



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

**BİR-ÜÇ AY ARASI ANNE SÜTÜ VE BİBERON İLE BESLENEN
ÇOCUKLARIN İDRAR BİSFENOL DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damat BAGHISHOV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emel TORUN

HAZİRAN 2021



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

**BİR-ÜÇ AY ARASI ANNE SÜTÜ VE BİBERON İLE BESLENEN
ÇOCUKLARIN İDRAR BİSFENOL DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damat BAGHISHOV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emel TORUN

HAZİRAN 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Damat BAGHISHOV

TEŞEKKÜR

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda eğitimim süresince sabırla her sorumu cevaplayan, bana yol gösteren, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen; tez danışmanım Prof. Dr. Emel Torun'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, üzerimde çok emeği olan, bizi dinleyen ve ilgilenen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erkan Çakır'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, doktorluğu ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan sayın Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir, Dr. Öğr. Üyesi .Serap Nur Ergör hocama saygılarımı sunuyorum.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer hocalarımdan da bana 4 yıllık asistanlık hayatım boyunca her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teşekkürlerimi sunuyorum

Nöbetlerimizi paylaştığımız sevgili uzmanlarımızdan her konuda yardımcı olan ve her zorlukla başa çıkmasını bilen başta Uzm. Dr. Öğr. Üyesi. Feyza Ustabas Kahraman'a, Uz. Dr. Abdulhamit Çöllak'a ve diğer tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim, başta Üzeyir Jafarov, Araz Kazımov, Seyidali Hamidli olmakla tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi iletiyorum.

Bu zor süreçte her daim yanımda olan, desteği ve cesaretlendirici konuşmalarıyla beni motive eden sevgili eşim Gülnar Baghishova'ya, sevgili kızım Tuana Baghish'a ve tabi ki sevgili aileme, her zaman daha iyilerini başarabileceğime beni inandıran babam Baghish Baghishov'a, annem Tamara Musayeva'ya, abilerim Nijat Baghishov ve Rüfet Baghishov'a, ablalarım Afag ve Besti Baghishova'ya teşekkür ederim.

Dr. Damat BAGHISHOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Endokrin bozucular	12
2.2. BİSFENOL A YAPISI VE KULLANIM ALANLARI	17
2.2.1. Bisfenol A yapısı.....	17
2.2.2. Bisfenol A Kullanım alanları	19
2.2.3. BPA sorun olarak tanımlanması.....	22
2.2.4. Bisfenol A'ya Maruziyetin Önlenmesi İçin Yapılması Gerekenler	
23	
2.2.5. BPA'nın metabolizması.....	24
2.2.6. Bisfenol A'nın etkileri.....	26
2.2.7. BPA maruziyetinin belirlenmesi	31
2.3. Anne sütü ile beslenme.....	32
2.3.1. Anne sütünün özellikleri	32
2.3.2. Anne sütünde BFA	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Endokrin bozucu maddeler	15
Tablo 2 Bisfenol A (BPA)'nın fiziko-kimyasal özellikleri.....	17
Tablo 3: Tüm çalışma grubunun demografik, antropometrik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	37
Tablo 4: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların demografik özellikleri	38
Tablo 5: Anne sütü ve formül süt ile beslenen olgu gruplarının idrar BPA-A değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 6 :Tüm grup içinde cinsiyete göre demografik ve antropometrik özelliklerin dağılımı	43
Tablo 7: Tüm grubun cinsiyete göre idrar BPA-A değerlerinin karşılaştırması	45
Tablo 8: Tüm grubun antropometrik ve demografik özellikleri ile idrar BPA-A düzeyi arasında korelasyon analizi.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Bisfenol A' nın kimyasal yapısı	18
Şekil 2: Bisfenol-A'nın moleküler yapısı.....	19
Şekil 3: Plastik madde sınıflaması.	20
Şekil 4: Memeli hücresinde BPA'nın biyotransformasyon yolları	25
Şekil 5: Endojen östrojen ve Bisfenol A'nın kimyasal yapıları.....	28
Şekil 6 :Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum ağırlığının dağılımı.....	38
Şekil 7: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum haftalarının dağılımı.....	39
Şekil 8: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum şeklinin dağılımı	39
Şekil 9: İki grup arasında BPA-A glukuronid karşılaştırması.....	41
Şekil 10: İki grup arasında BP-A glukuronid ile Bisfenol –A düzeyi karşılaştırması	41
Şekil 11: İki grup arasında BPA-A düzeyi karşılaştırması	42
Şekil 12: İki grup arasında toplam Bisfenol –A düzeyi karşılaştırması..	42
Şekil 13: İki grup arasında toplam Bisfenol-A/kreatinin düzeyi karşılaştırması	43
Şekil 14: Kız ve erkeklerde doğum ağırlığı karşılaştırılması.....	44
Şekil 15: Kız ve erkeklerde doğum haftası karşılaştırılması.....	44
Şekil 16: Kız ve erkeklerde doğum şekli karşılaştırılması.....	45
Şekil 17: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması	46
Şekil 18: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması	46
Şekil 19: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması....	47
Şekil 20: Kız ve erkeklerde toplam Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması	47
Şekil 21: Kız ve erkeklerde Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$) değeri karşılaştırılması..	48
Şekil 22: Kız ve erkeklerde toplam Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$)/Kreatinin değeri karşılaştırılması	48

KISALTMALAR

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

BPA: Bisfenol

BPA-A: Bisfenol

C/S: Sezaryen doğum

DBCP: Dibromo 3-chloropropan

DES: Dietilstilbestrol

DMSO: Dimetilsülfoksid

EBK: Endokrin Bozucu Kimyasal

EED: Etinil estradiol

ER: Östrojen reseptörü

FSH: Follikul Stimuleedici Hormon

G-TGA: Geçici Tolere edilebilir Günlük

IQ: Intelligence Quotient (zeka katsayısı)

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu

PBB: Polibrominli bifeniller

PKB: Poliklorinli Bifeniller

SAS: Sadece anne sütü

TGA: Tolere edilebilen günlük alım

TG: Tiroglobulin

TPO: Tiroid peroksidaz

TSH: Tiroid Stimuleedici Hormon

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

BİR-ÜÇ AY ARASI ANNE SÜTÜ VE BİBERON İLE BESLENEN ÇOCUKLARIN İDRAR BİSFENOL-A DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bisfenol-A, ev eşyaları plastik şişeler, biberonlar ve konserve gıda kaplarının yapımında yaygın olarak kullanılan plastiklerin hammaddesi olan bir monomerdir. Biberon ile beslenme ufak süt çocuklarında Bisfenol A'ya maruziyet sebebi olabilir. Çalışmamızda, ülkemizde 1-3 ay arasında biberon ile beslenen sağlıklı bebeklerde Bisfenol-A maruziyeti anne sütü ile beslenen bebeklerle karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine sağlam çocuk takibi için başvuran, bir ile üç ay arasında sağlıklı süt çocukları dahil edildi. Olguların doğum haftası, doğum şekli, ve doğum ağırlığı ile başvuru anındaki yaş, kilo ve boyu kaydedildi. Olgulardan idrarda Bisfenol A düzeyi lipid kromatografi- tandem mass spektrometri (LC-MS) metodu ile analiz edildi. Verilerin analizinde SPSS 27.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta idrar Bisfenol-A ve onun metabolitlerinin değerinde istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). Anne sütü ile beslenen grupta idrar Bisfenol-A-glukuronid / Bisfenol-A oranı değeri biberonla beslenen gruptan anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.009$). Kızlarda idrar toplam Bisfenol-A/kreatinin değeri ve Bisfenol-A-glukuronid / Bisfenol-A oranı erkeklerden anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.001$, $p = 0.02$). Olguların antropometrik ve demografik özellikleri ile idrar BPA-A düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: Biberon kullanımı ülkemizde, 1-3 ay arası bebekler için Bisfenol-A maruziyeti açısından risk oluşturmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: anne sütü, biberonla beslenme, süt çocuğu, bisfenol A

ABSTRACT

THE COMPARITION OF URINE BISPHENOL A LEVELS BETWEEN BREASTFEEDING AND BOTTLE FEEDING TURKISH INFANTS IN 1-3 MONTHS

Objective: Bisphenol A is a monomer used in the production of polycarbonate plastics mostly used in the production of common household objects such as water bottles, baby bottles and other food containers. Bottle feeding is thought to be an source of exposure to BPA during infancy. This study investigates infant exposure to BPA during bottle feeding in Turkish infants between 1-3 months.

Material and Methods: The study included 75 breastfeeding and 75 bottle feeding healthy infants between the age of 1-3 months. The birth records and the andropometric and demographical characteristics were recorded at administration. Urine BPA levels were measured in every study sample with. liquid chromatography-tandem mass spektrometry (LC-MS). All data were analyzed by using SPSS 27.0 program. Data are expressed as means $\pm$ standart deviations. Mann-whitney-u test and Spearmann correlation analysis were used to analyze the data P values < 0.05 were considered as statistcally significant.

Results: The urine BPA-A levels were not statisticillay different between breatfeeding and bottle feeding infants ($p > 0.05$). The urine Bisphenol-A-glucuronid / Bisphenol-A ratio in breast fed infants was higher statistically significant than formula fed infants ($p = 0.009$). The urine Bisphenol-A/creatinin and Bisphenol-A-glucuronid / Bisphenol-A ratio were higher in girls than boys significantly ($p = 0.001$, $p = 0.02$). No significant correlations were found between serum BPA and age, body weight, birth weight, and gestation age ($p > 0.05$).

Conclusion: Bottle feeding seems not to increase the risk of exposure to BPA-A in 1-3 months old infants in our country.

Key words: breast feeding, bottle feeding, infants, bisphenol A



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Besin teknolojisinin ilerlemesi ile birlikte, gıda güvenliğinin sağlanması, hazırlanan besinlerin hazırlandığı merkezlerden uzak mesafelere güvenli taşınması ve besinlerin ömrünün uzatılması için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler için en sık kullanılan materyaller plastiklerdir [1]. Plastikler, oldukça geniş kullanım alanına sahiptirler. Özellikle gıda ambalajı ve gıdayla temas halinde olan malzemelerin üretiminde kullanılırlar. Kolay üretilebilir ve ucuzdurlar; şeffaf veya çeşitli renk ve şekilde hazırlanabilirler [2].

Plastiklerde insan sağlığına zararlı olan bir çok çevresel toksinler vardır ve son dönemlerde çevresel toksinlere maruz kalma ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu toksinlerden biri de plastiklerin içeriğinde bulunan ve sertliği ve saydamlığı sağlayan bisfenol A maddesidir. Kimyasal formulu 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan şeklindedir ve iki fenol ile polikarbonat moleküllerinin birleşmesi ile elde edilir. Zayıf östrojenik etkiye sahiptir. 1970'lere kadar kadınlarda sentetik östrojen ilacı olarak kullanılmıştır. Sonrasında kanser riskini artırabileceği gerekçesiyle ilaç olarak kullanımı yasaklanmıştır [3]. 1950'li yıllarda plastik ürünlerin yapısında kullanılmaya başlanmıştır. Dünya genelinde en fazla üretilen kimyasal maddelerden biridir [4]. Yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan kaplarda, konserve ve uzun ömürlü süt kutularının iç yüzeylerinde, emzik ve oyuncaklarda, giysilerde, diş dolgularında, içme suyunda, ev tozunda bulunur [5]. Genellikle ısı ve asidik ortama maruz kalma sonrasında bu kaynaklardan yiyecek ve içeceğe sızıp ağız yolu ile vücudumuza girebilir. Vücuda giren BPA'nın yarı ömrü 5-6 saattir ve büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olup idrarla atılır. İdrarla atılan BPA-glukuronid (%69.5), BPA-sulfat (%21) konjugatları şeklinde ve ya hiç değişmeden (%9.5) idrarla atılır. Bir kısmı atılmadan yağ dokusunda birikir [6].

Son yıllarda endokrin bozucu kimyasalların başında gelen ve plastik malzemelerin türevi olan Bisfenol-A kimyasalından çok söz edilmektedir ve Bisfenol-A maddesine ait çalışmaların sayısı günden güne artmaktadır. Bisfenol-A insanda kan, idrar, tükürük gibi vücut sıvılarında tesbit edilebilir.

Bisfenol A maruziyetinin, obezite, erken puberte, inmemiş testis, diyabet ,prostat ve meme kanseri, gebelerde düşükler, tiroid hormon değışiklikleri gibi sağık sorunları ile ilişki olduğı düşünölmektedir [6]. Son yıllarda çevresel endokrin bozucu etmenlerin, çocuklara geçiş yolları, çocuklar üzerinde etkilerini araştıran hayvan deneyleri ve klinik araştırmalar giderek artmaktadır. Bu kimyasallara maruz kalmanın çocuklardaki etkilerinin araştırılması çok önemlidir.

Gelecekte sağıklı bir büyüme gelişmenin temellerinin atıldığı süt çocukluğu döneminde maruz kalınan çevresel etkilerin, yaşam boyu sağılığı ve davranışları etkileyebileceğı göz önüne alınmalıdır. Bu sebeple erken süt çocukluğu döneminde anne sütü dışında ek besin tüketen çocukların biberon ile toksik meddelere maruziyetinin araştırılması amacıyla, 1-3 ay bebeklerde anne sütü ve formöl süt ile beslenen bebeklerin idrar BPA-A ve metabolitlerinin düzeyine etkisini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin bozucular

Vücudun metabolizma ve fonksiyonlarını düzenleyen en önemli sistemlerden biri endokrin sistemdir. Endokrin sistem, hormonların üretilmesini ve saklanması sağlayan salgı bezleri ve hormonların bağlandığı reseptörler olarak iki ana sistemden oluşur. Endokrin sistemin işlevini hormonlar yerine getirir. Hormonlar vücutta dolaşır ve kimyasal haberci olarak hareket eder. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanıp biyokimyasal olarak hücrenin kimyasal yapısını ve aktivitesini etkilerler. Hormonlar son derece küçük dozlarda (pikogram) etkili olarak vücutta endokrin dengeyi oluşturur. Dış çevrenin endokrin sistemle etkileşimi bazen bu dengenin bozulmasına neden olur. Bu dengeyi bozan, cinsiyet hormonlarını, androjen ve östrojenleri taklit eden, reseptörlerine bağlanan ve onların etkilerini bozan maddeler, endokrin bozucu kimyasallar olarak tanımlanır. Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), Dünya Sağlık Örgütü'nüne göre endokrin sistem fonksiyonlarına etki ederek canlı organizmada, alt popülasyonda istenmeyen etkilere yol açan çevresel madde veya karışımlar olarak tanımlanmaktadır [7]. İlk olarak 1962'de Carson tarafından kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerinin araştırılması ile gündeme gelmiştir. Sonraki dönemlerde kimyasalların tüm canlılar üzerindeki zararlı etkileri araştırılmaya başlanmıştır [8].

Hormonlar vücudumuzun içinde dolaşan, haberci olarak hareket eden özel mekanizmalı sistemler olup hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücrenin kimyasal yapısını ve aktivitesini etkilerler. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları çok geniştir ve hormonların salınması, üretimi, bağlanması, etkinliği, taşınması yıkımı ve vücuttan atılması gibi tüm sistemlerine etki ettikleri bilinmektedir [9]. Endokrin bozucu kimyasallar, vücutta doğal olarak bulunarak ve ya çevreden farklı yollarla alınarak vücudun homeostazı, üreme ve gelişimsel işlevlere etki eder. Endokrin bozucu kimyasallara yağlar ve yan ürünlerinden olan poliklorinli

bifeniller (PKB), polibrominli bifeniller (PBB), endüstriyel çözücüler, dioksinler, plastikler (BPA), fitalatlar, pestisidler [metoksiklor, klorpirifoz, diklorodifeniltrikloroetan (DDT)], fungusidler (vinklozolin), alkilfenol polietoksilat (AFEO), nonilfenol (NF) ve farmasötikler (dietilstilbestrol (DES)) örnek gösterilebilir. Endokrin bozucu kimyasallar hormonların sentezi ve salınımı, reseptöre bağlanması, taşınması ve vücuttan atılımına etki ederek vücutta hormon sistemini taklit eder. Endokrin bozucu kimyasallar nükleer reseptörler üzerinde, nükleer olmayan steroid reseptörleri, orphan reseptörleri (diğer tanımlanmış reseptörlere benzer bir yapıya sahip fakat endojen ligandı henüz tanımlanmamış protein yapıdaki biyolojik ligandı ifade eder) ve steroid sentez ve yıkım mekanizmasındaki çeşitli basamaklara etki ettiği bilinmektedir [10]. Vücudumuzun bu etkilere karşı herhangi savunma mekanizması bulunmamaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar küçük moleküllü maddelerdir. Bazıları yapılarında bir halojen atomu içerirler (Dioksin, PBB, PKB, pestisitler). Endokrin bozucu kimyasalların çoğunda fenol halkası bulunur. Bu steroidi taklit eder ve reseptör düzeyinde agonist veya antagonist etki yapmalarına neden olur.

Çocuklar toksik maddelere anne karnında ve doğduktan sonra hava, su, besinler ve doğrudan temas yoluyla maruz kalmaktadır. Dinamik bir süreç olan büyüme ve gelişme sırasında çevresel tehditlerden etkilenmeye daha duyarlıdır. Bu etkinin ağırlık ve şiddeti, etkene ve bu etkene maruziyetin yoğunluğuna ve süresine bağlıdır. Çevredeki EBK düzeylerine etki eden faktörlerin başında bölgenin sanayileşme durumu ve halkın besin alışkanlıklarını gelir. Endokrin bozucu kimyasalların çoğunun uzun yarı ömürlü olması nedeni ile yıllar sonra bile doğada bulunabilme özelliğine sahiptirler [11]. Kimyasallarla kaza ile temas veya mesleklerinden dolayı kronik olarak maruz kalan insan topluluklarındaki olumsuz etkileri anlaşılmaya başlanmıştır. Bu maddelerin alım hızının, organizmanın ortadan kaldırma yeteneğini aşması halinde zamanla vücutta birikmesi söz konusudur. Endokrin bozucu etki gösteren bazı kimyasallara düşük dozlarda sürekli maruziyet, gelişimsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir.

Ortaya çıkan sağlık sorunlarının başka nedenlere de bağlı olabileceği düşünülürse çevresel toksinlerle karşılaşma ile sonucu arasında neden sonuç ilişkisi kurmak zor olabilir. Örneğin, muz üretiminde kullanılan bir pestisit olan dibromo 3-chloropropan (DBCP) uzun yıllar toplumlar tarafından kullanılmıştır. Bu pestiside üç yıldan uzun süre maruz kalan erkeklerin %64-90'ında azospermi, oligospermi

saptanmıştır. Sperme DBCP uygulayarak spermin dölleme kapasitesinin kaybolduğu yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [12]. Çevresel kirleticilerin insan sağlığı üzerinde insan sağlığı üzerinde yol açtığı istenmeyen etkiler, kaza, afet veya kimyasal sızıntı olduğu durumlarda saptanabilir. Buna örnek olarak elektronik endüstrisi ve pestisitlerde yaygın olarak kullanılan Polikloro bifenil (PCB) verilebilir. En önemli kimyasal kirleticilerden biri olan PCB' nin, placentadan kolayca geçebildiği ve yağda çözündüğü için anne sütünde de bulunduğu, bebekte düşük doğum ağırlığı ve preterm doğuma sebep olduğu, ileri dönemde zeka ve bellek sorunlarına yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca endokrin bozucu etki ile tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve anti-östrojenik etki ile kız çocuklarda maskulinizasyon ve erkek çocuklarda feminizasyona yol açtığı bilinmektedir. Bu maddeye kaza ile maruziyet ile oluşan, Yusho ve Yu-Cheng kazaları, tarihte bu maddelerin akut ve kronik etkilerini göstermekte örnek olarak verilebilir. 1968 yılında Japonya'da, 1979 yılında Tayland'da PCB ile kontamine olmuş besinleri tüketen insanlarda akut ve kronik zehirlenme bulguları ortaya çıkmış, hatta yüzlerce kişi hayatını kaybetmiş veya hastalanmıştır. EBK maruziyetinin etkilerinin nesiller boyu aktarıldığı bulunmuştur. Kronik PCB maruziyeti olan annelerin çocuklarında düşük IQ, gelişim geriliği, davranış bozuklukları yanında mikropenis, azalmış sperm ve azalmış sperm kalitesi gibi üreme problemleri gözlenmiştir [13, 14]. Bazı östrojenik etki gösteren endokrin bozucu kimyasalları genler üzerinden doğrudan etki ederek DNA hasarına ve malign farklılaşmalarına neden olduğu tesbit edilmiştir [15]. Çocukluk çağında maruziyetin ileri dönem meme, karaciğer, mesane ve lenf bezi kanserleri ile ilişkisi bildirilmiştir. 20 yaş üstü kadınlarda meme kanseri ile ilişkisi olan polikloro bifenil (PCB18) türü buna örnek gösterilebilir [16]. Gelişmiş ülkelerde bu maddenin endüstride kullanımı 1977 yılında yasaklanmakla beraber, gelişmekte olan ülkelere halen yaygın olarak kullanılmaktadır .

Doğal hormonların etkisini taklit edebilme ve bozabilme özelliği olan endokrin bozucu kimyasalların östrojenik, anti-östrojenik, androjenik, anti-androjenik ve diğer hormonal etkileri vardır. Avrupa birliği tarafından 600'den fazla kimyasal ajan EBK olarak tanımlanmıştır. Endokrin bozucu kimyasalların büyük bir kısmının suda çözünürlüğü düşük olup lipofiliktir ve zamanla yağ dokusuna birikme özelliği vardır [10].

Endokrin bozucu kimyasallar, bitki kaynaklı (fitoöstrojenler), endüstriyel kimyasallar (pestisitler, alev geciktiriciler, yanma ürünleri, yağlayıcılar), ev eşyaları, kişisel bakım ve sarf malzemeleri (Kozmetikler, güneş kremleri, oyuncaklar, yiyecek ve içecek ambalaj malzemeleri, kontamine gıda, kirli yeraltı suyu, tütün ürünleri, çay ağacı ve lavanta yağları), tıbbi malzemeler (intravenöz tüpler, eldivenler, çantalar) ve ilaçlarda (doğal ve sentetik steroidler) bulunabilirler [17].

Tablo 1 Endokrin bozucu maddeler

Bitki kaynaklı EBK'ler	Fitoöstrojenler(Daidzein, Genistein, Biokanin-A, Enterodiol)
Endüstriyel kimyasallar	Pestisitler(Endosulfan, Heptaklor, Ketokonazol, Malation), alev geciktiriciler, yanma ürünleri, yağlayıcılar
Ev eşyaları, kişisel Bakım ve sarf malzemeleri	Kozmetikler, güneş kremleri, oyuncaklar, yiyecek ve içecek ambalaj malzemeleri, kontamine gıda, kirli yeraltı suyu, tütün ürünleri, çay ağacı ve lavanta yağları
Tıbbi Malzemeler ve İlaçlar	İntravenöz tüpler, eldivenler, çantalar, doğal ve sentetik steroidler

Endokrin bozucu kimyasalların çevrede ve vücutta uzun süreli kalabilme özelliği mevcuttur. İnsan vücut sıvılarında, dokularında çok sayıda EBK tesbit edilmiştir. Bununla birlikte EBK'lere maruz kalmanın bu sonuçlarda rolünü tesbit edilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük doz maruziyetlerinin bile ciddi olumsuz biyolojik etkileri olduğunu gösteren yeterli veriler bulunmaktadır. Özellikle doğum öncesi, yenidoğan, gelişim ve ergenlik dönemlerinde bu maruziyetin daha etkili olduğu bilinmektedir [17].

Endokrin bozucu kimyasalların vücuttaki etkilerini bazı faktörler belirler. Endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma yaşı, etkilerinin erken başlaması ve kalıcılığı, farklı maddelerdeki konsantrasyonu, çevre kirliliği, doz etkisi (bazı EBK 'lar düşük dozlarda da ciddi etkilere sebep olabilir) bunlar arasında sayılabilir [10, 18].

Endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma fetal ölüm ve malformasyonlarda artış, meme kanseri sıklığında artma, kan glukoz dengesinin bozulması, pankreas endokrin fonksiyonlarında dengesizlik, diabet, obezite, polikistik over sendromu gibi hastalıklarda artış, sperm sayısının azalması, testis kanserinde artma, yardımcı üreme metodları gerektiren doğum sayılarında artış ve erkek fetüste inmemiş testis ve hipospadias benzeri bozuklukların sıklığında artış gibi olumsuz etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir [19-21]. Aynı zamanda EBK'ların kolay metabolize edilememesi ve ya metabolize olduklarında başka toksik maddeler ortaya çıkabilmesinden dolayı, geçmişte kullanılmış ve kullanımı sonlandırılmış maddelerin etkilerini günümüzde de görebiliriz [11].

Endokrin bozucu kimyasalların en yaygın kullanılanlarından biri Bisfenol - A (BPA-A)'dır [22]. Plastik eşyalara sertlik ve saydamlık özelliği verir. Ayrıca epoksi reçinelerinde, su borularında, yiyecek ve içecek kutularında, termal kağıtlarda vs. kullanılır [23-25]. Ksenoöstrojen olarak adlandırılan BPA-A östrojen benzeri yapıya sahiptir ve parçalanma ürünleri, östrojenik, mutajenik, kanserojen ve toksik olabileceğinden pek çok ülkede kullanımı kısıtlanmıştır. 2010 yılında Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri tarafından BPA-A'nın bebek biberonlarında kullanımı yasaklanmıştır. Türkiye'de 2011, 10 haziran tarihinde yayımlanan 27960 sayılı Resmi Gazetede Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın kararı ile BPA-A'nın bebek biberonları üretiminde kullanımı yasaklanmıştır [26-28].

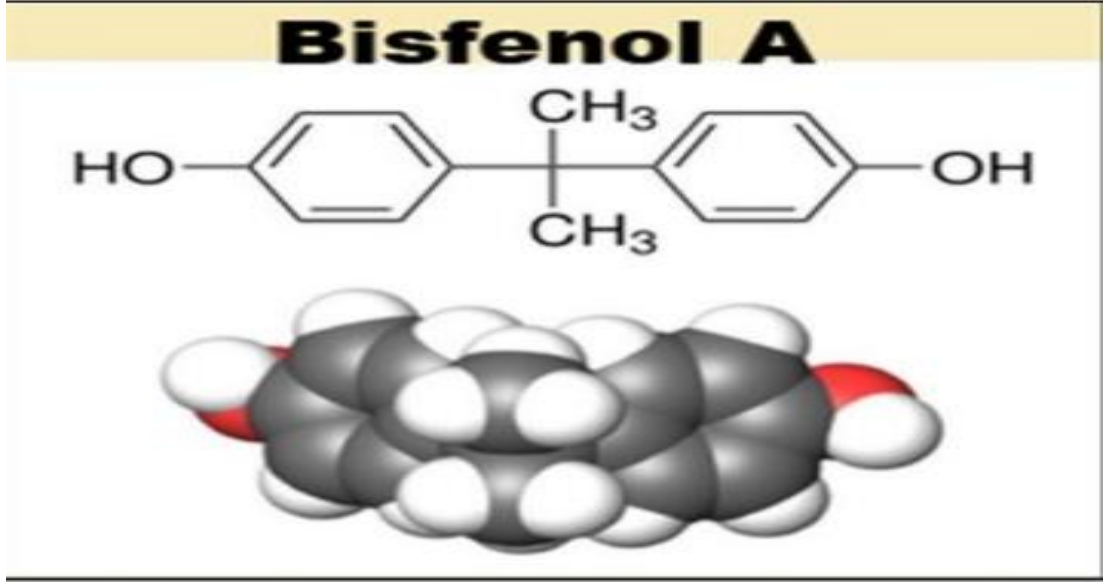
2.2. BİSFENOL A YAPISI VE KULLANIM ALANLARI

2.2.1. Bisfenol A yapısı

Bisfenol-A, iki fenol ve bir aseton molekülünün düşük PH değerinde, yüksek sıcaklıkta yoğunlaşması ile sentezlenen, kimyasal adı 2.2-bis 4-hidroksifenil propan, kapalı formülü $(CH_3)_2-C-(C_6H_4OH)_2$ olan organik ve sentetik bir üründür (Şekil 1,2). Molekül ağırlığı 228 dalton olup fenolik kokulu, katı, kremi beyaz renkte ve kristal yapıdadır [29]. BPA-A'nın oda sıcaklığında yoğunluğu 1.1-1.2 g/L'dir. Etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde etkili çözünmektedir. 25°C'deki suda çözünürlüğü 120 mg/L'dir [30]. BFA-A'nın diğer fiziko-kimyasal özellikleri Tablo 2.2'de görülmektedir [31].

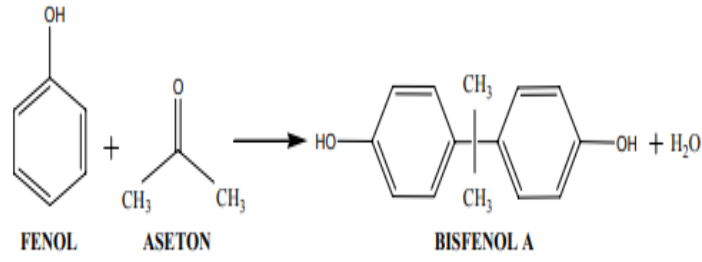
Tablo 2 Bisfenol A (BPA)'nın fiziko-kimyasal özellikleri

Kimyasal formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
CAS numarası	80-05-7
IUPAC adlandırması	2,2-bis(4-hidroksifenil) propan
Yapısal formülü	$(CH_3)_2-C-(C_6H_4-OH)_2$
Erime sıcaklığı	153-156°C
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Sudaki çözünürlüğü	(25°C) 120-300 mg/L
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Molekül ağırlığı	228.9 Da



Şekil 1: Bisfenol A' nın kimyasal yapısı

Bisfenol-A 1891 yılında Rus Kimyager Aleksandr P.Dianin tarafından sentezlenmiştir [32]. Thomas Zincke 1905 yılında Almanya'da Marburg Üniversitesi'nde bilimsel bir yayında BPA'dan ilk defa bahsetmiştir [33]. 1936 yılında Edüard Charles Dodds yapay östrojen replasmanı için östrojenik farmasötikler arayışı sırasında tekrar gündeme getirmiş ve hayvan deneylerinde BPA'nın düşük östrojenik aktivite göstermesi nedeni ile yapay östrojen olarak kullanılmıştır [34]. 1940 yılından itibaren ilk defa plastik sentezinde kullanılmaya başlanılmıştır [35]. 1957'de BPA'nın polimerleştirilmesiyle sentezlenen polikarbonatların keşfiyle tekrar gündeme gelmiştir. Plastiğe sertlik ve saydamlık kazandırması nedeni ile kullanımı gittikçe artmış ve yılda yaklaşık 6 milyar ton üretim hacmiyle en çok üretilen kimyasallardan biri haline gelmiştir [36]. Dünyanın en yaygın üretilen ve östrojeni taklit edebilen sentetik kimyasallardan biri olan BPA-A, gıda ve içeceklerin ambalajlanmasında, plastik tüketici ürünlerde ve dış malzemelerinde kullanılırlar [10, 37].



Şekil 2: Bisfenol-A'nın moleküler yapısı

2.2.2. Bisfenol A Kullanım alanları

Bisfenol – A günümüzde çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Erişkinlerde BPA-A maruziyetinin birincil kaynağının, konserve şeklindeki gıda maddelerin alımı, bebeklerde ise polikarbon biberon kullanımı olduğu bilinmektedir [38]. Ayrıca beslenmenin dışında çevresel faktörlerle örn: hava, su, toprak kaynaklarından inhalasyon ya da dermal yol ile maruziyet de söz konusudur. Bisfenol – A atık sularında yaklaşık otuz gün indirgenmeden kalabilmektedir [39]. Çevredeki en büyük kaynak evsel ya da endüstriyel insan atıklarıdır. Ayrıca gıda paketlenmesinde kullanılan plastik içerisinde kullanılabilmektedir. Gıda paketlenmesinde kullanılan plastikler 7 çeşittir. Bunlardan geri dönüşüm kodu 1, 2, 4, 5, ve 6 olanlar BPA içermezken, geri dönüşüm kodu 3 ,7 olanlar ve " diğer " sınıf olarak adlandırılan grup BPA-A içerir [40]. Kodu 3 olan plastiklerde BPA-A sertleştirici olarak, 7 kodu olan plastiklerde antioksidan olarak eklenmektedir [41-43] (Şekil 3).

	Polietilentereftalatdan yapıldığını belirtir. Bu işaret su, meşrubat, sıvı yağ şişelerinin üzerinde görülür ve geri dönüşümü ile sentetik elyaf ve dolgu malzemesi olarak değerlendirileceğini gösterir.
	Kullanımının güvenli olduğu, BFA içermediği anlamına ifade eder. Bulaşık makinesinde yıkanıp, mikrodalga fırında kullanılabilir.
	Polivinilklorürden yapıldığını gösterir. Sıvı olan deterjanların, kimyasal maddelerin, kozmetik ve sağlık ürünleride kullanılan bu işaret, dönüştürüldüğünde yer kerosu ve dolgu malzemesi olarak değerlendirileceğini ifade eder.
	Polietilenden yapıldıklarını gösterir. Bu işaret deterjan, şampuan, çamaşır suyu, çöp torbaları, üzerinde bulunur ve geri dönüştürüldüğünde aynı türden ürünlerin yapılabileceğini ifade eder.
	Polipropilenden yapıldığını gösterir. Deterjan kutusu gibi ürünlerin ambalajlarında bulunan bu işaret geri dönüştürüldüğünde sentetik halı tabanı gibi plastik ürünlerin yapımında kullanılabileceğini ifade eder.
	Polistirenden yapıldığını gösterir ve margarin ve yoğurt kaplarının üzerinde bulunur, ambalajın geri dönüştürüldüğünde yalıtım malzemesi yapımında değerlendirilebileceğini ifade eder.
	Polikarbonatdan yapıldığını ve tablodaki plastik türlerinin dışında kalan plastiklerden yapıldığını gösterir. Bu ambalajlar, "bisfenol A", içerir.

Şekil 3: Plastik madde sınıflaması.

BPA içeren ürünlere örnek olarak sert plastik olan polikarbonattan imal edilmiş olan kaplar, yapışkanlar, koruyucu kaplamalar, boya tozları, otomotiv lensler, cam parlaticıları, kompakt diskler, alev geciktiricileri, iç yüzeyi epoksi reçine koruyucu kaplı metal kutular, konserve gıdalar, gıda ambalajları, oyuncaklar, su tesisatında kullanılan plastik borular, plastik bardaklar, gözlük camları, yüzey sularını taşıyan su boruları, tıbbi cihazlar, spor ve sağlık ekipmanları, toz boyalar, elektronik malzemelerin kaplamaları, termal yazılma özelliğine sahip kâğıtlar ,bebek biberonları, deterjanlar, plastik su şişeleri, dental rezinler, diş macunlarını gösterebiliriz [44]. Kullanılan BPA'nın yaklaşık olarak %70'i polikarbonat plastiklerin (polikarbonat biberonlar, su şişeleri gibi plastik ürünler) yapımında kullanılmaktadır. Daha az bir bölümü olan %25'si de epoksi reçinelerinin-deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz

içecekler ve süt tozu gibi besin maddelerinin paketlenmesinde, bebek maması için kullanılan cam ürünler dhil cam kavanoz ve Şişelerinin metal kapaklarının kaplamalarında paslanmaya karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır [45]. Bu rnlerin kullanılmaları sonucu tüketiciler beslenme yolu ile BPA-A'ya maruz kalabilmektedir [46].

BPA diş hekimliğinde, diş dolgu malzemesinin karıŐımında çok sık kullanılmaktadır [47-49]. Bisfenol A'ya akut maruz kalınma bisfenol A içeren diş malzemesi ile tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca solunum maskesi, endotrakeal tüp göbek kateteri, nazogastrik sonda ve enteral beslenme sondası, intravenöz sıvı ve total parenteral beslenme solusyonları ile alakalı kutular gibi tıbbi ürünlerin üretim ve yapımında da bisfenol A kullanılır [41].

Bisfenol A içeren gıda ambalaj materyallerinden BPA- A'nın gıda içerisine sızması, içeriğin sıcaklığı, gıdanın çeŐidi ve gıdanın bileŐimindeki yağ, glukoz, tuz, pH değerlerinden etkilenir [44, 50-53]. Maruz kalınan BPA miktarı, polikarbonat ŐiŐelerin kuvvetli deterjanlarla yıkanması veya sıcak, yağlı, tuzlu, asidik besinlerin muhafazası için kullanılması ile artmaktadır. Bunun baŐıca sebebi yüksek ısıda veya asidik veya bazik koŐullarda BPA-A monomerlerindeki ester bağlarının hidroliz olması ve açığa çıkan BPA'nın temas halindeki ürüne geçmesidir.

Dünya Sağlık rgt (WHO), günlük BPA-A maruziyetini sadece anne sütü alan 0-6 ay arasındaki bebeklerde 0.3 $\mu\text{g/kg}$, polikarbon plastikten yapılmış biberonla mama alan bebeklerde 2.4 $\mu\text{g/kg}$, polikarbon içermeyen biberonlarla mama alan bebeklerde 0.5 $\mu\text{g/kg}$ ve erişkinlerde ise 1.4 $\mu\text{g/kg}$ olarak öngörmüŐtür [54]. Avrupa Gıda Komisyonuna göre BPA-A için tolere edilebilen günlük alım sınırı 10 $\mu\text{g/kg/gün}$ olarak kabul edilirken Amerika evre Koruma rgtne göre bu sınır 50 $\mu\text{g/kg/gün}$ olarak belirlemiştir [41]. Çalışmalarda, BPA-A nın 5 $\mu\text{g/kg/gün}$ 'n altındaki dozların da bile endokrin sistemler üzerinde olumsuz etkileri olduğu tesbit edilmiştir [55]. Ocak 2015 tarihinde Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority: EFSA) BPA-A için tolere edilebilen günlük alım (TDI) sınırını 4 $\mu\text{g/kg/gün}$ olarak belirlemiştir [56]. Ülkemizde AB komisyon kararları çerçevesinde 10 Haziran 2011 tarih ve 27960 sayılı resmi gazetede yapılan değişiklik ile bebekler için kullanılan polikarbon madde ve malzemelerin retiminde BPA-A kullanımı yasaklanmıştır [28].

BPA-A, dünya genelinde en çok üretilen kimyasal maddelerden biridir. Besin saklama kapları ve ambalajlarının asıl maruziyet kaynağı olduğu bilinmektedir [57]. Büyük bir bölümünü metal ambalajlı besinler (%50), metal ambalajlı olmayan et ve et ürünleri (%20), bebek mamaları (%25-37) oluşturmaktadır [58, 59]. BPA'nın çevreye olan dayanıklılığı nedeniyle etkisinin uzun ömürlü olabileceği düşünülmektedir [60].

2.2.3.BPA sorun olarak tanımlanması

Hayatımızın her alanında istemli veya istemsiz olarak BPA-A maruziyeti olabilmektedir. Sağlıklı insanlarda, BPA-A'nın vücuda girdikten sonra konjuge edilerek idrar ile atılmasını sağlayan farklı katabolizma yolları vardır. Bebeklerde ve çocuklarda bu mekanizmaların tam gelişmemesinden dolayı bu maruziyetin etkileri daha ciddi boyutlarda olabilmektedir. Bir çok ülkede idareciler tarafından , maruz kaldığımız BPA miktarının azaltılması için planlamalar yapılmış ve bu maddenin kullanım miktarını azaltmak için önlemler alınmıştır. Buna örnek olarak Türkiye, Fransa, İsveç'te çocuklar için besin kapları hazırlanmasında BPA kullanımı yasaklanmasını gösterebiliriz [61]. 2006 yılında BPA-A risk değerlendirilmesini yayınlayan Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority/ EFSA) tolere edilebilir günlük alım (TGA) düzeyini 50 µg/kg (vücut ağırlığı)/gün olarak belirlemiştir. Sonra Gıda Temas Malzemeleri, Enzimler, Tatlandırıcılar ve İşleme Yardımcıları EFSA Panelinde [(CEF) EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids], yayımlanan raporlarda belirlenen 50 µg/kg/gün olan TGA miktarı 4 µg/kg/gün değerine düşürülmüş ve bu doz geçici Tolere edilebilir Günlük Alım (g-TGA) olarak adlandırılmıştır.

29 Mart 2010 tarihinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından BPA'nın zararlı etkilerinin özellikle çocuklarda daha çok görülebileceği hakkında rapor yayınlamıştır [62]. 2009 yılında A.B.D.'nin bir çok eyaletinde, 2010 yılında Kanada'da BPA'yı ülke çapında bebek ürünlerinde yasaklanmıştır. Kanada sağlık kurumunun [63, 64]. bu kararından sonra dünyada bir çok ülke BPA kullanımını yasaklamaya başlamıştır. Kanada Sağlık Kurumu, BPA maruziyeti ile risk değerlendirilmesi çalışmalarının sonucunda, tüketicilerin maruz kaldığı dozun genel popülasyonda sağlık riski oluşturmak için düşük olduğunu belirtse de 2009 yılından sonra hem biberonlarda BPA kullanımını yasaklamış hem de BPA'nın toksik bir

madde olduğunu deklere etmiştir [61]. 2011 yılında Avrupa da benzer şekilde bebek biberonlarında ve üç yaşına kadar çocuklarda, kullanılması amaçlanan biberon ve bardak üretiminde BPA-A kullanımını kısıtlamıştır. Bu kısıtlamalar aynı zamanda küçük çocukların yiyecekleriyle temasta olan vernik veya kaplamaların hazırlanmasında BPA-A kullanımının kısıtlanmasını içermektedir [65]. 2014 yılında Ülkemizde bebeklerin kullandığı polikarbon madde ve malzemelerin üretiminde BPA-A'nın kullanılması 'Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ' ile yasaklanmıştır [66].

2012 yılından itibaren BPA bazlı epoksi reçinelerinin yenidoğan mamalarının ambalaj kaplamasında kullanımını Amerika Birleşik Devletleri'nde, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA/Food and Drug Administration), Amerikan Kimya Konseyi (American Chemistry Consey/ACC) tarafından, yasaklamıştır [67].

2.2.4.Bisfenol A'ya Maruziyetin Önlenmesi İçin Yapılması Gerekenler

BFA-A maruziyetinin azaltılması için bireysel önlemler alınabilir. Bunlar:

- Konserve kutuda muhafaza edilen besin tüketimini azaltmak veya hiç tüketmemek [68].
- Taze besin tüketmek ve bu besinlerin plastik paketlerle temasını önlemek veya gıda ile teması uygun plastik kullanıldığından emin olmak. Bunun için aldığımız ürünlerin üzerinde geri-dönüşün üçgeninin içindeki kodun kontrol edilmesi gerekir (özellikle 3 ve 7 yazan grup BPA-A içerirken, 1, 2, 4, 5 kodları bisfenol içermemektedir) [68, 69].
- Mikrodalgada besinleri ısıttığımız zaman plastik kapların kullanılmak yerine cam veya seramik kapların kullanılmasını sağlamak. (Mikrodalgada ısıtırken kapta bulunan BPA'nın besine geçişini arttırabilir) [69].
- Bulaşık makinesinde Polikarbon içeren plastik kapları yıkamamak [68]
- Soda ,meyve suyu vs. gibi sıvı içeceklerde (soda, meyve suyu vs.) plastik yerine cam şişe olanları tercih etmek [68].

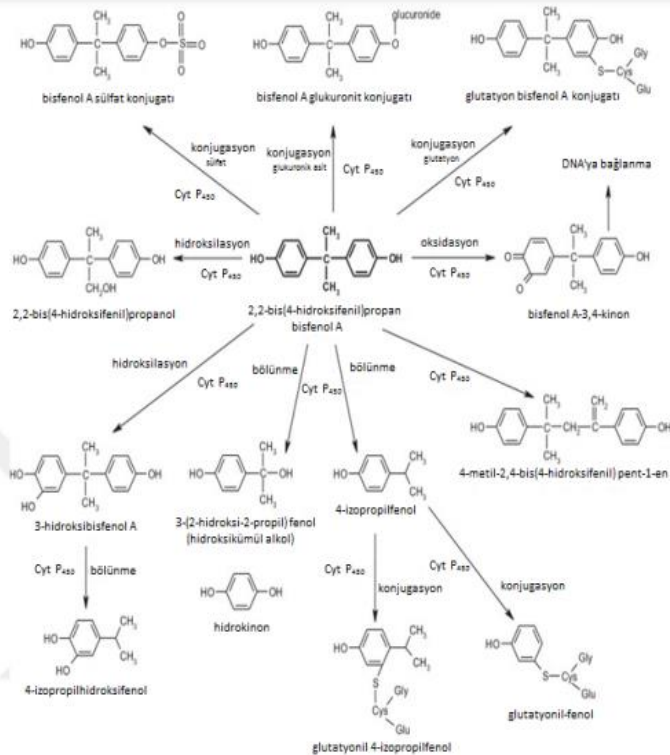
- Bebek biberonlarının cam olanlarının tercih etmek [70].
- Özellikle iki yaş altındaki çocuklarda plastik oyuncaklar kullanmasını önlemek, BPA içermeyen oyuncakların tercih etmek [68].
- Kapalı ortamları düzenli havalandırmak (çünkü BPA düzeyi kapalı ortamda açık havada bulunan BPA düzeyinden yüksektir) [71].

2.2.5. BPA'nın metabolizması

BPA'nın insan vücuduna alımı oral, dermal ve inhalasyon yolu gibi çeşitli yollardan gerçekleşir [72]. Oral yolla aldığımız BPA'nın %95'ten fazlası gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve portal yolla karaciğere gelerek karaciğerde bulunan CYP2C enzim ailesi tarafından metabolize edilir. Burada bulunan CYP2C18 enzimi BPA'yı hızlı, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimi ise yavaş metabolize eder [73]. Karaciğere gelen BPA'nın tamamına yakını karaciğerde b-D-glukuronid ile konjuge edilerek BPA-glukuronid'e dönüştürülür [74]. BPA düşük konsantrasyonlarda alınırsa, BPA'nın ikincil biyotransformasyon yolu olan BPA sülfatasyonu devreye girer, BPA -sülfat oluşur (Şekil 4) [75]. Bu yollarla östrojenik etkisi vücut tarafından azaltılarak pasif hale getirilir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde BPA glukuronid yolunun, kadınlarda ise BPA sülfat yolunun daha aktif olduğu tesbit edilmiştir [76]. Gebe kadınlarda, gebe olmayanlara kıyasla hepatik glukuronidasyon daha azdır. Bu durum gebelikte protein II ve UGT enziminin azalması ile ilişkilidir [77]. Konjuge olan BPA, sindirim sisteminde tekrarda BPA'ya dönüştürülebilir ve sonrasında serbest formda tekrar geri emilebilir. Bundan başka BPA'nın fenolik kısmının iyi bir serbest radikal yakalayıcı olması nedeni ile, serbest radikaller tarafından da inaktive edilebilir [78]. BPA lipofilik yapıdadır ve yağ dokusunda depolanma özelliği vardır [79]. Bundan dolayı yarı ömrünün sanılandan daha uzun olduğu düşünülmektedir [80].

Yapılan çalışmalarda NADPH varlığında BPA'nın karaciğerde 5-hidroksibisfenol-A'ya dönüştüğü de gösterilmiştir [74]. Naproksen, fenitoin, karbamazepin gibi ilaçlar kullanan kişilerde bu ilaçların karaciğerde BPA metabolizmasının inhibe ederek serbest BPA seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir [81].

Sonuç olarak konjuge metabolitler olan Bisfenol A- glukuronid ve BPA-sülfat (BPAS) da organizmadan 24 saat içinde idrar yolu ile atılır [82]. Bundan başka BPA'nın farelerde yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomal ve S9 fraksiyonunda BPA-GLU, 5- OH BPA, 4-isopropil hidroksi fenol, BPA glutatyon konjugatı, glutatyon-fenol, glutatyonil-4 isopropil fenol, BPA dimerleri metabolitlerinin olduğu saptanmıştır [84, 85]. BPA'nın %1'den azı da dokularda serbest şekilde kalır [86]. BPA'nın yalnızca serbest formu östrojenik aktiviteye sahiptir ve yarı ömrü 6 saatten azdır [82, 87]. Ancak serbest BPA'nın düşük dozlarda bile kalıcı sonuçları olabilen etkili endokrin bozucu bileşik gibi davranabildiğini gösteren kanıt vardır [61] .



2010 yılında Biedermann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, BPA içeren termal kâğıda temas sonucu dermal yolla geçiş göstermiştir [88]. Ev ortamındaki tozlarının solunması ile de BPA maruziyeti oluşmakla birlikte solunum yolu ile alınan

BPA miktarı, toplam maruziyetin yaklaşık olarak %1'inden azdır [89]. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda akut BPA-A toksisitesinin ihtimalinin oral yoldan düşük, intravenöz yoldan yüksek olduğu gösterilmiştir. BPA göz ve solunum yoluna temas ettiğinde iritandır, fakat cilt temasında irritasyona neden olmamaktadır [90, 91].

Plasenta ve bazı dokularda bulunan enzimlerle konjuge BPA'nın dekonjuge olarak tekrar serbest formuna dönebileceği bazı çalışmalarda tesbit edilmiştir. Bu yolaklar betaglukuronidaz ve arilsulfataz c enzimlerinin sayesinde olur [92].

Farklı yollarla BPA'ya maruz kalan bebeklerde vücut sıvılarında serbest BPA'nın konjuge olanlara göre daha fazla yükseldiği tesbit edilmiştir. Bunun sebebinin bebeklerin sınırlı glukuronidasyon kapasitesine sahip olmaları olduğu düşünülmektedir [93].

2.2.6. Bisfenol A'nın etkileri

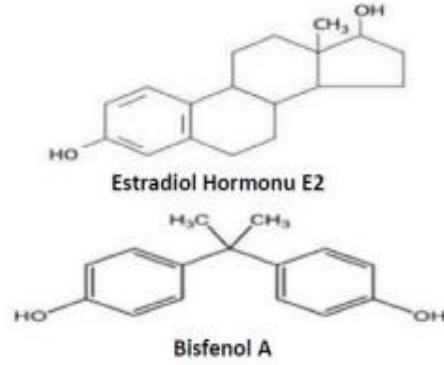
Bir çok hayvan ve insan çalışmalarında Bisfenol A'nın organizmalar üzerindeki olumsuz etkileri araştırılmıştır. BPA-A'nın, hedef dokularda hormon reseptör genlerinin aktivitesinde değişikliklere yol açarak ve reseptörlerinin sayısını değiştirerek, farklı dokularda enzimatik aktivite ve metabolizmayı etkilediği gösterilmiştir. [94]. Günümüzde yapılan çalışmalarda, BPA-A'nın endokrin bozucu kimyasallara karşı en hassas dönem olan fetal dönemde, düşük dozlarda bile, tekrarlayan düşükler ve erken doğum gibi ciddi sorunlara yol açabileceği bilinmektedir. Erişkinlerde BPA-A maruziyetinin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer enzimlerinin artışı, postmenopozal kadınlarda oksidatif stres ve inflamasyon artışı, erkeklerde semen kalitesinin azalması gibi durumlarla ilişkisi bildirilmektedir [95].

Çocuklarda BPA'nın emilim yolları, emilim hızı, dokudaki dağılımı erişkinlerden farklıdır. Fetal dönemde ve çocuklukta metabolik yolların gelişmemiş olması nedeni ile BPA'nın detoksifikasyonu ve atılması yetersiz olmaktadır [96]. Erişkinlerle çocuklar arasında farmakokinetik farklılıklar nedeni ile emilim ve birikim de farklıdır. Üstelik büyüme ve gelişme halinde olmaları nedeniyle biyolojik olarak daha hassastırlar ve bu maddelere karşı oluşan zararların geri dönüşümsüz olması ihtimali yüksektir [96].

Bisfenol-A, DNA üzerinde, gen ekspresyonunda, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nükleozomun yeniden düzenlenmesi gibi değişiklikler yaparak epigenetik bir etkiye de sebep olabilir [97].

BPA endokrin bozucu olarak bilinir. Endokrin bez fonksiyonları üzerindeki etkileri üretilen hormonun sentezi, metabolizması ve reseptöre bağlanması aşamalarında olabilir. BPA-A'nın, diğer endokrin bozucular gibi granüloza hücre proliferasyonunu ve FSH ile uyarılmış aromataz ekspresyonunu azaltarak, ovaryen steroidogenez üzerinde lokal olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir [98]. Endojen 17- β -östradiol'dan 1000-1500 kat daha zayıf östrojenik aktivite gösterir. Bundan başka tiroid hormon reseptörleri, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma reseptörleri vb. reseptörlerle de etkileşime girebilme özelliği vardır [10]. BPA -A maruziyeti ile meme ve prostat kanserinde artış, erkek bebeklerde ürogenital anormallikler, erkeklerde semen kalitesinde azalma, adölesanlarda ergenliğin erken başlangıcı, Tip 2 diyabet [99] arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin ve triptofan) belirgin olarak yüksektir ve BPA'nın idrarda aromatik aminoasit atımını azalttığı yapılan çalışmalarda tesbit edilmiştir [100]. Dişi fareler üzerinde yapılan deneylerde BPA-A'nın günlük 0.025 $\mu\text{g/kg}$ 'dan maruziyetinde dış genitalerde kalıcı değişiklikler [57] ve meme kanserine [101], 1 $\mu\text{g/kg}$ ' dan maruziyetinde over kistleri ve kistadenomlarına, uterus skuamöz metaplazilerine, vajinal adenozise, uterusun atipik hiperplazilerine, uterin stromal poliplere, serviks sarkomlarına neden olabildiği gösterilmiştir [102]. Erkek farelerde maruz kalınan bu düzey 10 $\mu\text{g/kg}$ ise prostat kanserine yolaçabileceği saptanmıştır [103]. Başka bir çalışmada serviks kanseri olan kadınların idrar örneklerinde BPA-A düzeylerinde artış tesbit edilmiştir [97].

BPA-A östrojen, glukokortikoid ve tiroid hormon reseptörlerinin ligandı gibi davranabilir ve östrojen ve glukokortikoid karşıtı ve tiroid hormon bozucu olarak tanımlanmaktadır [104]. Östrojene benzeyen kimyasal yapısı vardır [105] (Şekil 5).



Şekil 5: Endojen östrojen ve Bisfenol A'nın kimyasal yapıları

Oral yolla alınan ve gastrointestinal sistemden emilen BPA-A'nın büyük bir kısmı karaciğerde BPA- glukuronid (BPA-G) veya BPA- sülfata (BPA-S) metabolize edilir ve konjuge BPA olarak tanımlanır. Konjuge BPA (biyolojik olarak inaktif BPA) östrojen reseptörüne bağlanmaz. Serbest - BPA-A'nın östrojen reseptörlerine bağlanma ve buna bağlı zayıf östrojenik özelliği vardır [106]. Endojen üretilen östrojen olan 17- β -östradiol (E2)'den 10000 kat daha az potenttir. Bundan başka dietilstilbestrol (DES) 19 ve etinil estradiol (EED) ile benzer etkilere sahip olduğu bilinmektedir, fakat bu bileşiklerden 10-1000 kat daha az etkili olduğu gösterilmiştir [102, 107]. BPA-A'nın, nükleer östrojen reseptörlerine olan afinitesi düşüktür. Klasik nükleer östrojen reseptörlerinin (ER α ve ER β) indüklenmesi için BPA -A'nın düzeyinin 1000 kat fazla olması gerekmektedir. Ancak nükleer olmayan östrojen reseptörleri aracılı yanıtlar için östrojenik özelliği 17-beta estradiol (E2)'a eşittir. Bu nedenle, hücrelerde sentetik bir hormon gibi östrojenik bir yanıt oluşturma özelliği vardır [105]. Bundan başka BPA- A'nın androjen reseptörlere doğrudan bağlanarak endojen androjen aktivitesini engelleyebilme ve progesteron reseptörüne bağlanma özelliği vardır [108].

Bisfenol-A, tiroid reseptörlerine bağlanarak tiroid fonksiyonlarına hem agonistik hem de antagonistik etki edebilir [109]. BPA -A dolaşımdaki tiroid hormon miktarlarını etkileyebilir, tiroid bez histolojisinde hipertrofik veya hiperblastik değişimler yapabilir. Bisfenol -A'nın tiroid fonksiyonlarına etkisi konusundaki çalışmalar sınırlıdır ve sonuçları çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda BPA-A'nın tiroid reseptörlerine bağlanarak triyodotironin (T3) antagonisti gibi davrandığı belirtilmiştir.

BPA maruziyetinin tiroid folikül hücrelerinin gelişiminden, idamesinden ve ontogenezinin sorumlu olan Nkx2.1, paired box 8 (Pax8) proteinleri ve tiroid hormon sentezinde görev alan tiroid peroksidaz (TPO), tiroglobulin (TG), Na⁺/I⁻ simportör (NIS) genlerinin transkripsiyonlarında artışa neden olduğu gen düzeyindeki çalışmalarda saptanmıştır [102, 103, 110]. Çalışmalarda, gebe sıçanlara BPA-A uygulamasının, doğan yavrularda 15. gün total tiroksin (T4) seviyelerinin artışına neden olduğu ve bu etkinin 35. gün normale döndüğü gözlenmiştir [111]. Bundan başka, tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak tiroid hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanabileceği gözlenmiştir [107]. İnsanlarda BPA'nın tiroid hormonlarının periferik etkisi üzerine yeteri kadar çalışma olmasa da BPA maruziyeti ile tiroid hormonlarında gözlenen değişimler arasında bir ilişki olduğu görülmektedir [112, 113]. Çalışmalar BPA-A'nın tiroid uyarıcı hormon (TSH), triyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) metabolizmasında etkili olduğu düşündürmektedir. BPA-A yüksekliği ile TSH düşüklüğü arasında ilişkili olduğu tesbit edilmiştir [112-114]. Ayrıca çalışmalarda BPA-A maruziyetinin düşük T4 ve yüksek T3 seviyesi ile ilişkili olduğu ve T3 seviyesinin artmasına cevap olarak negatif geri bildirim nedeniyle TSH düşüklüğü olabileceğini göstermektedir [112, 115]. BPA-A'nın TSH düşüklüğüne neden olarak tiroid fonksiyonlarının azaltması yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tesbit edilmiştir [116, 117].

BPA-A'nın, fetal gelişimi, büyümeyi, stress yanıtını, insülin yapımını etkileyebilme özelliği vardır [118]. İnsanlarda BPA-A maruziyetinin, pankreatik beta-hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan adacık amiloid polipeptidi (hIAPP) hormonu aracılığıyla tip 2 diyabet riskini artırmasına sebep olabileceği düşünülmektedir [119].

BPA-A'nın obezogen etkisi de vardır. Çalışmalarda BPA-A ile obezite ve abdominal yağlanma arasındaki ilişki araştırılmış ve obez olan yetişkinlerde, obez olmayan yetişkinlere göre daha yüksek BPA-A değerleri saptanmıştır [120]. Uzun süre BPA-A maruziyetinin, vücutta insülin ve leptin seviyesinin artmasına, adiponektin miktarının azalmasına, glukoz tolerans bozukluğuna, adipogenezin artmasına, adipositlerde ve hepatositlerde lipid birikimine ve oksidatif stresin artmasına, antioksidan kapasitenin azalmasına neden olduğu görülmektedir [118].

Bisfenol-A'nın, hayvanlarda meme ve prostat kanserinin gelişmesinde muhtemel rol oynadığı düşünülmektedir [121]. Erken yaşta ksenoestrogenlere maruziyetin meme kanseri oluşmasında altta yatan sebep olduğu yönünde önemli fikirler ortaya çıkmıştır. Bu fikirleri destekler şekilde çalışmalar, BPA-A'nın meme epitel hücrelerinde bulunan ve DNA tamiri ve apoptozdan sorumlu olan BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinin ekspresyonundaki değişikliklere neden olduğu ve meme kanseri oluşum riskini artırdığı gösterilmiştir [122]. Bisfenol A'nın erkeklerde prostat kanserinin gelişmesinde rol oynayabileceği de tahmin edilmektedir [123]. Fakat BPA maruziyeti ile ilgili çalışmaların tasarım ve uygulamasında, belirli kısıtlamalardan dolayı karsinojen olarak potansiyelini tam değerlendirilememiştir. Çalışmalarda az sayıda hayvan kullanılması, kansere sebep olacak faktörlerin uzun vadede etki etmesi ve kısa çalışma süresi gibi durumlar bu kısıtlamalara örnek gösterilebilir [124].

Bisfenol-A'nın farklı psikiyatrik ve gelişimsel sorunlara yol açabileceği hayvanlarda yapılan çalışmalarca tesbit edilmiştir. Bu çalışmalarda gestasyonel BPA-A maruziyetinin nörogelişimsel davranışları bozduğu gösterilmiştir [25, 125, 126]. Yapılan çalışmalara göre dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, depresyon ve otizm gibi durumlar ile BPA-A maruziyeti arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bundan başka öğrenme güçlüğü, hafıza bozukluğu gibi durumların BPA maruziyeti zamanı arttığı tesbit edilmiştir [127, 128].

Son dönemlerde yapılan çalışmalara göre prenatal dönemde idrarında yüksek miktarda BPA-A bulunan annelerin erkek çocuklarında solunum ve alerjik sorunların olduğu, kız çocuklarında ise bu sorunlarında rastlanmadığı tesbit edilmiştir [129].

Bisfenol-A'nın immun sistem hücrelerini, sitokin seviyelerini bozarak immun yetmezlikleri ve otoimmun hastalıkları tetikleyerek birçok olumsuz sonuçlara neden olabileceği yapılan çalışmalarda tesbit edilmiştir. İmmün sistemine etkilerinin östrojen reseptörü (ER), arilhidrokarbon reseptörü (AHR) ve peroksizom proliferator-aktive reseptör (PPAR)'üzerinden olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre BPA-A'nın immun sistem hücrelerini hem stimüle hem inhibe ederek etkileyebileceği tesbit edilmiştir [130, 131]. Farelerde yapılan çalışmalara göre içme suyu yoluyla BPA'ya maruz bırakılan farelerde T-lenfositlerin interferon gama (IFN γ) üretimi artmış, interleukin-4 (IL-4) üretiminde azalış saptanmıştır [130].

2.2.7.BPA maruziyetinin belirlenmesi

Bisfenol- A maruziyeti kan, kan ürünleri, tükürük, idrar, anne sütü, göbek bağı, peritoneal sıvı, amniyon sıvısı, foliküler sıvı ve plasentada bakılan BFA düzeyi ile tesbit edilebilir. Gaz kromatografisi – kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi ve ELİSA gibi yöntemler ölçüm için kullanılabilir. Bunların arasında BPA-A'nın dokulardaki miktarını ölçmek için kütle spektrometresi en güvenilir yöntem olarak kabul edilmiştir [132].

BPA-A'nın kanda belirlenmesi için ilk yapılan çalışma Fung ve ark.'nın 40 sağlıklı yetişkinin dişlerine yapılan dolgu işleminden önce ve sonra aldığı kan numunelerinde HPLC yöntemi ile BPA-A düzeyi baktığı çalışmadır [133]. Bu çalışmayı, çeşitli hasta gruplarında Sajiki ve ark.'nın ve Iloue ve ark.'nın plazmada BPA-A tesbit edilmesi için yapılan çalışmaları izlemiştir [134]. Tükürük örneklerinde, idrarda ve anne sütünde BPA-A düzeyi bakılan çalışmalar bu çalışmaları takip etmiştir [135].

Çevresel kirleticilerin anne sütünde varlığına konusu son zamanlarda sık sık tartışılmaktadır. Bu maddelerin anne sütüne geçiş mekanizması, bebeğe geçebilme özelliği ve geçen miktarının yenidoğan bebeğe etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar, BPA-A' nın serbest formunun lipofilik olması nedeni ile rahatlıkla anne sütüne geçebileceği göstermektedir [136]. BPA-A' nın riskleri üzerinde yayımlanan raporda, BPA-A' nın monoglukronid formunun yağ hücrelerinde birikerek anne sütüne geçebilecek gösterilmiştir [137]. 2014 yılında sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemlerini kullanan Zimmers ve ark.' Ları, anne sütünde BPA-A ölçümü ile anne sütünde serbest BPA-A'nın mevcut olduğunu göstermişler [138]. Aynı şekilde, Japonya'da, Nakao ve ark.'ları çalışmalarında anne sütünde BPA-A analizi yapmış ve anne sütünde 1.4-380 ng/g aralığında BPA-A bulunduğu saptanmışlardır [139].

2.3. Anne sütü ile beslenme

2.3.1. Anne sütünün zellikleri

Anne sütü, bebekler iin en önemli doğal besin kaynağıdır. Sindirimi kolay, taze, temiz, bebeğe verilmeye hazır, ideal besindir. Erken doğum sonrası olan anne sütü ile term doğum sonrası olan anne sütü, gece ile gündüz sütü, emmenin başlangıcında emilen süt ile daha sonra gelen süt, doğum sonrası salınan süt ile daha sonraki aylarda olan anne sütü ieriğine, miktarına göre farklıdır ve bebeğin gereksinimlerine göre değişmektedir [140, 141].

Yenidoğan bebeğin beslenmesinin ilk altı ayda sadece anne sütü ile olması , altı aydan sonraki dönemde 2 yaşına kadar yeterli ve uygun gıdalarla beraber anne sütü ile beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir [142]. Sağlığın korunması, dengeli, yeterli beslenme, sağlıklı büyüme ve gelişme, psikososyal gelişim ve ekonomik boyut aısından anne sütü ile beslenmek olduka önemlidir [143]. Anne sütünde karbonhidrat, yağ, protein, vitamin, mineral, enzim, hormon ve bağışıklık sistemini destekleyen 200 farklı bileşen mevcuttur [144, 145]. Karbohidrat komponentinin önemli kısmı laktozdur. Laktozun kolay ve yavaş sindirilebilme özelliği nedeniyle kan şekeri bebeğin ihtiyaı olduğu oranlarda tutulması sağlanmaktadır [146, 147]. Bundan başka kalsiyum, magnezyum, fosforun emiliminin artmasını sağlamaktadır. Laktozun gastrointestinal sistem üzerinde bariyer oluşturarak laktobasillus bifidus gelişimini sağlama ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyebilme özelliği mevcuttur [144, 146-150]. Glukoz, nükleotid şekerleri, glukolipid, glukoproteinler ve oligosakkartiler de anne sütünde bulunur. Anne sütünde bulunan oligosakkartilerin patojen mikroorganizmaları ve virüsleri, toksinleri bağlayarak epitel yzeyeye tutunmalarını nleme özelliği nedeni ile gastrointestinal, solunum ve idrar yollarında enfeksiyonlarının engelleme özelliği mevcuttur. Bebeğin enerji ihtiyaının %38'i anne sütündeki karbonhidratlar tarafından karşılanır [146].

Anne sütünde bulunan lipitler bebeğin enerji ihtiyaının (%30-55) karşılamaktadır. Bunlara linoleik ait, esansiyel yağ asitleri ve araşidonik asit gibi uzun zincirli yağ asitleri aittir. Bunlar enerji ihtiyaının büyük bir kısmını karşılamakla beraber bebeğin beyin ve sinir dokusunun, damarlarının ve retinasının gelişimini destekler, bazı hormon ve vitaminlerin taşıyıcısı olarak da rol oynar.

Anne sütünde bulunan proteinler bebeğin doku gelişimini sağlayarak büyüme ve gelişmesine katkı sağlar. Bu proteinler whey, kazein proteinleri olarak ayrılır. Whey proteinleri tüm proteinlerin üçte ikisini oluşturur. Whey proteinlerine, laktoferrin, lizozim, laktoglobulin, albumin, immunoglobulinleri örnek gösterilebilir. Laktoferrinin bakteriyostatik ve demirbağlayıcı özelliği, lizozimin bakteriyolitik etkisi mevcuttur [143, 146, 148, 149]. Ayrıca Anne sütünde bebeğin bağışıklık sistemini güçlendiren, enfeksiyonlardan koruyan, aşıların etkinliğini artıran immunoglobulinler mevcuttur [143, 151-153]. Anne sütünde olan sistin bilişsel gelişimi hızlandırma özelliğine sahiptir. İçeriğinde olan sitokinler prolaktinin yardımıyla tip 1 ve tip 2 diyabetin önlenmesinde katkı sağlar. Bundan başka lipolitik enzim aktivitesi ve düşük protein içeriği mevcuttur. Bunun sayesinde kardiyovasküler hastalık riskini, obezite ve çocukluk çağı lösemileri risklerini azaltır [154, 155]. Anne sütü ile beslenen ve beslenmeyen 0-6 aylık bebekler karşılaştırıldığında, anne sütü almayanlarda diare insidansı 4 kat, mortalitesi 11 kat, pnömoni insidansı 2 kat, mortalitesi 15 kat daha fazladır [156, 157]. Anne sütünün diğer özelliği bebekler için kolayca sindirilebilen protein (sütün suyu ve kazein), yağ ve laktoz içeriğine sahip olmasıdır. Bu nedenle anne sütü ile beslenen bebeklerde gaz, kabızlık gibi problemler daha az rastlanır. Anne sütünün bebek ölümlerini belirgin şekilde azalttığı tesbit edilmiştir [158]. Anne sütünde beta laktalbumin bulunmadığından alerjen özelliği yoktur. Bundan başka içeriğinde olan slgA bebeği besin alerjisinden korur. Anne sütünde bulunan doymamış yağ asitleri (linoleic ve linolenik asit) ve taurin görme ve bilişsel fonksiyonlarını, psikomotor gelişimini hızlandırır.

Anne sütünün vitamin içeriğine baktığımızda K ve D vitaminleri dışında suda ve yağda eriyen vitaminler bebek için yeterli miktardadır [144, 146, 147]. Yenidoğan bebeğin bağırsak florası henüz tam gelişmemiştir ve K vitamin sentezleyebilme özelliğine sahip olmaması nedeni ile bebeğin ek K vitamin gereksinimi olur. D vitamini anne sütünde 22 IU/litresinde tesbit edilmiştir. Bebeğin D vitamin gereksinimi 400 IU/litre olduğu için raşitizm ve rikets gibi hastalıkları önlemek amacıyla bebeğe doğum sonrası ikinci haftadan bir yaşınadək D vitamini takviyesi önerilmektedir [144, 146, 147]. Bundan başka anne sütü minerallerle de zengindir.

Anne sütü ile beslenmenin bebek için sayısız faydaları olmakla beraber anne sağlığı üzerinde de çok fazla olumlu etkileri mevcuttur [152, 159]. Doğum sonrası ilk bir saatte emzirme anne ile bebek arasındaki bağılılığı güçlendirerek oksitosin

salınımını artırır ve annede uterus involusyonunu hızlandırır, postpartum kanama riskini azaltır [160]. Bundan başka emziren annelerde laktasyon süresi boyunca östrojen düşüklüğü nedeni ile over, meme, endometriyum kanserleri riskinin belirgin şekilde azaldığı tesbit edilmiştir [161]. Emzirme döneminde annede laktasyonel amenore nedeniyle demir kaybı azalır, anemi engellenir, annede gebelik öncesi kiloya dönmek için yağ kitlesi kaybı olur [162]. Yapılan çalışmalarda annede tip 2 diyabete yakalanma riskinin emzirme ile %15 azaldığı belirtilmektedir [163]. Bundan başka emzirme ile annede psikolojik rahatlık ve özgüven sağlayan santral sinir sistemi mediatör salınımları artarak anksiyete, depresyon riskini azaltır, uyku kalitesini artırır [164].

Dünya sağlık örgütü ve UNİCEF tarafından ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme önerilse de emzirme oranları istenilen seviyede değildir [155]. 2011 yılında yayımlanan rapora göre dünya genelinde 0-6 aylık bebeklerde sadece anne sütü ile beslenme oranı %36 olarak rapor edilmiştir [165-167]. Bu oranların artması için bir çok planlamalar yapılmaktadır. Bu planlamalardan birinde 2025 yılına kadar sadece anne sütü ile beslenme oranı %55'e kadar artırmak hedeflenmiştir [167, 168]. UNİCEF'in 2015 yılında hazırladığı raporda doğum sonrası ilk 1 saatte emzirmeye başlanma oranları dünya genelinde %44'dür [169].

Türkiyede ilk 6 ayda serbest anne sütü ile beslenme oranı 2013 yılında %30.1 olarak raporlanmış, 2018 yılında ise artarak %41'e yükseldiği bildirmiştir [170, 171].

2.3.2. Anne sütünde BFA

Anne sütü yenidoğanın temel besin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Pre-konsepsiyonel dönem öncesinden başlayarak annenin besin tercihi anne sütünün profilini etkilemektedir [172]. 1950'li yıllardan beri annenin maruz kaldığı çevresel kimyasalların anne sütüne geçtiği bilinmektedir [173, 174]. Güncel maruz kaldığı kimyasal maddeler dışında, önceden maruz kaldığı lipofilik kimyasalların vücutta yağ dokusunda zamanla depolanarak laktasyon döneminde yeniden mobilize olup, annenin sütüne geçmesi de söz konusudur. Bu kimyasallar anne sütüne plazmadan pasif transfer ile geçerler. Süt içerisindeki konsantrasyonları çözünürlük ve lipofiliteleri ile doğru orantılıdır [175]. Yapılan çalışmalarda anne sütünde 1-3µg/L düzeyinde

bisfenol A tesbit edilmiştir [176]. Bunların arasında en fazla bulunan bisfenol türevi BPA-A'dır. BPA-A' yı BSF ve BFF takip eder [177].

Yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda serum BPA değerin, erişkin değerinden 3 kat daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Bunun sebebinin yenidoğanın glukuronizasyonun sınırlı olması, sulfasyon yolu ile kompanse edilememesi ,dolayısıyla da BPA'nın vücuttan atılımının yavaşlaması ve serbest BPA düzeyinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [178, 179]. Anne sütü ile anneden bebeğe olası BPA geçişini ve bunun bebek üzerinde olan etkilerini gösteren az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda anne sütü ile beslenen ve biberon ile beslenen bebklerde idrar bisfenol A ve onun metabolitlerinin düzeyini karşılaştırarak, biberon ile beslenmenin ülkemizde endokrin bozucu BPA-A maddesine maruziyet açısından risk oluşturup oluşturmadığını irdelemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine sağlam çocuk takibi için başvuran, bir ile üç ay arasında miadında sezeryan veya normal doğum ile doğmuş, perinatal asfiksi, enfeksiyon ve kanama öyküsü olmayan sağlıklı süt çocukları dahil edildi. Süt çocuklarının 75'si, doğumdan itibaren yalnızca anne sütü ile beslenen gruba, 75' i ise çeşitli nedenlerle (anne sütü yokluğu, çalışan anne vs.) yalnızca mama ile beslenen gruba oluşturmaktaydı. Olgular, doğumdan itibaren D vitamini dışında herhangi bir vitamin ya da ilaç kullanmamaktaydı. Akut ya da kronik hastalık öyküsü, belirti veya bulgusu olan veya pasif sigara içicisi olan süt çocukları çalışmaya dahil edilmedi.

Etik kurul onayı

Çalışmamıza, hastanemizin etik kurulu tarafından 06.05.2018 tarihinde 38/11 karar numarası ile onay verilmiş ve hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Verilerin Toplanması:

Olguların doğum haftası, doğum şekli, ve doğum ağırlığı ile başvuru anındaki yaş, kilo ve boyu kaydedildi. Olgulardan sabah ilk gelen spot idrarı alındı. İdrar örneği aliminyum folyo ile sarılmış cam tüplerde saklandı. -20 derecede donduruldu. Bisfenol A düzeyi lipid kromatografi- tandem mass spektrometri (LC-MS) metodu ile analiz edildi. İdrar bisfenol A düzeyi ve metabolitleri μl birimi ile ölçüldü.

İstatistiksel yöntem:

Verilerin analizinde SPSS 27.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında genel pediatri polikliniğine sağlam çocuk takibi için başvuran miadında doğmuş, bir ay ile 3 ay arasında, 75 anne sütü ile beslenen ve 75 formül süt ile beslenen olmak üzere toplam 150 sağlıklı süt çocuğu alınmıştır.

Tüm grubun ortalama doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, cinsiyet dağılımı ve başvuru anındaki andropometrik değerleri tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Tüm çalışma grubunun demografik, andropometrik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

		Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ s.s/n-%
Doğum ağırlığı (g)		2700.0-3700.0	3200.0	3145.1 $\pm$ 181.3
Doğum haftası		38.0-41.0	39.0	39.0 $\pm$ 0.9
Doğum şekli	S/C			106 70.7%
	NVD			44 29.3%
Yaş (gün)		39.0-92.0	72.0	73.0 $\pm$ 13.6
Cinsiyet	Kız			66 44%
	Erkek			84 56%
Kilo (g)		3900.0-8300.0	6400.0	6226.9 $\pm$ 1004.2
Boy (cm)		51.0-68.0	60.0	60.2 $\pm$ 3.4
Bisfenol A –Glukuronid (μ g/l)		0.0-477.6	3.3	17.6 $\pm$ 60.9
Bisfenol A-Glukuronid / Bisfenol A(μ g/l)		0.0-269.5	0.0	4.6 $\pm$ 23.7
Bisfenol A(μ g/l)		0.0-13.4	0.9	1.6 $\pm$ 2.3
Toplam Bisfenol A(μ g/l)		0.0-270.6	0.9	5.4 $\pm$ 24.1
Toplam Bisfenol A/ Kreatinin (μ g/g)		0.0-529.5	5.3	20.1 $\pm$ 52.8

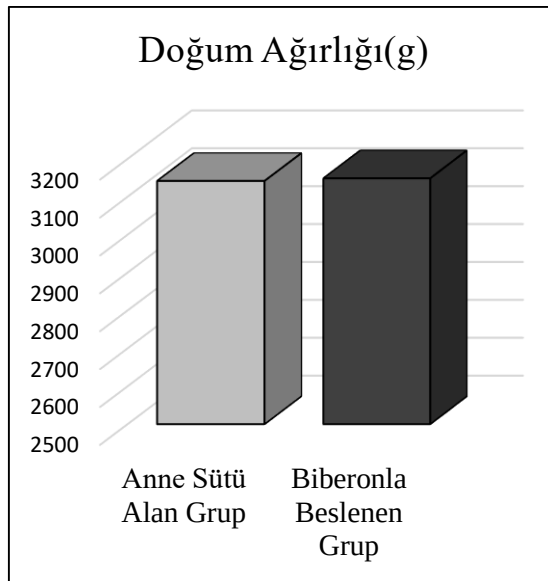
Anne sütü ve biberon ile beslenen gruplar ayrı incelendiğinde andropometrik ve demografik özelliklerin gruplar arası karşılaştırması tablo 4’ de verilmiştir.

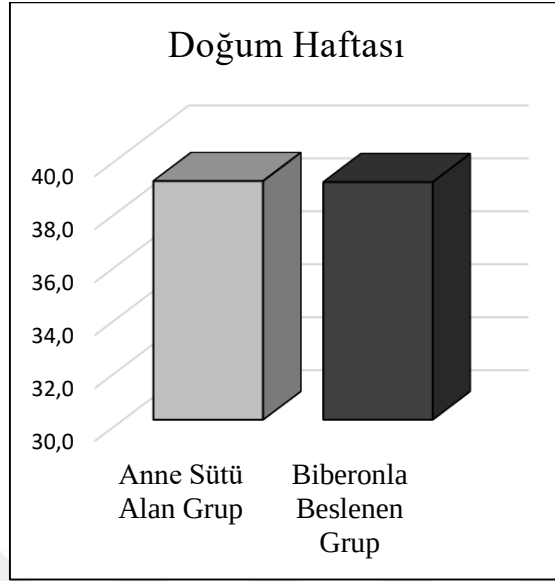
Tablo 4: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların demografik özellikleri

		Anne Sütü Alan Grup		Biberonla Beslenen Grup		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Doğum Ağırlığı(Gr)		3142 ± 195	3200	3149 ± 168	3200	0.748 ^m
Doğum Haftası		39.0 ± 0.9	39.0	39.0 ± 0.9	39.0	0.807 ^m
Doğum Şekli	S/C	62	82.7%	44	58.7%	0.001 ^{X²}
	NVD	13	17.3%	31	41.3%	
Yaş (Hafta)		73.5 ± 13.1	72.0	72.4 ± 14.2	72.0	0.745 ^m
Cinsiyet	Kız	33	44.0%	33	44.0%	1.000 ^{X²}
	Erkek	42	56.0%	42	56.0%	
Kilo		6141 ± 955	6200	6318 ± 1053	6500	0.268 ^m
Boy		60.2 ± 3.3	60.0	60.2 ± 3.5	60.0	0.890 ^m

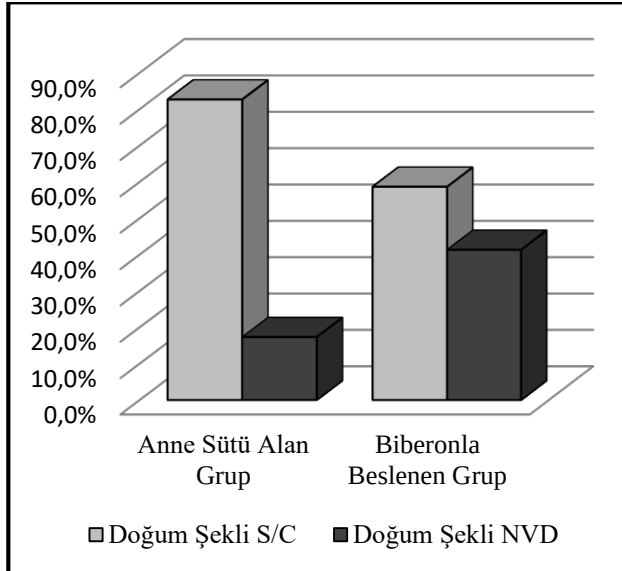
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta doğum ağırlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 6). Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta doğum haftası anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 7). Anne sütü ile beslenen grupta sezeryan doğum oranı biberonla beslenen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 8). Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta olguların başvuru anındaki yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta bebek kilosu, boyu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

**Şekil 6 :Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum ağırlığının dağılımı**



Şekil 7: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum haftalarının dağılımı



Şekil 8: Anne sütü ve biberon ile beslenen grupların doğum şeklinin dağılımı

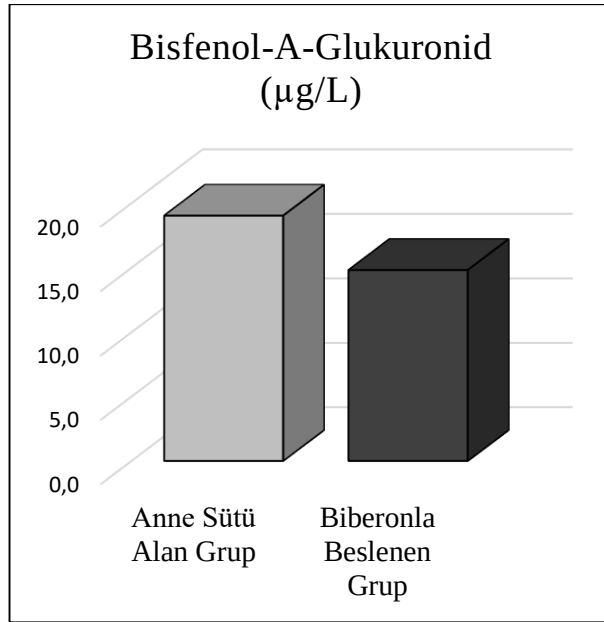
Anne sütü ve forml süt ile beslenen olgu gruplarının idrar BPA-A ve metabolitlerinin değerlerinin karşılaştırılması tablo 5’ de verilmiştir.

Tablo 5: Anne sütü ve forml süt ile beslenen olgu gruplarının idrar BPA-A değerlerinin karşılaştırılması

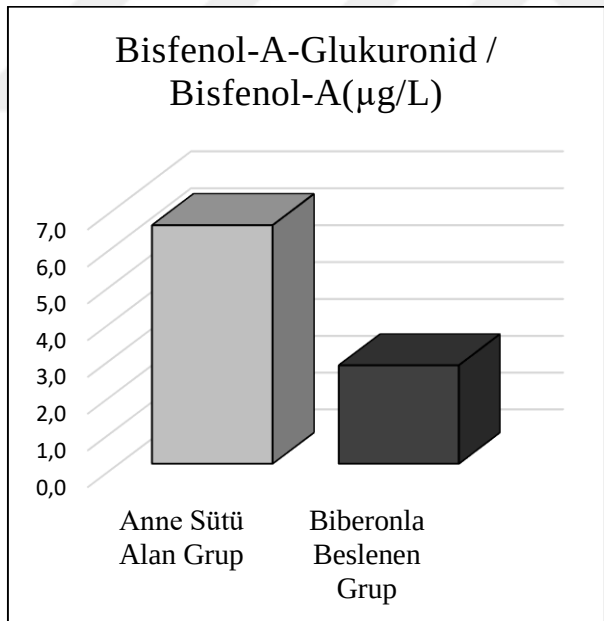
	Anne sütü alan grup		Biberonla grup	beslenen	P
	Ort. ±s.s	Medyan	Ort. ±s.s	Medyan	
Serbest Bisfenol A (µg/l)	1.4±1.6	0.9	1.7±2.5	0.9	0.354 ^m
Total Bisfenol A (µg/l)	6.8±31.7	0.9	3.9±12.8	0.9	0.654
BisfenolA-Glukuronid (µg/l)	19.0±71.6	2.7	14.8±33.9	3.8	0.385
Bisfenol A-Glukuronid/ Bisfenol A(µg/l)	6.5±31.6	0.4	2.7±11.4	0.0	0.009^m
Kreatinin (mg/dl)	22.9±20.5	13.5	23.2±22.5	14.9	0.945 ^m
Total BisfenolA/Kreatinin(µg/dl)	21.0±63.1	5.1	19.1±40.2	6.6	0.462 ^m

^mMann- whitney u testi

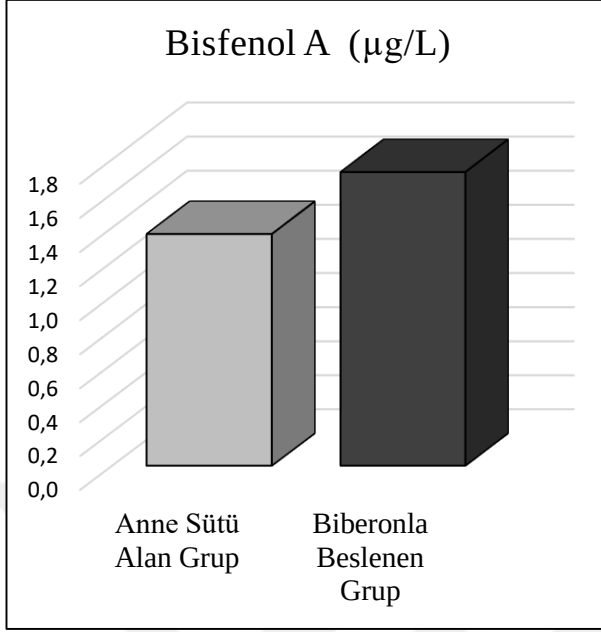
Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta Bisfenol-A-Glukuronid (µg/L) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (şekil 9). Anne sütü ile beslenen grupta Bisfenol-A-Glukuronid ile Bisfenol-A(mg/L) oranı değeri biberonla beslenen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (şekil 10). Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta Bisfenol A (µg/L) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (şekil 11). Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta toplam Bisfenol-A (µg/L) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (şekil 12). Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta kreatinin (mg/dl) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta total BPA-A/ kreatinin (µg/dl) değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) , (şekil 13).



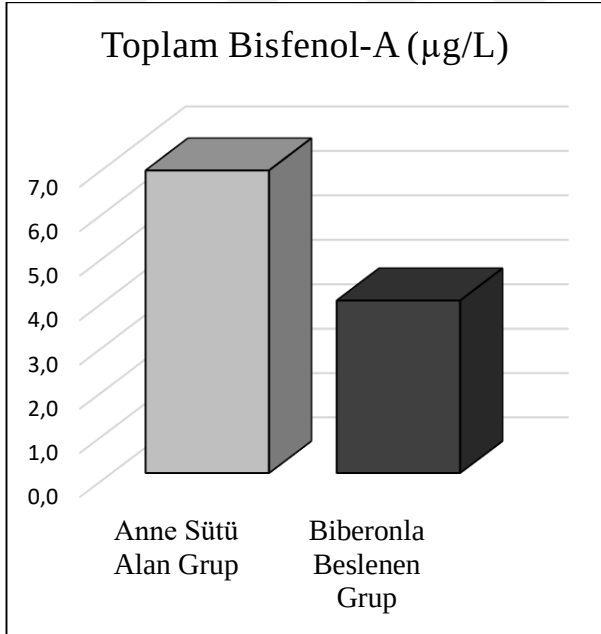
Şekil 9: İki grup arasında BPA-A glukuronid karşılaştırması



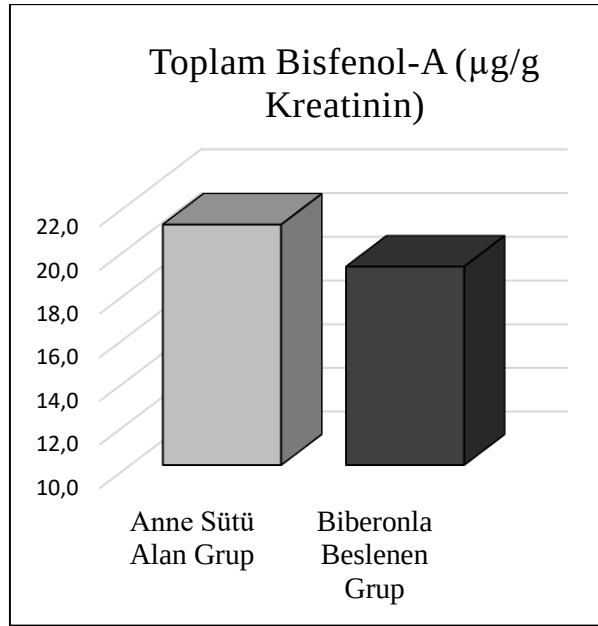
Şekil 10: İki grup arasında BP-A glukuronid ile Bisfenol –A düzeyi karşılaştırması



Şekil 11: İki grup arasında BPA-A düzeyi karşılaştırması



Şekil 12: İki grup arasında toplam Bisfenol –A düzeyi karşılaştırması



Şekil 13: İki grup arasında toplam Bisfenol-A/kreatinin düzeyi karşılaştırması

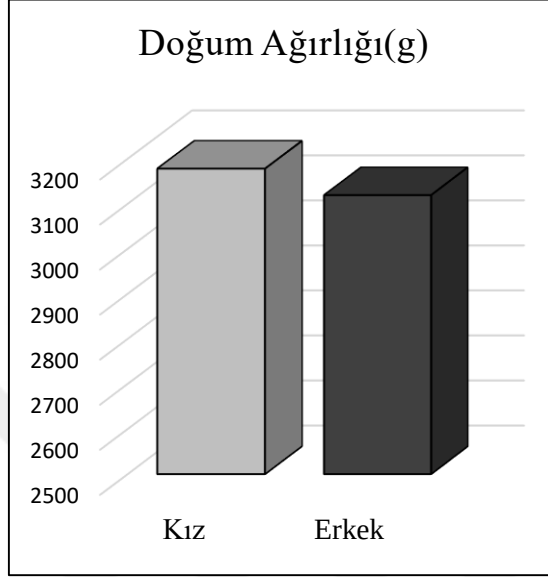
Toplam grup içinde kız ve erkek hastaların ayrılarak andropometrik ve demografik özelliklerinin sonuçları tablo 6 ' de özetlenmiştir.

Tablo 6 :Tüm grup içinde cinsiyete göre demografik ve andropometrik özelliklerin dağılımı

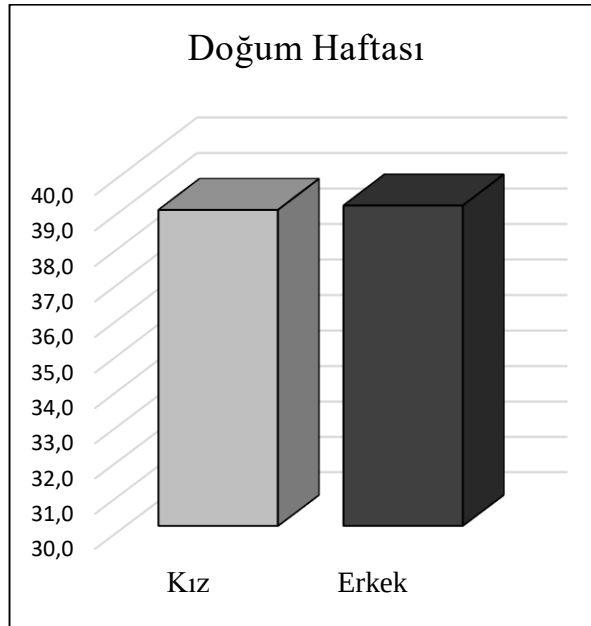
		Kız		Erkek		P
		Ort. ±s.s/n-%	Medyan	Ort. ±s.s/n %	Medyan	
Doğum ağırlığı(g)		3178±165	3200	3119±190	3200	0.098 ^m
Doğum Haftası		38.9±0.8	39	39.0±0.9	39.0	0.398 ^m
Doğum Şekli	S/C	48	72.7%	58	69.0%	0.623x ²
	NVD	18	27.3%	26	31.0%	
Yaş (Hafta)		72.6±13.9	69.5	73.3±13.4	75.0	0.602 ^m
Kilo (g)		6180±1035	6350	6266±983	6500	0.592 ^m
Boy (cm)		60.5±3.2	60.5	60.0±3.5	60.0	0.452 ^m

^mMann-whitney u testi/x²: Ki- kare testi

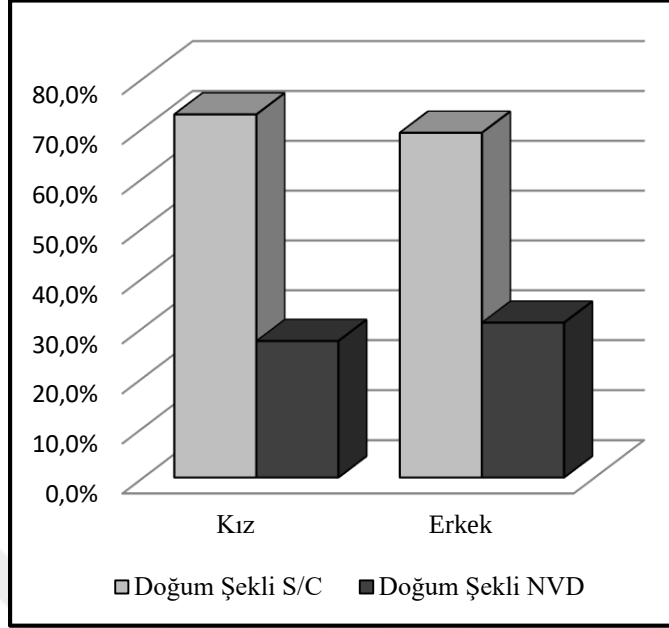
Kız ve erkeklerde doğum ağırlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 14). Kız ve erkeklerde doğum haftası anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 15). Kız ve erkeklerde doğum şekli anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 16) . Kız ve erkeklerde bebek kilosu, boyu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 6).



Şekil 14: Kız ve erkeklerde doğum ağırlığı karşılaştırılması



Şekil 15: Kız ve erkeklerde doğum haftası karşılaştırılması



Şekil 16: Kız ve erkeklerde doğum şekli karşılaştırılması

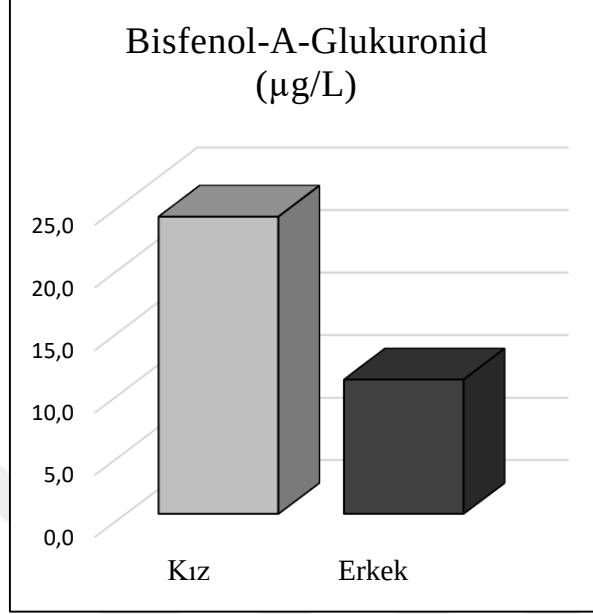
Tüm grup cinsiyetlerine göre ayrıldığında idrar Bisfenol A değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması tablo 7 'de verilmiştir.

Tablo 7: Tüm grubun cinsiyete göre idrar BPA-A değerlerinin karşılaştırması

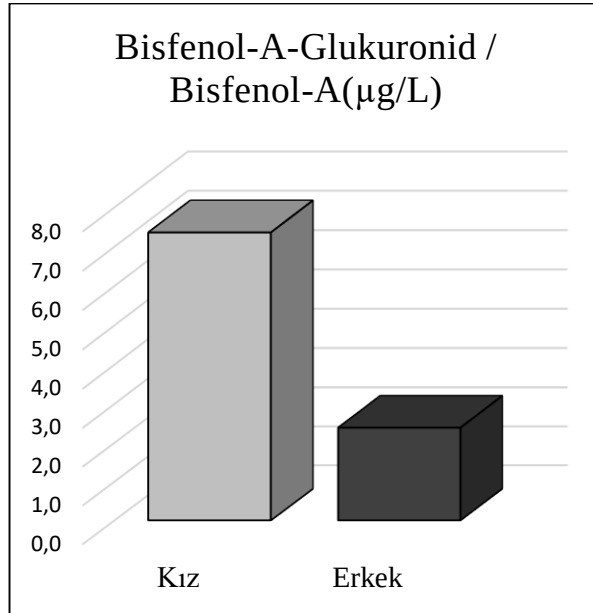
	Kız		Erkek		p
	Ort.±s.s/n-%	Medyan	Ort.±s.s/n-%	Medyan	
Serbest Bisfenol A (µg/l)	1.6±2.2	0.9	1.6±2.4	0.9	0.800 ^m
Total Bisfenol-A(µg/l)	8.2±33.8	1.3	3.1±11.7	0.7	0.001^m
Bisfenol-A-Glukuronid	23.8±80.0	3.6	10.8±28.1	2.6	0.241 ^m
Bisfenol-A(µg/l)	7.4±33.8	0.5	2.4±10.3	0.0	0.020^m
Glukuronid/Bisfenol A					
Kreatinin (mg/dl)	26.5±23.7	15.7	20.3±19.2	13.3	0.208 ^m

Kız ve erkeklerde Bisfenol-A-Glukuronid (µg/L) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 17). Kızlarda Bisfenol-A-Glukuronid / Bisfenol-A(µg/L) değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 18). Kız ve erkeklerde Bisfenol A (µg/L) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 19). Kızlarda toplam Bisfenol-A (µg/L) değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 20). Kız ve erkeklerde kreatinin (µg/dl) değeri anlamlı ($p > 0.05$)

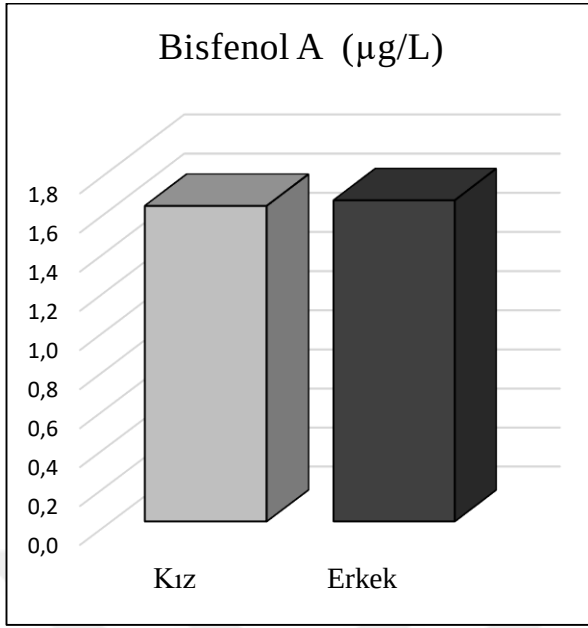
farklılık göstermemiştir (Şekil 21). Kızlarda toplam Bisfenol-A/Kreatinin ($\mu\text{g/L}$) değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 22).



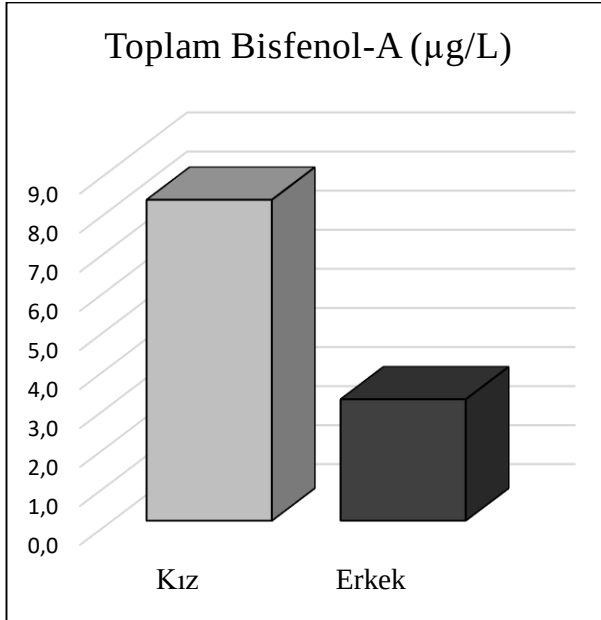
Şekil 17: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması



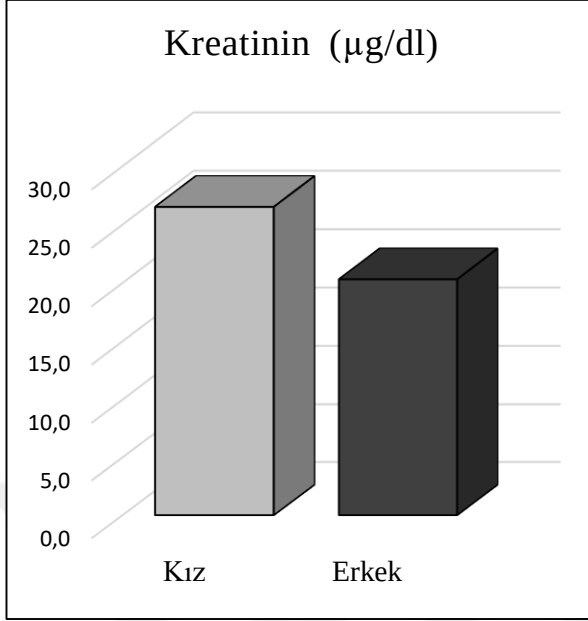
Şekil 18: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması



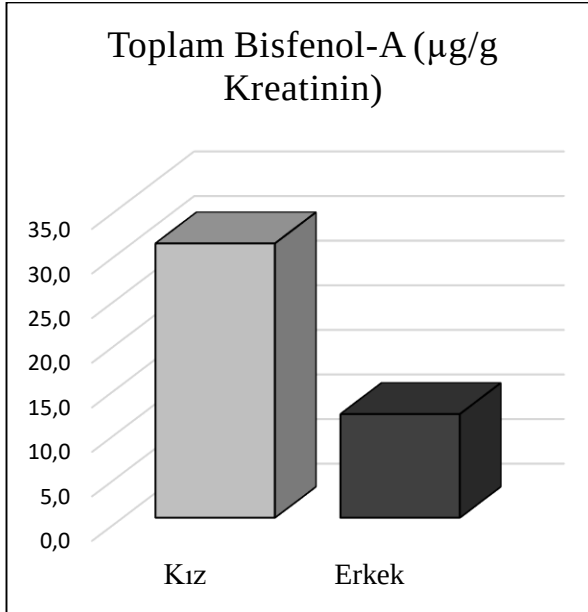
Şekil 19: Kız ve erkeklerde Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması



Şekil 20: Kız ve erkeklerde toplam Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$) değeri karşılaştırılması



Şekil 21: Kız ve erkeklerde Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$) değeri karşılaştırılması



Şekil 22: Kız ve erkeklerde toplam Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$)/Kreatinin değeri karşılaştırılması

Tüm grubun andropometrik ve demografik özellikleri ile idrar BPA-A düzeyleri arasında korelasyon analizi tablo 8’ da verilmiştir.

Tablo 8: Tüm grubun andropometrik ve demografik özellikleri ile idrar BPA-A düzeyi arasında korelasyon analizi

		Doğum ağırlığı (g)	Doğum haftası	Yaş (Hafta)	Kilo (g)	Boy (cm)
Bisfenol A-Glukuronid($\mu\text{g/l}$)	r	0.017	-0.037	-0.091	-0.094	-0.084
	p	0.893	0.761	0.462	0.447	0.496
Bisfenol A- Glukuronid/Bisfenol A($\mu\text{g/l}$)	r	0.000	-0.105	-0.067	-0.062	-0.016
	p	0.997	0.199	0.426	0.460	0.847
Bisfenol A($\mu\text{g/l}$)	r	-0.126	-0.068	-0.168	-0.072	-0.236
	p	0.290	0.568	0.161	0.551	0.047
Total Bisfenol A($\mu\text{g/l}$)	r	0.030	-0.090	-0.044	-0.077	-0.039
	p	0.713	0.276	-0.597	0.355	0.643
Kreatinin(mg/dl)	r	0.114	-0.037	0.002	0.021	-0.085
	p	0.165	0.656	0.980	0.802	0.308
Total Bisfenol A/Kreatinin ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	r	0.012	-0.079	-0.055	-0.096	0.000
	p	0.885	0.334	0.515	0.251	0.997

Spearman korelasyonu

Doğum ağırlığı ile Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$), Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$), Bisfenol A ($\mu\text{g/L}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/L}$), Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/G}$ Kreatin) değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 8).

Doğum haftası ile Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$), Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$), Bisfenol A ($\mu\text{g/L}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/L}$), Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/G}$ Kreatin) değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 8).

Bebek yaşı ile Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$), Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$), Bisfenol A ($\mu\text{g/L}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/L}$), Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/G}$ Kreatin) değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 8).

Bebek kilosu ile Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$), Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$), Bisfenol A ($\mu\text{g/L}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/L}$), Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/G}$ Kreatin) değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 8).

Bebek ağırlığı ile Bisfenol-A-Glukuronid ($\mu\text{g/L}$), Bisfenol-A-Glukuronid As Bisfenol-A($\mu\text{g/L}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/L}$), Kreatinin ($\mu\text{g/Dl}$), Toplam Bisfenol-A ($\mu\text{g/G}$

Kreatin) değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Bebek ağırlığı ile Bisfenol A ($\mu\text{g/L}$) değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 8).



5. TARTIŞMA

Süt çocukluğu ve çocukluk çağında maruz kalınan çevresel etkilerin, sağlığı çeşitli şekillerde etkilediği bilinmektedir. Büyüme ve gelişme esnasında maruz kaldığı çevresel tehditler, ağırlık, süre ve şiddete bağlı olarak moleküler, hücresel, organ sistemlerini etkileyebilir. Olumsuz çevresel etkilerle karşılaşan süt çocuğu ve çocuklarda oluşabilecek sağlık sorunlarının bilinmesi ve maruziyetin kaldırılması için gerekli önlemlerin alınması bir halk sağlığı meselesidir.

Günlük yaşamda en çok karşılaşılan çevre kirleticilerden biri olan plastik ham maddesi olarak kullanılan bisfenol-A, büyüme ve gelişmeyi sağlayan hormonların vücutta yapım, salınım, taşınma ve fonksiyon görmesini bozan, endokrin bozucu etki gösteren maddeler grubundadır. Esas bulaşın toprak, besin ve solunum ile olduğu bu maddeye maruziyetin akut ve kronik etkileri mevcuttur. Gebelikte maruziyetin düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma, doğan bebekte kognitif bozukluklara sebep olabileceği bilinmektedir. Ayrıca endokrin bozucu olarak östrojenik etki veya troid hormon bozukluğu yapabilmektedir.

Geçmiş yıllarda erişkin insanlar üzerinde yapılan birçok çalışmalarda bisfenol A ve metabolitleri, değişik oranda her örnekte saptanmakta idi [180-182]. Bu sonuçlar o dönemde polikarbon bileşiklerinin besin ve diğer temas yolları ile yoğun bir şekilde vücudumuza girdiğini göstermektedir. Sajiki ve ark.'ı ve Iloue ve ark.'ının, çeşitli hasta gruplarında , plazma ve tükürük örneklerinde BPA-A tesbit etmesi buna örnek olarak gösterilebilir [183]. Brock ve ark.'nın erişkin hastaların idrar örneklerinden yaptıkları çalışmada, BPA-A düzeyleri 0.27-10.6 µg/l arasında tespit edilmiştir [184]. Türkiye'de ilk defa Battal ve ark. tarafından yapılan çalışmada idrarda 0.06-0.99 µg/g BPA-A tespit edilmiştir [185]. Otaka ve ark., yaptıkları çalışmada, anne sütünde BPA-A düzeyini 0.65-0.70 µg/l bulmuşlardır [135].

BPA'nın metal kutulardan salınımı yiyecek kontaminasyonu belirlenmesinin ardından BPA maruziyeti çocuklarda araştırılmak için planlamalar yapılmıştır [37, 186]. Metal saklama kapları ile bebek gıdalarına BPA geçişi ilk defa 1997 yılında tesbit edilmiştir [37]. Aynı yılda yapılan başka bir çalışmada da Mountfort ve ark.,

çeşitli yollarla temizlenmiş biberonlardan bebek mamasına BPA salınımı araştırırsa da tesbit edememiştir [187]. 2000 yılında Sun ve ark. ilk defa polikarbonat biberonlardan BPA salınımı bildirmiş [188]ve ilerleyen yıllarda diğer araştırmalar da bu bulguyu araştırmalarla doğrulamıştır [189-193].

Doğumdan sonra kullanılan polikarbon biberonların bebeklerde en önemli BPA maruziyet kaynağı olduğu bilinmektedir. Ülkemizde bebeklerin kullandığı polikarbon madde ve malzemelerin üretiminde BPA-A'nın kullanılması 'Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ' ile 2011 ve 2014 yılında yasaklanmıştır [66]. Buna rağmen üretim esnasında kullanılan ürünlerin standart üretimi konusunda denetlemenin yeterince yapıp yapılmadığı konusu tartışmaya açıktır.

Doğum sonrası 27 anne ve onların 3-15 ay arasındaki 31 bebeğinde anne sütü ve bebek idrarında serbest ve total BPA düzeyleri ölçülmüş ve bilinen bir çevresel maruziyet öyküsü olmayan bebeklerin idrarlarının %93'ünde, anne sütlerinin de %75'inde BPA'nın gösterilebilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu bebeklerde BPA düzeylerinin bebeğin beslenme tipi ya da cinsiyetinden etkilenmediği saptanmıştır [194]. Arbuckle ve arkadaşlarının yayımladığı bir çalışmada gebelerden gebelikleri boyunca ve doğumdan 2-3 ay sonra idrar toplanmış, doğumdan sonra mekonyum, anne sütü, bebek idrarı ve bebek maması ile birlikte annelerden toplanan idrarda BPA düzeyleri ölçülmüştür. Serbest BPA, bebek idrarlarının %11'inde saptanmıştır. Anne sütü ile beslenenlere göre mama ile beslenen bebeklerin BPA düzeyi daha yüksek bulunmuştur [195]. Her iki çalışmada da anne sütü alan bebeklerin bir kısmının biberonla mama aldığı için mümkün maruziyetin bu yolla olabileceği düşünülmüştür.

ABD'de Arizona grubu tarafından yapılan çalışmada polikarbonat plastiklerden BPA geçişi gösterilmiş ve yeni polikarbonat bebek biberonlarından çıkan BPA konsantrasyonlarının 1.0-3.5 ppb' nin altında, sık kullanılan biberonlarda ise bu düzeyin 10-28 ppb bulunduğu bildirilmiştir. Brede ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeni bebek şişeleri ile kullanılmış biberonlar arasında BPA düzeylerinde anlamlı fark tesbit edilmiştir. Ortalama BPA düzeyleri birinci (yeni bebek şişeleri), ikinci (51 günlük kullanım) ve üçüncü testlerde (169 günlük kullanım) sırasıyla 0.2, 8.4 ve 6.7 µg/l olarak bulunmuştur [190].

Sıcak su içeren polikarbonat şişelerde BPA-A konsantrasyonunun arttığı bilinmektedir. Biberonun kaynar suda bekletilmesi ile BPA düzeyinin 50 µg/l'e kadar artabileceği tesbit edilmiştir [196]. Biberonlarda 40° ile 100° C sıcaklıklarda BPA düzeyinin sırasıyla 0.03 ile 0.13 µg/L bulunmuştur. Aynı sıcaklıklarda 6 ay kullanılmış bebek biberonlarında ise BPA düzeyi 0.18 ile 18.47 µg/L arasında bulunmuştur [197].

Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda 1-3 ay arası anne sütü alan bebekler ile biberon ile beslenen bebeklerin idrar bisenol A seviyeleri kesitsel olarak karşılaştırılmış, anne sütü alan grupta idrar Bisfenol A metabolitleri daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde yakın zamanda gerçekleştirilen bir başka çalışmada uzun süre ve ağırlıklı anne sütü alan bir grup infant idrarında ve eş zamanlı anne kanında bisfenol A düzeyi bakılmış ve anne beslenmesinde maruz kaldığı bisfenol ile bebek idrarında saptanan bisfenol düzeyi arasında bağlantı saptanmıştır [198]. Çalışmamızda anne sütü alan hasta grubunun annelerinin diyetinde bisfenol A maruziyeti sorgulanmamakla beraber, bu grupta bisfenol A metabolitlerinin daha yüksek çıkması annenin besinsel maruziyeti ile ilişkili olabilir.

Bisfenol A vücudumuza ağız yolu ile girdiğinde karaciğerde glukuronid ile konjuge edilerek hızla metabolize edilmektedir. Çalışmamızda anne sütü alan bebeklerde bisfenol A' nın glukuronid ile konjuge formu ile Bisfenol A arasındaki oran anlamlı olarak anne sütü ile beslenen bebeklerden fazla bulunmuştur. Çalışmalar, çocuklarda bisfenol A' nın glukuronidasyon metabolizmasının yaş büyüdükçe olgunlaştığı, süt çocuklarında en alt seviyede olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda anne sütü alanlarda bisfenol A' nın glukuronid ile konjuge formunun formül süt alanlara göre daha yüksek olması, anne sütünün konjugasyonu hızlandırıcı protein ve enzim içeriği ile ilişkili olabilir.

Çalışmalarda erkek olgularda, kadın olgulara göre BPA seviyelerinin testosteron yüksekliği ile bağlantılı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [181]. Süt çocuklarında bu cinsiyet farkı görülmemiş, bu da androjen seviyesindeki düşüklüğe bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda kızlarda Bisfenol-A-glukuronid / Bisfenol-A değeri, toplam Bisfenol-A değeri ve toplam Bisfenol-A/kreatinin değeri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bu çelişkili sonuçlar, olguların yaş aralığının dar olması, anne sütü alan grupta annenin başka yollarla (diyet, içme suyu, ev içi diğer maruziyetler vs) BPA-A maruziyetinin etkileri ile ilişkili olabilir. Bu sebeple BPA-A maruziyetinin, kritik gelişim dönemlerine etkisi, bu etkiye cinsiyet ve yaşın katkısı gibi faktörlerin hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla incelenmesi gereklidir.



6. SONUÇ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında yapılan bir ay ile 3 ay arasında, 75 anne sütü ile beslenen ve 75 formül süt ile beslenen olmak üzere toplam 150 sağlıklı süt çocuğu alındığı çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

1. Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta doğum ağırlığı, doğum haftası cinsiyet dağılımı, bebek kilosu, boyu anlamlı farklılık göstermemiştir.
2. Anne sütü alan ve biberon ile beslenen grupta idrar Bisfenol-A-Glukuronid, Bisfenol A, total BPA-A/ kreatinin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
3. Anne sütü ile beslenen grupta Bisfenol-A-Glukuronid ile Bisfenol-A oranı değeri biberonla beslenen gruptan anlamlı olarak daha yüksektir.
4. Kızlarda Toplam Bisfenol-A/Kreatinin değeri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksektir.
5. Doğum ağırlığı, doğum haftası, bebek yaşı ve kilosu ile Bisfenol-A-glukuronid, Bisfenol-A-glukuronid / Bisfenol-A, Bisfenol A, toplam Bisfenol-A/kreatinin, toplam Bisfenol-A değeri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Biberon kullanımı ülkemizde ilk 3 ayda Bisfenol-A maruziyeti açısından risk oluşturmamaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Baluka, S. A., Rumbeiha, W. K. J. F. and Toxicology, C. (2016). Bisphenol A and food safety: Lessons from developed to developing countries. 92, 58-63.
2. Marsh, K. and Bugusu, B. J. J. o. f. s. (2007). Food packaging—roles, materials, and environmental issues. 72(3), R39-R55.
3. Huo, X., Chen, D., He, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, J. J. I. j. o. e. r., et al. (2015). Bisphenol-A and female infertility: a possible role of gene-environment interactions. 12(9), 11101-11116.
4. Konieczna, A., Rutkowska, A. and Rachon, D. J. R. P. Z. H. (2015). Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). 66(1).
5. Staples, C. A., Dome, P. B., Klecka, G. M., Oblock, S. T. and Harris, L. R. J. C. (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. 36(10), 2149-2173.
6. Stahlhut, R. W., Welshons, W. V. and Swan, S. H. J. E. h. p. (2009). Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. 117(5), 784-789.
7. **1999;14:186-200.), T. E. V. r. S. G. Ü. T. ç. e. K. G.:**
8. Colborn, T., Vom Saal, F. S. and Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental health perspectives*, 101(5), 378-384.
9. Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E. and Toppari, J. (2002). Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16(1), 105-121.
10. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342.
11. **Calafat, A. M. and Needham, L. L.** (2007). Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine-Disrupting Chemicals* pp. 253-268): Springer.
12. Potashnik, G., Ben-Aderet, N., Israeli, R., Yanai-Inbar, I. and Sober, I. (1978). Suppressive effect of 1, 2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertility and sterility*, 30(4), 444-447.
13. Akıncı, A. Çocuklarda obezite ve metabolik sendrom. Ğçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akcay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, 1, 547-596.
14. Aoki, Y. (2001). Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters—what we have learned from Yusho disease. *Environmental research*, 86(1), 2-11.
15. Bolton, J. L. and Thatcher, G. R. (2008). Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chemical research in toxicology*, 21(1), 93-101.
16. Morgan, M., Deoraj, A., Felty, Q. and Roy, D. (2017). Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 457, 89-102.

17. Uptodate. **Endocrine-disrupting chemicals.** (2020). from https://www.uptodate.com/contents/endocrine-disrupting-chemicals?search=bisphenol%20a&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1
18. Dhooze, W., Den Hond, E., Koppen, G., Bruckers, L., Nelen, V., Van De Mieroop, E., et al. (2011). Internal exposure to pollutants and sex hormone levels in Flemish male adolescents in a cross-sectional study: associations and dose–response relationships. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 21(1), 106-113.
19. Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C. and Soto, A. M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and cellular endocrinology*, 254, 179-186.
20. **Metzler, M. and Pfeiffer, E.** (2001). Chemistry of natural and anthropogenic endocrine active compounds. *Endocrine Disruptors–Part I* pp. 63-80): Springer.
21. Giusti, R. M., Iwamoto, K. and Hatch, E. E. (1995). Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Annals of internal medicine*, 122(10), 778-788.
22. **Damstra, T.** (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors: an assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme.* World Health Organization.
23. Ziv-Gal, A. and Flaws, J. A. (2016). Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). *Fertility and sterility*, 106(4), 827-856.
24. Beausoleil, C., Emond, C., Cravedi, J.-P., Antignac, J.-P., Applanat, M., Appenzeller, B. R., et al. (2018). Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: context and methodology. *Molecular and cellular endocrinology*, 475, 4-9.
25. Vom Saal, F. S., Akingbemi, B. T., Belcher, S. M., Birnbaum, L. S., Crain, D. A., Eriksen, M., et al. (2007). Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*, 24(2), 131.
26. Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette Jr, L. J., et al. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental health perspectives*, 104(suppl 4), 741-803.
27. Edginton, A. N. and Ritter, L. (2009). Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model. *Environmental health perspectives*, 117(4), 645-652.
28. Bakanlığı, T. v. K. İ. **Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılmasında Hakkında Teblig.** (2011). from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110610-8.htm>
29. Prokop, Z., Hanková, L. and Jeřábek, K. (2004). Bisphenol A synthesis–modeling of industrial reactor and catalyst deactivation. *Reactive and Functional Polymers*, 60, 77-83.
30. Kosky, P. G., Silva, J. M. and Guggenheim, E. A. (1991). The aqueous phase in the interfacial synthesis of polycarbonates. Part 1. Ionic equilibria and

- experimental solubilities in the BPA-sodium hydroxide-water system. *Industrial & engineering chemistry research*, 30(3), 462-467.
31. Groshart, C., Okkeman, P. and Pijnenburg, A. (2001). Chemical study on bisphenol A. *Rapportnr: 2001027*.
 32. Trasande, L. (2014). Further limiting bisphenol a in food uses could provide health and economic benefits. *Health Affairs*, 33(2), 316-323.
 33. **Allard, P.** (2014). Bisphenol A. *Biomarkers in toxicology* pp. 459-474): Elsevier.
 34. Dodds, E. C., Goldberg, L., Lawson, W. and Robinson, R. (1938). Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*, 141(3562), 247-248.
 35. Erler, C. and Novak, J. (2010). Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *Journal of pediatric nursing*, 25(5), 400-407.
 36. Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S. and Soto, A. M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine reviews*, 30(1), 75-95.
 37. Biles, J., McNeal, T., Begley, T. and Hollifield, H. (1997). Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 45(9), 3541-3544.
 38. Kang, J.-H., Kondo, F. and Katayama, Y. (2006). Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 226(2-3), 79-89.
 39. Basheer, C., Lee, H. K. and Tan, K. S. (2004). Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore.
 40. Calsolaro, V., Pasqualetti, G., Niccolai, F., Caraccio, N. and Monzani, F. (2017). Thyroid disrupting chemicals. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2583.
 41. . <lbna24589enn..pdf>.
 42. Welshons, W. V., Nagel, S. C. and vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6), s56-s69.
 43. İnce, O. T. (2017). Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri.
 44. Kawamura, Y., Inoue, K., Nakazawa, H., Yamada, T. and Maitani, T. (2001). Cause of bisphenol A migration from cans for drinks and assessment of improved cans. *Shokuhin eiseigaku zasshi Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 42(1), 13-17.
 45. . <Plastics_the_facts_2017_FINAL_for_website_one_page.pdf>.
 46. . <World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations.pdf>.
 47. Staples, C. A., Dome, P. B., Klecka, G. M., Oblock, S. T. and Harris, L. R. (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 36(10), 2149-2173.
 48. Yamamoto, T. and Yasuhara, A. (1999). Quantities of bisphenol A leached from plastic waste samples. *Chemosphere*, 38(11), 2569-2576.
 49. Yoshida, T., Horie, M., Hoshino, Y., Nakazawa, H., Horie, M. and Nakazawa, H. (2001). Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Additives & Contaminants*, 18(1), 69-75.

50. Munguia-Lopez, E. M. and Soto-Valdez, H. (2001). Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A–diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(8), 3666-3671.
51. Takao, Y., Lee, H. C., Kohra, S. and Arizono, K. (2002). Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*, 48(4), 331-334.
52. Thomson*, B. and Grounds, P. (2005). Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment. *Food additives and contaminants*, 22(1), 65-72.
53. Maragou, N. C., Makri, A., Lampi, E. N., Thomaidis, N. S. and Koupparis, M. A. (2008). Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Additives and Contaminants*, 25(3), 373-383.
54. Organization, W. H. (2011). Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A: final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 November 2010, Ottawa, Canada.
55. vom Saal, F. S., Nagel, S. C., Timms, B. G. and Welshons, W. V. (2005). Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology*, 212(2-3), 244-252, author reply 253.
56. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1).
57. Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J.-P., Goeyens, L., Lecomte, P., et al. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*, 50(10), 3725-3740.
58. Journal, E. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs.
59. Bemrah, N., Jean, J., Rivière, G., Sanaa, M., Leconte, S., Bachelot, M., et al. (2014). Assessment of dietary exposure to bisphenol A in the French population with a special focus on risk characterisation for pregnant French women. *Food and chemical toxicology*, 72, 90-97.
60. Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., Woo, J. G., Loftus, J., Alexander, J. W. and Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental health perspectives*, 116(12), 1642-1647.
61. Mileva, G., Baker, S. L., Konkle, A. and Bielajew, C. (2014). Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International journal of environmental research and public health*, 11(7), 7537-7561.
62. **Reuben, S. H.** (2010). *Reducing environmental cancer risk: what we can do now*. DIANE Publishing.
63. Aschberger, K., Castello, P., Hoekstra, E., Karakitsios, S., Munn, S., Pakalin, S., et al. (2010). Bisphenol A and baby bottles: challenges and perspectives. *Luxembourg: Publications Office of the European Union*, 10, 5-50.
64. HC., E. C. **Proposed Risk Management Approach for Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene) bis (Bisphenol A).** (2008). from <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=6FA54372-1>
65. Authority, E. F. S. **Bisphenol A.** (2018). from <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>

66. Sur, Ü., Oral, D., Erkekoğlu, P. and Koçer-Gümüşel, B. (2017). Bisfenol Türevleri Daha Güvenli mi?-Bisfenol F ve Bisfenol S'in Toksik Etkileri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(3), 225-237.
67. Administration, F. F. a. D. **Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application.** (2014). from <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application>
68. Biedermann, S., Tschudin, P. and Grob, K. (2010). Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem*, 398(1), 571-576.
69. Kumar, P. (2018). Role of plastics on human health. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(5), 384-389.
70. Yang, C. Z., Yaniger, S. I., Jordan, V. C., Klein, D. J. and Bittner, G. D. (2011). Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environmental health perspectives*, 119(7), 989-996.
71. Huang, Y., Wong, C., Zheng, J., Bouwman, H., Barra, R., Wahlström, B., et al. (2012). Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment international*, 42, 91-99.
72. Konieczna, A., Rutkowska, A. and Rachon, D. (2015). Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(1).
73. Niwa, T., Fujimoto, M., Kishimoto, K., YABUSAKI, Y., ISHIBASHI, F. and KATAGIRI, M. (2001). Metabolism and interaction of bisphenol A in human hepatic cytochrome P450 and steroidogenic CYP17. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(9), 1064-1067.
74. Elsby, R., Maggs, J. L., Ashby, J. and Park, B. K. (2001). Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(1), 103-113.
75. Suiko, M., Sakakibara, Y. and Liu, M.-C. (2000). Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochemical and biophysical research communications*, 267(1), 80-84.
76. Kim, Y.-H., Kim, C.-S., Park, S., Han, S. Y., Pyo, M.-Y. and Yang, M. (2003). Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochemical and biophysical research communications*, 312(2), 441-448.
77. Kang, J.-H., Katayama, Y. and Kondo, F. (2006). Biodegradation or metabolism of bisphenol A: from microorganisms to mammals. *Toxicology*, 217(2-3), 81-90.
78. Kadoma, Y. and Fujisawa, S. (2000). Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*, 21(21), 2125-2130.
79. Dodds, E. C. and Lawson, W. (1936). Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, 137(3476), 996-996.
80. Vogel, S. A. (2009). The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a "safety". *American journal of public health*, 99(S3), S559-S566.
81. Verner, M.-A., Magher, T. and Haddad, S. (2010). High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica*, 40(2), 83-92.
82. Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G. A., Filser, J. G. and Dekant, W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*, 15(10), 1281-1287.

83. Bosch, R. J., Quiroga, B., Muñoz-Moreno, C., Olea-Herrero, N., Arenas, M. I., González-Santander, M., et al. (2016). Bisphenol A: An environmental factor implicated in renal vascular damage. *Nefrología (English Edition)*, 36(1), 5-9.
84. Jaeg, J. P., Perdu, E., Dolo, L., Debrauwer, L., Cravedi, J.-P. and Zalko, D. (2004). Characterization of new bisphenol A metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(15), 4935-4942.
85. Knaak, J. B. and Sullivan, L. J. (1966). Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 8(2), 175-184.
86. Kamrin, M. A. (2004). Bisphenol A: a scientific evaluation. *Medscape General Medicine*, 6(3).
87. Völkel, W., Bittner, N. and Dekant, W. (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(11), 1748-1757.
88. Biedermann, S., Tschudin, P. and Grob, K. (2010). Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 398(1), 571-576.
89. Loganathan, S. N. and Kannan, K. (2011). 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*, 61(1), 68-73.
90. Vural, N. 2005. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; p.
91. Chapin, R. E., Adams, J., Boekelheide, K., Gray Jr, L. E., Hayward, S. W., Lees, P. S., et al. (2008). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology*, 83(3), 157-395.
92. Ginsberg, G. and Rice, D. C. (2009). Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environmental health perspectives*, 117(11), 1639-1643.
93. O'Hara, K., Wright, I. M., Schneider, J. J., Jones, A. L. and Martin, J. H. (2015). Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *British journal of clinical pharmacology*, 80(6), 1281-1288.
94. AGENCY, E. C. 4,4'-isopropylidenediphenol

Bisphenol A; BPA.

95. Radwan, M., Wielgomas, B., Dziewirska, E., Radwan, P., Kałużny, P., Klimowska, A., et al. (2018). Urinary bisphenol A levels and male fertility. *American journal of men's health*, 12(6), 2144-2151.
96. Nachman, R. M., Hartle, J. C., Lees, P. S. and Groopman, J. D. (2014). Early life metabolism of bisphenol A: a systematic review of the literature. *Current environmental health reports*, 1(1), 90-100.
97. Shafei, A., Ramzy, M. M., Hegazy, A. I., Husseny, A. K., El-Hadary, U. G., Taha, M. M., et al. (2018). The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene*, 647, 235-243.
98. Ben-Jonathan, N., Hugo, E. R. and Brandebourg, T. D. (2009). Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 304(1-2), 49-54.

99. Alonso-Magdalena, P., Ropero, A. B., Soriano, S., Quesada, I. and Nadal, A. (2010). Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones*, 9(2), 118-126.
100. Wang, M., Rang, O., Liu, F., Xia, W., Li, Y., Zhang, Y., et al. (2018). A systematic review of metabolomics biomarkers for Bisphenol A exposure. *Metabolomics*, 14(4), 1-19.
101. Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, H., Ringer, S., et al. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*, 117(4), 639-644.
102. Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology*, 42, 132-155.
103. Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 127(1-2), 27-34.
104. Georgescu, B. and Georgescu, C. E. (2013). Bisphenol A levels in commercial milk, infant formula and dairy products. *Animal Biology & Animal Husbandry*, 5(2).
105. Krishnan, A. V., Stathis, P., Permuth, S. F., Tokes, L. and Feldman, D. (1993). Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279-2286.
106. Cho, S. H., Choi, Y., Kim, S. H., Kim, S. J. and Chang, J. (2017). Urinary bisphenol A versus serum bisphenol A concentration and ovarian reproductive outcomes among IVF patients: Which is a better biomarker of BPA exposure? *Molecular & Cellular Toxicology*, 13(4), 351-359.
107. Kitamura, S., Suzuki, T., Sanoh, S., Kohta, R., Jinno, N., Sugihara, K., et al. (2005). Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicological Sciences*, 84(2), 249-259.
108. Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs Jr, D. R., Lee, D.-H., et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*, 33(3), 378-455.
109. Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., et al. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology*, 24(2), 178-198.
110. Lee, S., Kim, C., Youn, H. and Choi, K. (2017). Thyroid hormone disrupting potentials of bisphenol A and its analogues-in vitro comparison study employing rat pituitary (GH3) and thyroid follicular (FRTL-5) cells. *Toxicology in Vitro*, 40, 297-304.
111. Zoeller, R. T., Bansal, R. and Parris, C. (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*, 146(2), 607-612.
112. Meeker, J. D. and Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental health perspectives*, 119(10), 1396-1402.
113. Meeker, J. D., Calafat, A. M. and Hauser, R. (2010). Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental science & technology*, 44(4), 1458-1463.

114. Wang, T., Lu, J., Xu, M., Xu, Y., Li, M., Liu, Y., et al. (2013). Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*, 295-302.
115. Wang, F., Hua, J., Chen, M., Xia, Y., Zhang, Q., Zhao, R., et al. (2012). High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occupational and environmental medicine*, 69(9), 679-684.
116. Brucker-Davis, F., Ferrari, P., Boda-Buccino, M., Wagner-Mahler, K., Pacini, P., Gal, J., et al. (2011). Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid*, 21(10), 1133-1141.
117. Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B., et al. (2013). Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 121(1), 138-144.
118. Kabir, E. R., Rahman, M. S. and Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(1), 241-258.
119. Gong, H., Zhang, X., Cheng, B., Sun, Y., Li, C., Li, T., et al. (2013). Bisphenol A accelerates toxic amyloid formation of human islet amyloid polypeptide: a possible link between bisphenol A exposure and type 2 diabetes. *PLoS one*, 8(1), e54198.
120. Liu, B., Lehmler, H.-J., Sun, Y., Xu, G., Liu, Y., Zong, G., et al. (2017). Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *The Lancet Planetary Health*, 1(3), e114-e122.
121. Keri, R. A., Ho, S.-M., Hunt, P. A., Knudsen, K. E., Soto, A. M. and Prins, G. S. (2007). An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive toxicology*, 24(2), 240-252.
122. Soto, A. M., Vandenberg, L. N., Maffini, M. V. and Sonnenschein, C. (2008). Does breast cancer start in the womb? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 102(2), 125-133.
123. Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(2), 738-758.
124. Organization, W. H., Year editor^editors. Toxicological and health aspects of bisphenol A. Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Meeting, Ottawa, ON, Canada; 2010 Published.
125. Palanza, P., Gioiosa, L., vom Saal, F. S. and Parmigiani, S. (2008). Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental research*, 108(2), 150-157.
126. Tian, Y. H., Baek, J. H., Lee, S. Y. and Jang, C. G. (2010). Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*, 64(6), 432-439.
127. Martel, M. M., Klump, K., Nigg, J. T., Breedlove, S. M. and Sisk, C. L. (2009). Potential hormonal mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: a new perspective. *Hormones and behavior*, 55(4), 465-479.
128. Weiss, B. (2002). Sexually dimorphic nonreproductive behaviors as indicators of endocrine disruption. *Environmental health perspectives*, 110(suppl 3), 387-391.
129. Buckley, J. P., Quirós-Alcalá, L., Teitelbaum, S. L., Calafat, A. M., Wolff, M. S. and Engel, S. M. (2018). Associations of prenatal environmental phenol and

- phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years. *Environment international*, 115, 79-88.
130. Lee, J. and Lim, K.-T. (2010). Plant-originated glycoprotein (36 kDa) suppresses interleukin-4 and-10 in bisphenol A–stimulated primary cultured mouse lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*, 33(4), 421-429.
 131. Huang, F. M., Chang, Y. C., Lee, S. S., Yang, M. L. and Kuan, Y. H. (2019). Expression of pro-inflammatory cytokines and mediators induced by Bisphenol A via ERK-NFκB and JAK1/2-STAT3 pathways in macrophages. *Environmental toxicology*, 34(4), 486-494.
 132. Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N. and Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology*, 24(2), 139-177.
 133. Fung, E. Y., Ewoldsen, N. O., GERMAIN JR, H. A. S., Marx, D. B., MIAW, C.-L., Siew, C., et al. (2000). Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *The journal of the american dental association*, 131(1), 51-58.
 134. Inoue, K., Yamaguchi, A., Wada, M., Yoshimura, Y., Makino, T. and Nakazawa, H. (2001). Quantitative detection of bisphenol A and bisphenol A diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 765(2), 121-126.
 135. Otaka, H., Yasuhara, A. and Morita, M. (2003). Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Analytical sciences*, 19(12), 1663-1666.
 136. Ye, X., Bishop, A. M., Needham, L. L. and Calafat, A. M. (2008). Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Anal Chim Acta*, 622(1-2), 150-156.
 137. Shelby, M. D. (2006). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Ntp Cerhr Mon*, (18), v, vii-7, II.
 138. Zimmers, S. M., Browne, E. P., O’Keefe, P. W., Anderton, D. L., Kramer, L., Reckhow, D. A., et al. (2014). Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of US women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*, 104, 237-243.
 139. Nakao, T., Akiyama, E., Kakutani, H., Mizuno, A., Aozasa, O., Akai, Y., et al. (2015). Levels of tetrabromobisphenol A, tribromobisphenol A, dibromobisphenol A, monobromobisphenol A, and bisphenol A in Japanese breast milk. *Chemical research in toxicology*, 28(4), 722-728.
 140. KÖKSAL, N., AYDOĞDU, H., ŞENTÜRK, E., PERÇİN, K. and ÖZKAN, H. (2005). Anne sütünün immünolojik özellikleri. *Güncel Pediatri*, 3(2), 74-77.
 141. Paramasivam, K., Michie, C., Opara, E. and Jewell, A. P. (2006). Human breast milk immunology: a review. *International journal of fertility and women's medicine*, 51(5), 208-217.
 142. Lamberti, L. M., Walker, C. L. F., Noiman, A., Victora, C. and Black, R. E. (2011). Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC public health*, 11(3), 1-12.
 143. Beydoun, S. N. (1985). Morphologic changes in the renal tract in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 28(2), 249-256.

144. **Conk Z, B. Z., Bal Yılmaz H, Bolışık B** (2013). *Pediatric hemşireliği*. : 244-246. p.
145. **Başaklar, P. D. A. C.** (2006). Vezikoüreteral Reflü. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları* pp. 1289-1335):
146. Sevil, E. and Ertem, G. (2016). Perinatoloji ve Bakım. *Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*.
147. **H, C. a.** (2019). *Çocuk sağlığı hemşireliği*.
148. Anatolitou, F. (2012). Human milk benefits and breastfeeding. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 1(1), 11-18.
149. Mohapatra, I. and Roy, A. (2018). Breastfeeding awareness and perception among antenatal mothers: A cross-sectional study in urban slum population of Bhubaneswar, Odisha. *Journal of education and health promotion*, 7.
150. Topal, S., Çınar, N. and Altınkaynak, S. (2017). Emzirmenin anne sağlığına yararları. *Journal of Human Rhythm*, 3(1), 25-31.
151. Gün, İ., Yılmaz, M., Şahin, H., İnanc, N., Aykut, M., Günay, O., et al. (2009). Kayseri Melikgazi Eğitim ve Araştırma Bölgesi'nde 0-36 aylık çocuklarda anne sütü alma durumu.
152. Veenboer, P. W., Hobbelink, M. G., Ruud Bosch, J. L., Dik, P., van Asbeck, F. W., Beek, F. J., et al. (2015). Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourology and urodynamics*, 34(6), 513-518.
153. BALCI, E., Kondolot, M., Horoz, D., Elmali, F., Çiçek, B. and Demirtaş, T. (2012). Anne sütü ile beslenme süresini etkileyen etmenler: Türkiye'de Kayseri ilinden kesitsel bir araştırma. *Türk Pediatri Arşivi*, 47(2), 99-103.
154. Aune, D., Norat, T., Romundstad, P. and Vatten, L. (2014). Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(2), 107-115.
155. Moss, B. G. and Yeaton, W. H. (2014). Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods. *Maternal and child health journal*, 18(5), 1224-1232.
156. Dachew, B. A. and Bifftu, B. B. (2014). Breastfeeding practice and associated factors among female nurses and midwives at North Gondar Zone, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *International breastfeeding journal*, 9(1), 1-7.
157. Horta, B. L., Bahl, R., Martinés, J. C., Victora, C. G. and Organization, W. H. (2007). Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic review and meta-analyses.
158. Cai, X., Wardlaw, T. and Brown, D. W. (2012). Global trends in exclusive breastfeeding. *International breastfeeding journal*, 7(1), 1-5.
159. Duckett, J. W. (1983). Vesicoureteral Reflux: A 'Conservative' Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 3(2), 139-144.
160. Khan, J., Vesel, L., Bahl, R. and Martines, J. C. (2015). Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity—a systematic review and meta-analysis. *Maternal and child health journal*, 19(3), 468-479.
161. Cha, J. and Lee, S. J. (2016). High Spontaneous Resolution Rates of Severe Primary Vesicoureteral Reflux and Minimal Development of New Renal Scars. *Child Kidney Dis*, 20(1), 18-22.

162. Kepekçi, M., YALÇINOĞLU, N., Devocioğlu, E., Tijen, E. and Gökçay, G. (2012). Emzirme danışmanlığı birimine başvuran annelerin ve bebeklerin incelenmesi. *Çocuk Dergisi*, 12(4), 164-168.
163. Üstün, G. (2013). Gestasyonel diyabeti olan/olmayan kadınların emzirme durumlarının incelenmesi. *Hemşirelik Programı Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İzmir, Türkiye Üstün, G. & Aluş Tokat, M(2011) Gestasyonel diyabet emzirmeyi etkiler mi*, 123-129.
164. Murray SS, M. E., Gorrie TM. (2002). Foundations of Maternal-Newborn Nursing. 120-123.
165. Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Mis, N. F., et al. (2017). Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(1), 119-132.
166. Çetin, F., Güneş, G., Karaoğlu, L. and Üstün, Y. (2005). Turgut Özal Tıp Merkezinde Doğum Yapan Annelerin Doğum Öncesi Bakım Alma Ve Emzirmeye Başlama Durumları Ve Etkileyen Faktörler+.
167. WHO, U. (2014). Global Nutrition Targets 2025: Breastfeeding policy brief (WHO/NMH/NHD14. 7). *Geneva: World Health Organization*.
168. Küçükosmanoğlu, E., Acar, Y., Altinel, N. and Kaçar, A. (2001). Doğacak Bebeğin Emzirilmesi Konusunda Baba Adaylarının Yaklaşımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 44(4).
169. O'Donnell, B. and Puri, P. (1984). Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289(6436), 7-9.
170. Kalisvaart, J. F., Scherz, H. C., Cuda, S., Kaye, J. D. and Kirsch, A. J. (2012). Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after Double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 8(4), 359-365.
171. Lendvay, T. S., Sorensen, M., Cowan, C. A., Joyner, B. D., Mitchell, M. M. and Grady, R. W. (2006). The evolution of vesicoureteral reflux management in the era of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: a pediatric health information system database study. *J Urol*, 176(4 Pt 2), 1864-1867.
172. Erick, M. (2018). Breast milk is conditionally perfect. *Medical hypotheses*, 111, 82-89.
173. Laug, E. P., Kunze, F. M. and Prickett, C. (1951). Occurrence of DDT in human fat and milk. *Arch Indust Hyg & Occupational Med*, 3(3), 245-246.
174. LaKind, J. S., Berlin, C. M. and Naiman, D. Q. (2001). Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environmental Health Perspectives*, 109(1), 75-88.
175. Landrigan, P. J., Sonawane, B., Mattison, D., McCally, M. and Garg, A. (2002). Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environmental health perspectives*, 110(6), A313-A315.
176. Balaban, M., Ozkaptan, O., Cubuk, A., Sahan, A., Duzenli, M. and Tuncer, M. (2020). Endoscopic treatment of symptomatic VUR disease after the renal transplantation: analysis of 49 cases. *Clinical and experimental nephrology*, 24(5), 483-488.
177. Niu, Y., Wang, B., Zhao, Y., Zhang, J. and Shao, B. (2017). Highly Sensitive and High-Throughput Method for the Analysis of Bisphenol Analogues and

- Their Halogenated Derivatives in Breast Milk. *J Agric Food Chem*, 65(48), 10452-10463.
178. Vest, M. (1958). Insufficient glucuronide formation in the newborn and its relationship to the pathogenesis of icterus neonatorum. *Archives of disease in childhood*, 33(171), 473.
 179. Mielke, H. and Gundert-Remy, U. (2009). Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology letters*, 190(1), 32-40.
 180. Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J. A. and Needham, L. L. (2008). Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental health perspectives*, 116(1), 39-44.
 181. Takeuchi, T. and Tsutsumi, O. (2002). Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and biophysical research communications*, 291(1), 76-78.
 182. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y. and Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*, 51(2), 165-169.
 183. Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., et al. (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental health perspectives*, 104(3), 298-305.
 184. Brock, J. W., Yoshimura, Y., Barr, J. R., Maggio, V. L., Graiser, S. R., Nakazawa, H., et al. (2001). Measurement of bisphenol A levels in human urine. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 11(4), 323-328.
 185. Battal, D., Cok, I., Unlusayin, I., Aktas, A. and Tunctan, B. (2014). Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population. *Environmental monitoring and assessment*, 186(12), 8443-8452.
 186. Brotons, J. A., Olea-Serrano, M. F., Villalobos, M., Pedraza, V. and Olea, N. (1995). Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental health perspectives*, 103(6), 608-612.
 187. Mountfort, K. A., Kelly, J., Jickells, S. M. and Castle, L. (1997). Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilization with consequent release of bisphenol A. *Food Additives & Contaminants*, 14(6-7), 737-740.
 188. Sun, Y., Wada, M., Al-Dirbashi, O., Kuroda, N., Nakazawa, H. and Nakashima, K. (2000). High-performance liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection of bisphenol A migrated from polycarbonate baby bottles using 4-(4, 5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl) benzoyl chloride as a label. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 749(1), 49-56.
 189. D'Antuono, A., Dall'Orto, V. C., Balbo, A. L., Sobral, S. and Rezzano, I. (2001). Determination of bisphenol A in food-simulating liquids using LCED with a chemically modified electrode. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(3), 1098-1101.
 190. Brede, C., Fjeldal, P., Skjevrak, I. and Herikstad, H. (2003). Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives & Contaminants*, 20(7), 684-689.

191. Onn Wong, K., Woon Leo, L. and Leng Seah, H. (2005). Dietary exposure assessment of infants to bisphenol A from the use of polycarbonate baby milk bottles. *Food additives and contaminants*, 22(3), 280-288.
 192. Cao, X.-L. and Corriveau, J. (2008). Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(15), 6378-6381.
 193. Kubwabo, C., Kosarac, I., Stewart, B., Gauthier, B., Lalonde, K. and Lalonde, P. (2009). Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Additives and Contaminants*, 26(6), 928-937.
 194. Mendonca, K., Hauser, R., Calafat, A., Arbuckle, T. and Duty, S. (2014). Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *International archives of occupational and environmental health*, 87(1), 13-20.
 195. Arbuckle, T. E., Weiss, L., Fisher, M., Hauser, R., Dumas, P., Bérubé, R., et al. (2015). Maternal and infant exposure to environmental phenols as measured in multiple biological matrices. *Science of the Total Environment*, 508, 575-584.
 196. Biedermann-Brem, S. and Grob, K. (2009). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor. *European Food Research and Technology*, 228(5), 679-684.
 197. Nam, S.-H., Seo, Y.-M. and Kim, M.-G. (2010). Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79(9), 949-952.
 198. Sayıcı, I. U., Orhon, F. S., Topçu, S., Ulukol, B. and Baskan, S. (2019). Preliminary study on bisphenol A levels and possible exposure history of mother and exclusively breastfed infant pairs. *European journal of pediatrics*, 178(4), 541-550.
 199. Matsumoto, J., Yokota, H. and Yuasa, A. (2002). Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy. *Environmental health perspectives*, 110(2), 193-196.
-