

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI



İSKENDERUN KÖRFEZİ BALIKLARINDA BİSFENOL A (BPA) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yeşim DEMİR GÜNAY

Danışmanlar

Prof. Dr. Fatih SAKİN

Doç. Dr. Mustafa YİPEL

HATAY- 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKENDERUN KÖRFEZİ BALIKLARINDA BİSFENOL A (BPA)
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yeşim DEMİR GÜNAY

Danışmanlar

Prof. Dr. Fatih SAKİN

Doç. Dr. Mustafa YİPEL

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16685 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY- 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKENDERUN KÖRFEZİ BALIKLARINDA BİSFENOL A (BPA)
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Yeşim DEMİR

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 10./12./ 2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Fatih SAKIN
Üye: Prof. Dr. Ergin SİNGİRALIK
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Endine TÜRKER

Bu tez, Enstitümüz Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Tarih
()
Akademik Unvanı, Adı Soyadı
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

‘İskenderun Körfezi Balıklarında Bisfenol A Düzeylerinin Belirlenmesi’ adlı çalışmamda bana yol gösteren, psikolojik destek veren ve zaman ayırıp bilgilerini benimle paylaşan danışman hocalarım Prof. Dr. Fatih SAKİN’e ve Doç. Dr. Mustafa YİPEL’e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımın yakından ilgilenen ve tez yazım sürecinde bana her türlü desteği gösteren, çalışmalarını örnek aldığım Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ozan TEKELİ’ye teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimin her aşamсында ve laboratuvar çalışmalarımın benimle bütün bilgilerini paylaşan, zaman ayıran, psikolojik destek veren Arş. Gör. Seydi Ahmet ŞENGÜL’e çok teşekkür ederim.

Balık örneklerini temin etmemi sağlayan ve her konuda destek olan eşim Salih GÜNAY’a, kardeşlerim Zeynep DEMİR ve Erbay DEMİR’e destekleri için çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endokrin Bozucular	3
2.1.1. Sınıflandırılmaı	4
2.1.2. Etki Mekanizmaları	4
2.1.3. Canlılar Üzerindeki Etkilerini Değiştiren Etmenler	6
2.1.4. Sağlık Üzerine Etkileri	7
2.1.4.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkileri	7
2.1.4.2. Obezite Üzerine Etkileri	8
2.1.4.3. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.1.4.4. Nöroendokrin Sistem Üzerine Etkileri	9

2.2.Bisfenol A	10
2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	10
2.2.2. Toksikokinetiği	11
2.2.3. Canlılar Üzerine Etkileri	12
2.2.3.1. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	12
2.2.3.2. Genler Üzerine Etkileri	12
2.2.3.3. Obezite Üzerine Etkileri	13
2.2.3.4. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	13
2.2.4. Maruziyet Kaynakları	14
2.2.5. Yasal Limitler	17
2.2.6. Korunma	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Balık Örneklerinin Temini	19
3.2. Numunelerin Analiz İçin Homojenize Edilmesi	20
3.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) ile Bisfenol A Tayini	20
3.3.1. Bisfenol A Standartının Hazırlanması ve Validasyon	20
3.3.2. Katı Faz Ekstraksiyon	21
3.3.3. Bisfenol A Analizi İçin HPLC Koşulları	21
3.3.4. Mobil Fazın Hazırlanması	22
3.3.5. İstatistiksel Analizler	22

4. BULGULAR	23
4.1.Balıkların Boy ve Ağırlıkları	23
4.2. Metot ve Validasyon Bulguları	24
4.3. Balık Kas Dokularında BPA Düzeyleri	24
5.TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Bisfenol A'nın fenol ve asetondan elde edilişi	11
Şekil 2.2. Bisfenol A'nın endokrin sistem üzerine etkisi	12
Şekil 3.1. Örneklerin toplandığı İskenderun Körfezi	19



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Başlıca endokrin bozucular ve özellikleri	5
Çizelge 2.2. Bisfenol A'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri	10
Çizelge 2.3. Farklı matrislerde tespit edilen Bisfenol A konsantrasyonları	14
Çizelge 2.4. Bazı ülkelerde farklı su kaynaklarındaki Bisfenol A konsantrasyonları	15
Çizelge 2.5. Yetişkinler tarafından maruz kalınan Bisfenol A miktarları	16
Çizelge 2.6. Çocuklar tarafından maruz kalınan Bisfenol A miktarları	16
Çizelge 3.1. Bisfenol A'nın kalibrasyon konsantrasyonları ve içerikleri	20
Çizelge 4.1.. Balıkların boy ve ağırlıkları	23
Çizelge 4.2. Bisfenol A HPLC metot validasyon bulguları	24
Çizelge 4.3. Balık kas dokularındaki Bisfenol A düzeyleri	25

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AIHA	Amerikan Endüstriyel Hijyen Derneği
ADH	Antidiüretik Hormon
BPA	Bisfenol A
cm ²	Santimetrekare
DES	Dietilstilbestrol
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DDT	Diklorodifeniltri-kloroethan
ESR1	Östrojen Reseptörü 1
ESR2	Östrojen Reseptörü 2
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
g	Gram
GH	Growth Hormonu
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HPLC-FD	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Flouresans Dedektör
ID	Intra Dermal
kg	Kilogram
LH	Luteinize Edici Hormon
L	Litre
LOD	Tespit Limiti
LOQ	Tayin Limiti
LC ₅₀	Öldürücü Konsantrasyon
LD ₅₀	Öldürücü Doz
m ³	Metreküp
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
PRL	Prolaktin
ppb	Milyarda Bir

STH	Somatotropin
T3	Triiyodotironin Hormonu
T4	Tiroksin Hormonu
TDI	Tolere Edilebilir Günlük Alım
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TPO	Tioperoksidaz
%	Yüzdelik Dilim
µl	Mikrolitre
±	Ortalama
µg	Mikrogram
°C	Santigrat
R ²	Regrasyon Katsayısı

ÖZET

İskenderun Körfezi Balıklarında Bisfenol A (BPA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Dünya genelinde en çok üretilen ve kullanılan endokrin bozucu kirleticilerden biri olan Bisfenol A (BPA), insan ve hayvan sağlığı üzerine ciddi olumsuz etkileri nedeniyle günümüzde önemli bir çevre ve halk sağlığı problemidir. Besin zincirinde önemli bir rolü olan balıklar, sucul ortamlarda yaygın olarak bulunan BPA kirliliğini izlemek için biyomonitör canlılar olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışma, İskenderun Körfezi'nde avlanan ve bölgede sık tüketilen Levrek (*Dicentrarchus labrax*, Linnaeus, 1758), Çipura (*Sparus aurata*, Linnaeus, 1758), Kefal (*Mugil cephalus*, Linnaeus, 1758) ve Mercan (Patlak göz mercan) (*Dentex macropthalmus*, Bloch, 1791) balık türlerinde BPA düzeylerini araştırmak amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışmada her türden 7 adet olmak üzere toplam 28 adet balık kullanıldı. Balıkların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra kas dokusu örneklerinde Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile BPA düzeyleri tespit edildi. Metot validasyonu tespit limiti (LOD), tayin limiti (LOQ), regresyon katsayısı (R^2), relatif standart sapma (RSD) ve geri kazanım parametreleri üzerinden gerçekleştirildi.

Validasyon parametrelerinden; LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 0.28 ve 0.92 ppb, $R^2 = 0.9963$, % RSD değeri 9.8 ve geri kazanım oranı %96 olarak tespit edildi. Çalışılan tüm balıklarda (n:28) BPA pozitiflik oranı %50 (n:14) olarak belirlendi. Mercan, Çipura, Kefal ve Levrek türlerinde tespit edilen ortalama BPA düzeyleri sırasıyla; 0.50, 0.44, 0.33 ve 0.22 ng/g olarak tespit edildi. Balık türlerine göre tespit edilen en yüksek BPA düzeyleri; Çipura 1.84, Kefal 1.28, Mercan 1.27 ve Levrek 0.93 ng/g olarak ölçüldü.

Sonuç olarak; bu çalışmada belirlenen balık türleri BPA düzeyleri farklı bölgelerde yapılan benzer çalışmalarda bildirilen düzeylerin çoğundan ve resmi otoriteler tarafından belirlenen gıdayla temas eden maddelerden kaynaklanabilen spesifik migrasyon limitinin altında tespit edilmiştir. Bununla birlikte, BPA düzeylerinin gıda değeri olan biyomonitör türler üzerinden periyodik olarak izlenmesi ve bölgesel tüketim senaryoları üzerinden risk değerlendirmelerinin yapılması halk sağlığı bakımından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, HPLC-FD, Balık, Hatay.

ABSTRACT

Determination of Bisphenol A (BPA) Levels in Fishes Caught From İskenderun Bay Fish

Bisphenol A (BPA), one of the most produced and used endocrine-disrupting pollutants in the world, is today an important environmental and public health problem due to its serious negative effects on human and animal health. Since fish has an important role in the food chain, are used as a biomonitor to screen BPA pollution which is commonly found in aquatic environments.

This study was carried out with a view to investigating BPA levels of the fish species of Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*, Linnaeus, 1758), Sea Bream (*Sparus aurata*, Linnaeus, 1758), Grey Mullet (*Mugil cephalus*, Linnaeus, 1758) and Coral (Large-eye dentex) (*Dentex macrophthalmus*, Bloch, 1791) which were hunted in the Gulf of İskenderun and are largely consumed in the region.

A total of 28 fish, 7 of each species, were used in the study. After measuring the height and weight of the fish, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and BPA levels were determined in the muscle tissue samples. Method validation was performed based on the limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), regression coefficient (R^2), relative standard deviation (RSD) and recovery parameters.

Validation parameters LOD and LOQ values were determined to be 0.28 and 0.92 ppb, respectively; $R^2 = 0.9963$, RSD% as 9.8 and recovery rates as 96%. BPA positivity rate was determined as 50% (n:14) in all studied fish (n:28). The average BPA levels detected in Coral, Sea Bream, Grey Mullet and Sea Bass species were found to be 0.50, 0.44, 0.33 and 0.22 ng/g, respectively. The highest BPA levels determined by fish species were measured as Sea Bream 1.84, Grey Mullet 1.28, Coral 1.27 and Sea Bass 0.93 ng/g.

As a result, since BPA levels detected in the fish hunted in the Gulf of İskenderun were below the most of the reported levels in similar studies in different regions and specific migration limit that can be caused by substances that come into contact with foods and which set by the official authorities. However, it is important to monitor BPA levels with periodic biomonitoring studies in terms of public health and to make risk assessments through regional consumption scenarios.

Key words: Bisphenol A, HPLC-FD, Fish, Hatay

1.GİRİŞ

Bisfenol A (BPA) dünya genelinde en çok kullanılan çevresel kirleticilerden birisidir. Bunlar epoksi reçineler ve polikarbonatların üretiminde yaygın olarak kullanılan endokrin bozucu kimyasallar sınıfında olup, özellikle PVC plastiklerde bol miktarda bulunmaktadır (Vandenberg ve ark. 2009). Polikarbonatlar plastikler, biberonlar, konserve kutuları, su şişeleri, çocuk oyuncakları, gıda saklama poşetleri gibi plastik kapların yapımında kullanılırken epoksi reçineler de deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz içecekler, süt tozu gibi gıda ve içecek kutularının içi yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımı, otomotiv sektöründe ve kompakt disk yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır (Garcia ve Losada 2004, Er ve Sarımeahmetoğlu 2011). BPA'nın gıdalara geçiş oranı ambalaj materyalinin yapımındaki süreçlerin doğru şekilde gerçekleşmemesi ya da sıcaklık, gıdanın asit, yağ ve tuz oranları gibi bazı faktörlere göre değişebilmektedir. BPA'ya maruz kalma genel olarak bulaşmış gıda ve içme sularının tüketilmesi ile olmaktadır (Garcia ve Losada 2004).

Dünyada en çok üretilen kimyasallardan biri olan BPA'nın 2018 yılında 8.4 milyar tondan fazla üretildiği bildirilmekte ve her yıl 100 tonun üzerinde çevreye salındığı tahmin edilmektedir (Silveira ve ark 2019). BPA, esas olarak plastik üretimi, atık su arıtımı sırasında eksik giderim ve BPA bazlı malzeme atıklarının süzülmesi gibi süreçlerle çevreye taşınmaktadır (Im ve Löffler 2016). Bunun bir sonucu olarak BPA toprak, sediment, yeraltı suyu, göl, nehir, içme suyu, atmosfer ve gıda gibi çeşitli çevresel matrislerde tespit edildiğinden çevresel kirletici olarak tanımlanmaktadır (Careghini ve ark 2015).

BPA ilk kez 1891 yılında sentezlenmiş olup, 1930'lu yıllarda östrojenik etkisinin olduğu saptanmış ve kısa süre replasman tedavisinde kullanılmıştır (Wolstenholme ve ark. 2011). Sonrasında hayvan ve insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler oluşturduğu tespit edilmiş ve günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Dirinck ve ark. 2011). BPA'nın; çocuk ve bebekler üzerinde sinirsel bozukluklara (Liu ve ark. 2011), erkeklerde prostat ve meme bezi rahatsızlıklarına, kızlarda erken yaşlarda ergenlik problemleri (Wolstenholme ve ark. 2011) ve obezite gibi bozukluklara sebep olması yanında meme ve prostat kanserlerinin tedavisini bozduğu (Sharpe ve Drake 2010) ortaya konulmuştur.

BPA'nın sucul ortamlarda yaygın olarak bulunması, buradaki canlıların düşük derişimde bile olsa maruz kalmaları için potansiyel biyoakümülyasyon risk faktörünü artırmaktadır. Beslenme zincirinde önemli rolü olan balıklar, BPA gibi toksik maddeleri düşük dozlarda bile biriktirebildiklerinden sucul çevredeki BPA kirliliğini izlemek için biyomonitör olarak kullanılabilmektedir (Abdel-Tawwab ve Hamed 2018).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular, kimyasal yapıları nedeniyle canlıların endokrin sisteminin normal işleyişini bozan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bu kimyasallar, östrojenlere benzer etkilere sahip oldukları için çevresel östrojenler olarak da tanımlanırlar (Gökerik 2012).

Endokrin bozucu kimyasallar; doğal ve sentetik kaynaklı maddeler olup, vücuda dışarıdan alındıklarında hormonların taşınma, bağlanma, salınım ve metabolizma süreçlerine olumsuz etki eden maddelerdir. Bu kimyasalların endokrin sistem dengesini bozarak üreme yeteneği, stres yanıtı, büyüme, cinsiyet gelişimi ve metabolik hız gibi temel süreçlere etki ettiği bildirilmektedir (Balcı ve ark. 2014).

Endokrin sistem; omurgalı türlerde benzer yapıya sahip olduğu için, çeşitli tür veya deney hayvanlarının endokrin bozuculara maruziyetlerinin insanlardakine benzer etkiler ortaya çıkacağı düşünülmektedir. Bu sonuçların maruziyet sıklığına göre geri dönüşümsüz olduğu ve yaşamın ileriki dönemlerine kadar ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. 800'e yakın kimyasalın hormon metabolizmasını olumsuz etkilediği bilinmesine rağmen günümüzde birçok kimyasal için risklerinin gerçek boyutu test edilmemiş ve dolayısıyla tam olarak aydınlatılamamıştır (Part ve Jarosinska 2013).

Endokrin bozucu kimyasalların ortak bir yapısal özellikleri ve kendilerine has bir tanımı olmadığı için bir maddenin bu tanıma girip girmediğini anlamak zordur. Endüstriyel çözücüler, pestisidler, fungusidler, plastikler, fitalatlar ve yağların yan ürünü olan poliklorlu bifeniller başlıca endokrin bozuculardır (Aydın-Tezcan 2012).

Genel olarak endokrin bozucu kimyasallar yağda çözünürlüğü yüksek olduğu için yağ dokusunda birikir. Bu kimyasalların olumsuz etkileri fark edilip yasaklanmasına rağmen, kalıcı etkilerinden dolayı günümüzde hala maruziyet belirtileri görülebilmektedir. Yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen BPA gibi ciddi yan etkilere sebep olan endokrin bozucu kimyasallar da vardır (Aydın-Tezcan 2012).

2.1.1. Sınıflandırılması

Bir maddenin endokrin bozucu olarak tanımlanabilmesi için, canlı vücudunda endokrin sistem üzerinde olumsuz bir etki meydana getirmesi gerekir. Bu maddeler hedef doku ya da organ dışında farklı bölgeler üzerinde de etkilere sahiptir. Endokrin bozucu kimyasallar; bitkisel (fitoöstrojenler), hayvansal, sentetik, endüstriyel veya insan kaynaklı olabilmektedirler (Aksan ve Özdemir 2016).

Endokrin bozucu etkiye sahip bileşikler genel olarak 3 ana sınıfta gruplandırılırlar:

a. Doğal endokrin bozucular: Çoğunlukla bitkisel hormonlar olarak bilinen, fitoöstrojenler olarak adlandırılan gruptur. Soya fasulyesi, kiraz gibi ürünlerde bulunur. Doğal hormon yapısında oldukları için vücutta doğal östrojen gibi etki gösterir ve depolanmadan kolayca yıkımlanırlar.

b. Sentetik olarak üretilen hormonlar: Oral kontraseptif haplar; östrojen ve progesteron içermeleri sebebiyle bu gruba örnektir. Hormon replasman tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bazı hayvansal besin katkı maddeleri de bu grupta yer alır.

c. Çevresel endokrin bozucular: Endüstri alanında kullanılan kimyasallar, pestisidler, ağır metaller, fungusidler, poliklorlubifeniller, BPA ve diğer kimyasal ürünler bu grupta yer alır (Tabb ve Blumberg 2006).

Doğal endokrin bozucular vücuttan kolay atılması ve dokularda birikmediğinden dolayı yan etkileri önemsizdir. Temizlikte kullanılan kimyasallar, pestisitler, fungusidler, plastikler gibi kimyasalların ise yağ dokusunda birikme özelliği olduğu için zararlı etkileri daha kalıcıdır (Yeşilkaya 2008).

2.1.2. Etki Mekanizmaları

Endokrin sistem üzerine olumsuz etkiler oluşturan başlıca endokrin bozucu kimyasallar ve yapılarında bulunan bileşikler Tablo 1’de sunulmuştur. Bu kimyasalların oluşturduğu patolojiler farklı mekanizmalarla meydana gelmekte olup, bunlardan bazıları aşağıda sunulmuştur:

- a. Endokrin bozucu kimyasallar hormonlarla benzer yapıya sahip oldukları için vücuttaki hormon reseptörlerine bağlanarak anormal hücre aktiviteleri meydana getirirler.
- b. Endokrin bozucu kimyasallardan bazıları ise doğal hormonların bağlanacağı hedef hücrelerdeki alıcıları bloke ederek bağlanmalarını engellerler.
- c. Endokrin bozucu kimyasallar hücrelerde fazladan reseptör alanı oluşmasını baskılar ve böylece hormonların hücrede aktivitelerini azaltırlar.
- d. Endokrin bozucu kimyasallar doğal hormonlarla etkileşime girerek oluşan hormonal mesajları değiştirir ve hücre aktivitelerini farklılaştırırlar.
- e. Endokrin bozucu kimyasallar doğal hormon salgı mekanizmasını etkileyerek, hormonların vücut içi dolaşım miktarlarında farklılaşma oluştururlar (Gökerik 2012).

Çizelge 2.1. Başlıca endokrin bozucular ve özellikleri (Taniş 2015).

Bileşikler	Özellikleri
17 beta estradiol	İnsan ve hayvan orijinlidir.
Estron	Başlıca bulaşma kaynaklarını atık su arıtma, su ürünleri üretim ve gübreleme tesisleri oluşturur.
Konjuge östrojenler	
Genistein	Fitoöstrojenler, bitkisel hormonlar ve mikoöstrojen orijinlidir.
Diadzein	Başlıca bulaşma kaynaklarını kanalizasyona atıkları, bitkisel malzemeler ve kâğıt endüstrisinden gelen bitkisel hormonlar oluşturur.
Kumestrol	
Beta Sitosterol	
Nitrat	İyonik orijinli bileşiklerdir.
Perklorat	Başlıca bulaşma kaynaklarını suni gübreleme, askeri alanda mühimmat, yol fişekleri, otomobil hava yastıkları oluşturur.
Tiyosiyanit	
Arsenik	Metal orijinli bileşiklerdir.
Kadmium	Başlıca bulaşma kaynaklarını madencilik, endüstriyel alanlar, piller, cep telefonları oluşturur.
Kurşun	
Cıva	
Konjuge östrojenler	İlaç orijinli bileşiklerdir.
17 alfa estradiol	Başlıca bulaşma kaynaklarını geri dönüşüm ve atık sular, hayvan besi işletme atıkları bulaşma oluşturur.
Trenbolan	
Benzopiren	Dioksin orijinli bileşiklerdir.
Dioksin türevleri	Orman yangınları, fosil yakıtlar başlıca kaynaklarıdır
BPA	Endüstriyel kimyasal ve onların ürünlerine ait türlerdir
Nonilfenol	Başlıca bulaşma kaynaklarını endüstriyel ve depolanmış atıklar oluşturur.

Oktifenol	
Lindan	Biosit orijinli bileşiklerdir.
Atrazin	Başlıca bulaşma kaynaklarını pestisit, herbisid ve biositler oluşturur.
Tribütilin	

Endokrin bozucu kimyasalların hedef hücreler veya vücut bölümlerinde meydana getirdikleri etkiler açısından etki mekanizmaları komplikedir ve farklılık gösterir. Bu farklılıkta yaş, mevsimler, genetik faktörler, metabolizma gibi etkenler rol oynar. Örneğin; bitkisel kaynaklı fitoöstrojenler, dişilerde fizyolojik olarak salgılanmış östrojenlerle yarışarak onların etkisini azaltırken, erkeklerde daha belirgin östrojenik etki yaparlar (Gökerik 2012).

2.1.3. Canlılar Üzerindeki Etkilerini Değiştirebilen Etmenler

- a. **Maruz kalma yaşı:** Endokrin bozuculara doğum öncesi maruziyetin hücre ve doku gelişimini bozarak normal gelişim sürecini engellediği ve ilerleyen dönemlerde üreme, hormonal ve metabolik sorunlara yol açtığı belirlenmiştir. Bunun nedeni bebeklerde organların ve fizyolojik mekanizmaların yetişkinlere göre gelişimini tamamlamamış olması gösterilmiştir. Gelişimsel dönemdeki maruziyetin boyutunun ise daha ciddi olabileceği görülmüştür. Yapılan çalışmalarla gelişimsel dönemde endokrin bozuculara sürekli maruziyetin, ilerleyen dönemde obezite riskinde artışa sebep olduğu tespit edilmiştir.
- b. **Maruziyet sonrası geçen süre:** Endokrin bozuculara maruziyetin sonuçları hemen gözlenmeyebilir. Bu duruma dişilerde Dietilstilbesterol (DES)'e gebelik döneminde maruziyetin, ileriki dönemlerde yol açabileceği kanser gibi durumlar örnek gösterilebilir.
- c. **Karışım halinde maruziyet:** Endüstrileşme, yaşam alanlarının farklılaşması ile kullanılan kimyasalların artması gibi nedenlerden dolayı kimyasallara karışım halinde maruziyette artış görülmektedir. Tarım alanında kullanılan pestisitlerle, BPA gibi plastizerlere içme suları aracılığı ile maruz kalınması bu duruma örnektir. Bu maruziyet farklı kimyasallar arasında aditif, sinerjistik ve antagonistik etkilere yol açmaktadır.
- d. **Alışılmamış doz-yanıt dinamiği:** Endokrin bozucu kimyasalların doz yanıt grafik eğrisinin U veya ters U şeklinde olabileceği, özellikle gelişim dönemlerinde çok düşük

dozlarda bile etki gücünün olduğu, BPA gibi kimyasalların düşük dozlarının daha etkili bulunduğu yapılan çalışmalarla görülmüştür.

- e. **Epigenetik etki:** Gen yapısını deoksiribonükleik asit (DNA) dizilimini etkilemeden değiştiren etmenler epigenetik terimi altındadır. Endokrin bozucu kimyasalların DNA yapısında değişiklikler yaptığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Plastik yapısındaki fitalatların, peroksizomproliferatörü etkileri epigenetik etkilere neden olur. Hamilelik döneminde DES maruziyeti yaşayan yavrularda ve gelecek nesillerde de aynı toksik etkilerin görülmesi bu duruma örnektir (Balcı ve ark. 2014).

2.1.4. Sağlık Üzerine Etkileri

2.1.4.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkileri

Endokrin bozucu kimyasallar tiroid hormonlarının sentez, salınma, metabolizma ve atılım gibi dönemleri üzerinde etkilere sahiptirler. Çevre kontaminasyonu yaygın olan, oto-araç yastıklarında, fişeklerde bulunan, endokrin bozucu sınıftan olan perklorat üzerinde 2001-2002 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 6 yaş ve üstü 2820 kişinin tamamının idrarında tespit edilebilir seviyede bulunduğu görülmüştür. Aynı yıllarda yapılan 12 yaş üstü 2229 erkek ve kadında ise tiroid hormon seviyeleri ile idrar perklorat düzeyleri arasında ilişkiye bakılmıştır. Erkeklerde önemli bir değişiklik düzeyi saptanmamıştır. Kadınlarda 100 µg/L 'nin altında üriner iotin olması perklorat T4 ve TSH'nin pozitif bir prediktörü için önemli bir negatif prediktördür. 100 µg/L 'nin üstünde olması T4 için pozitif bir prediktör olmadığı saptanmıştır (Murray ve ark. 2008).

İyodun tiroositlere girmesinden sonra oksidasyon süreci başlar. Okside olması içinde tiroperoksidaz'a (TPO) ihtiyacı vardır. Soya kaynaklı endokrin bozucu olan izoflavonlar ise TPO'yu baskılayarak hormon sentezini bozar. Ayrıca soya kaynaklı besinleri tüketen çocuklarda guatr riskinin fazla olduğu da bildirilmiştir (Aydın-Tezcan 2012).

Tiroid hormonlarını kanda taşıyan bağlayıcı proteinler vardır. Endokrin bozucu kimyasallar bu proteinlere bağlanarak, tiroid hormonlarının hedef dokulara gitmesini engellediği düşünülmektedir (Aydın-Tezcan 2012).

2.1.4.2. Obezite Üzerine Etkileri

Son yıllarda obezite oluşumunda endokrin bozuculara maruziyetin etkili olduğu fark edilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde DES, BPA, pestisitler, hava kirliliği, kurşun ve nikotinin kilo artışına ve kolestrola neden olduğu görülmüştür (Newbold ve ark. 2008).

Obezite, endokrin sistem kaynaklı nedenlerden oluşabileceği için, endokrin bozucu kimyasallar obezite gelişiminde önemli bir role sahiptir. Yapılan deneysel çalışmalarda BPA, pestisidler, kurşun maruziyetlerinin uzun süreli etkisinde kolesterol ve vücut ağırlığında artışlar gözlenmiştir (Aksan ve Özdemir 2016).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda endokrin bozucuların etkisini beyinde iştah merkezini etkileyerek insülin duyarlılığında farklılaşmaya neden olarak ve lipid metabolizmasını etkileyerek obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. BPA, pestisitler, ftalatlar gibi endokrin bozucular insülin üretim ve salınımı üzerine etki yaparak obezite riski oluşturabilirler. Klor içerikli organik kimyasallardan olan dioksinlerin kan glukoz dengesini etkileyerek metabolik bozukluklara yol açtığı belirlenmiştir (Aksan ve Özdemir 2016)

2.1.4.3. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Endokrin bozucu kimyasallara maruziyet zamanı, üreme sistemi üzerinde etkilerini belirlemek için önemli etmenlerden birisidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda polikistikover, ektopik gebelik ve üreme sistemi anomalilerinin nedenleri arasında endokrin bozucularda gösterilmiştir (Aydın-Tezcan 2012).

Prematüre ovaryum yetmezliği, ovaryum foliküllerinin gelişiminde sorun olmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Erişkin veya uterus döneminde, büyüme evresini tamamlamış ama döllenme durumuna gelmemiş dişi gametlerin hasar görmesinin nedenlerinden biri, BPA'ya maruziyetin olmasıdır (Aydın-Tezcan 2012).

Endokrin bozucu kimyasalların dişi üreme sisteminde yaptığı etkiler yeni doğanlarda hemorajikover, infertilite, erken menarş ve uterus ağırlığının artmasıdır. Erkek üreme sistemindeki etkileri ise sperm azlığı, testis atrofisi, infertilite, inmemiş testis ve prostattır. Erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda meme kanserinin özellikle östrojenik veya antiandrojenik endokrin bozuculardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Gökerik 2012).

Endokrin bozucu kimyasalların üreme sistemi üzerine etkileri dört farklı şekilde meydana gelir;

- a. BPA, oksilfenol, genistein gibi östrojen reseptörlerini uyararak,
- b. Vinklozin, sutamid, DDT ve metabolitleri gibi androjen reseptörleri inhibe ederek,
- c. Fitalatlar, fenarimol gibi steroid hormon sentezini baskılayarak,
- d. Oksilfenol gibi apoptozise yani programlanmış hücre ölümüne neden olarak etkileri meydana gelmektedir (Gökerik 2012).

2.1.4.4. Nöroendokrin Sistem Üzerine Etkileri

Endokrin bozucu kimyasallar sinir sistemi üzerinde de toksik etkilere sahiptirler. Özellikle sinir sisteminde hipotalamus bölgesini etkilerler. Fitoöstrojenler, pestisitler, fungusidler beynin seksüel fonksiyonlarını bozabilirler.

Endokrin bozucu kimyasalların çeşitli reseptör türlerine sahip nükleer hormon reseptörleri ve steroid reseptörler üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Endokrin bozucuların nöroendokrin sistemdeki etkilerinden dolayı hafıza, öğrenme ile ilgili rahatsızlıklara yol açma riski vardır (Gökerik 2012).

Bazal hipotalamusta GnRH salgılaması yapan, üreme için gerekli olan bir grup nöron dekaeptit vardır. GnRH gonadotropin salınımını etkiler. Gonadotropinlerde testis ve over ile alakalı hormonlar üzerinde aktif edici etkiye sahiptir. Gonatlar tarafından üretilen steroid hormonlar diğer hedef dokular üzerinde etkilidir. Bu steroidleri hipotalamik GnRH nöronları kontrol eder. Endokrin bozucu kimyasallar ise bu nöronlar üzerinde toksik etkiye sahiptir (Wintermantel ve ark. 2006).

2.2. Bisfenol A

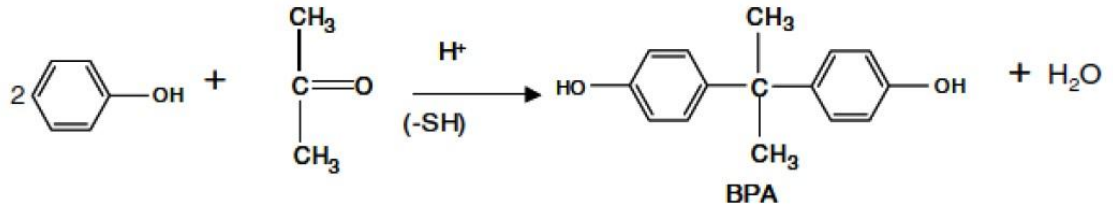
2.2.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA beyaz renkte, katı ve kristal yapıda bir kimyasaldır (Akbulut ve Yön 2013). Metil köprüsü ile birbirine bağlı iki fenol halkası içermekte olup, 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan olarak ta adlandırılmaktadır. BPA'nın fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 2'te sunulmuştur. BPA düşük buhar basıncı, yüksek erime noktası, suda kısmen çözünme ve biyolojik olarak kolay bozunma özelliklerine sahiptir. BPA polikarbonatlı plastiklerde ve yapıştırma gücü için kullanılan epoksi reçine üretiminde kullanılır. Ayrıca biberonda, gıda saklama kaplarında, şişe kapaklarında, elektronik cihaz ürünleri yapımında da kullanılır. Su borularının kaplamasında, kâğıtlarda renk geliştirici madde olarak ve döküm kalıplarında bulunur (Akyüz ve ark. 2011).

Çizelge 2.2. Bisfenol A'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri (Battal 2012).

IUPAC adlandırması	2,2-bis (4-hidroksifenil) propan
CAS numarası	80-05-7
Kimyasal formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Yapısal formülü	$(CH_3)_2C - (C_6H_4-OH)_2$
Moleküler ağırlığı	228.9
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Sudaki çözünürlüğü (25°C)	120 mg/L

BPA'nın üretim yöntemlerinden biri katalizörlerle yüksek sıcaklık ve düşük pH varlığında fenolün asetonla yoğunlaştırılmasıdır. Bu sayede ham BPA, destilasyon ile saflaştırılır, süzülür ve kurutulur. BPA'nın fenol ve asetondan elde edilişi Şekil 1'de gösterilmektedir. BPA'nın üretim yöntemlerinden diğeri ise arıtma teknolojisi ile atık üretimde katalizörler kullanmaktır (Tütün 2017).



Şekil 2.1. Bisfenol A'nın fenol ve asetondan elde edilişi (Tütün MM 2017).

2.2.2. Toksikokinetiği

BPA'ya maruziyet temel olarak bulaşık gıdalar aracılığıyla sindirim kanalından olmakla birlikte deri ve solunum yolu ile de maruziyetler olabilmektedir. Lipofilik yapıda olması nedeniyle meme dokusu yanında birçok doku birikme özelliği göstermektedir (Durmaz ve Giray 2013).

Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden emilerek karaciğere gelen BPA, CYP_{2C18} enzimi ile metabolize olur. İlk geçiş eliminasyonuna uğrar ve glukronit olan majör metabolitine dönüşür. Minör metaboliti ise sülfat konjugasyonu ile oluşur ve BPA sülfat olarak adlandırılır. Yarılanma ömrü 6 saattir. Vücuttan tamamına yakınının idrar yolu ile atılması 42 saat alır. Yapılan bir çalışmada, BPA'nın idrar yolu ile atılımında %9.5 oranında değişmeden direk atıldığı, %69.5 oranında major konjugatı ve %21 oranında minör konjugatı halinde atıldığı ayrıca az bir miktarda da dışkı yolu ile atılımının olduğu bildirilmiştir (Durmaz ve Giray 2013). BPA'ya maruziyetinde uygulama yolu ve dozu farklı olmasına rağmen %56-82'si dışkı ile %13-28'i ise idrar ile atılır.

Karaciğer BPA metabolizasyonu için önemli rol oynar. İki farklı metabolizasyon durumu vardır. Karaciğere gelen BPA, ikinci faz biyotransformasyon aşamasında metabolitin glukuronik asitle birleşip UDP-glukuroniltransferaz ile glukuronidasyona uğraması veya sülfat ile birleşip sülfasyon oluşmasıdır. Daha sonra da metabolitlerin böbreklerden süzülüp idrar ile dışarı atılmasıdır (Er 2011).

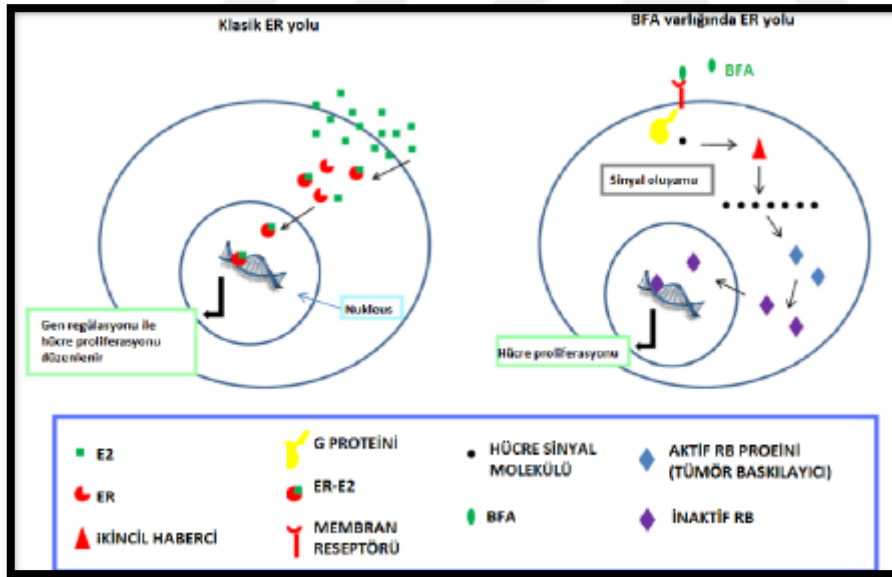
Bitkiler BPA'ya su yolu ile maruz kalır ve glukozidik bileşiklere ayrıştırır. Balıklarda ise yapılan çalışmalarda BPA metaboliti olarak sülfat ve glukuronid bileşikler saptanmıştır (Ekinci 2015).

2.2.3. Canlılar Üzerine Etkileri

2.2.3.1. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

BPA'nın yapay östrojen olduğu ve doğal östrojenmiş gibi davranıp östrojen reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir. Hücre bölünmesinin önemli bileşenlerinden biri olan ve tümör baskılayıcı protein grubundan retinoblastoma protein üzerinden hücre döngülerinde aksamalar yaparak endokrin sistem üzerinde oluşan sinyal dağılımını bozmaktadır (Durhan 2016). BPA'nın endokrin sistem üzerine etkisi Şekil 2'de sunulmuştur.

Düşük dozda BPA'ya maruz kalan farelerde meme dokularında büyümenin arttığı görülmüştür. Yapılan bu çalışma ile BPA'nın sitozolde ve hücre membranında başka reseptörleri aktif ederek o reseptörler üzerinde östrojenik etki yaptığı fark edilmiştir. Ayrıca BPA'nın östrojen reseptörü 1 (ESR1) ve östrojen reseptörü 2 (ESR2)'ye bağlanması endokrin bozucu bir madde olduğunu göstermektedir (Durhan 2016).



Şekil 2.2. Bisfenol A'nın endokrin sistem üzerine etkisi (Durhan 2016).

2.2.3.2. Genler Üzerine Etkileri

BPA protein ve genlerle etkileşime girmekte, bazı etkileşimler etkisizken bazıları önemli sorunlar meydana getirmektedir. 1232 gen üzerinde yapılan bir çalışmada BPA'nın karaciğer, kalp ve böbrek gibi sistemlerde toksik etki oluşturma olasılığı saptanmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada ise BPA'nın östrojene benzer etkisinden dolayı farelerde kalp ritim bozukluklarına yol açtığı belirlenmiştir. Bu durumun kalbin kasılmasını kontrol eden kalsiyum yoğunluğunu üzerine etkilerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (Köroğlu 2012).

2.2.3.3. Obezite Üzerine Etkileri

Östrojen besin ve enerji tüketiminde etkili ve adipositlerde yağ depolanmasını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda BPA'nın düşük dozlarının adiposit sayısını azalttığı hacimlerini artırdığı ve böylelikle obeziteye yol açtığı belirlenmiştir. Yetişkin ratlarda 70 µg/kg/gün BPA maruziyeti abdominal adiposit sayısını artırmaktadır (Otlı ve Türköz 2016).

Çin'de 4-12 yaş grubunda yapılan bir çalışmada, BPA düzeyinin küçük yaşlarda daha yüksek bulunduğu; 9-12 yaş arası kız çocuklarında ise idrar BPA düzeyi ile obezite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. BPA seviyesi 2 µg/L ve üzeri olan kız çocuklarına obezite riskinin 2 kat daha fazla olduğu belirlenmiş ve yüksek BPA maruziyetinin özellikle çocukluk çağında obezite riskine yol açtığı bildirilmiştir (Li ve ark. 2013).

2.2.3.4. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

BPA'nın farelerde günlük sperm üretiminde azalma, serum testosteron düzeylerinde azalma ve plazma LH hormon düzeyinde değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (Durmaz ve Giray 2013).

Obez ve polikistik over sendromu olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, bu tanılara sahip kadınlarda BPA seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bu düzey ile testosteron, dehidroepiandrosteron ve androstenedion arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Takeuchi ve ark. 2004).

Polikistik over sendromlu olan ve obezite teşhisi konulan kadınların BPA serum düzeyleri yüksek çıkmış ve beden kitle indeksi ile BPA arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (Dündar 2014). BPA'ya uzun süreli maruziyetin kadınlarda üretkenliği

azalttığı, meme bezlerini etkilediği ve hamilelerde tekrarlayan düşüklere yol açtığı belirlenmiştir (Akyüz ve ark. 2011).

2.2.4. Maruziyet Kaynakları

BPA'ya besin yolu ile maruziyet ağırlıklı olarak balık, konserve, et ve içecek ürünleri yoluyla olmaktadır. Farklı matrislerde tespit edilen BPA konsantrasyonları Tablo 3'te sunulmuştur. Gıdalarda BPA açısından en çok kontaminasyon nedeni bulundukları kaplardan geçişidir. Migrasyon olarak tanımlanan bu durum gıda maddesi ile ambalaj arasındaki etkileşimden ortaya çıkmaktadır. Temas süresi, yüzey alanı, ambalaj özellikleri ve gıdaların çeşidi migrasyonda önemli etkenlerdir (Dündar 2014).

Yapılan çalışmalarda epoksi reçine polimerizasyonunun tamamlanmaması, polimer hidrolizi, konserve üretim yerlerinin sıcaklığı, mikrodalga ile ısıtma sisteminde yüksek sıcaklık kullanılması, gıda depolama süresinin uzunluğunun migrasyon sürecini hızlandıran faktörler olduğu belirlenmiştir. Metal ambalajlarda da BPA migrasyonu belirlenen çalışmalar bulunmaktadır (Köroğlu 2012).

Gıdalarda BPA migrasyonu üzerinde yapılan çalışmalar:

- a. %5-10 bitkisel yağ-sodyum klorid bulunan konserve kutuları 121°C sıcaklıkta işlem gördüğünde içinde bulunan gıdaların tamamında,
- b. Metal kutu ile ambalajlanan sütlerde 1.7-15.2 ng/g aralığında,
- c. Kanada Ottawa'da marketlerden toplanan 72 içeceğin %69'unda,
- d. Çin'de bulunan marketlerden toplanan 27 et numunesinin 13'ünde,
- e. Ankara'da 160 konserve ton balığından %24.8'inde,
- f. Epoksi bazlı ambalajlardaki 107 bal numunesinde 33.3 ng/g oranında BPA varlığı tespit edilmiştir (Dündar 2014).

Çizelge2.3. Farklı matrislerde tespit edilen Bisfenol A konsantrasyonları (Çakal-Arslan 2015).

Matris	BPA Konsantrasyonu
Konserve yiyecekler ve içecekler	40 µg/kg / < 7 µg/l
Et ürünleri	110 µg/kg
Balık	<20-109 µg/kg

Sığır eti	98 µg/kg
Yenidoğanlarda kullanılan plastik biberonlardan suya göç miktarı	<10 µg/kg
İçme suyu	0.0011 µg/l (0.0005-0.002 µg/l)
Nehir suyu	0.0047 µg/l)0.0005-0.014 µg/l)
Kağıt	40 µg/kg
Toz	<0.5-10 200 µg/kg
Endüstriyel atık, sızıntı suyu, evsel atık	0.016 µg/l

BPA; parçalanma oranı yüksek bir madde olsa da endüstriyel atıkların su arıtma tesislerinde, çöp sızıntı sularında, nehir sularında, aktif çamur ile işletilen arıtma tesislerinde ve hatta musluk sularında bile bulunabilmektedir (Balcı 2014). BPA'nın çevre maruziyetinin en büyük nedeni üretim atıklarının yeterince arıtılmaması ve yüzey sularına geçişidir. 1993'te üretilen 640.000 ton BPA'nın ortalama 10.000 tonu çevre maruziyetine neden olmuştur (Gülnaz 2006).

Bazı ülkelere ait farklı su kaynaklarındaki BPA konsantrasyonları Tablo 4'te sunulmuştur (Balcı 2014).

Çizelge 2.4. Bazı ülkelerde farklı su kaynaklarındaki Bisfenol A konsantrasyonları (Balcı 2014).

Bölge	Kaynak	Konsantrasyon
Çin	Nehir suyu	19.1-106 µg/l
Japonya	Nehir suyu	19 µg/l
Avustralya	Evsel atık suyu	23.02 µg/l
Almanya	İçme suyu	2 µg/l
Çin	Musluk suyu	15-63 µg/l
Tayvan	Sediment (nehir)	329-10500 µg/l
Kanada	Atık çamuru	33-36700 µg/l
ABD	Sediment (deniz)	1.5-5.0 µg/l
ABD	Yeraltı suyu	1.9 µg/l

Beslenme dışında en önemli maruziyet kaynağı çevresel kontaminasyondur. Sulak alan, hava, toprak ve dermal kontakt risk kaynaklarıdır. Deniz suyunda tatlı suya nispeten 30 gün daha fazla degrade olmadan kaldığı için, BPA ile kirlenen deniz canlıları insanlar için önemli bir maruziyet kaynağıdır. Topraktaki kirlilik sebebi ise endüstriyel atık ve yüzey sularından absorbe olunan atıklardır. BPA'nın havaya temas oranı çok düşüktür. Genel popülasyonun vücut ağırlığı oranına göre yapılan çalışmada inhalasyon yolu ile 0.003 µg/kg, toz-toprak-oyuncak teması ile 0.0001 µg/kg maruziyet oranı belirlenmiştir (Toprak-İkidağ 2015). Yetişkinler tarafından maruz kalınan BPA miktarları ve kaynakları Tablo 5'de ve çocuklar tarafından maruz kalınan BPA miktarları ve kaynakları ise Tablo 6'da sunulmuştur.

Çizelge 2.5. Yetişkinler tarafından maruz kalınan Bisfenol A miktarları (Çakal-Arslan 2015).

Kaynak	Yetişkin günlük alım miktarı
Genel alım	0.0004 µg/kg/gün
Beslenme yolu ile	0.008 µg/kg/gün
İnhalasyon yolu ile	0.008-0.0014 µg/kişi/gün
Toz	0.029-0.244 µg/gün
Dental	0.215 µg/gün
Termal kağıt (günde 10 saatlik maruziyet)	71 µg/gün

Çizelge 2.6. Çocuklar tarafından maruz kalınan Bisfenol A miktarları (Çakal-Arslan 2015).

Kaynak	Çocuklar için günlük alım
Günlük maruziyet	1.088-4.992 µg/gün
Plastik biberonla beslenen yeni doğanda genel maruziyet	0.2-2.2 µg/kg/gün
Anne sütü ile beslenen yeni doğanda maruziyet	0.2 µg/kg/gün
Plastik biberonla beslenen 3 aylık bebekte maruziyet	4 µg/kg/gün
Yiyecek alımına bağlı olarak 6-12 aylık bebekte maruziyet	8.3 µg/kg/gün

Değişik kaynaklardan maruziyet	0.043-14.7 µg/kg/gün
1.5 yaş çocukta maruziyet	5.3 µg/kg/gün
Dental metaryaller	0.215 µg/gün
Havadaki tozun inhale olması ile	0.0078-0.014 µg/gün
Toz	0.042-0.435 µg/gün

2.2.5. Yasal Limitler

Gıdalarda bulunabilen ve maksimum limitleri belirlenen kirleticiler arasında bulunmayan BPA için Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından tolere edilebilir günlük alım miktarı (TGA) 50 µg/kg'dan 4 µg/kg'a düşürülmüştür (EFSA, 2015). BPA'nın insanlar için güvenli olarak tahmin edilen miktarı TDI olarak adlandırılır. Bu limit yaklaşık 70 yıl boyunca farklı yollarla vücuda alınan maddenin sağlık açısından kayda değer risk oluşturmadığı dozdur (Ellialtı E, 2011). Diğer yandan BPA için Avrupa Birliği 2018/213 nolu düzenlemesi ve 28710 sayılı resmi gazetede yayımlanan Türk Gıda Kodeksi, Gıda İle Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde, 'madde veya malzemeden gıdaya veya gıda benzerine geçen belirli bir maddenin izin verilen maksimum miktarı' olarak tanımlanan Spesifik migrasyon limiti (SML) 0.6 mg/kg olarak belirtilmiştir (EC, 2018; TGK, 2013).

2.2.6. Korunma

BPA; dayanıklı yapısı, maruziyet yolları ve üretim kapasitesinin fazlalığı, fetüse geçiş kolaylığı ve özellikle toprak, nehir, yer altı sularına bulaştığı zaman oluşan kirliliğin arındırılmasının zorluğundan dolayı maruziyet oranı yüksek maddelerdendir. Risk faktörleri azaltarak veya alternatif maddelerin üretimiyle maruziyet oranı düşürülebilir (Otlu ve Türköz 2016).

Plastik maddelerde kullanılan 7 tip tanımlama vardır. Diğer olarak adlandırılan 7. tip polikarbonat ve epoksi malzemelerin kullanıldığı tiptir ve BPA içerir. BPA bulunan plastik tüm maddelerin sıcakla teması ise migrasyonu artırmaktadır. Bu nedenle hammaddesi plastik olan ürünlerin kullanımını azaltmak bu tanımlamaları bilmek risk faktörlerini azaltır (Uzun 2011).

BPA'nın oluşturduğu zararlar göz önüne alınarak kullanımını yasaklayan ilk  lke Kanada olmuştur. BPA'nın sıcak ile etkileşimde kanserojen madde oluşturulduğu fark edilince plastik biberon satışını yasaklamışlardır. Avrupa Birliği bu konuda sınırlamalar getirmiştir. Bunları takiben Türkiye'de plastik biberon ve bebek malzemelerinde BPA kullanımını yasaklamıştır. Bunların dışında BPA'yı sulu  z ltiilerden uzaklaştırma yöntemleri üzerine çalışmalar yapılmıştır. BPA'yı tutabilecek hidrojelleri oluşturmak ve uygun ortamı sağlamak halen devam etmekte olan bu çalışmaların temel basamağı olmuştur (Beşler 2013).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Balık Örneklerinin Temini

Çalışmanın materyalini oluşturan balık numuneleri yetkili otoritelerce belirlenen avlanma sezonu içerisinde (1 Eylül 2018-15 Nisan 2019 tarihleri arasında) Türkiye'nin Kuzeydoğu Akdeniz bölgesinde yer alan İskenderun Körfezi'nden toplandı (Şekil 3).

İskenderun Körfezi'nden Levrek (*Dicentrarchus labrax*, Linnaeus, 1758), Çipura (*Sparus aurata*, Linnaeus, 1758), Kefal (*Mugil cephalus*, Linnaeus, 1758) ve Mercan (Patlak göz mercan) (*Dentex macrophthalmus*, Bloch, 1791) olmak üzere dört farklı balık türünden ve her türden 7 adet olmak üzere toplam 28 adet balık örneği alınarak soğuk zincirde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Toplanan balık numunelerinin boy ve ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra analizler yapılmaya kadar -20 °C de muhafaza edildi.



Şekil 3.1. Örneklerin toplandığı İskenderun Körfezi (Google earth, 2019)

3.2. Numunelerin Analiz için Homojenize Edilmesi

Dondurulmuş olan balık numuneleri oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra sağ ve sol operkulumun arkasında yer alan kas dokusu; kılçık, deri, yağ ve sinirlerinden bistüri ve makas yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra 5 g tartılarak homojenizatör (IKA T18 Ultra-Turrax, Germany) ile homojenize edildi.

3.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) ile Bisfenol A Tayini

3.3.1. Bisfenol A Standardının Hazırlanması ve Validasyon

Bisfenol A standartlarını (Sigma Aldrich 133027, Germany) hazırlamak için 10000 ng BPA standardı tartılarak 100 ml metanolde çözündürülerek stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden kalibrasyon eğrisi belirlemek üzere 5 farklı konsantrasyon hazırlandı. Hazırlanan konsantrasyonlar Tablo 7’de sunulmuştur. Ölçümlere başlanmadan önce LOD (tespit limiti), LOQ (tayin limiti), R^2 (regresyon katsayısı), RSD (relatif standart sapma) ve geri kazanım parametreleri üzerinden validasyon çalışmaları Kang ve Kondo (2013) tarafından bildirilen metoda göre yapıldı. Validasyon çalışmasında dana eti kullanıldı. Tekrarlanabilirlik için 10 düşük (2 ppb) 10 yüksek (20 ppb) numune çalışıldı. Tekrar üretilebilirlik için farklı günlerde 4 yüksek 4 düşük numune çalışıldı.

Çizelge 3.1. Bisfenol A’nın kalibrasyon konsantrasyonları ve içerikleri

Sıra No	Kalibrasyon Çözeltilerinin Konsantrasyonları (ng/ml)	Stok Çözeltisinden Alınan Miktar (ml)
1	0.5	0.025
2	1	0.05
3	2.5	0.125
4	5	0.25
5	10	0.5

3.3.2. Katı Faz Ekstraksiyon

Balık numunelerinde BPA analizi Kang ve Kondo (2013) tarafından bildirilen metot modifiye ederek gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan tüm malzemeler asetonan (Sigma Aldrich 650501, Germany) geçirilerek sterilizasyon ünitesinde 2 saat boyunca sterilize edildi. Homojenize kas dokuları hassas terazide (Radwag AS 220 R2, Poland) 5 g tartıldı. Tartılan numune ile beraber 30 ml asetonitril (Merck 100030, Germany) ve 30 ml hekzan (Sigma 650552, Germany) çelik hazneli blender (Waring 8011EB) içine konularak 3 dakika boyunca yüksek devirde çalkalandı. Karışım filtre kâğıdından (Whatman No 4, Germany) süzülerek ayırma hunisinin içerisine alındı. Ayırma hunisi içerisinde hekzan fazı ve asetonitril fazından oluşan iki fazlı sıvıdan, alt kısımda yer alan asetonitril fazı alınıp kalan hekzan fazı ise uzaklaştırıldı. Her ayırma işlemi öncesinde ayırma hunisi ve diğer malzemeler yıkandı. Elde edilen, cam balonjoje içerisine alınmış asetonitril fazına evaporatörde (IKA RV 05 Basic 1B, Germany) uçurma işlemi uygulanarak dipte kalan kalıntı 6 ml ultra saf su yardımıyla çalkalanarak çözdürüldü (ekstraksiyon çözeltisi).

Katı faz ekstraksiyon kartuşunu (SPE) (Sep-pak C18 kartuş, Waters, Milford, USA) şartlamak amacıyla vakum manifoldu (Lubitech BF-2500, China) yardımıyla kolon içerisinden sırasıyla 10 ml metanol (Merck 106018, Germany) ve 10 ml ultra saf su geçirildi. Daha sonra şartlanan kartuştan 6 ml ultra saf su ile çözdürülmüş olan ekstraksiyon çözeltisi ve son olarak ta 20 ml %5 metanol içeren su karışımı (1-2 sn/damla olacak şekilde) geçirildi. En son kartuşta sıvı kalmayacak şekilde birkaç kez hava geçirildi.

Kolonun yıkanması aşamasında alt kısmına elüsyon işlemi gerçekleştirmek amacıyla 15 ml'lik polipropilen santrifüj tüpü yerleştirildi. Kartuş içerisine 3 ml metanol ilave edilerek enjektör yardımıyla (1-2 sn/damla) elüsyon alındı. Polipropilen santrifüj tüpü içerisindeki metanol, azot gazı yardımıyla tamamen uçurularak içerisine 5 ml mobil faz eklenip vorteks (IKA MS 3 Basic, Germany) yardımıyla çalkalanıp viallere alınarak cihaza 20 µL enjeksiyon yapıldı.

3.3.3. HPLC Koşulları

Bisfenol A analizi için Shimadzu-LC-20AD (Shimadzu, Japan) model HPLC sistemi kullanıldı. Floresan detektör (RF-20AXL, Shimadzu, Japan) ile ayırım, Inertsil

ODS-3 kolon (150 mm × 4.6 mm, 5 µm partikül çaplı, GL Sciences, Japan) 1 ml/dakika akış hızında uygulandı. Eksitasyon dalga boyu 224 nm (λ_{ex}) ve emisyon dalga boyu 308 nm (λ_{em}) idi. Kolon fırın sıcaklığı 40 °C idi. Enjeksiyon hacmi 20 µL idi. BPA'nın alıkonma süresi yaklaşık olarak 6.2 dakika olarak gerçekleşti.

3.3.4. Mobil Fazın Hazırlanması

Mobil faz için asetonitril:su (45:55) karışımı hazırlanarak ultrasonik su banyosunda (Isolab, Germany) yaklaşık 15 dakika boyunca degassing işlemi uygulandı.

3.3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics 23, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Balık türleri arasındaki BPA değerlerini karşılaştırmak için öncelikle normallik ve homojenlik testi uygulanarak testlerin sonucunda gruplar arası önemliliklerin tespiti için non-parametrik Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart hata (SE) olarak ifade edildi ve $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Balıkların Boy ve Ağırlıkları

Çalışma kapsamında toplanan 4 farklı balık türüne ait boy ve ağırlık ölçümleri Tablo 8’de sunulmuştur. BPA analizleri için seçilen balık türleri vücut ağırlıkları (g) açısından Çipura > Levrek > Mercan > Kefal şeklinde sıralanırken vücut uzunlukları (cm) açısından Levrek > Kefal > Çipura > Mercan şeklinde sıralanmışlardır.

Patlagöz Mercan balıklarının en düşük 32 cm, en yüksek ise 34 cm olmak üzere ortalama boyları 32.29 cm, ağırlıkları ise en düşük 416 g, en yüksek 656 g olmak üzere ortalama ağırlıkları 505.71 g’dı. Çipura balıklarının en düşük 30 cm, en yüksek ise 36 cm olmak üzere ortalama boyları 34.14 cm, ağırlıkları ise en düşük 808 g, en yüksek 1116 g olmak üzere ortalama ağırlıkları 943.43 g’dı. Levrek balıklarının en düşük 35 cm, en yüksek ise 43 cm olmak üzere ortalama boyları 38.14 cm, ağırlıkları ise en düşük 480 g, en yüksek 890 g olmak üzere ortalama ağırlıkları 657.14 g’dı. Kefal balıklarının en düşük 33 cm, en yüksek ise 36 cm olmak üzere ortalama boyları 34.43 cm, ağırlıkları ise en düşük 356 g, en yüksek 460 g olmak üzere ortalama ağırlıkları 404.86 g’dı.

Çizelge 4.1. Balıkların boy (cm) ve ağırlıkları (gr)

	Patlagöz Mercan (<i>Dentex macrophthalmus</i> Bloch, 1791)		Çipura (<i>Sparus aurata</i> Linnaeus, 1758)		Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i> Linnaeus, 1758)		Kefal (<i>Mugil cephalus</i> Linnaeus, 1758)	
Balık No	Boy	Ağırlık	Boy	Ağırlık	Boy	Ağırlık	Boy	Ağırlık
1	32	564	36	1116	43	890	35	442
2	32	506	35	994	39	686	35	460
3	32	492	34	976	40	790	36	438
4	32	448	34	874	38	662	35	358
5	32	458	35	956	35	480	33	400
6	32	416	35	880	37	550	34	356
7	34	656	30	808	35	542	33	380
Ortalama	32.29±0.29	505.71±30.79	34.14±0.74	943.43±38.03	38.14±1.08	657.14±55.39	34.43±0.43	404.86±15.99

4.2. Metot Validasyon Bulguları

Balık kas dokularında BPA düzeylerinin HPLC-FD ile belirlenmesinde kullanılan metodun geçerliliğini ortaya koymak için gerçekleştirilen metot validasyonuna ait LOD, LOQ, R², RSD ve geri kazanım bulguları Tablo 9’da sunuldu.

Tablo 9 incelendiğinde kalibrasyon eğrisinin eşitliği $y=0.9975x + 0.0231$ ve $R^2 = 0.9963$ olarak tespit edildi. Çalışmada %RSD değeri 9.8 olarak hesaplandı. Geri kazanım oranı %96 olarak belirlendi. LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 0.28 ve 0.92 ppb olarak tespit edildi.

Çizelge 4.2. Bisfenol A HPLC metot validasyon bulguları

SPE Kartuş	Validasyon Parametreleri					
Sep-pak kartuş	LOD	LOQ	Kesinlik			
	(ppb)	(ppb)	Gün içi %RSD	Günler arası %RSD	Geri kazanım	%RSD*
	0.28	0.92	5.6	8.0	96.0	9.8

* Gün içi ve günler arası RSD

4.3. Balık Kas Dokularında BPA Düzeyleri

Balık kas dokularındaki BPA düzeyleri Tablo 10’da sunulmuştur. Balık kas dokularında tespit edilen ortalama BPA düzeyleri bakımından balık türleri arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ($P<0.05$). Analiz edilen tüm balık türlerine ait kas dokularındaki (n=28) BPA pozitiflik oranı %50 (n:14) olarak belirlendi. Analizleri yapılan balık türleri arasında ortalama BPA kalıntı düzeyleri sırasıyla; Patlakgöz Mercan>Çipura>Kefal>Levrek olarak belirlendi.

Patlakgöz Mercan balıklarında en düşük 0.28 ng/g, en yüksek ise 1.62 ng/g olmak üzere toplam 4 adet balıkta BPA pozitif olarak tespit edildi. Gruptaki diğer 3 balıktaki BPA düzeylerinin ise LOD değerinin altında olduğu gözlemlendi. Patlakgöz Mercan balıklarında ortalama BPA düzeyi 0.50 ng/g olarak hesaplandı. Ortalama BPA düzeyleri bakımından Patlakgöz Mercan balıkları diğer 3 balık türünden yüksek olarak belirlendi.

Çipura balıklarında en düşük 0.30 ng/g, en yüksek ise 1.84 ng/g olmak üzere toplam 4 adet balıkta BPA pozitif olarak tespit edildi. Gruptaki diğer 3 balıktaki BPA düzeylerinin ise LOD değerinin altında olduğu gözlemlendi. Çipura balıklarında ortalama BPA düzeyi 0.44 ng/g olarak hesaplandı. Ortalama BPA düzeyleri bakımından Çipura balıklarının Patlakgöz Mercan balıklarına göre daha düşük, Levrek ve Kefal balıklarına göre ise daha yüksek olduğu belirlendi.

Levrek balıklarında en düşük 0.28 ng/g, en yüksek ise 0.93 ng/g olmak üzere toplam 3 adet balıkta BPA pozitif olarak tespit edildi. Gruptaki diğer 4 balıktaki BPA düzeylerinin ise LOD değerinin altında olduğu gözlemlendi. Levrek balıklarında ortalama BPA düzeyi 0.22 ng/g olarak hesaplandı. Ortalama BPA düzeyleri bakımından Levrek balıklarının diğer 3 balık türüne göre daha düşük olduğu belirlendi.

Kefal balıklarında en düşük 0.32 ng/g, en yüksek ise 1.28 ng/g olmak üzere toplam 3 adet balıkta BPA pozitif olarak tespit edildi. Gruptaki diğer 4 balıktaki BPA düzeylerinin ise LOD değerinin altında olduğu gözlemlendi. Kefal balıklarında ortalama BPA düzeyi 0.33 ng/g olarak hesaplandı. Ortalama BPA düzeyleri bakımından Kefal, Patlakgöz Mercan ve Çipura balıklarına göre daha düşük; Levrek balıklarına göre ise daha yüksek olduğu belirlendi.

Çizelge 4.3. Balık kas dokularındaki Bisfenol A düzeyleri (ng/g y.a.)

Balık No	Patlakgöz Mercan (<i>Dentex macrophthalmus</i> Bloch, 1791)	Çipura (<i>Sparus aurata</i> Linnaeus, 1758)	Levrek (<i>Dicentrarchus labrax</i> Linnaeus, 1758)	Kefal (<i>Mugil cephalus</i> Linnaeus, 1758)
1	1.27	1.84	<LOD	<LOD
2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
3	<LOD	0.43	<LOD	0.32
4	0.28	<LOD	0.30	<LOD
5	<LOD	<LOD	0.93	1.28
6	1.62	0.30	0.28	<LOD
7	0.32	0.54	<LOD	0.70
Ortalama[#]	0.50±0.25	0.44±0.25	0.22±0.13	0.33±0.19

[#] Ortalama belirlenirken LOD'un altındaki değerler 0 olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde oldukça yoğun kullanım alanına sahip, dolayısıyla üretimi gün geçtikçe artan BPA'nın başta endokrin sistem üzerine olmak üzere olumsuz etkileriyle ilgili çalışmalara olan ilgi artmaktadır. Önemli bir çevresel kirletici olan BPA'nın ekosistem ve canlılar üzerindeki etkileri yanında gıda zincirine girerek kontamine ettiği ürünlerin tüketilmesiyle insan sağlığı üzerindeki etkileri de halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Dolayısıyla ekosistem ve canlı organizmalardaki olumsuz etkilerinin araştırıldığı ekotoksikolojik ve deneysel çalışmalar yanında insanlarda en önemli maruziyet yolu olan besinlerle alınmalarıyla ilgili çalışmalarda ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan diğer kirleticiler gibi BPA kontaminasyonunun en yoğun olarak ortaya çıktığı ortamlar su ve deniz ekosistemleridir. Bu nedenle deniz ekosistemi ve buradan elde edilen su ürünlerindeki miktarlarının belirlenerek periyodik olarak izlenmesi ve tüketim senaryoları üzerinden risk değerlendirmelerinin yapılması gerekliliği kaçınılmazdır. Çalışma, bu gereklilikle İskenderun Körfezi'nde avlanan ve tüketilen 4 farklı balık türüne ait örneklerinde BPA varlığı ve düzeylerinin HPLC cihazıyla belirleyerek standartlara uygunluğunun araştırıldığı ilk çalışma olmuştur.

Validasyon çalışmaları doğrultusunda belirlenen LOD, LOQ, RSD ve geri kazanım parametreleri, balık kas dokularında HPLC analiziyle BPA düzeylerinin belirlendiği, Belfroid ve arkadaşları (2002), Podlipna ve Cichna-Markl (2007) ile Ismail ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırılarak sonuçların uyumlu olduğu belirlenmiş ve çalışma metodunun geçerliliği ortaya konulmuştur.

Çalışmada analiz sonucu kalıntı düzeyleri türler arasında *D. macrophthalmus* > *S. aurata* > *M. cephalus* > *M. cephalus* olarak belirlenirken ortalama BPA düzeyleri (ng/g) *D. macrophthalmus* için 0.50, *S. aurata* için 0.44, *M. cephalus* için 0.33 ve *M. cephalus* için 0.22 olarak belirlenmiştir. Toplam 28 örnekteki minimum ve maksimum değerler ise <LOD-1.84 ng/g arasında belirlenmiştir.

Belfroid ve arkadaşları (2002) tarafından Hollanda yapılan çalışmada 7 farklı bölgeden toplanan balık türlerinin (*Abramis brama* ve *Platichthys flesus*) kas (n=50) ve karaciğer dokularında BPA düzeyleri HPLC analiziyle belirlenmiştir. Çalışma sonucunda seçilen balıkların kas dokularında 1-11 ng/g düzeyinde BPA saptanmıştır. Bu sonuçlar İskenderun Körfezi'nde yürütülen çalışmamızla karşılaştırıldığında bir istasyondan

toplanan tatlı su balığı kas BPA düzeyi dışındaki tüm ortalama değerler çalışmamızdan yüksek bulunmuştur. Bu doğrultuda çalışma bölgemiz olan İskenderun Körfezi balıklarında BPA birikimi ve oluşturduğu potansiyel çevresel stresin karşılaştırılan bölge ve seçilen balıklardan daha az olduğu anlaşılmaktadır.

Yu ve Wu (2015) tarafından, Kaliforniya Skinner gölünden toplanan 52 adet *Morone saxatilis* balığı kan, safra, ve kas dokularında BPA'nında aralarında bulunduğu 13 endokrin bozucu kimyasalın düzeylerini GC-MS analiziyle belirledikleri çalışmada kas dokusunda bu kimyasallardan sadece 7.26 ng/g ortalama düzeyinde BPA tespit etmişlerdir. Mevcut çalışma sonuçları çalışma sonuçlarımızdan oldukça yüksektir. Bu durumun Kaliforniya Skinner gölü BPA girişinin İskenderun Körfezi'nden daha fazla olduğunu işaret ettiği düşünülmektedir.

Álvarez-Muñoz ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada Avrupa'da BPA ve diğer endokrin bozucu kimyasallarla kontamine olduğu düşünülen bölgelerdeki (Portekiz, İspanya, İtalya, Hollanda ve Norveç) makroalgler, kabuklular ve bazı balık türlerinde (*Liza aurata* ve *Platichthys flesus*) (n=25) HPLC analiziyle kirleticilerin düzeylerini belirlenmiştir. Çalışmada toplanan balık örneklerinin tamamında BPA tespit edilirken *L. aurata* kas BPA ortalama düzeyinin 10 ng/g'ın üzerinde olduğu belirlenmiştir. Lokasyon ortalamalarının verilmediği çalışmada BPA düzeyi ortalamasının çalışmamızda en yüksek ortalama olarak belirlenen (0.50 ng/g) *D. macrophthalmus* kas BPA düzeyinden yaklaşık 20 kat fazla olduğu görülmektedir. Bu durumun hem ekolojik hem gıda zincire yoluyla insan sağlığı açısından İskenderun Körfezi ve körfezdeki tüketim değerine sahip çalışmadaki balık türleri BPA düzeylerinin Avrupa'da çalışmaya dahil edilen ülkeler ve seçilen balık türlerine göre daha az kontamine olduğu anlaşılmaktadır.

Ademollo ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışmada Grönland'ın 4 farklı bölgesinde toplam 23 Grönland köpekbalığı'nın (*Somniosus microcephalus*) kas ve karaciğer dokularında BPA ve nonifenollerin biyobirikimlerini HPLC analiziyle araştırmışlardır. Analiz sonucunda doku örneklerinin %72'sinde BPA tespit etmişlerdir. Çalışmada bölgelere göre BPA düzeyleri 7.9, 8.9, 38.2 ve 75.1 ng/g olduğu belirlenmiştir. Grönland bölgesinden elde edilen bu değerlerin bölgedeki antropojenik aktivitelerinin daha az olmasına rağmen çalışma sonuçlarımızın oldukça üzerinde olmasının; köpek balığı yaşam süresinin çalışmamıza dahil edilen balık türlerinden uzun olması, dolayısıyla daha uzun süre BPA maruziyetine bağlı biyobirikimden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ismail ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmada, Malezya'nın Johor bölgesindeki açık okyanus sularından toplanan üç farklı balık türü (*Trachinotus blochii*, *Lutjanus campechanus* ve *Lates calcarifer*) (n=30) kas dokularında HPLC analiziyle BPA ve alkalifenol gibi endokrin bozucu düzeyleri belirlenmiştir. Çalışmada üç balık türünde de BPA kontaminasyonu tespit edilmiştir. BPA ortalama düzeyleri (ng/g) balık türlerine göre 0.322 (*T. blochii*), 0.084 (*L. campechanus*) ve 0.078 (*L. calcarifer*) olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızla karşılaştırıldığında sadece *T. blochii* ortalama BPA düzeyi *D. labrax* (0.22) düzeyinin üzerinde iken diğer tüm düzeyler çalışmamıza göre düşük bulunmuştur. Malezya'nın güneyinde bulunan Johor bölgesi Mallaka boğazı açık sularından örneklenen balık kas örnekleri BPA düzeylerinin çalışma bölgemiz olan İskenderun Körkezi balıklarından daha düşük olmasının muhtemel boğaz akıntılarının kirletici düzeylerini azaltması, kıyı kesimlerinde açık denizlere oranla kirletici birikimlerinin daha fazla olması ve jeolojik nedenlerle açık deniz suları ya da açık deniz kıyılarına oranla körfezlerde kirletici miktarlarını daha fazla olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Luo ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada BPA ve diğer endokrin bozucu kimyasalların (4-n-octylphenol ve 4-n-nonylphenol) genellikle kültür balıkçılığı, tarım sulama, içme suyu gibi amaçlarla kullanılan Dongting gölü ile Xiang, Zi, Yuan ve Li nehirlerinden toplanan 24 farklı demersal tatlı su balığı türünün kas dokusu örneklerindeki düzeyleri GC-MS analiziyle belirlenmiştir. Çalışmada BPA düzeyleri <LOD-4.95 ng/g arasında ölçülmüştür. Çalışmada tayin limiti (1.80 ng/g) üzerinde belirlenen 11 balık türü BPA düzeyi çalışmamızda belirlenen ortalama düzeylerin üzerindedir.

Sternbeck (2007) tarafından İsveç bölgesindeki 4 farklı göl, kıyı ve açık deniz balığı türünün (n=23) kas ve karaciğer dokularında yapılan BPA taranmasında kas dokusu düzeyleri <0.24 to 4.7 ng/g aralığında belirlemişlerdir. Çalışma sonuçlarımız bu çalışmayla karşılaştırıldığında uyumlu biçimde 28 balık kas dokusu örneği BPA düzeyleri <LOD-1.84 ng/g arasında bulunmuştur.

Podlipna ve Cichna-Markl (2007) tarafından yapılan çalışmada Avusturya'da marketlerde satışa sunulan, farklı balık türlerine (ton balığı, sardalya ve uskumru) ait 19 konservelede BPA düzeyleri sol-gel immünoafinite kromatografisi, HPLC ve floresans analizleriyle belirlenmiştir. Hem salamura hem de yağ içeriği yüksek konservelede

ortalama BPA düzeylerini 20 ng/g olarak belirlenmişken konserve yağ oranıyla birlikte BPA kontaminasyon düzeylerini önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Çalışmada belirlenen 20 ng/g ortalama BPA düzeyinin çalışmamızda elde edilen türlere göre ortalama kas BPA düzeylerinden (0.22-0.50 ng/g) yaklaşık 40-90 kat fazla olduğu görülmektedir. Bu durumun gıdalarda ortaya çıkan BPA kontaminasyonunun en önemli kaynağı olan ve resmi otoriteler tarafından yasal limitlerler sınırlandırılan, gıdayla temas sonucu gerçekleşen migrasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan konservelerdeki yağ oranına göre migrasyondaki muhtemel artış yağ içeriği daha yüksek olan vahşi balıklarda da BPA birikiminin daha fazla olabileceğini göstermekte, dolayısıyla balık türleri arasındaki ortalama düzeyler arasındaki farkın bu nedenden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Santhi ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmada, yüksek balıkçılık aktivitesine sahip Malezya kıyı bölgelerindeki su ürünleri satış noktalarından toplanan 5 balık türü (*Scomberomorus commerson*, *Lates calcalifer*, *Dasyatis sp.*, *Lutjanus malabaricus*, *Loligo sp.*) (n=55) kas dokularında BPA ve organoklorlu pestisit düzeyleri GC-MS analiziyle belirlenmiştir. Analiz sonucunda 31 numunede 3-729 ng/g düzeyinde BPA tespit edilmiştir. Çalışmada sadece *Loligo sp.* (n=17) ortalama BPA düzeyi (42.2 ng/g) verilmiş ve çalışmamız ortalamalarıyla karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durumun çalışmadaki diğer türlere ait en yüksek değerlerle (ng/g) (19.85, 27.8, 59.0 ve 69.0) kıyaslandığından oldukça yüksek oluşunun en yüksek BPA düzeyinin (729) bu türde tespit edilmesinin ortalamaya yansımış olması yanında çalışma bölgesi BPA kontaminasyon düzeyinden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Mita ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan çalışmada İtalya'nın batısındaki Tiren Deniz'inin iki farklı bölgesinde yakalanan 2'si çalışmamızdaki türlerle aynı (*Dicentrarchus labrax*, n=15 ve *Mugil cephalus*, n=21), Akdeniz'de yaygın olarak bulunan 5 farklı balık türü (n=87) (*Sarpa salpa*, *Diplodus sargus*, ve *Umbrina cirrhosa*) kas ve karaciğer dokularındaki BPA düzeyleri HPLC analiziyle belirlenmiştir. İki örnek toplama bölgesinden alınan *M. cephalus* örneklerinde BPA tespit oranı % 76 ve % 67 iken *D. labrax* örneklerindeki oranlar % 73 ve % 60 olarak belirlenmiştir. Yine iki örnek toplama bölgesinden alınan *D. labrax* kas dokusu örneklerindeki BPA düzeyleri (pg/g) yaklaşık 600 ve 150 olarak belirlenmişken iken *M. cephalus* kas dokusu örneklerinde BPA düzeyleri (pg/g) ise yaklaşık 3900 ve 600 olarak belirlenmiştir. Çalışma bölgelerinden toplanan diğer

türlerin kas dokusu örneklerinde BPA düzeyleri (pg/g) ise 150 ile 5000 arasında belirlenmiştir. Çalışma sonuçları öncelikle aynı türler açısından karşılaştırıldığında çalışmamız *D. labrax* ortalama değeri (0.22 ng/g) yapılan çalışmanın Napoli bölgesine ait ortalama değerlerden düşük, Lityum bölgesine ait ortalama değerlerden ise yüksek, *M. cephalus* ortalama değeri (0.33 ng/g) ise yapılan çalışmanın iki bölgesine ait ortalama değerlerden de düşük bulunmuştur. Çalışmamızdaki diğer türlerin kas dokusu örneklerinde BPA düzeyleri bu çalışma sonuçlarına göre ise düşük bulunmuştur. Bu karşılaştırma sonucunda çalışma bölgemiz olan İskenderun Körfezi balıklarının daha az BPA kontaminasyon düzeyine sahip olduğu, bu durumun ise turizm ve sanayi başta olmak üzere kentsel ve endüstriyel aktivitelerin İtalya kıyılarına göre daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bisfenol A'nın, hayvan ve insanlarda üreme dahil birçok sistem ve organ yanında fizyolojik olayları etkileyebilecek ve kanser hücrelerinin *in vitro* çoğalmasına neden olabilecek östrojenik bir ksenobiyotik olduğu kabul edilir. Kısacası toksik etkilerini östrojen reseptörlerine bağlanarak gösteren endüstriyel bir kimyasaldır. BPA plastiklerin üretimi için önemli bir monomer olup yapıştırıcılar, alev geciktiriciler, dental kompozit dolgular gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu yaygın kullanımları nedeniyle insan ve hayvanların BPA'ya maruz kalma potansiyeli fazladır. Bu maruziyet birçok farklı yolla meydana gelebilmekteyse de aralarında en önemlisi gıda yoluyla maruziyettir. Deniz ekosistemlerindeki kirliliğin artması sebebiyle hem deniz canlıları hem de insan sağlığı açısından başlıca plastik atıklardan kaynaklanan BPA varlığı ve düzeyinin tespiti amacıyla yapılan bu ve benzeri çalışmaların önemli gün geçtikçe daha artmaktadır.

Çalışmada BPA analizleri için biyomonitör olarak farklı yaşam alanlarına sahip 2 demersal (*S. aurata* ve *D. labrax*) ve 2 bentopelajik (*D. macrophthalmus* ve *M. cephalus*) balık türü seçilmiştir. Vücut ağırlıkları (g) açısından türler *S. aurata* (943.43) > *D. labrax* (657.14) > *D. macrophthalmus* (505.71) > *M. cephalus* (404.86) şeklinde sıralanırken vücut uzunlukları (cm) açısından *D. labrax* (38.14) > *M. cephalus* (34.43) > *S. aurata* (34.14) > *D. macrophthalmus* (32.29) şeklinde sıralanmışlardır.

Çalışmada balık kas dokularında yapılan BPA analiz sonuçları incelendiğinde kontaminasyon açısından en yüksek değerin 0.50 ng/g ile Akdeniz'de oldukça yaygın bir tür olan *D. macrophthalmus* (Patlakgöz Mercan)'da tespit edildiği görülmektedir. Kontaminasyon açısından seçilen balık türleri arasında en düşük değerin ise 22 ng/g ile yine Akdeniz'de oldukça yaygın bir tür olan *D. macrophthalmus* (Patlakgöz Mercan)'da tespit edildiği görülmektedir. Kas dokuları ortalama BPA düzeyleri açısından istatistiksel olarak ($P < 0.05$) bir fark bulunmadığından İskenderun Körfezi'nden avlanan ve çalışmaya dahil edilen balık türleri için yaşam alanları ya da vücut ağırlığı ve uzunluğunun BPA birikimi açısından öncelikli bir neden olmadığı görülmüştür.

Çalışma sonuçlarının bölgeden elde edilen ilk veriler olması nedeniyle körfez ve körfezden avlanan balıkların daha önceki BPA düzeylerine göre kıyaslanamadığından

bölgenin BPA kirlilik ve birikim eğilimi ortaya konulamamıştır. İleride aynı biyomonitör türler kullanılarak yapılacak periyodik çalışmalarda sonuçlarımızın karşılaştırılmasıyla BPA birikimindeki artış önceden belirlenerek körfeze girişin kaynakları araştırılarak gerekli önlemlerin alınması için imkan sağlayacaktır.

Gıda değeri olan deniz ürünlerinde BPA varlığı ve düzeylerinin belirlenerek toksik olarak kabul edilen limitleri aşp aşmadığının ortaya konulması yanında periyodik biyomonitör (biyolojik izleme) çalışmaları yapılarak tüketim senaryoları üzerinden risk değerlendirmesi yapılması halk sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Diğer yandan gıda değeri olan bu deniz ürünlerinden bazılarının aynı zamanda ekolojik açıdan da biyomonitör (biyolojik gösterge) tür olmaları nedeniyle elde edilen sonuçlar ekotoksikolojik çalışmalara da veri kaynağı sağlama potansiyeline sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Abdel Tawwab M. Hamed HS. Effect of bisphenol A toxicity on growth performance, biochemical variables, and oxidative stress biomarkers of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.) J Appl Ichthyol. **2018**;34:1117–1125.
2. Ademollo N, Patrolecco L, Rauseo J, Nielsen J, Corsolini S. Bioaccumulation of nonylphenols and bisphenol A in the Greenland shark *Somniosus microcephalus* from the Greenland seawaters. *Microchemical Journal*, **2018**, 136: 106-112.
3. Akbulut C, Yön ND. Bisfenol A'nın Zebra Balıklarında (danio rerio) Teratolojik Etkileri. *Sakarya Üniversitesi Dergisi*, **2013**, 17(1) : 105-111.
4. Aksan A, Özdemir A. Endokrin Bozucular. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2016**, 3(2) : 1-14.
5. Akyüz S, Yarat A, Egil E. Bisfenol-A İçerikli Dental Materyallere Güncel Yaklaşım. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2011**, 1(3) : 190-195.
6. Alvarez-Munoz D, Rodriguez-Mozaz S, Maulvault AL, Tediosi A, Fernandez-Tejedor M ve ark. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environmental Research*, **2015**, 143:56-64.
7. Aydın Tezcan K. Bisfenol A'nın diyabet ve obezite ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Yandal uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **2012**.
8. Balcı A, Erkekoğlu P, Koçer Gümüsel B. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi-I: Ftalatlar ve Bisfenol A. *Türkiye Klinikleri*, **2014**, 3(1) : 1-16.
9. Balcı B. Atıksulardan bisfenol-a gideriminde biyotik ve abiyotik süreçlerin araştırılması. Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, **2014**.
10. Battal D. Mersin ilinde yaşayan bireylerdeki bisfenol a düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2012**.
11. Belfroid A, Velzen van M, Horst van der B, Vethaak D. Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements. *Chemosphere*, **2002**, 49: 97-103.
12. Beşler B. Bisfenol A'nın sulu ortamdan hidrojenlerle adsorpsiyonu. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2013**.
13. Careghini A, Mastorgio AF, Saponaro S, Sezenna E Bisphenol A, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review. *Environ Sci Pollut Res* **2015**. 22:5711–5741.
14. Çakal Arslan Ö. Nonilfenol, oktifenol ve bisfenol'un denizkestanesi (*paracentrotus lividus*) embriyo gelişimi. Doktora tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, **2005**.
15. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens . and Neels H. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity* (Silver Spring), **2011**, 19, 709-714.
16. Durhan B. Albino farelerde bisfenol-a'nın muhtemel biyokimyasal etkilerinin araştırılması: yeşil kahvenin koruyucu rolü. Yüksek lisans tezi, Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun, **2016**.
17. Durmaz E, Koçer Giray B. Çevresel Bir Endokrin Bozucu: Bisfenol A ve Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **2013**, 56:192-198.
18. Dündar S. İçme sularında bisfenol-a araştırılması: Ankara örneği. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2014**.
19. EC (The European Commission). Commission Regulation (EU) 2018/213. 2018. Erişim: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0213&from=EN>. Erişim tarihi: 15.12.2019.
20. EFSA (European Food Safety Authority). Bisphenol A, **2015**. Erişim: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>. Erişim tarihi: 15.12.2019.
21. Ekinci SY. Bisfenol a'nın ve metabolitlerinin dna üzerindeki genotoksik, sitotoksik ve oksidatif hasar potansiyellerinin insan kan lenfosit kültürlerinde incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2015**.
22. Ellialtı E. Egzojen obesitesi olan çocuklarda bisfenol a maruziyeti ve idrar bisfenol a düzeyleri. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **2011**.
23. Er B. Ton balığı konservelerinde katı faz ekstraksiyon ve hplc metodu ile bisfenol a varlığının incelenmesi. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2010**.
24. Er B. Sarımehtemetoğlu B. Gıdalarda Bisfenol A Varlığının Değerlendirilmesi. *Derleme, Vet. Hek. Dern. Derg*, **2011**, 82 (1):69-74.

25. **García RS and Losada PP.** Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, **2004**, 1032(1-2): 37-43.
26. **Google Earth. (2019).** Erişim adresi: <https://www.google.com.tr/intl/tr/earth/> Erişim Tarihi: 16.09.2019
27. **Gökerik M.** Endokrin bozucu kimyasallar ve insan sağlığı üzerine etkileri. Bitirme ödevi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri, **2012**.
28. **Gülnaz O.** Bisfenol a'nın biyolojik parçalanması, biyokonsantrasyon faktörleri ve östrojenik aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, **2006**.
29. **Im J, Löffler FE** (2016) Fate of Bisphenol A in terrestrial and aquatic environments. *Environ Sci Technol*, 2016, 50:8403–8416.
30. **Ismail NAH, Wee SY, Aris AZ.** Bisphenol A and alkylphenols concentrations in selected mariculture fish species from Pulau Kukup, Johor, Malaysia. *Marine Pollution Bulletin*, **2018**, 127:536-540.
31. **Sternbeck J.** Screening of bisphenol A in fish from Swedish Waters. Erişim: <https://www.diva.portal.org/smash/get/diva2:657905/FULLTEXT01.pdf>. **2007**. Erişim tarihi: 10.09.2007.
32. **Kang JH, Kondo F.** Determination of bisphenol A in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *J. Food Prot*, **2003**, 66(8): 1439-1443.
33. **Köroğlu M.** Konservelerden yiyeceklere geçen bisfenol a miktarının belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay, **2012**.
34. **Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H ve ark.** Urine Bisphenol-A in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *Plos One*, **2013**, 8(6) : 1-6.
35. **Liu YM, Shen YP, Liang H, Wang Luo XM, Shen ZJ, Chen X, and Yuan W.** Acorrelative study on Bisphenol A and recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua YuFang Yi Xue Za Zhi*, **2011**, 45(4), 344-349.
36. **Luo L, Yang Y, Wang Q, Li H, Luo Z ve ark.** Determination of 4-n-octylphenol, 4-n-nonylphenol and bisphenol A in fish samples from lake and rivers within Hunan Province, China. *Microchemical Journal*, **2017**, 132:100-106.
37. **Mita L, Bianco M, Viggiano E, Zollo F, Bencivenga U ve ark.** Bisphenol A content in fish caught in two different sites of the Tyrrhenian Sea, Italy. *Chemosphere*, **2011**, 82:405-410.
38. **Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM.** Us Food and Drug Administration's Total Diet Study: Dietary İntake of Perchlorate and İodine. *Journal of Exposure and Environmental*, **2008**, 18: 571-580.
39. **Newbold RR, Padilla Banks E, Jefferson WN, Heindelt JJ.** Effects on Endocrine Disruptors on Obesity. *İnternational Journal of Andrology*, **2008**, 31(2) : 201-8.
40. **Otlı HG, Türköz Y.** Bisfenol A: Exposure Routes, Metabolism and Toxicity. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2016**, 5(1) : 23-28.
41. **Part Peter, Jarosinska Dorota.** Çevre ve İnsan Sağlığı. *EEA Raporu*, **2013**, 5:25933.
42. **Podlipna D, Markl-Cichna M.** Determination of bisphenol A in canned fish by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Eur Food Res Technol.*, **2007**, 224: 629-634.
43. **Santhi V.A, Hairin T, Mustafa A.M.** Simultaneous determination of organochlorine pesticides and bisphenol A in edible marine biota by GC–MS, Malaysia. *Chemosphere*, **2012**, 86:1066-1067.
44. **Silveira CR, Varela Junior AS, Corcini CD, Soares LS, Ancuti AN, Küttler MT, Martínez PE.** Effects of Bisphenol A on redox balance in red blood and sperm cells and spermatid quality in zebrafish *Danio rerio*. *Ecotoxicology*, 2019, 28:913–922
45. **Sharpe RM. and Drake AJ.** Bisphenol a and metabolic syndrome. *Endocrinology*, **2010**, 151(6):2404-2407.
46. **Tabb MM, Blumberg B.** New Modes of Action for Endocrine-Disrupting Chemicals. *Molecular Endocrinology*, **2006**, 20(3) : 475- 482.
47. **Takeuchi Toru, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y.** Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocrine Journal*, **2004**, 51(2) : 165-169.
48. **Taniş MB.** Şebeke sularında ve şişelenmiş içme sularında östrojenik aktivitenin araştırılması ve endokrin sistemini bozucu maddelerin varlığı ile ilişkilendirilmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2015**.
49. **Toprak İkidağ Ö.** Ankara'da yaşayan ilköğretim çağı öncesi çocuklarda bisfenol a maruziyetinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2015**.
50. **Tütün MM.** Bisfenol a'nın mixed metal oksit ve boron doped diamond elektrotlar kullanılarak anodik oksidasyon ile mineralizasyonu. Yüksek lisans tezi, Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitlis, **2017**.

51. **Uzun R.** Halk Sağlığı Açısından Bisfenol A. *Türk Klinik Laboratuvar Dergisi*, **2011**, 2(1) : 42- 44.
52. **Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto, AM.** Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.* 2009, 30, 75–95.
53. **Wintermantel TM, Campbell RE, Porteus R, Bock D, Grone HJ ve ark.** Definition of Estrogen Receptor Pathway Critical for Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons and Fertility. *Neuron*, **2006**, 52(2) : 271-80.
54. **Wolstenholme JT, Rissman EF, and Connelly JJ.** The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones Behavior*. **2011**, 106 (32) 296-305.
55. **Yeşilkaya E.** Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*, **2008**, 6:76-82.
56. **Yu Y, Wu L.** Determination and occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in fish (*Morone saxatilis*). *Front. Environ. Sci. Eng.*, **2015**, 9(3): 475-481.



ÖZGEÇMİŞ

29 Ağustos 1992 yılında İskenderun'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve liseyi İskenderun'da okudu. 2010-2014 yılları arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Hemşirelik Yüksekokulu'nda Lisans eğitimini tamamladı.

Lisans eğitimi sırasında Grup Florence Nightingale Hastaneleri'nde Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı, Aile planlaması, Dahiliye ve Cerrahi Yoğun Bakım, Ameliyathane, Sterilizasyon, Tüp Bebek, Onkoloji ve Acil Servis bölümlerinde staj yaptı ve Dahiliye Yoğun Bakım biriminde çalıştı.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Madde Bağımlıları bölümünde 4 ay staj yaptı.

Şişli Etfal Hastanesi'nde 4 ay Kadın Doğum biriminde staj yaptı.

2016 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen aynı anabilim dalında Lisans Üstü eğitimine devam etmekte.