı poeti gibi ürünleri genellikle/en çok ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
42.	<b>Evde yemek yerken genellikle/en çok ne tür atal-bıçak-kaık kullanıyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Tahta 3. Metal
43.	<b>Plastik atal-bıçak-kaığı ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
44.	<b>Evde besinleri keserken genellikle/en çok ne tür kesme yüzeyi kullanıyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Tahta
45.	<b>Besinleri keserken plastik kesme yüzeyini ne sıklıkta kullanıyorsunuz?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
46.	<b>Evde veya dışarıda teneke kutuda içecekleri (kola, fanta, bira) soğuk olarak tüketir misiniz?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
47.	<b>Süt ve süt ürünleri alırken genellikle hangi tip ambalaj tercih ediyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Pastörize kutu 3. Cam 4. Her tip kullanıyorum
48.	<b>Plastik ambalajlardaki süt ve süt ürünlerini ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
49.	<b>Soda, gazlı içecek, meyve suyu gibi meşrubatları satın alırken genellikle hangi tip ambalaj(lar)ı tercih ediyorsunuz?</b> 1. Plastik 2. Teneke Kutu 3. Cam
50.	<b>Plastik ambalajlardaki soda, gazlı içecek, meyve suyu gibi meşrubatları ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
51.	<b>Turşu, salça, zeytinyağı, yoğurt gibi gıda ürünlerini satın alırken genellikle hangi ambalaj(lar)ı tercih ediyorsunuz?</b> 1. Plastik /Naylon torba 2. Cam 3. Teneke Kutu
52.	<b>Plastik/Naylon torbadaki turşu, salça, zeytinyağı, yoğurt gibi gıda ürünlerini ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
53.	<b>Son iki gün içerisinde yazar kasa/atm fişleri ile temas ettiniz mi?</b> 1. Evet 2. Hayır
<b>F. KİŐSEL BPA MARUZİYETİ</b>	
54.	<b>Sa temizliğinizde hangisini kullanırsınız?</b> 1. Şampuan 2. Sabun
55.	<b>Sa temizliğinizde Şampuanı ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
56.	<b>Ruju ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
57.	<b>Güneş kremi ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık

58.	<b>Kozmetik amaçlı yüz maskesini ne sıklıkta kullanırsınız?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
59.	<b>Herhangi bir saç şekillendirici kullanıyor musunuz?</b> 1. Asla 2. Nadiren 3. Bazen 4.Sık Sık
60.	<b>En son saçınızı ne zaman boyadınız?</b> 1.Gebelik öncesi 2.Gebelikte



## GEBELİKTE SAĞLIK UYGULAMALARI ÖLÇEĞİ (GSUÖ)

	Hiçbir Zaman	Nadiren	Ara Sıra	Sık Sık	Her Zaman
1. Gebe kaldığımdan beri, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürdüğümü düşünüyorum.					
2. Gebe kaldığımdan beri, gecede en az 7-8 saat uyuyorum.					
3. Gebe kaldığımdan beri; günde en az 20 dakika, haftada en az 3 kez olmak üzere düzenli olarak egzersiz yapıyorum.					
4. Gebe kaldığımdan beri, araba, kamyon, yük arabası, kamyonet kullanırken emniyet kemeri kullanıyorum.					
5. Gebe kaldığımdan beri, günde 2'den fazla kafeinli içecek (kahve, çay, kola) tüketiyorum.					
6. Gebe kaldığımdan beri, kokain, amfetamin ya da LSD, eroin ya da uçucu madde kullanırım.					
7. Gebe kaldığımdan beri, eşim ve/veya ben başkalarıyla cinsel ilişkiye girdik.					
8. Gebe kaldığımdan beri, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunmak için önlemler alıyorum (örn; prezervatif kullanıyorum ya da cinsel ilişkiden kaçınıyorum).					
9. Kendi sağlığım veya bebeğimin sağlığıyla ilgili endişelerim olduğunda doktoruma ya da ebeme bildiririm.					
10. Gebeliğimle ilgili sorularım olduğunda ya da anlayamadığım bir şey olduğunda doktoruma ya da ebeme sorarım.					
11. Gebe kaldığımdan beri, doktorum ya da ebemin tavsiye ettiği ilaçlar dışında bitkisel ilaçlar kullanıyorum.					
12. Gebe kaldığımdan beri, kendim ve bebeğim için iyi olacak yiyecek ve içecekler alırken etiketlerini okuyorum (örn; tuz ve yağ oranının fazla olmamasına, suni tatlandırıcılar					

İçermemesine ve vitamin değerinin yüksek olmasına dikkat ediyorum).					
13. Gebe kaldığımdan beri, duş şeklinde banyo yaparım.					
14. Gebe kaldığımdan beri, 37,7 °C'den daha sıcak suda yıkanmaktan ve oturma banyosu yapmaktan sakınıyorum.					
15. Gebe kaldığımdan beri, zehirli kimyasallar ve diğer maddelere maruz kalmaktan sakınırım veya sınırlandırırım (örn; pasif içicilik, haşere ve böcek ilaçları ve kurşun içeren içme suyu).					
16. Gebe kaldığımdan beri, herhangi bir ilaç ya da destekleyici maddeler almadan önce doktorumla ya da ebemle konuşurum.					

*Aşağıdaki soruları okuduktan sonra size en uygun olan seçeneği yuvarlak içine alınız.*

**17. Gebe kaldığımdan beri; eğer doktorum ya da ebem tavsiye ettiyse, multivitaminleri ve doğum öncesi vitaminleri alıyorum.**

- a) Hiçbir zaman                      b) Haftada 1-2 kez                      c) Haftada 3-4 kez  
d) Haftada 5-6 kez                      e) Günlük ya da tavsiye edilmedi

**18. Gebe kaldığımdan beri, süt ve süt ürünleri veya kalsiyumdan zengin yiyecekler tüketerek veya dışarıdan ilaç vb. alarak yeterli düzeyde (1200mg/gün) kalsiyum alıyorum.**

- a) Hiçbir zaman                      b) Haftada 1-2 kez                      c) Haftada 3-4 kez  
d) Haftada 5-6 kez                      e) Günlük

**19. Gebe kaldığımdan beri,**

- a)Hiç  
b)Haftada 1-2 kez  
c)Haftada 3-4 kez  
d)Haftada 5-6 kez günde 5 porsiyon meyve ve/veya sebze tüketiyorum.  
e)Günlük

**20.Gebe kaldığımdan beri, diyetimde yeterince lifli ve posalı gıda (sebze, kuru meyve gibi) alıyorum.**

- a) Hiç                                      b) Haftada 1-2 kez                      c) Haftada 3-4 kez  
d) Haftada 5-6 kez                      e)Günlük

**21.Gebe kaldığımdan beri, sigara içiyorum.**

- a) Hiçbir zaman içmedim
- b) Gebe kaldığımdan beri öğrendiğimden beri bıraktım
- c) Günde 10 sigaradan az
- d) Günde 11-20 sigara
- e) Günde 1 paketten fazla

**22.Gebe kaldığımdan beri, alkollü içecekler içerim (şarap, bira veya likör).**

- a) Gebeliğim süresince hiç alkollü içecek almadım
- b) Gebeliğimi öğrenmeden önce
- c) Ayda 3 kereden az
- d) Haftada 1
- e) Haftada 1'den az

**23.Gebe kaldığımdan beri, bir oturuşta genellikle bir şişe bira, bir kadeh şarap ya da bir kadeh liköre denk gelecek şekilde içki içiyorum.**

- a) Hamileyken hiç içmedim
- b) 1 içki(içecek)
- c) 2 içki(içecek)
- d) 3 içki (içecek)
- e) 3 içkiden (içecek) fazla

**24.Doğum öncesi bakım için doktorumla ya da ebemle görüşmeye başladım.**

- a) Döllenmeden önce gebeliği planlamak için
- b) Gebeliğimin ilk 3 ayında
- c) Gebeliğin 5. ayından önce
- d) Gebeliğin 7. ayından önce
- e) Gebeliğin 9. ayından önce

**25.Gebe kaldığımdan beri, "randevumu kaçırdım" (doktorumla ya da ebemle olan randevuyu unuttum ya da randevuya gitmedim anlamında).**

- a) Hiçbir randevuyu kaçırmadım
- b) Bir randevuyu kaçırdım
- c) 2-3 randevu kaçırdım
- d) 4-5 randevu kaçırdım
- e) 5 randevudan fazla kaçırdım

**26.Gebe kaldığımdan beri, düzenli olarak diş bakımı yaptırıyorum (her 6 ayda bir profesyonel temizlik ya da diş bakımı).**

- a)Düzenli diş bakımı yaptırardım
- b)Diş bakımı zamanım gelmiş olmasına rağmen diş hekimine gitmedim
- c)Şu anda diş bakımı yaptırmam gerekli mi bilmiyorum
- d)Bir diş hekimine gittim ve bazı bakımlarım oldu fakat gereksinimim olan her şey değil
- e)Bir diş hekimine gittim ve bütün bakımımı yaptırardım ya da gebe kaldığımdan beri bir diş hekimi için randevu zamanım henüz gelmedi

**27.Gebe kaldığımdan beri, gebelik ve doğumla ilgili daha fazla bilgi edinmek için kitaplara, broşürlere, videolara veya internete bakıyorum.**

- a) Hiçbir zaman                      b) Ayda bir ya da daha az                      c) Ayda 2-3 kez  
d) Ayda 4 kez (haftada bir)    e) Ayda 4 kezden fazla

**28.Gebe kaldığımdan beri, gebelik ve doğum ile ilgili daha fazla bilgi edinmek için arkadaşlarımla veya aile üyeleriyle konuşuyorum.**

- a) Hiçbir zaman                      b) Ayda 1 kez ya da daha az                      c) Ayda 2-3 kez  
d) Ayda 4 kez (haftalık)        e) Ayda 4 kezden fazla

**29.Gebe kaldığımdan beri, kendimi rahatlatmak için bazı şeyler yapmaya (yürüyüş, masaj, müzik dinlemek, el işi) zaman ayırıyorum.**

- a) Hiçbir zaman                      b) Haftada 1 kez ya da daha az                      c) Haftada 1-2 kez  
Haftada 3-5 kez                      e) Haftada 5'ten fazla

**30.Gebe kaldığımdan beri, gebelikte, gebelik zamanına uygun, doktorum ya da ebem tarafından önerilen ağırlık kadar kilo aldım.**

- a) Kilo kaybettim                      b) Gereğinden çok az ya da çok fazla kilo aldım  
c) Kilo almadım ya da vermedim    d) Bilmiyorum  
e)Almam gereken miktarda kilo aldım

**31.Gebe kaldığımdan beri, her gün su, meyve ya da sebze suyu ya da diğer kafeinsiz içecekler içerim.**

- a) Günde 3 bardaktan az (220 ml'lik) sıvı                      b) Günde 3-4 bardak (220 ml'lik) sıvı  
c) Günde 5-6 bardak (220 ml'lik) sıvı                      d) Günde 7-8 bardak (220 ml'lik) sıvı  
e) Günde 8 bardaktan (220 ml'lik) fazla sıvı aldım.

**32.Gebe kaldığımdan beri, bahçede çalışırken eldiven kullanarak, pişmemiş ya da az pişmiş et yemeyerek ve kedi dışkısı ile temastan kaçınarak toksoplazma enfeksiyonu riskini en aza indiriyorum.**

- a)Daima b) Haftada 5 gün c) Haftada 3 gün d) Bazen e) Hiç

**33.Doğuma hazırlık kurslarına katıldım ya da katılmayı planlıyorum.**

- a) Kesinlikle evet                      b) Hayır, daha önce katılmışım                      c) Emin değilim  
d) Muhtemelen hayır e) Kesinlikle hayır

## WHOQOL-BREF ÖLÇEĞİ

**Yönerge:** Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. Lütfen bütün soruları cevaplayınız. Eğer bir soruya hangi cevabı vereceğinizden emin olamazsanız, lütfen size en uygun görünen cevabı seçiniz. Genellikle ilk verdiğiniz cevap en uygunu olacaktır.

Lütfen kurallarınızı, beklentilerinizi, hoşunuza giden ve sizin için önemli olan şeyleri sürekli olarak göz önüne alınız. Yaşamınızın son iki haftasını dikkate alarak cevaplayınız.

### SORULAR

Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun ölçeğinde size en uygun olan yanıtın rakamını yuvarlağa alınız.

1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	Çok kötü 1	Biraz kötü 2	Ne iyi, ne kötü 3	Oldukça iyi 4	Çok iyi 5
2	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut Değil 1	Çok az Hoşnut 2	Ne hoşnut. nede değil 3	Epeyce Hoşnut 4	Çok Hoşnut 5
Aşağıdaki sorular son iki hafta içinde kimi şeyleri ne kadar yaşadığınızı soruşturmaktadır.						
3	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	Hiç 5	Çok az 4	Orta derecede 3	Çokça 2	Aşırı derecede 1
4	Günlük uğralarınızı yürütebilmek için herhangi tıbbi bir tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	Hiç 5	Çok az 4	Orta derecede 3	Çokça 2	Aşırı derecede 1
5	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Aşırı derecede 5
6	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Aşırı derecede 5
7	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Son Derecede 5
8	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Son derecede 5
9	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Son derecede 5

Aşağıdaki sorular son iki haftada kimi şeyleri ne ölçüde tam olarak yaşadığımızı yada yapabildiğinizi soruşturmaktadır.

10	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Tamamen 5
11	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Tamamen 5
12	İhtiyacınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Tamamen 5
13	Günlük yaşantınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Tamamen 5
14	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız oldu?	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Tamamen 5

Aşağıdaki sorularda, son iki hafta boyunca yaşamınızın çeşitli yönlerini ne ölçüde iyi yada doyurucu bulduğunuzu belirtmeniz istenmektedir.

15	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	Çok kötü 1	Biraz kötü 2	Ne iyi, ne kötü 3	Oldukça iyi 4	Çok iyi 5
16	Uykunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
17	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
18	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
19	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5

20	Aileniz dışındaki kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
21	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
22	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
23	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
24	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
25	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil 1	Çok az hoşnut 2	Ne hoşnut, nede değil 3	Epeyce hoşnut 4	Çok hoşnut 5
Aşağıdaki soru son iki hafta içinde bazı şeyleri ne sıklıkla hissettiğinizi yada yaşadığınıza ilişkindir.						
26	Ne sıklıkla hüzün, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi olumsuz duygulara kapılırsınız	Hiçbir zaman 5	Nadiren 4	Ara sıra 3	Çoğunlukla 2	Her zaman 1
Aşağıdaki soru son iki haftada kimi şeyleri ne ölçüde tam olarak yaşadığınızı yada yapabildiğinizi soruşturmaktadır.						
27	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrole ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir	Hiç 1	Çok az 2	Orta derecede 3	Çokça 4	Aşırı derecede 5

**TEZ ÖLÇEK İZİNLERİ**



**İNTİHAL RAPORU**



**KISA ÖZGEÇMİŞ**

