

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANNE SÜTÜNDE NONİLFENOL VE BİSFENOL A
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Şengül ŞİŞE

MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cevdet UĞUZ


Tez No: 2011 – 010
2011 – AFYONKARAHİSAR


KABUL VE ONAY

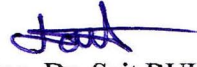
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

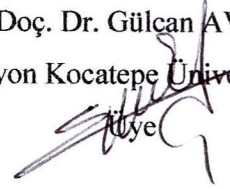
Tez Savunma Tarihi: 13/10/2011


Prof. Dr. Serhan CEVRIÖĞLU
Sakarya Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Cevdet UĞUZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Mine DOSAY AKBULUT
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Sait BULUT
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Gülcan AVCI
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Şengül ŞİŞE'nin "*Anne Sütünde Nonilfenol ve Bisfenol A Düzeylerinin Belirlenmesi*" başlıklı tezi 25/10/2011. günü ..11:00...da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinde, laboratuvar çalışmalarında ve her alanda göstermiş olduğu yardımlarından ve desteklerinden dolayı, doktora tez danışman hocam Prof. Dr. Cevdet UĞUZ'a teşekkürü bir borç bilirim. Doktora öğrenciliğim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Metin ERDOĞAN ve Doç. Dr. Mine DOSAY AKBULUT hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Sağlık Bakanlığı'ndan etik kurul izinlerinin alınmasında yol gösteren Prof. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU'na, annelerden süt örneklerinin toplanmasında yardımlarından dolayı Afyonkarahisar 8 No'lu Sağlık Ocağı çalışanlarına, sütlerin toplanması ve annelere gerekli açıklamaların okunması konularında yardımını esirgemeyen arkadaşım Elvan AKGÜL'e, örneklerin Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan HPLC cihazında çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e ve HPLC operatörü Arş. Grv. Ayhan VURMAZ'a çok teşekkür ediyorum. Doktora süresince hep yanımda olan annem Şadiye TOYGAR ve babam İbrahim TOYGAR'a, istatistiklerin değerlendirilmesinde yardımcı olan eşim Ömer ŞİŞE'ye ve son olarak kızım Hatice ve oğlum Mustafa'ya ayrıca teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler.....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Tablolar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çevresel Kirlenmeler ve Endokrin Bozucular	2
1.2. Nonilfenol Etoksilatlar (NFE) ve Nonilfenol (NF)	9
1.2.1. NF'nin Yapısı	10
1.2.2. NF'nin Üretimi ve Çevreye Yayılması	12
1.2.3. NF Biyoakümülyasyonu	14
1.2.4. NF'nin Canlılar Üzerindeki Etkileri	15
1.3. Bisfenol A (BFA)	18
1.3.1. BFA'nın Yapısı	19
1.3.2. BFA'nın Üretimi ve Çevreye Yayılması	19
1.3.3. BFA Biyoakümülyasyonu	20
1.3.4. BFA'nın Canlılar Üzerindeki Etkileri	20
1.4. Anne Sütünde NF ve BFA	24
1.5. Tez Çalışmasının Konusu	27
2. MATERYAL VE METOT	29
2.1. Araştırmanın Şekli	29
2.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	29
2.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	29
2.4. Anket	30
2.5. Süt Örneklerinin Toplanması	30
2.6. HPLC Cihazı ve Kimyasal Analiz	31
2.7. Kromatografik Şartlar	31
2.8. Süt Örneklerinin Hazırlanması	32
2.9. Kromatografik Şartların Optimizasyonu	33
2.10. SPE'nin Optimizasyonu	33
2.11. Verilerin Değerlendirilmesi	34
3. BULGULAR	35
3.1. Anne Sütünde Tespit Edilen NF ve BFA Konsantrasyonları	35
3.2. Demografik Özellikler	38
3.3. Obstetrik Öyküleri	41
3.4. Beslenme Alışkanlıkları	44
3.5. Besin Saklama Tercihleri	47
3.6. Temizlik Ürün Kullanımı	49
3.7. Kozmetik Ürün Kullanımı	49

4. TARTIŞMA	52
5. SONUÇ	59
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	63
EKLER	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	Alkilfenol
AFEO	Alkilfenol PoliEtoksilat
BAF	Biyoakümülyasyon faktörü
BFA	Bisfenol-A
BKİ	Beden Kütle İndeksi
C18	Karbon 18
DDT	Diklorodifenil trikloroetan
DES	Dietilstilbestrol
EPA	Environmental Protection Agency
GC-MS	Gaz Kromatograf Kütle Spektrometresi
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatograf
in vivo	Canlı ortamda
NF	Nonilfenol
NFE	Nonilfenol Etoksilat
ODS	Okda Desil Silika
OF	Oktifenol
PBDE	Polibrominat difenileter
PCB	Poliklorinat bifenil
SPE	Katı Faz Ekstraksiyon

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Nonilfenol ve Bisfenol A endokrin bozucularının Östradiol (17 β -estradiol) hormonu ile yapısal benzerliği.....	4
Şekil 1.2. NFE'nin su ortamındaki bozunma şeması (Di Corcia ve ark., 1998; Giger ve ark., 1984)	11
Şekil 1.3. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen BFA düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması (Patisaul, 2010)	24
Şekil 3.1. Toplam 100 anne sütü örneğinde tespit edilen BFA ve NF (ng/ml) konsantrasyonları	36
Şekil 3.2. Araştırmaya katılan iki anneye (39 ve 51 nolu) ait sütlerden elde edilen HPLC kromotograf pikleri	37
Şekil 3.3. Anne yaşı ve gebelik önceki BKİ değerlerinin anne sütünde tespit edilen NF düzeyine göre değişimi	40
Şekil 3.4. Bebek Yaşı ve anne sütünde tespit edilen NF düzeylerinin değişimi	43
Şekil 3.5. Balık Tüketimine göre anne sütünde tespit edilen NF düzeyleri ve Et Tüketim Sıklığına göre BFA düzeyleri	46

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 1.1.	Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri (Yeşilkaya, 2008)	8
Tablo 1.2.	Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerine etki mekanizmaları (Yeşilkaya, 2008)	8
Tablo 1.3.	Nonilfenolün fiziksel-kimyasal özellikleri	11
Tablo 1.4.	Bisfenol A'nın fiziksel-kimyasal özellikleri	19
Tablo 1.5.	İnsanlarda anne sütü, serum, göbek kordon kanı ve idrarda ölçülen ortalama Bisfenol A konsantrasyonları	23
Tablo 3.1.	Anne sütünde tespit edilen BFA ve NF'nin ortalama (Ort), standart hata (SH) ve minimum-maksimum (Min-Maks) değerleri (ng/ml)	35
Tablo 3.2.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	39
Tablo 3.3.	Anne yaşı ve gebelik öncesi BKİ değerlerine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları	40
Tablo 3.4.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin ilk adet yaşı, gebelik sayısı, bebek yaşı ve gebelik öncesi doğum kontrolü yöntemi kullanma tercihlerine göre karşılaştırılması	42
Tablo 3.5.	İlk Adet Yaşı ve Gebelik Sayısı, Bebek Yaşı ve Doğum Kontrol Yöntemi Tercihine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları	43
Tablo 3.6.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin beslenme alışkanlıklarına göre karşılaştırılması	45
Tablo 3.7.	Beslenme alışkanlıklarına göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları	46
Tablo 3.8.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin besinleri saklama tercihlerine göre karşılaştırılması	48
Tablo 3.9.	Besin saklama tercihlerine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları	48
Tablo 3.10.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin temizlik ürünü kullanım tercihlerine göre karşılaştırılması	50
Tablo 3.11.	Temizlik ürünü kullanımına göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları	50
Tablo 3.12.	BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin kozmetik ürün kullanım tercihlerine göre karşılaştırılması	51

Tablo 4.1.	Anne sütünde ortalama BFA konsantrasyonları (ng/ml)	58
Tablo 4.2.	Anne sütünde ortalama NF konsantrasyonları (ng/ml)	58

1. GİRİŞ

Anne sütü, yenidoğan bebekler için en önemli besin kaynağıdır (Heiman ve Schanler, 2006). Dünyada birçok sağlık örgütü anne sütünün mutlaka yenidoğanlara verilmesi yönünde yoğun çalışmalarda bulunmaktadır. Ne yazık ki son yıllarda yapılan çalışmalar, anne sütünde çeşitli çevresel kirleticilerin varlığına dair kanıtlar olduğunu göstermiştir (Kishikawa ve Kuroda, 2009). Birçok kimyasal maddenin 1920 yılından önce insan kimyasının bir parçası olmadığı ve son 30 yıldır bebeklerin anne rahminde bu maddelerle karşılaştıkları düşünülmektedir (Goldman, 1997). Bu kirleticilerin anne sütüne nasıl geçtiği ve yenidoğan bebeklerin maruz kalınan bu kimyasallardan nasıl etkilendiği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Çevresel kirleticilerin birçoğu canlıların endokrin sistemi ters yönde etkilemektedir. Bu kimyasallar, vücutta hormon sistemini taklit ederek vücut gelişimini, doğurganlığı ve hücre metabolizmasını bozmaktadır. Birçok organizma için en önemli dönem yumurtanın döllenmesinden bebeğin oluşumuna kadar olan süreçtir. Gelişen bir fetus (bebek) için hücreler büyümeye ve farklılaşmaya başlarken hormonlar ve proteinlerdeki değişiklikler arasındaki hassas dengenin korunması gerekmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların doz miktarı ve maruz kalma süresi oluşabilecek olumsuz etkinin şiddetini belirlemektedir (Jacobsen ve ark., 2010).

Endokrinolojistler, endokrin bozucu kimyasalların nerelerde buldukları, çevreye nasıl yayıldıkları, canlılara nasıl geçtikleri, metabolizmaları, vücutta nasıl biyoakümüle oldukları, vücut içerisinde transfer mekanizmaları ve nasıl dışarıya atıldıkları üzerine çeşitli araştırmalar yapmaktadırlar. Özellikle son yıllarda anne sütünde endokrin bozucu kimyasalların varlığına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu tez çalışmasında da, Afyonkarahisar ilinde yaşayan annelerin sütlerinde endokrin bozuculardan Nonilfenol (NF) ve Bisfenol A (BFA) bileşiklerinin düzeylerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma gerçekleştirilmiş ve annelerin bu kimyasallara maruz kalma yolları araştırılmıştır.

1.1. Çevresel Kirleticiler ve Endokrin Bozucular

Günümüzde endüstriyel, zirai veya başka amaçlarla kullanılan birçok organik kimyasal madde, işlevini gördükten sonra çoğunlukla kanalizasyon yoluyla su ortamlarına salınmaktadır (Hill, 2010). Sanayi devriminden bugüne kadarki süreç düşünüldüğünde suda çözülmeyen bazı kimyasalların çökeltilerde ve suda yaşayan canlıların vücudunda birikmesi (biyoakümülyasyonu) kaçınılmazdır. Diğer yandan içecek ve gıda ambalajlarında veya evsel ürünlerde kullanılan kimyasalların hayvan ve insan vücuduna geçmesi sağlığı tehdit eden başka bir unsurdur. Genellikle tarımsal, kentsel ve endüstriyel akıntılarla çeşitli kimyasallar çevreye salınmakta ve canlılar tarafından temas, beslenme ve solunum yollarıyla vücuda geçebilmektedirler.

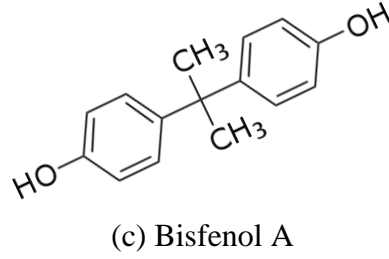
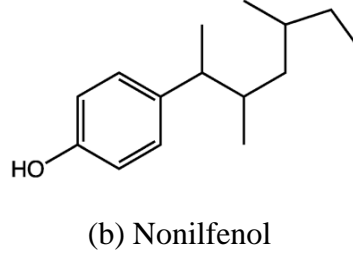
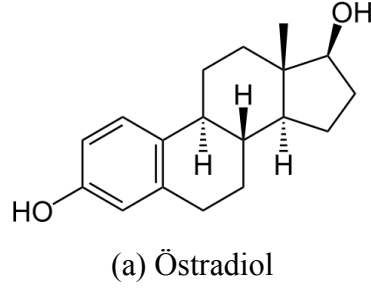
Doğada bulunan ve endüstriyel olarak üretilen birçok kimyasal bileşik, canlı vücudunda hormon-benzeri etkilere sahiptirler. Bu tip bileşikler endokrin sistem gelişimi ve fonksiyonlarını değiştirdikleri için “çevresel endokrin bozucular” olarak adlandırılırlar (Nimrod ve Benson, 1996). Endokrin bozucular ilk olarak Carson (1962) tarafından kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerini incelemesiyle gündeme gelmiştir. Daha sonra çevredeki kimyasal maddelerin fetus ve insanlar üzerinde zararlı etkilerinin olduğu ve endokrin sistemi etkilediği görülmüştür (Sullivan ve Barlow, 1979; Finkelstein ve ark., 1988; S; Colborn ve Clement, 1992; Colborn ve ark. 1993; Sharpe ve ark., 2001; Skakkebaek ve ark., 2001).

Canlılarda endokrin sistem; hormonların saklandığı salgı bezleri ve hormonların algılandığı reseptörlerden oluşmaktadır. Hormonlar vücut içerisinde dolaşmakta ve birer kimyasal haberci olarak hareket etmektedirler. Hormonlar hücre yüzeyinde bulunan karşı reseptörlere bağlanmakta ve böylece biyokimyasal olarak hücrenin iç ve dış kimyasını değiştirmektedirler.

Östradiol (17 β -estradiol) veya östrojen, bilindiği gibi kadınlık hormonudur. Doğumdan sonra plasenta yoluyla anneden geçen östrojen hormonu kanda giderek düşmeye başlamaktadır. Yaşamın 6. ayında hemen hemen hiç bulunmamaktadır.

Kızlarda 10 yaş civarında overlerden östrojen salgılanmaya başlamakta ve giderek kan seviyesi artmaktadır. Bu durum kız çocuklarının ergenliğe girmesine yol açmaktadır. Erkeklerde ise 12 yaş civarında erkeklik hormonu olarak bilinen testesteron salgılanmaya başlamaktadır. Testesteronun bir kısmı östrojene dönüşmektedir. Erkekteki östrojen seviyesi çok düşüktür. Yükselmesi durumunda erkeklerde jinekomasti denen durum ortaya çıkmaktadır. Östrojen, kemik uçlarındaki kıkırdakları etkileyerek önce hızlı büyümeye sonra da kıkırdakların kemikleşmesini sağlayarak büyümeyi durdurmaktadır. Yaşamın 6. ayından ergenliğin başladığı 10-12 yaşlarına kadar seks hormonları denen androjen ve östrojen laboratuvar şartlarında ölçülemeyecek kadar düşük düzeydedir. Bu nedenle vücutlarında yok denecek düzeyde olan östrojenin dışarıdan alınması, östrojeni vücutlarında barındıran yetişkinlerden daha fazla olumsuz etkilemektedir.

Endokrin bozucuların hormonların üretimi, salınımı, bağlanması, taşınması, etkinliği, yıkımı ve vücuttan atılımları üzerine etki ettiği bilinmektedir (Bigsby ve ark., 1999). En yaygın endokrin bozucular, dietilstilboestrol (DES), dikloro-difenil-trikloroetan (DDT), poliklorinat bifenil (PCB), polibrominat difenil eter (PBDE), bisfenol A (BFA) ve alkilfenol polietoksilat (AFEO) ailesinden nonilfenol (NF)'dür (Nimrod ve Benson, 1996). Bu kimyasallar hem karada hem de suda yaşayan canlılar açısından önemli sonuçları bulunan östrojenik etkilere sahiptirler (McLachlan, 1980; 1985). Başka bir deyişle, bu bileşikler organizma içerisinde hormon reseptörlerini taklit etme veya onların etkilerini tersine çevirme kabiliyetine sahiptirler. Canlılarda bu bileşiklere karşı bağışıklık kazanabilecek herhangi bir endokrin sistem bulunmamaktadır. Bunun nedeni kimyasalların ortak özelliklerinin bulunması ve hormonların sentezlenmesi, salınması ve degradasyonu ile ilgili olan enzim ve reseptörlerin benzerlikleridir. Örneğin Şekil 1.1'de östradiol (17 β -estradiol) hormonu ile NF ve BFA arasında yapısal olarak benzerlik bulunmaktadır. Bu sayede NF ve BFA, östrojen hormonunu taklit edebilmektedir.



Şekil 1.1. Nonilfenol ve Bisfenol A endokrin bozucularının Östradiol (17β-estradiol) hormonu ile yapısal benzerliği.

Endokrin bozucular doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar. Özellikle plastiklerde, deterjanlarda, böcek ilaçlarında, endüstriyel kimyasallarda, bazı aile planlaması yöntemlerinde ve kişisel bakım ürünlerinde bulunmaktadır. Genel olarak endokrin bozucuların suda çözünebilirlikleri düşükken, yağda çözünebilirlikleri oldukça yüksektir. Bu nedenle bu bileşiklerin biyoakümülyasyonu canlılarda adipoz (yağ) dokularında gerçekleşmektedir. Bu bileşiklere sürekli olarak yüksek dozlarda maruz kalınması insan ve hayvanlarda akut ve kronik sağlık problemlerine neden olabilmektedir (Sharpe, 2001; Kris-Etherton ve ark., 2002).

Endokrin bozucular her zaman aynı etkiye neden olmamaktadır. Örneğin düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bir bozucu, yüksek dozda, androjen reseptörlerine bağlanarak androjenik etki gösterebilmektedir (Lee, 2007).

DES sentetik bir östrojendir ve endokrin bozucu kimyasalların güçlü bir üyesidir (Colborn ve ark., 1993). İlk olarak 1938 yılında üretilmiştir. Farmakolojide, meme ve prostat kanserlerinin tedavisinde ve bazı diyet uygulamalarında kullanılmaktadır. 1940-1970 arasında yanlış bir şekilde gebe kadınlarda komplikasyon riskini ve kayıpları azalttığı düşünülerek ilaç olarak verilmiştir. 1971’de kadınlarda rahimde vajinal tümöre neden olduğunun anlaşılması üzerine gebe kadınlarda kullanılması yasaklanmıştır (Marselos ve Tomatis, 1992, 1993). Östrojenik aktivite gösteren sentetik birçok ilaç, insan ve hayvanların genel sağlıklarını ve üretkenliklerini kötü yönde etkileyebilmektedir (Sharpe ve Skakkebaek, 1993).

DDT ilk olarak 1936 yılında Colorado’da patates böceklerine karşı bir pestisid (böcek ilacı) olarak kullanılmıştır. 1950’lere gelindiğinde DDT’nin kuşlar, yararlı böcekler, balıklar ve denizde yaşayan omurgasız canlılar için zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür. En göze çarpan etkisi yırtıcı kuşlara ait yumurta kabuklarının çok incilmesi olmuştur (Lundholm, 1997). DDT’nin yaygın olarak kullanılmasının bir sonucu olarak Antarktika’da bile buz kütlelerinde bu kimyasal saptanmıştır (Peterle, 1969). Bu çalışma rüzgar ve suyun çevresel bir taşıyıcı olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Himalaya buzullarında da DDT bulunduğu gösterilmiştir (Daly ve Wania, 2005). Yaklaşık 60 yıl önce laboratuvar hayvanlarında DDT’in etkisi üzerine yapılan çalışmalarda üreme gelişimini etkilediği gösterilmiştir (Tauber ve Hughes, 1950; Stoner, 1953). Fakat yeni çalışmalar DDT’nin dişi üreme organlarının büyümesini engellediğini (Tiemann, 2008) ve çocuk obezitesini artırma riski bulunduğunu (Verhulst ve ark., 2009) göstermektedir.

Diğer bir endokrin bozucu bileşik PCB’dir. Bu bileşik oldukça kararludur ve yanıcı özeliği azdır. Endüstriyel uygulamalarda soğutma ve yağlama işlemlerinde ve elektrik yalıtımında kullanılmaktadır. Kalıcı çevresel kirleticilerden olduğu için 1970 yılında Birleşik Devletler tarafından üretimi yasaklanmıştır. Yaklaşık yarı-ömrü 10 yıl olan bu bileşik canlıların adipoz dokularında birikmektedir. Çalışmalar PCB’nin düşük sperm sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Guo ve ark., 2000; Dallinga ve ark., 2002; Richthoff ve ark., 2003; Hauser ve ark., 2003). Anne sütünde ve insan

adipoz dokularında biyoakümüle olduğu gösterilmiştir (Rogan ve ark., 1987; Kutz ve ark., 1991).

PBDE büyük oranda üretilen ve birçok evsel üründe kullanılan yanıcı özelliği bulunmayan bir bileşiktir. Plastikler, elektron devre kartları, televizyonlar, tekstil ürünleri, halılar, duvar kaplamaları ve otomobillerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Hale, 2003). Önemli çevresel kirleticilerden birisidir (Letcher, 2003). İsveç'te yapılan bir çalışmada 1972-1997 arasında anne sütlerinde PBDE miktarında 50 katlık bir artış olduğu görülmüştür (Sjödın ve ark., 2003). Uzun süreli maruz kalınırsa kanser, karaciğer hasarı ve tiroid bezlerinde bozukluklara neden olmaktadır. Deneysel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda PBDE kanserojen ve nörotoksik özellikler taşıdığı ve bu yönüyle bir endokrin bozucu olduğu gösterilmiştir (Legler ve Brouwer, 2003). Aynı zamanda tiroid hormonunun metabolizması ve taşınması ile östrojen sistemini etkileyebildiği gösterilmiştir.

Alkilfenilpolietoksilat (AFEO) bileşikleri, östrojenik endokrin sistem bozucu olarak adlandırılmaktadırlar. AFEO bileşikleri sularda hidrolitik degradasyonla bütülfenol (BF), oktilfenol (OF) ve nonilfenol (NF) gibi AFEO türevlerine dönüşmektedir. AFEO bileşikleri diğer endokrin sistem bozucuları gibi deterjanlara, ot ve böcek ilaçlarına, kozmetik ürünlere, plastik eşyalara ve boyalara iyonik olmayan yüzey aktif maddesi olarak katılmaktadır. NF, AFEO türevleri içerisinde biyolojik bozunuma en dayanıklı olan kimyasaldır. Shang ve ark. (1999) NF'nin sediment içerisindeki yarı ömrünün 60 yıl olduğunu rapor etmiştir. Bu kimyasal madde, östrojen hormonunu taklit ederek erken adet görmeye, erkeklerde sperm kalitesinin düşmesine ve üreme sağlığının bozulmasına neden olabilmektedir (Colborn ve ark., 1993). Dolayısıyla, NF bir östrojen taklitçisi olup üretkenliği olumsuz yönde etkilemektedir (Safe, 1995). Yiyeceklerle beraber su ile ya da deterjana temas yolu ile giren bu kimyasallar, sperm oluşturma süreci olan spermatogenez olayında mitokondrilerin kristasını bozmakta ve koful artışına neden olmaktadır. NF'nin östrojen taklitçisi olduğu ilk olarak İngiltere'de balık popülasyonunun azalması ile anlaşılmıştır. Balıkları kısırılaştırıran NF'nin sığanlardaki durumdan yola çıkarak memelilerde de kısırlıkla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Colborn ve ark., 1993). NF'ler özellikle sebze ve meyvelerde (Guenther ve ark.,

2002; Yang ve Ding, 2005), insan sütünde (Ye ve ark., 2006; Ademollo ve ark., 2008), su ve çiftlik ürünleri ve pirinçte (Lu ve ark., 2007) ölçülmüştür. NF'nin besinlere bulaşması genellikle kullanılan temizlik ürünleri ve zirai ilaçlardan kaynaklanmaktadır (Soares ve ark., 2008).

Östrojen reseptörlerinin uyaran bir diğer endokrin bozucu kimyasal Bisfenol A (BFA)'dır. Birçok plastikte, gıda ambalajları ve konservelerin iç yüzeylerinde yaygın olarak kullanılan bir üründür. Ksenoöstrojenler olarak da adlandırılan bu kimyasalların çoğu veya bunların parçalanma ürünleri östrojenik, mutajenik, kanserojen veya toksik olabilmektedir (Toppari ve ark., 1996). Ksenoöstrojenler farklı etki mekanizmaları ile endokrin sistemi etkilemektedir. BFA, östrojeni taklit ederek endokrin sisteme zarar vermektedir (Gore, 2007; O'Connor and Chapin, 2007; Okada ve ark., 2008; vom Saal ve Myers, 2008). 2010 yılında Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri tarafından BFA'nın bebek biberonlarında kullanılması yasaklanmıştır. Yetişkinlere göre çocuklarda idrarda yüksek konsantrasyonlarda BFA olduğu belirlenmiştir (Edginton ve Ritter, 2008). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Avusturya, İsviçre ve Almanya'da bebeklerin biberonlardan ve yetişkin ve gençlerin konserve kutularından BFA'ya en çok maruz kaldıkları belirlenmiştir (Von Goetz ve ark., 2010). Bebekler aynı zamanda anne sütü ile de BFA'ya maruz kalabilmektedirler (Sun ve ark., 2004; Ye ve ark., 2006). Japonya'da bebeklerin oyuncak ve plastik kitapları ısıtarak BFA'ya maruz kalabilecekleri gösterilmiştir (Sajiki ve ark., 2010).

İnsanlarda endokrin bozucu kimyasallara maruz kalınmasının sonucunda sperm sayısında azalma olduğu, testis ve meme kanserinin sıklığının arttığı, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumların arttığı, erkek doğumlarda inmemiş testis ve hipospadias gibi bozuklukların arttığı bildirilmektedir (Carlsen ve ark., 1992; Toppari ve ark., 1996). Endokrin sistem üzerinde etki ederek insan organizmasını etkileyen endokrin bozucular sadece üreme sistemi üzerine değil, hipotalamus, hipofiz, tiroid, timus, adrenal bez, meme dokusu gibi çeşitli organ ve dokular üzerine etki etmekte ve buna bağlı olarak büyüme ve gelişme, immunolojik sistem gibi çeşitli sistemleri etkilemektedir (Yokosuka ve ark., 2008; Pombo ve ark., 2005). Tablo 1.1'de endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri verilmiştir (Yeşilkaya,

2008). Endokrin bozucular özellikle üreme sisteminde değişik mekanizmalarla bir çok patolojiye yol açmaktadır (Massart ve ark., 2005; McLachlan ve ark., 2006). Çoğu östrojenik etkili olmakla birlikte antiöstrojenik ve antiandrojenik etkili olan bozucular da bulunmaktadır. Tablo 1.2’de bazı endokrin bozucular ve olası etkileri özetlenmiştir (Yeşilkaya, 2008).

Tablo 1.1. Endokrin bozucuların üreme sistemi dışındaki etkileri (Yeşilkaya, 2008).

	Dişi	Erkek
Kanser	Kanser hücre çoğalmasının ve anjiogenezisin azalması(fitoöstrojenler), endometrial hiperplazi, vajinal adenokarsinom, uterus kanseri, meme kanseri geliştirme risk artışı	Testis kanser riskinin artması prostat kanseri gelişme riskinin artması veya azalması
Teratojenik Etkileri	İskelet kalsifikasyonları, ventriküllerde genişleme, gebelerde yavru sıçan sayısının azalması, yaşayan yavru sıçan sayısının azalması, intrauterin ölüm, abortus, düşük doğum kilosunu	
Tiroid Fonksiyonları	Fetal tiroid hormon bozuklukları, tiroid hormonu konjugasyon bozukluğu, serum tiroksin seviyelerinde düşüklük	
Kardiyovasküler etkiler	Kolesterol düşüklüğü ve antioksidan etkiler, trombosit agregasyon bozuklukları	
Kemik	Kemik mineral dansitesi üzerine olumlu ve olumsuz etkiler, epifizlerin erken yada geç kapanması	
Diğer	Postnatal büyüme bozuklukları, vücut ağırlığı azlığı, erkek/kız yavru oranının bozulması.	

Tablo 1.2. Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerine etki mekanizmaları (Yeşilkaya, 2008).

Östrojen Reseptörlerini Uyararak Etkileyenler	Bisfenol A ve B, Nonilfenol, Oktilfenol, Dietilstilbestrol, Metoksiklor, Klordekan, Genistein, DDT ve Metabolitleri
Androjen Reseptörlerini İnhibe Ederek Etkileyenler	Vinklozin, Flutamid, DDT ve Metabolitleri, Metoksiklor, Fenitroton, Prosimidon, Linuron
Steroid Hormon Sentezini İnhibe Edenler	Fitalat, Trifeniltin, Fenarimol, Fadrozol, Ketokonazol, Finasterid, Endosulfan
Apoptozise Neden Olanlar	Deltametrin, Oksifenol, 1,2-dibromo-3kloropropan

1.2. Nonilfenol Etoksilatlar (NFE) ve Nonilfenol (NF)

Nonilfenol (NF) ve nonilfenol etoksilatlar (NFE), alkilfenol polietoksilat (AFEO) bileşikleri iyonik olmayan yüzey aktif maddelerdir. Östrojenik çevresel endokrin bozuculardan olan bu bileşikler birçok uygulama alanında, özellikle deterjanlarda, temizleyicilerde, makine yağlarında, kuru temizleme araçlarında, petrol seyrelticilerinde, nemlendirici maddelerde, yapışkanlarda, haşere öldürücü spreylere, kozmetik ürünlerinde, tekstil üretiminde, leke çıkarıcılarda, metal temizleyici sıvılarda, yağ temizleyici kimyasallarda, boyama ve kaplama ürünlerinde kullanılmaktadır (Gilbert ve ark., 1992; Fiege ve ark., 2000; Langford ve Lester, 2002; Lorenc ve Scheffer, 2003). NF aynı zamanda tris(4-nonil-fenil) phosphite (TNPP) oluşturmak için reaksiyon elemanı olarak kullanılmaktadır. TNPP bir antioksidan olarak bilinir ve bazı polimerleri örneğin, kauçuk, vinil (bir tür sağlam plastik), poli-olefin ve polistiren gibi polimerleri korumak için kullanılır (Seidel 2004). TNPP plastik gıda paketlenmesinde bir stabilizör olarak kullanılmaktadır. Yapısında NF'yi içerse de TNPP'nin zararsız olduğu ve NF'nin dolaylı olarak besinlere temas edebilen bir madde olduğu kabul edilmektedir (Vazquez-Duhalt ve ark., 2006). NF aynı zamanda yapay reçinelerde katalitik seyreltici olarak kullanılmaktadır (Seidel 2004).

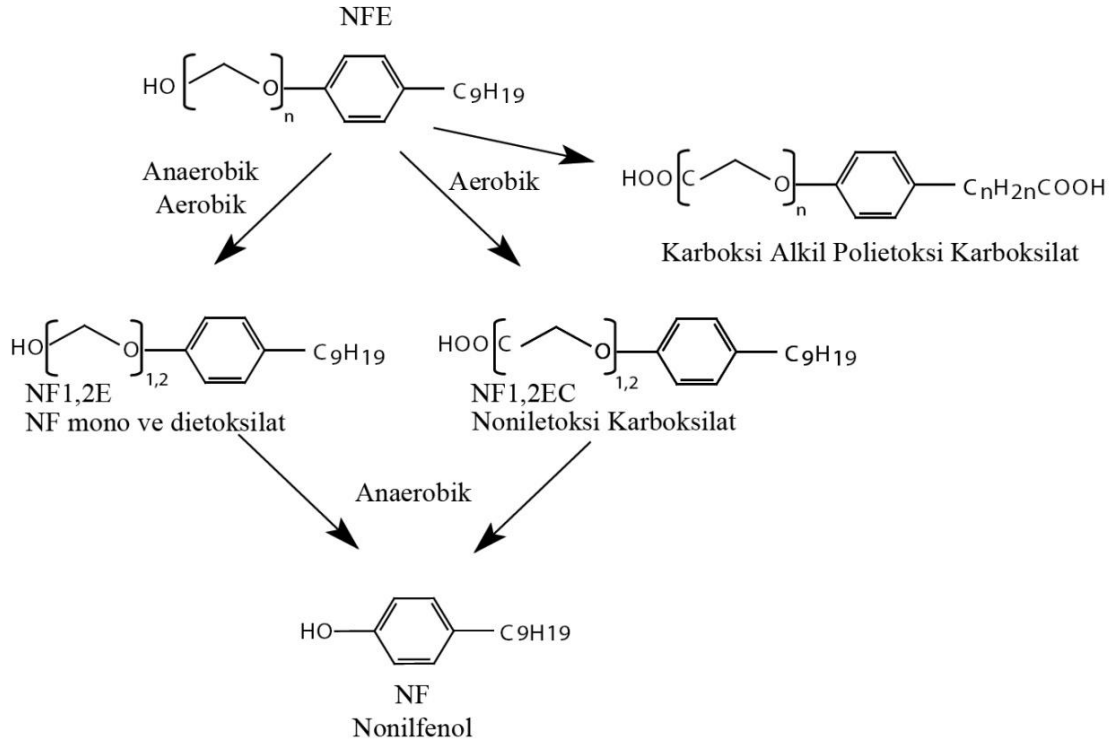
NF'nin sucul ekosistem üzerindeki toksisitesi 1981 yılında çalışılmış (McLeese ve ark., 1981) ve sucul ortamlarda biyoakümülyasyonu hakkında ilk endişeler 1983-1984 yılları arasında ortaya konmuştur (Giger ve ark., 1984). Doksanlı yıllarda NF'nin endokrin bozucu özelliği bulunduğu ve balıklarda östrojenik etkiler gösterdiği görülmüştür (Lee ve Lee, 1996; Soto ve ark., 1991; White ve ark., 1994). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda gıda maddelerinde de NF olduğu görülmüştür (Guenther ve ark., 2002; Lu ve ark., 2007). Amerika Çevre Koruma Ajansı EPA ve Avrupa Birliği Komisyonu tarafından NF üretimi konusunda çeşitli önlemler alınmaya başlanmıştır (Brooke ve Thursby, 2005). Buna göre içme sularında bir günlük NF konsantrasyonu 28 µg/l'yi geçmemelidir. Fakat birçok ülke örneğin Çin ve Hindistan NF ve NFE üretimine yaygın bir şekilde devam etmektedir. Son çalışmalarda anne sütünde de NF'ye rastlanmıştır (Ademollo ve ark., 2005).

1.2.1. NF'nin Yapısı

Nonilfenol (NF), merkezinde aromatik halka ve dokuz karbonlu (C) yan zincir bulunduran bileşiklerdir (Cox, 1996). NF'nin ana oluşumu nonilfenol polietoksilatlarından (NFE) kaynaklanmaktadır. NFE'ler geniş bir kategoride alkilfenol polietoksilatlar (AFEO) olarak isimlendirilmektedir (Nimrod ve Benson, 1996). NFE'ler şuan AFEO üretiminin %80-85'ini oluşturmaktadır (ICIS, 2007). Bu maddeler, genellikle sudaki elektrik yüklerine göre kategorize edilmektedirler. NFE'ler iyonik olmayan (yüksüz) yüzey temizleyici kimyasallardandır. Az yanıcı, düşük sıcaklıklar için uygun ve ucuzdur (Bennie ve ark., 1997). 8'den fazla etoksilata sahip NFE su ortamlarında kolayca anaerobik (oksijensiz) olarak bozunmaktadır (Şekil 1.2; Servos, 1999). En uzun zincire sahip olan molekül en çözünebilir olandır. Su ortamında sonuçta çıkan ilk ürünler NF1EO ve NF2EO ürünleridir ve ana bileşik gibi kolayca biyolojik olarak parçalanmamaktadır. Bu ürünler zamanla NF'ye bozunmaktadırlar (Maguire, 1999). NF, yapısındaki benzen halkasından dolayı biyolojik olarak parçalanmaya (biyodegrasyon) karşı dirençli ve biyobirikime (biyoakümülyasyon) müsait bir bileşiktir (Brunner ve ark., 1988). İngiltere Çevre Ajansı NF'nin su içerisindeki biyodegrasyon yarı ömrünü 150 gün olarak bildirmiştir (Warhurst, 1995). NF'nin çökeltilerde fazla bir şekilde bulunduğu bilinmektedir (Ahel ve ark. 1994a,b). NFE'ler, NF'den daha az toksindir, fakat yine de suda yaşayan organizmalar açısından yüksek oranda tehlikelidir (Ahel ve ark., 1993; 1994; Ahel ve Giger, 1993; Tyler ve ark., 1998).

NFE molekülünün bir ucu hidrofilik "su-çekici" ve diğer ucu ise hidrofobik "sudan kaçınma" özelliğindedir. Hidrofilik "baş", suyu çekerken hidrofobik "uzantı" ise yağ ve gres gibi az çözülebilen maddeleri kendisine bağlar. Aynı anda sahip olduğu hidrofilik ve hidrofobik özelliği NFE'lerin yukarıda listelenen uygulamalarda yüzey temizleyicisi olarak kullanılmasının bir nedenidir. NFE'lerin sucul organizmalardaki toksisitesi etoksilasyonun derecesinin artmasıyla azalmaktadır. Örneğin, küçük (golyan) balıkları için sudaki toksisite sınırı NF için 1.4 mg/L, NF1EO (yani bir etoksilat grubuna sahip NFE) için 3 mg/L, NF6.4EO (yani ortalama 6.4 etoksilat grubuna sahip NFE karışımı) için 5.4 mg/L, NF9EO 12 mg/L ve

NF16.6EO 110 mg/L şeklinde belirlenmiştir (Canada, 2002). NF'nin iki farklı yapısı bulunmaktadır. Bunlar doğrusal ve dallı (branched) NF'dir. Doğrusal NF (4-NF) beyaz kristal yapıdayken dallı NF oda sıcaklığında sıvıdır ve rengi sarıya kaymaktadır. Fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 1.3'te verilmiştir.



Şekil 1.2. NFE'nin su ortamındaki bozunma şeması (Di Corcia ve ark., 1998; Giger ve ark., 1984).

Tablo 1.3. Nonilfenolün fiziksel-kimyasal özellikleri.

Molekül formülü	$C_{15}H_{24}O$
Molekül ağırlığı	$220.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Suda çözünübilirlik	$4.9 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1a}$
Buhar basıncı (25 °C)	$2.07 \cdot 10^{-2} \text{ Pa}^b$
Log oktanol-su katsayısı $\log K_{ow}$	4.48^c
Log organik karbon katsayısı $\log K_{oc}$	$4.13-6.1^d$
$^{-10}$ log asit katsayısı pK_a	10.28^e

^a(Brix ve ark., 2001), ^b(Muller ve ark., 1998) ^c(Ahel ve Giger, 1993), ^d(Burgess ve ark., 2005; Heemken ve ark., 2001; Isobe ve ark., 2001; Navarro ve ark., 2009) ve ^e(Muller ve ark., 1998).

1.2.2. NF'nin Üretimi ve Çevreye Yayılması

Çoğunlukla beş endüstri sektörü, AFEO'ların çevreye yayılmasından sorumludur. Bunlar; kağıt üreticileri, petrol üreticileri, evsel/endüstriyel temizleyiciler, tekstil üreticileri ve deri üreticileridir (Maguire, 1999). İlk olarak 1940 yılında sentezlenen NF özellikle 1960'dan sonra hızlı bir şekilde üretilmeye başlanmıştır (Fieger ve ark., 2000). Endüstriyel amaçlı doğrudan üretimin yanında NFE'lerin su ortamına salındığında NF'ye dönüşmesi de diğer bir kaynak olarak değerlendirilmelidir.

1980 yılına kadar üretilen yüzey aktif maddelerin %74'ünü NFE üretimi kapsamıştır (Cahn ve Lynn, 1983). Kanada'da 1993 yılındaki toplam yıllık NFE üretimi 7.000 tonun üzerinde gerçekleşmiştir (Shang ve ark., 1999). 2000'li yılların başlarında yıllık NF üretimi Amerika'da 180.000 ton, Avrupa'da 73.500 ton, Japonya'da 16.500 ton ve Çin'de 16.000 tona ulaşmıştır (Renner, 1997; Soares ve ark., 2008). 2006 yılında Amerika'da NF'nin üretimi 45.000-150.000 ton olarak bildirilmiştir (ICIS, 2007). 2007'de Birleşik Devletler ve Kanada'nın NFE tüketimi yılda 150.000-200.000 ton arasında değişmiştir (Rust ve Wildes, 2008; EPA, 2008). EPA gibi bazı çevre koruma ajansları ve deterjan üreticileri NFE'lerin kullanımını azaltma amacıyla bazı çalışmalar yapmaktadır. Fakat halen endüstriyel deterjanlarda ve diğer alanlarda büyük oranlarda üretilmeye devam edilmektedir (Soares ve ark., 2008).

Ekolojik reseptörler, NF ve NFE'ye önemli derecede maruz kalma potansiyeline sahiptir. Çünkü NF ve NFE'leri içeren bileşikleri üreten işletmeler bunları doğrudan yeryüzü sularına salmaktadırlar (Ahel ve ark., 1994a; Johnson ve ark., 2005; Koh ve ark., 2005; Nakada ve ark., 2006; Shao ve ark., 2003; Ahel ve ark., 1994b; Fries ve Puttmann, 2003; Langford ve ark., 2005; Petrovic ve ark., 2002a; Petrovic ve ark., 2002b; Sabik ve ark., 2003; Ellis ve ark., 1982). Ayrıca NF ve NFE'ler çökeltiye dönüşmekte ve buralarda sürekli olarak suda birikmektedirler (Naylor ve ark., 1992). Hem tatlı hem de tuzlu sularda yaşan omurgasız hayvanlar, bitkiler ve balıklar bu kategorideki kimyasallara oldukça duyarlıdırlar ve değişen oranlarda toksisite sergilemektedirler. NFE'lerin kalıcı metabolitlerinin (ara ürünlerinin) yüksek düzeyleri özellikle kanalizasyon sistemlerinden gelen atık suların

karıştığı doğal su ortamlarında tespit edilmiştir (Ying ve ark. 2002). Kanalizasyon atık fabrikalarının yakınlarındaki sularda NF konsantrasyonu temiz sulardaki değerinin 100 katı yüksek oranlarda ölçülmüştür (Ahel ve ark., 1994a). Başka bir çalışmada NF düzeyi İngiltere'deki Aire nehrine dökülen kanalizasyon suyunda temiz suya göre 330 kat fazla çıkmıştır. Bu artışa, nehrin yakınındaki bir tekstil fabrikasından kaynaklanan atık suların neden olduğu saptanmıştır (Blackburn ve Waldock, 1995). NF nehirde yaşayan balıklara geçtikten sonra çoğunlukla karaciğer ve böbrekte depolanmaktadır ve safra yoluyla dışarıya atılmaktadır (Coldham ve ark., 1998; Lewis ve Lech, 1996). NF'nin biyobirikim faktörü (BAF) üzerine yapılan bir çalışmada bu kimyasalın tatlı sularda yaşayan organizmalarda ve kuşlarda biyolojik olarak birikme potansiyelinin olduğu gösterilmiştir (Ahel ve ark., 1993).

Amerikadaki birçok suda NF ve NFE ölçümleri yapılmıştır. 11 farklı endüstriyel atık bölgesine yakın yüzey sularında NF düzeyi 2 ila 1617 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir (Shackelford ve ark., 1983). 1983-1984 yıllarında Giger ve ark. (1984) tarafından İsviçre'de yapılan bir çalışmada, NF türevlerinin su canlıları için oldukça toksin olduğu gösterilmiştir. Great Lakes'deki yüzey suları ve çökeltilerde ölçülen NF konsantrasyonu su için 0.01 ve 0.92 $\mu\text{g/L}$ arasında ve çökeltiler için 37 $\mu\text{g/g}$ ve 300 $\mu\text{g/g}$ arasında değişmektedir (Bennett ve ark., 1997). Ohio Nehri'nden toplanan yüzey su örneklerinde ölçülen toplam NFE değeri su için 0.13 ila 1.0 $\mu\text{g/L}$ arasında, çökelti için 250 den 1020 $\mu\text{g/g}$ 'a ve sazan balıkları için 32'den 920 $\mu\text{g/g}$ 'a değişmektedir (Rice ve ark., 2003). Uğuz ve ark. (2003) Türkiye'de bulunan Sakarya ve Değirmendere nehirlerinde yaptığı çalışmada, su, çökelti ve balık örneklerinde alkilfenol konsantrasyonlarını ölçmüş ve miktarını belirlemiştir. Bu örneklerde bu kimyasalların olduğu gösterilmiştir. Tatlı ve tuzlu sulardaki NF ve NFE'lerin varlığı potansiyel olarak sudan beslenen tüm canlılar için ekolojik olarak bazı etkilere sahip olacaktır.

Bunların yanında, besinlere temas eden birçok plastik üründe NF tespit edilmiştir (Ozaki ve Baba, 2003). Ev ortamındaki tozlarda ve solunan havada NF konsantrasyonu Rudel ve ark. (2003) tarafından ölçülmüştür. Buna göre 0,05-1.50 $\mu\text{g/m}^3$ arasında değişen konsantrasyonlarda NF tespit edilmiştir. Saito ve ark. (2004) ev içi ve dışında hava ve toz örneklerinde NF konsantrasyonlarını ölçmüş ve ev

ortamında daha yüksek oranlarda NF bulunduğunu göstermişlerdir. Fries ve Püttmann (2004) yağın yağmur ve kar örneklerinde NF'ün bulunduğunu göstermişlerdir.

1.2.3. NF Biyoakümülyasyonu

Sucul organizmalarda NF'nin toksisitesi üzerine var olan çalışmalar balıklarda, omurgasız hayvanlarda ve bitkilerde NF ve NFE'lerin biyolojik olarak biriktiğini göstermektedir (Guenther ve ark.,2002; Lu ve ark., 2007; EU, 2002; Canada, 2002; EPA, 2005). Blackburn ve ark. (1999) balıklardaki NF konsantrasyonunun sudakinden 50 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Yine alglerdeki NF biyoakümülyasyonu diğer organizmalara göre daha fazla gerçekleşmiştir (Ekelund ve ark., 1990; Ahel ve ark., 1993).

NF, terestrial (karacal) hayvanlarda özellikle karaciğer ve böbreklerde birikebilmektedir. Razia ve ark. (2005) Japon bıldırcın balıklarında 17β -Östradiol ve NF etkilerini incelemiş ve östrojenle karşılaştırıldığında düşükte olsa bıldırcınlarda NF'nin östrojenik etkisinin bulunduğunu göstermişlerdir. Bayram ve ark. (2007) bıldırcınların büyüme, yumurta gelişimi ve kuluçka sonucu üzerinde NF'nin etkili olduğunu göstermişlerdir. Farelerde kronik etkiler için karaciğer ve böbreklerde en düşük doz değeri 10 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir (Bakke, 2003).

İnsanlar beslenme, solunum ve temas yoluyla çeşitli AFEO'lara maruz kalmaktadır. NF birçok farklı besin çeşidinde tespit edilmiştir (Guenther ve ark., 2002; Yang ve Ding, 2005; Lu ve ark., 2007). NF'nin plastik kaplardan besin ve içme sularına geçtiği gösterilmiştir (Toyo'oka ve Oshige, 2000; Loyo-Rosales ve ark., 2004). Kişisel bakım ürünleri ve deterjanlara temas edilmesi (Talmage, 1994) ve doğum kontrolü yöntemlerinde spermisitlerin kullanılması (Brooke ve ark., 2005) maruz kalınan diğer yollardır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda NF, anne sütünde (Ademollo ve ark., 2008), kadın yağ dokularında (Lopez-Espinosa ve ark., 2009), idrarda (Calafat ve ark., 2005) ve kanda (Chen ve ark., 2008) tespit edilmiştir.

1.2.4. NF'nin Canlılar Üzerindeki Etkileri

NF ve diğer alkilfenol bileşikleri suda ve karada yaşayan canlılar üzerinde östrojenik, kanserojenik ve toksik etkilere sahiptir (Uğuz ve ark., 2009).

Soto ve ark. (1991) plastik tüplerde göğüs kanserinin proliferasyonunu (çoğalmasını) gözlemleyerek NF'nin östrojenik olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra kanser hücrelerinin büyümesi NF ile devam etmiştir. Vitellogenin (VTG), oviparöz (yumurtlayan) dişi balıklarda yumurta kesesinin oluşmasından sorumlu proteindir ve VTG biyosentezi 17β -estradiol ile uyarılmaktadır. VTG; karaciğerde üretilmekte, kana salınmakta ve modifiye edilerek oositlerde yumurta olarak depolanmaktadır. Normalde hiç veya az oranda VTG, erkek balıkların kanlarında bulunurlar (Sumpter ve ark., 1991). Erkek balıklar VTG üreten bir gene sahiptirler. Fakat normalde VTG üreten genleri tetikleyecek yeterli 17β -estradiol bulunmamaktadır.

Üreme sistemindeki bozukluklar ve düzensizlikler insan ve diğer canlıların yaşamasında önemli bir değere sahiptir. VTG sentezinin in vivo indüksiyonu yumurtlayan hayvanlarda bir biyomarker olarak önerilmektedir (Christiansen ve ark. 1998). 17β -estradiol ile harekete geçen VTG, suda yaşayan örneklerde östrojenik etkilerin çalışılmasında kullanılmaktadır. NF ile VTG sentezinin indüksiyonu erkek balıklarda gözlemlenmiştir (Ren ve ark., 1996; Schwaiger ve Negele, 1998; Korsgaard ve Pedersen, 1998; Miles-Richardson ve ark., 1999). Çalışmalarda renkli alabalıklarda NF'nin öldürücü toksik değerinden daha düşük konsantrasyonlarda in vivo östrojenik etkiler meydana getirdiği görülmüştür (Lech ve ark. 1995). Yine renkli alabalıklarda in vivo plazma VTG indükleyen NF'nin düzeyi suda 9 günlük maruz kalma süresi için yaklaşık olarak 150 ppb olarak rapor edilmiştir (Pedersen ve ark. 1999).

NF'nin östrojenikliğinin kanıtı kendi kimyasal yapısı ve özellikleriyle açıklanabilir. NF ve 17β -östradiol'nin örtüşmesi onların yapısal benzerliğini ortaya koymaktadır (Leadley ve ark. 1998). İki bileşik arasındaki RMS (root mean square) sapması 0.36Å 'dur. 1.0Å 'dan küçük değerler genellikle iki bileşiğin 3 boyutlu

karşılaştırılması yapıldığında yakın kimyasal benzerliklerin olduğu anlamına gelmektedir (Wiseman ve ark. 1992). Gerçekte NF alabalıklarda östrojen reseptörlerine bağlanabilmek için 17β -estradiol ile yarış halindedir. NF'nin kendi östrojenik aktivitesi 17β -estradiol'den 10^3 - 10^4 daha az kuvvetlidir (White ve ark. 1994).

NF, östrojen reseptörlerine bağlanarak çeşitli üreme ve gelişme dönemlerinde östrojen fonksiyonlarını değiştirir veya bloke eder (Hong ve ark.,2004; Korach ve ark., 1991). Avcı ve ark. (2010) Japon Bıldırcınlarında (*Coturnix japonica*) NF'nin büyüme dönemindeki tüm deney guruplarında canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranını etkilemediğini ancak yumurta üretiminde önemli bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Şuan Amerika dahil birçok ülkede NF ve NFE'ler için herhangi bir izin verilen doz limiti veya tavsiye edilen limit değerleri insanlar için bulunmamaktadır. Sadece mesleki anlamda bazı kantitatif görüntüleme verileri bulunmaktadır. Özellikle üretim ve endüstriyel alanda NF veya NFE'lere maruz kalan çalışan insan sayısı oldukça fazladır (EU, 2002). AB Risk Değerlendirme Raporuna göre NF'nin üretimi ve kullanımı bir kimyasal ara ürün olarak kapalı yerlerde gerçekleşmektedir. Mesleki maruz kalma dolayısıyla örnek toplama, bakım ve ürünün tanker ve kaplara doldurulmasında yaşanmaktadır (EU, 2002). Mesleki maruz kalma yaklaşık olarak NF'nin üretimi ve kullanımı için 0.9 mg/m^3 (8-saat) olarak hesaplanmıştır (EC, 2002). Özel kimyasal boyaların üretimi boyunca havayı içine çekme ile maruz kalma durumu 0.091 mg/m^3 (8-saat) olarak belirlenmiştir ve dermal (ciltsel) maruz kalma 0 ila $0.1 \text{ mg/cm}^2/\text{day}$ arasında değişmektedir. Boya karıştırılırken ve sprey olarak sıkılırken, karıştırma süresince dermal maruz kalma 0.01 'den $0.24 \text{ mg/cm}^2/\text{gün}$ 'e değişmektedir ve sprey ile kullanırken içine çekmeyle maruz kalma 9.1 mg/m^3 (8-saat) olarak hesaplanmıştır (EU, 2002). NF ve NFE'ya maruz kalmayla ilgili olarak NF'nin NFE üretiminde, endüstriyel temizleme ürünlerinde, polimerizasyon işlemlerinde, tekstil ürünlerinde, kağıt ve köpük ürüminde, elektrik ve elektronik aygıtlarda, metal ekstraksiyonunda, cilalama ve vernikleme işlerinde kullanılması üzerine herhangi bir kantitatif veri mevcut değildir.

Genel insan popülasyonunun NF'ye direk veya NFE'nin metaboliti olarak maruz kalması aşağıdaki çalışmalarda doğrulanmıştır. Ademollo ve ark. (2008) anne sütünde biyolojik olarak NF'nin düzeyini belirlemiştir. Göbek kordon kanında (Chen ve ark., 2008) ve idrarda (Calafat ve ark., 2005) yine NF belirlenmiştir. Anne sütünde bulunan maksimum NF düzeyi 56.3 µg/L'dir ve infantlar için maksimum hesaplanan doz miktarı 3.9 µg /kg/gün'dür (Ademollo ve ark., 2008). Maruz kalma; deterjan, temizleyiciler, zirai ve yapısal haşere öldürücü pestisidler, besin paketlemeleri ve kozmetik ürünlerinde NF ve NFE'nin var olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bunlar potansiyel olarak anne ve çocuğun maruz kalabilecekleri ürünlerdir. Örneğin küçük çocukların zeminde emeklemesi yüzey temizleyicilerine direk maruz kalmaları anlamına gelmektedir. Buna ek olarak, NF; gıda paketlerinde kullanılan plastik ürünlerde bulunmaktadır ve tespit edilebilir düzeylerde yüksek yağ oranı olan besinlere geçebilmektedir (Ying ve ark., 2002).

Bu kaynaklardan bazılarında insanların maruz kaldıkları değerler şu şekildedir: saç boyasında 0.1 µg/kg/gün; besin paketlerinde 2 µg/kg/gün; ve yapısal haşere öldürücü pestisidlerde 0.35 µg/kg/gün (EU, 2002). AB, çevresel kaynaklardan da NF maruz kalınmasını 5 µg/kg/gün olarak belirlemiştir. Bunun %70–80'ini balık ve deniz ürünlerinin tüketiminden kaynaklanmaktadır (EU 2002). Anne sütü üzerine yapılan bir çalışmada deniz ürünlerinin tüketimi ve NF'nin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Ademollo ve ark., 2008). Güçlü yüzey temizleyicileri ve bunların kalıntılarına maruz kalma önemli düzeyde çıkmıştır. Tüm yaş grupları için ortalama su alımı 0.926 L/gün'dür. Bu yetişkinler için olan 2.544 L/gün değerinden düşüktür (EPA, 2009a,b,c). Eğer içme suyunda alkilfenollerin 1 µg/L'si (EPA, 2001) ortalama su alımı olan 0.926 L/gün ile birleştirilirse; günlük vücudun maruz kalacağı değer 0.01 µg/kg/gün olmaktadır. Bu analize dayanarak EPA içme sularının NF'ye maruz kalma için ana kaynak olamayacağını savunmaktadır ve bu görüş diğer bazı çalışmalarla da desteklenmektedir (EU, 2002; Soares ve ark. 2008). NFE'lerin üretilmesiyle meydana gelebilecek olan potansiyel ekolojik etkiler hakkındaki endişelerin giderilmesi için bazı hareket planları hazırlanmaktadır. Buna paralel olarak insan hayatı için potansiyel risklerinde belirlenmesine ihtiyaç vardır. Kalıcılık,

biyoakümülatiflik, toksik karakteristiklerin değişik parametrelere göre nasıl değiştiği çevresel etkiler ve insan sağlığı açısından önemlidir.

1.3. Bisfenol A (BFA)

Bisfenol A (BFA) polikarbonat ve çeşitli plastik ürünlerinin üretiminde kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. şu anda yaygın olarak biberonlarda, konserve kutularının iç kaplamalarında, içecek kutularında, diş ürünlerinde ve katkı maddelerinde kullanılmaktadır (Lyons, 2000; Vom Saal ve Hughes, 2005; Dekant ve Völkel, 2008). BFA endokrin bozucu bir kimyasaldır ve birçok üründe kullanılması insanların bu kimyasala maruz kalma sıklığını artırmaktadır (Kang ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar bu sıklığın giderek artan bir eğilime sahip olduğunu göstermektedir (Yamamoto ve Yasuhara, 1999; Kang ve ark., 2006; Dekant ve Völkel, 2008). BFA çevresel kirlenmenin etkisiyle atık sularda tespit edilmiştir (Kang ve ark., 2006). Su içerisindeki yarı ömrü 3-5 gün arasındadır ve bu süre sucul organizmaları etkilemek için yeterlidir (Fürhacker ve ark., 2000). Uzun süredir BFA'nın kadınlık hormonu östrojeni taklit ettiği bilinmektedir fakat 1990'lü yıllarda BFA'nın maruz kalınan dozla ilgili ilk endişeler ortaya konmuştur (Vom Saal ve Hughes, 2005).

Endüstriyel dünyada çok yüksek oranlarda plastik üretilmektedir. Plastik üretiminde hammadde olarak kullanılan BFA üreme sisteminde hormonların yerine geçerek insanlara zarar vermektedir (Wozniak ve ark., 2005). Plastik endüstrisi BFA'nın insanlara zarar verecek düzeyde olmadığını savunsa da, BFA'nın çocuk, yenidoğan ve fetusta beyin ve prostat üzerinde yan etkilerinin olduğu yönünde endişelerin bulunduğu bildirilmiştir (Rubin ve Soto, 2009; EPA, 2010; Erickson, 2010). Türkiye'de Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından 10 Haziran 2011 tarihinde yayınlanan 27960 sayılı Resmi Gazete'de BFA'nın bebek biberonlarında kullanımını yasaklanmıştır.

1.3.1. BFA'nın Yapısı

2,2-bis(4-hidroksifenil)propan, BFA adı ile bilinmektedir. İlk olarak Dianin (1891) tarafından bulunmuştur ve daha sonraları Zincke (1905) tarafından iki mol fenol ve bir mol asetonun düşük pH ve yüksek sıcaklıkta kondensasyonu ile sentezlenmiştir (Brunelle, 2005). Bisfenol A katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıdadır. 25°C'deki yoğunluğu 1.1-1.2 g/L'dir. Etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir (Harvey ve Johnson, 2002; Tsai, 2006). BFA bir monomer'dir ve polikarbonat plastiklerinin daha güçlü ve esnek olmasını sağlamaktadır. Polikarbonat plastikler genellikle üçgen döngü sembollerinde "7" ile işaretlenirler.

Tablo 1.4. Bisfenol A'nın fiziksel-kimyasal özellikleri.

Molekül formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Molekül ağırlığı	$228.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Suda çözünebilirlik	$120\text{-}300 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1a}$
Buhar basıncı (170 °C)	$5.3 \cdot 10^{-6} \text{ Pa}^b$
Log oktanol-su katsayısı $\log K_{ow}$	3.40^b
Log organik karbon katsayısı $\log K_{oc}$	$314\text{-}1524^b$
$^{-10}\log$ asit katsayısı pK_a	$9.59\text{-}11.30^c$

^a(Harvey ve Johnson, 2002; Tsai, 2006); ^b(Staples ve ark., 1998; Kang ve ark., 2006) ^c(Cousins ve ark., 2002).

1.3.2. BFA'nın Üretimi ve Çevreye Yayılması

Dünyada, BFA en yüksek kapasiteyle üretilen ikinci kimyasaldır. Günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastik pencereler, kompakt disk, iş güvenlik kaskları, kurşungeçirmez camların yüzeyine kaplanan film, otomotiv parçaları, toz boya, su ve süt şişesi, bebek biberonu, birçok elektrik ve elektronik parça yapımında Bisfenol A kullanılmaktadır (EU, 2003). BFA; gıdaların tüketime sunulduğu kaplarda, bebek biberonlarında, polikarbonat plastik ve epoksi reçinelerin üretimde; dışçilikte kullanılan karışımlarda ve dolgu macunlarında da kullanılmaktadır (Arenholt-Bindslev ve ark., 1999; Howe ve ark., 1998; Sajiki ve Yonekubo, 2003; Li

ve ark., 2011). Ayrıca çocuk oyuncaklarında plastikleri güçlendirmek için kullanılmaktadır (Staples ve ark., 1998).

BFA'nın büyük miktarlarda çevreye bulaşması, üretim sırasında oluşan atıkların yeterince arıtılmadan atık sularla yüzey sularına verilmesi, BFA depolarında meydana gelen kaçaklar ve taşımacılık sırasında meydana gelen kazalarla gerçekleşmektedir. 1993 yılında üretilen 640.000 ton BFA'nın yaklaşık % 0.017'si (109 ton) çeşitli yollarla çevreye dağılmıştır (Staples ve ark., 1998). Avrupa'da yapılan çalışmalarda BFA'nın yüzey sularındaki oranlarının farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde bile farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda şehir şebekesi suyunda <8-11 ng/L oranlarında BFA bulunduğu belirtilmektedir (Wenzel ve ark., 2003).

1.3.3. BFA Biyoakümülyasyonu

Çevresel olarak BFA'nın birikim potansiyeli oldukça düşüktür, çünkü ortamda kısa sürede degradasyona uğramaktadır. Biyokonsantrasyon faktörü (BAF) 200'ün altındadır (Howard, 1989; Staples ve ark., 1998). Genellikle BAF değeri 1000'in altında olan bileşikler biyolojik olarak birikimi az olan ve önlem gerektirmeyen bileşikler olarak sınıflandırılmaktadır (Staples ve ark., 1998).

1.3.4. BFA'nın Canlılar Üzerindeki Etkileri

BFA; östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösteren bir maddedir. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar BFA'nın üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir. BFA deney hayvanlarında sperm sayılarının azalmasına neden olmakta ve meme dokusunda meme kanserinin erken dönemlerine benzer değişikliklere neden olmaktadır (Schönfelder ve ark., 2002). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; erken ergenlik, prostat hiperplazisi, bağışıklık işlevlerinde azalma, beyinde cinsiyet yapılarında ve cinsel davranışta değişme, antioksidan enzimlerde azalma, hiperaktivite, insülin artışı, şişmanlık, diabetes

mellitus, osteoporoz gibi çok çeşitli etkileri saptanmıştır. BFA'nın düşük çevresel konsantrasyonları (2.4 µg/kg) sıçanlarda eşeyssel olgunluğun hızlanması ve postnatal gelişmelerde anormalliklere neden olmaktadır (Howdeshell ve ark., 1999). İçme suyu ile sıçanlara verilen BFA'nın üreme, testis patolojisi ve spermatogenezis üzerine etkisi dört nesil boyunca incelenmiş ve olumsuz sonuçlar meydana getirdiği gözlemlenmiştir (Buckiova ve ark., 2001). Oral yolla alınan BFA, gastrointestinal yolla vücuda girmektedir. Oral yolla alınan miktarın % 83 kadarı 72 saat içinde dışkı ile atılmaktadır. Vücuda alınan BFA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha sonra idrarla vücuttan atılmaktadır (Xiao ve ark., 2011). BFA'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebileceği belirtilmektedir (Snyder ve ark., 2000).

Hamile sıçanlara besinlerle verilen BFA'nın, plasentada, 0.4 ve kanda 1.6 µg/kg olarak bulunduğu ve plasenta yolu ile fetüse geçtiği belirtilmektedir. Yavruda BFA konsantrasyonunun anneye göre daha az olduğu ancak BFA'nın birikebilme özelliğinden dolayı fetüsün risk altında olduğunu göstermektedir (Miyakoda ve ark., 1999; 2000; Degen ve ark., 2001). İntrauterin BFA'ya maruz kalan erkek farelerde prostat büyümesi, epididim ağırlığının azalması ve anogenital bozuklukların arttığı, aynı çalışmada dişi farelerin ovarlarında yumurta sayısının azaldığı tespit edilmiştir (Maffini ve ark., 2006). Düşük dozlarda BFA'ya maruz kalan anne farelerden doğan dişi farelerin vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. BFA ile metabolik sendrom ve obezite arasında bir ilişkinin olabileceği savunulmaktadır (Alonso- Magdalena ve ark., 2006).

İnsanların maruz kaldığı yollardan en önemlisi tüketim yoluylaadır. Çünkü BFA kolaylıkla besin ambalajlarından besinin içeriğine karışabilir özellikle bir mikrodalga veya fırında ısıtıldıklarında. Sajiki ve ark. (1999) insan plazmasında BFA konsantrasyonunu erkekler için 0.59 ± 0.21 ng/ml ve kadınlar için 0.33 ± 0.54 ng/ml olarak ölçmüştür. Amerika'da yapılan bir çalışmanın sonucunda Amerikan halkının % 90'nın vücutlarında BFA bulunmuştur ve en yüksek düzeyler çocuklarda çıkmıştır (Şekil 1.3; Patisaul, 2010). Kadınlar üzerine yapılan başka bir çalışmada idrarda ortalama BFA düzeyi 1.33 µg/L (1.12-4.83 µg/L) olarak ölçülmüştür (Calafat ve

ark., 2005). Tablo 1.5'te bazı ülkelerde anne sütü, serum, göbek kordon kanı ve idrarda ölçülen BFA konsantrasyonları verilmiştir.

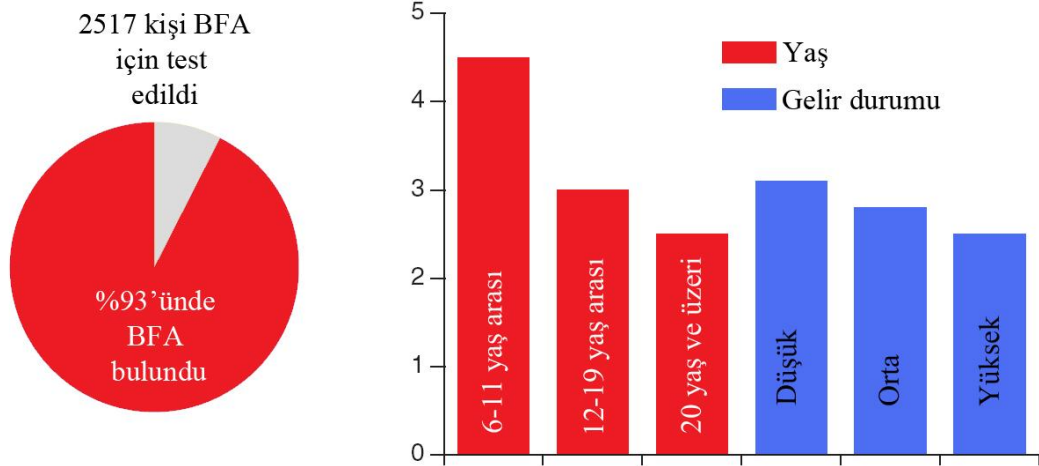
BFA ile ilgili çalışmalara hızla yenileri eklenirken, insana zarar verebilecek en düşük doz konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. ABD'de yapılan çalışmada insanların % 95'inde idrarda ölçülebilir BFA saptanmıştır (Welshons ve ark., 2006). Bazı araştırmalar polikarbonat şişelerden, içlerinde bulunan sıvıya BFA'nın geçebileceğini saptamışlardır. Bu araştırmalar her ne kadar sıçan ve farelerde gerçekleştirilmiş olsa da insanlarda da benzeri sonuçlarının olabileceği ileri sürülmektedir.

BFA ve bileşiklerinin insan üzerinde ne tür riskler oluşturduğunun koordineli olarak araştırılması ve tartışılması gerekmektedir. BFA güvenliğiyle alakalı bu endişenin dünyada sağlık ajansları tarafından çok fazla dikkate alınmamasının çoklu nedenleri vardır. En önemlisi BFA gibi hormon-engelleyici bileşiklerin risklerini değerlendirmek için ne tür bilimsel kanıtların gerektiğine dair net bir yaklaşım bulunmamaktadır. İnsanlarda olası risklerin değerlendirilmesi için direk kontrollü deneylerin yapılması etik olmayacaktır. Aynı zamanda, hayvanlar üzerine yapılan çalışmaların insanlar üzerindeki etkilerinde de belirsizlikler vardır. BFA üretiminin ve buna maruz kalma riskinin gün geçtikçe arttığı global bir çevrede bu tür zorlukların giderilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle üreme sistemi üzerinde etkisi olduğu düşünülen BFA, sadece kullanılan binlerce kimyasaldan birisidir.

Tablo 1.5. İnsanlarda anne sütü, serum, göbek kordon kanı ve idrarda ölçülen ortalama **Bisfenol A** konsantrasyonları.

Ülke	N	BFA (ng/ml)	Örnek	Metot	Kaynak
Japonya (Shizuoka)	101	3,41±0,13	Kolostrum	ELISA	Kuruto-Niwa ve ark. (2007)
Japonya	23	0,61±0,20	Anne sütü	HPLC	Sun ve ark. (2004)
Amerika	20	1,3-1,9	Anne sütü	HPLC	Ye ve ark. (2006)
Japonya	9	0,46±0,20	Maternal kan	HPLC	Kuroda ve ark. (2003)
Japonya	9	0,62±0,13	Göbek kordon kanı	HPLC	Kuroda ve ark. (2003)
Japonya	11	1,49±0,11	Normal erkek kanı	ELISA	Takeuchi ve Tsutsumi (2002)
Japonya	14	0,64±0,10	Normal kadın kanı	ELISA	Takeuchi ve Tsutsumi (2002)
Almanya	37	4,4±3,9	Maternal kan	GC/MS	Schonfelder ve ark. (2002)
Almanya	37	2,9±2,5	Göbek kordon kanı	GC/MS	Schonfelder ve ark. (2002)
Amerika	394	≥ 0,1	İdrar	GC/MS	Calafat ve ark. (2005)

BFA, Çevre Koruma Örgütü (EPA) tarafından “bireylerin ve çocukların endokrin sistemi fonksiyonel yapısını değiştiren ve yan etkileri bulunan dış bir kimyasal madde veya karışım” olarak tanımlanmaktadır. Hormonlar, gen transkripsiyonun başlatan veya durduran özelliklerde değişik hareket modlarına sahiptirler. Endokrin bozucular bu genetik düzeydeki olayları engellerler. Maruz kalma süresi oldukça kritiktir çünkü yaşam süresi boyunca yararlanabilirlik değişmektedir. Bir yetişkinde cinsel fizyoloji ve davranışlar olgunluğa ermiş ve fonksiyonlar düzgün çalıştığından ilk maruz kalınma sona erdiğinde hormon hareketleri tekrar normale dönmektedir. Fakat fetus ve yenidoğan bebekler BFA gibi endokrin bozucularından kaynaklanan yan etkiler için en önemli risk grubunu oluşturmaktadırlar.



Şekil 1.3. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen BFA düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması (Patisaul, 2010).

1.4. Anne Sütünde NF ve BFA

Anne sütü; içeriğinin yenidoğanın gereksinimlerine göre değişmesi, enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliklerinin olması, bebeğin fizyolojik ve psikososyal gereksinimlerini ilk 6 ayda tek başına karşılaması, bebeklerin büyüme ve gelişmelerini sağlaması, bebek morbidite ve mortalite oranlarını azaltması gibi özellikleri nedeni ile bebekler için en uygun besindir. Bebeğin ilk aylarda anne sütü ile beslenmesi, altıncı aydan sonra ek besinlerle birlikte anne sütü ile beslenmenin devam etmesi ve emzirmenin iki yaşın sonuna kadar sürdürülmesi; bebeğe sayısız yararlar sağlar. Anne sütü ile beslenmenin yararları sadece anne sütü ile beslenme süreci ile sınırlı kalmayıp, ileri yaşam sağlığı üzerine önemli oranda olumlu etkileri vardır. Bu nedenle sağlıklı yaşamın temellerinin atılmasında anne sütü ile beslenmenin önemi tartışılmaz

Anne sütü; emzirme, solunum ve işitme sorunuyla karşılaşan yenidoğanlarda bağışıklık sisteminin gelişmesine yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda çocuk mortalitesinin düşmesi gibi yetişkinliğe kadar uzanan diğer avantajları da bulunmaktadır (WHO ve FAO, 2007). Diğer taraftan son yıllarda birçok çalışma

dünyanın birçok bölgesinde anne sütünde organik çevresel kirlenici maddelerin varlığına kanıtlar sunulmaktadır (Fabiatti ve ark., 2004; Kunisue ve ark., 2006; Lederman, 1996; Paumgartten ve ark., 2000; Zanieri ve ark., 2007; Ademollo ve ark., 2008; Chen ve ark., 2010). Fiziko-kimyasal karakteristiğinden dolayı bu kirleniciler besin zincirinde biyolojik olarak artış göstermektedir (Wolkers ve ark., 2004, 2006) ve özellikle yağlı dokularda yüksek oranlarda bulunmaktadır. Laktasyon periyodu boyunca, maternal vücut yağı kirlenici madde atıklarıyla birlikte mobilize olmakta ve anne sütüyle birleşmektedir (Nickerson, 2006). Bilindiği gibi laktasyon kontaminantların ter yoluyla atılmasında önemli bir yoldur (Jonker ve ark., 2005; Rogan ve Gladen, 1985; Vrecl ve ark., 2005). Bebeklerde bir laktasyon yılı sonunda polychlorinated dibenzo-dioxin'ler (PCDD) ve furanlar (PCDF) 1.5-3.6 kez maternal kanda bulunan değerlerden büyüktür (Abraham ve ark., 1998). Bu da lipophilic kontaminantların absorpsiyonunu artırabilmektedir (de Zwart ve ark., 2004). Anne sütünde bu kimyasallara maruz kalma troid düzenleme sistemini etkilemektedir (Koppe ve ark., 1991; Pluim ve ark., 1994; Huisman ve ark., 1995).

BFA; endokrin estrojenik bileşiklerden birisidir. Paketleme malzemeleri ve besin kaplarının üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu malzemelerden BFA besinlere geçmekte ve buradan da vücuda girmektedir. NF ise, alkilfenollerden birisidir ve alkilfenol polietoksilatların bozunmasından ortaya çıkan bir üründür. NF, iyonik olmayan yüzey aktif maddesidir ve birçok deterjan formülünde ve deterjan üretiminde sanayide ve ev ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NF östrojenlerin etkilerini taklit edebilmektedir. Bunu östrojen reseptörlerine bağlanarak yapmaktadır. Dolayısıyla insan ve hayvanlarda ters etkilere neden olmaktadır. NF, mikroorganizma ve omurgalılarda kendi etoksilat metabolizmaları tarafından üretilmekte ve su ortamına salınmaktadır. Böylece biyodegradasyona karşı direnç ve biyobirikime yetenek kazanmaktadır. Buna ek olarak gıda paketleme ve işlenmesinde kullanılan plastik ürünlerde tespit edilir düzeyde NF bulunmaktadır ve bunlar özellikle çok yağlı gıdalara geçebilmektedir.

Birçok çalışma insan sağlığı ve AFEO'lara maruz kalma arasındaki olası ilişki üzerine yapılmıştır, fakat net bir sonuca bu epidemiyolojik çalışmalardan ulaşılamamıştır. Bu alışmalar çoğunlukla NF ve birkaç AFEO üzerine yapılmıştır (Nielsen ve ark., 2000). Özellikle, diyet uygulanması AFEO alımında önemli bir kaynak olarak görülmektedir. Almanya'da yapılan bir diyet çalışmasında NF'nin bütün incelenen besin örneklerinde 0.1'den 19.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'a kadar değişen konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (Guenther ve ark., 2002). Tayvan'da yapılan bir çalışmada besin örneklerinde NF konsantrasyonu 5.8-235.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ aralığında ölçülmüştür (Lu ve ark., 2007). Diyet kendi içeriğinden özellikle deniz ürünlerinden oldukça etkilenmektedir (Ferrara ve ark., 2001, 2005). İtalyan deniz ürünlerinde ortalama NF konsantrasyonu 354 ng/g olarak belirlenmiştir (Ferrara ve ark., 2005). İtalya'da yapılan bir çalışmada, haftada en az iki kez balık yediğini belirten kadınlardan alınan süt örneklerinde en yüksek NF düzeyi, haftada bir kez balık yiyen kadınlara göre oldukça yüksek çıkmıştır. Bu ilişki deniz ürünleri tüketiminin vcoda NF alımında önemli bir kaynak olduğu bilgisiyle uyum içindedir (Ademollo ve ark., 2008). Deniz ürünü bol diyetlerle beslenen annelerin sütünde bulunan endokrin bozucuların konsantrasyonlarındaki küçük artışlar, nörolojik gelişim, feotal ve postnatal büyüme ve emzirilen bebeklerde hafıza kayıpları gibi ters etkilere sahiptir (Jacobs ve ark., 1996; Lunden ve Noren, 1998). Bu kontaminantların çoğu endokrin sisteme karışabilmektedir.

Lin ve ark. (2009) GC-MS ve SPE tekniklerini kullanarak anne sütü ile market sütlerinde alkilfenollerin (oktifenol ve nonilfenol izomerlerinin) belirlenmesine yönelik Tayvan'da bir çalışma yapmışlardır. NF konsantrasyonu 20 anne sütü örneğinin 19'unda 1,7'den 11,6 ng/g kadar değişim göstermiştir. Örneklerden sadece 8'inde oktifenol (OF) 1 ng/g'nin altında ölçülmüştür. Market sütlerinde NF konsantrasyonunun 2,9'dan 8,8'e kadar değişim göstermiştir. Süt örneklerindeki alkilfenollerin ölçülen düzeyleri bebeklerin beslenmesi açısından problem oluşturmaktadır. Bu nedenle anne sütü ve market sütlerinin rutin olarak sağlık ve gıda güvenliği açısından gözden geçirilmesi tavsiye edilmiştir. Lopez-Espinosa ve ark. (2009) İspanya'da yaşayan kadınlarda adipoz dokularındaki 4-NF ve 4-OP miktarlarını belirlemişlerdir. Bu çalışmada 20 kadının tümünde 57 ng/g NF olduğu belirlenmiştir. Sadece 4 kadında 4,5 ng/g OP belirlenmiştir. Beden kitle

indeksi NF düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Yani en fazla beden kitle indeksine sahip olan kadın en yüksek NF düzeyine sahip çıkmıştır. NF düzeyi yaşla alakalı bulunmamıştır (Lopez-Espinosave ark., 2009). Vivacqua ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada BFA ve NF'nin iyonik olmayan yüzey aktif madde ürünlerine parçalanarak östrojen reseptörü α ER'yi aktive ederek östrojen bağımlı gen ekspresyonuna sebep olduklarını ve östrojene duyarlı meme kanseri hücreleri MCF7'nin büyümesini uyardıklarını belirtmiştir (Vivacqua ve ark.,2003).

1.5. Tez Çalışmasının Konusu

İnsan sütü üzerinde AFEO düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır (Guenther ve ark., 2002; Otaka ve ark., 2003; Ye ve ark., 2006; Ademollo ve ark., 2008; Chen ve ark., 2010). Ayrıca şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sütlerinde NF tespit edilen annelerin beslenme alışkanlıkları dışındaki davranışları araştırılmamıştır. Bu çalışmada annelerin beslenme alışkanlıkları dışında, temizlik alışkanlıkları, doğum kontrolü için kullandıkları yöntemler araştırılmış ve sütlerindeki NF ile bu alışkanlıkları arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar anne sütünde BFA ve NF üzerine Türkiye'de herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu tez çalışmasının amacı farklı diyet alışkanlıklarına sahip annelerinin sütlerinde bulunan NF ve BFA'nın varlığını araştırmak ve emzirilen bebeklerde maruz kalınan olası riskleri değerlendirmektir.

Süt örneklerinde BFA ve NF'nin çalışılması için bu örneklerde kantitatif değerlendirmesinin yapıldığı etkili ve kolay yapılabilir bir metodun geliştirilmesi gerekmektedir. Anne sütünde, BFA ve NF'nin belirlenmesine dair birçok farklı analitik yöntem mevcuttur. Bunlar GC-MS, LC-MS ve HPLC metotlarıdır (Otaka ve ark., 2003, Chen ve ark. 2010). Bu tez çalışmasında HPLC metodu kullanılmıştır. Metodun ayrıntıları Bölüm 2'de verilmiştir. Süt örneklerinde instrumental analizden önceki hazırlık çok önemli bir adımdır. HPLC tekniği ile NF ve BFA'nın aynı anda ölçülmesi için katı-faz çıkarımı (SPE) tekniği süt örneklerinin analizinde kullanılmıştır. Bu teknik kolay uygulanabilmekte ve çok az miktarlarda organik

Çözücü gerektirmektedir. Bu çalışmada süt örneklerin temizliği ve çıkarımı için C18 kartı kullanarak bir katı-faz çıkarım tekniği geliştirmek ve BFA ve NF'nin aynı anda belirlenmesi için direk fluoresans dedektörlü HPLC analitik metodunu kullanılmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Araştırmanın Şekli

Araştırma, bebek emziren annelerin sütünde çevresel kirleticilerden NF ve BFA konsantrasyonlarının belirlenmesi için yapılmış epidemiyolojik bir çalışmadır.

2.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Emziren annelerden süt örneklerinin toplanma işlemi, Afyonkarahisar 8 No'lu Sağlık Ocağı'nda Ocak 2010-Nisan 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve sütlerin toplanması için gerekli izinler önceden alınmıştır. Tüm katılımcılara çalışmanın içeriği anlatılmış ve potansiyel sonuçları hakkında bilgi verilmiştir.

Alınan süt örnekleri daha sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan HPLC cihazı ile uygun deneysel koşullar altında analiz edilmiştir.

2.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evreni; miadında canlı ve sağlıklı doğum yapmış, emziren annelerden oluşmaktadır. Örneklem; Sağlık İl Müdürlüğü'ne bağlı 8 No'lu Sağlık Ocağına bebek aşısı için gelen sağlıklı annelerden oluşmaktadır. Toplam 150 kişi ile görüşülmüş ve bunlardan 112 anne, antropometrik ölçümlerin (kilo, boy ve gebelik öncesi kilo) alınmasına ve demografik durum, sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları, temizlik ürünlerinin kullanımı, kozmetik ürünlerinin kullanımı gibi konularda anket sorularını cevaplamayı kabul etmişlerdir. 112 anneden 100'ü yeterli anne sütü örneği (~10 ml) vermiştir. Örneklem seçimi rastgele (random) olarak

alınmış ve anne sütünde NF ve BFA kimyasallarının konsantrasyonları analiz edilmiştir.

2.4. Anket

Araştırma anketi (Ek-1), konuyla ilgili kaynaklardan yararlanılarak hazırlanmıştır. Anket, annelerin sosyodemografik özellikleri, sağlık durumları, beslenme alışkanlıkları, temizlik ve kozmetik ürün kullanımı konularında sorulardan oluşmaktadır. Sorular, özellikle NF ve BFA'ya maruz kalma riski göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır. Oluşturulan anket soruları yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak doldurulmuştur. Her katılımcıya “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatılmış ve bir kopyası çalışmaya katılan annelere verilmiştir.

2.5. Süt Örneklerinin Toplanması

8 No'lu Sağlık Ocağı'nda bulunan emzirme odasında, anneler kendileri süt örneklerini cam şişelere doldurulmuşlardır. Örneklerinin toplandığı şişeler olası kimyasal kalıntı riskini ortadan kaldırmak için önceden yüksek kalite asetonitril ile yıkanıp kurutulmuştur. Alınan süt örnekleri ve anketler aynı numara ile numaralandırılmıştır. Süt örnekleri annelerden teslim alınmasından hemen sonra 8 No'lu Sağlık Ocağı'nda bulunan -20 °C'deki dondurucuda muhafaza edilmiştir. Yaklaşık olarak 5-12 ml civarında 112 anneden süt örnekleri alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na uygun koşullar altında taşınmış ve analize kadar -20 °C'de tutulmuştur.

2.6. HPLC Cihazı ve Kimyasal Analiz

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan HPLC kromatografik sistem, anne sütündeki NF ve BFA düzeylerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. HPLC sistemi bir Agilent 1100 serisi HPLC (USA) sistemidir ve bir Iso pump (G1310A), bir Flörosan detektör (G1321A) (Agilent, USA) ve Agilent C18 oktadesil silika HPLC kolon (USA)'dan oluşmaktadır. HPLC sisteminde, sistem kullanımından önce katı faz ekstraksiyon için Agilent Sampli Q ODS SPE ön kolonu kullanılmıştır.

NF ve BFA ile solüsyonlarının hazırlanması için HPLC uyumlu asetonitril (Merck) kullanılmıştır. NF, Afyon Kocatepe Üniversitesi Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edilmiştir. BFA ise Eral Protek firmasından temin edilmiştir. Distile su, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edilmiştir. NF stok solüsyonunun hazırlanması için, NF reaktifinden 220 µl alınarak, HPLC uyumlu asetonitril ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan stok solüsyonlardan değişik oranlarda NF reaktifleri hazırlanmış ve bu solüsyonlar güneş ışığından korunarak uygun deneysel koşullarda saklanmıştır. BFA stok solüsyonunun hazırlanması için, BFA reaktifinden 0,023 gr alınarak 1 litre HPLC uyumlu asetonitril içine konulmuştur. Bu solüsyonlar 4°C'de 3 ay saklanabilmektedir. Hazırlanan stok BFA solüsyonlarından değişik konsantrasyonlarda reaktifler hazırlanmıştır.

2.7. Kromatografik Şartlar

HPLC sisteminde kullanılan flüoresans detektör (G1321A) uyarma dalga boyu 227 nm ve emisyon dalga boyu 313 nm'dir. Sistemde analitik Agilent ODS kolon ve Sample Q ODS ön kolon bulunmaktadır. Kromatografik şart olarak mobil faz A, asetonitril ve mobil faz B su olarak kullanılmıştır. Sistem bir gradyent içinde çalıştırılmıştır. 0 ile 6'nci dakika arasında mobil faz A % 70 ve B % 30 oranında iken 6 ile 6,2'inci dakika arasında mobil faz A % 70'den % 100'e arttırılmıştır. 6,8

dakikaya kadar bu oranda tutulmuştur. 13'üncü dakikada mobil faz A asetonitril tekrar % 100'den % 70'e azaltılmış ve mobil faz B su % 30 oranına geri getirilmiştir. Bu oranlarda işlem 18'inci dakikada sonlandırılmıştır. Kromotografik analiz 25 °C'de yapılmıştır. Akış oranı 1.0 ml/dk ve injeksiyon hacmi 20 µl olarak belirlenmiştir.

2.8. Süt Örneklerinin Hazırlanması

Katı-faz çıkarımı (SPE) tekniği biyolojik örneklerin analizinde yararlı bir teknik olduğu ispatlanmıştır (Xiao ve ark., 2010). Bu teknik sayesinde kolay, hızlı ve az kimyasalla doğru sonuç elde edilmektedir. Bu nedenle süt örneklerinin hazırlanmasında SPE tekniği kullanılmıştır. SPE tekniği ile süt ürünlerinin uygun koşullarını oluşturmak için çok çeşitli kimyasallar ile denemeler yapılmıştır. Bu araştırmada kullanılan kimyasallardan bazıları şöyledir; HPLC uyumlu metanol (Merck), 0,01 mol/l ammonium asetat buffer (ph 4.5), n-hexane, dietileter, petrolium eter ve etil alkol ile denemeler yapılmıştır ve NF ve BFA'nın birlikte aynı anda tespit edilemediği görülmüştür. Sonrasında sadece süt örneğini değişik sıcaklık ve miktarlarda SPE ön kolona konulmuş, değişik devir, sıcaklık ve dakikalarda santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası kolon içinde tutunan NF ve BFA'yı analiz edebilmek için değişik miktarlarda asetonitril, metanol ve asetonitril/metanol karışımları denenmiştir. Analizler, HPLC cihazında uygun görülen kromotografik şartlarda yürütülmüştür. Reaktiflerin görüldüğü dakikalar ile uyum gösteren yöntem belirlenmiştir. Buna göre süt numuneleri için uygun yöntem şu şekildedir: Süt numunesi 60 °C'ye ısıtılıp 10 dakika bekletilmiştir. Isıtılan süt içinde yağ dağılarak süt üzerinde yağ birikintisi kalmamıştır. Bu süttten 2 ml alınarak SPE ön kolon içerisine konulmuştur. 1500 devirde 5 dakika 25 °C'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında kolon temiz olan başka bir tüp içine konulmuş ve içerisine 2 ml asetonitril konulmuştur. Aynı devirde tekrar santrifüj edilmiştir. Son üründen 20 µl HPLC analizi için ışıktan etkilenmeyen tüp içine alınmıştır. Sonuçtan emin olmak için aynı işlem süt numunesi içerisine NF ve BFA reaktiflerinden konularak gerçekleştirilmiş ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.

2.9. Kromatografik Şartların Optimizasyonu

NF ve BFA'nın ölçülebilmesi için uygun mobil faz asetonitril:su olarak seçilmiştir. Süt örneklerinde; ilk 6 dakika asetonitril:su - % 70:% 30, v/v oranında kullanılmıştır. Bu işlem sayesinde süt örneklerinde bulunan BFA ve diğer yakın maddelerin arasında iyi bir ayırım gözlemlenmiştir. Daha sonra 0,2 dakika içinde hızlı bir şekilde asetonitril % 70 den % 100 çıkarılmış ve 6,8 dakika bekletilmiştir. Bu işlem sayesinde ise NF'nin hızlı ve kaliteli tespit edilmesini sağlamıştır. 13'üncü dakikada asetonitril:su (% 70:% 30 v/v) oranına geri dönmüş ve 5 dakika bekletilmiştir. BFA ve NF ayrımı 18 dakikalık bir HPLC analizi ile net olarak tespit edilmiş; BFA 0,9 dakika sonra ve NF 7,6 dakika sonra pik vermiştir.

Numune miktarı 20 µl olarak belirlenmiştir. Akış zamanı maksimum 18 dakika olarak ayarlanmıştır. Kromatografik analiz için 25 °C sıcaklığın uygun olduğu gözlemlenmiştir.

2.10. SPE'nin Optimizasyonu

Bu çalışmada; sütlerin saklandığı şişeler, santrifüj sırasında kullanılan tüpler, reaktiflerin konulduğu şişeler ve HPLC analizi sırasında kullanılan analiz şişeri BFA ve NF oranını etkilememesi için cam olarak seçilmiş ve olası artıklardan asetonitril ile yıkanarak arındırılmıştır.

Plastik ürünlerde; örneğin polikarbonatlar ve polyvinyl chlorid ürünlerde BFA ve/veya NF bulunmaktadır. Dolayısıyla Sampli Q ODS SPE kolon içine konulacak olan süt numunesini yapısında var olabilecek BFA ve/veya NF ile kontamine edebilecektir. Bu nedenle SPE ön kolon NF ve BFA varlığı için test edilmiştir. SPE ön kolon 10 ml metanol içerisinde 30 dakika oda sıcaklığında tutulmuştur. Daha sonra cam kap içerisindeki metanol uçurularak kurutulmuştur. Kurutulan kap içerisine 100 µl asetonitril konulmuş ve oluşan numuneden analiz için

HPLC cihazına konulmuştur. Sampli Q SPE ön kolonunda BFA ve NF miktarı belirlediğimiz yöntemle tespit edilebilecek limitin (0,01 ng/ml) altında kalmıştır. Dolayısıyla kolon analiz için uygun bulunmuştur.

2.11. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmada elde edilen NF ve BFA düzeyleri, Ek-1'deki ankette verilen annelerin sosyodemografik ve diğer özellikleri ile karşılaştırılmıştır. İkili ve çoklu grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır. İkili ve çoklu lineer regresyon analizleri BFA veya NF düzeyleri ile besin ve diğer alışkanlıkların arasındaki ilişkinin incelenmesinde kullanılmıştır. Bütün analizler SPSS versiyon 17.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Anne Sütünde Tespit Edilen NF ve BFA Konsantrasyonları

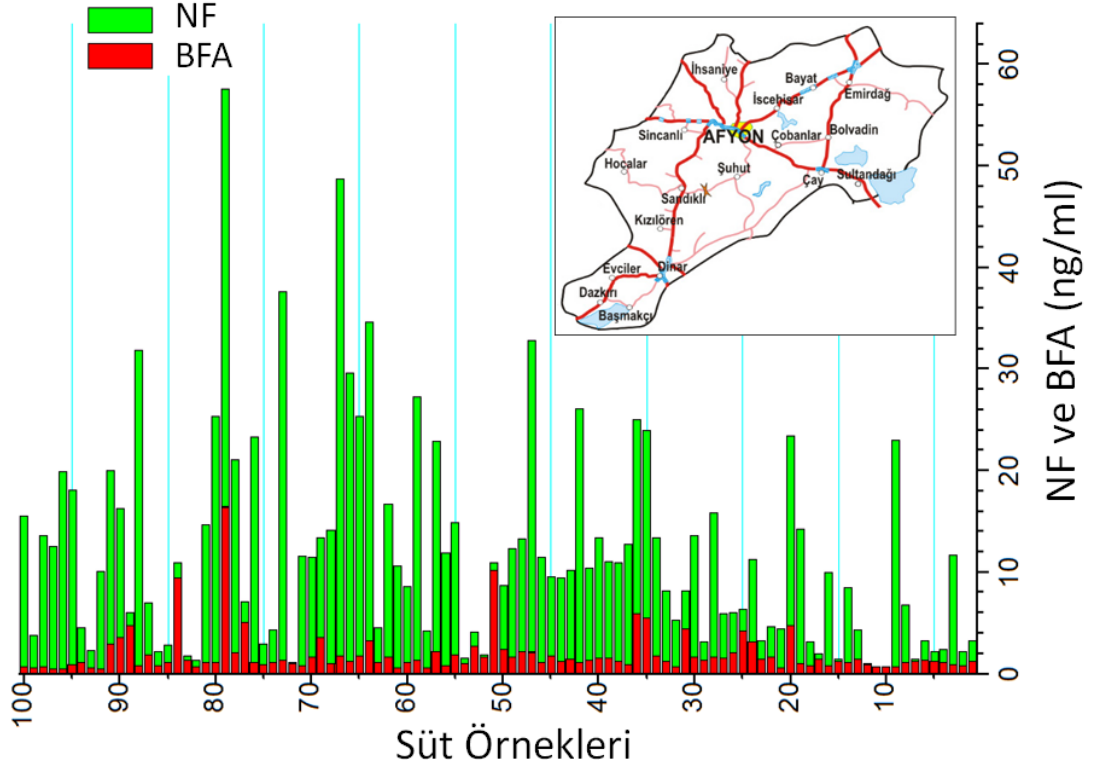
Tablo 3.1’de anne sütünde tespit edilen BFA ve NF konsantrasyonlarının ortalama, standart hata, minimum ve maksimum değerleri ile piklerin gözlemlendiği zaman değerleri verilmiştir. Buna göre; BFA, HPLC cihazında ortalama $0,911 \pm 0,004$ dakikada, NF ise ortalama $7,653 \pm 0,012$ dakikada dedekte edilmiştir. Toplam 100 örnekte en düşük BFA $0,36$ ng/ml ve en yüksek BFA $16,34$ ng/ml olarak ölçülürken, en düşük NF $0,04$ ng/ml, en yüksek NF ise $47,04$ ng/ml olarak ölçülmüştür. BFA ve NF anne sütünde ortalama $1,815 \pm 0,219$ ng/ml ve $10,103 \pm 0,981$ ng/ml olarak ölçülmüştür.

Tablo 3.1. Anne sütünde tespit edilen BFA ve NF’nin ortalama (Ort), standart hata (SH) ve minimum-maksimum (Min-Maks) değerleri (ng/ml).

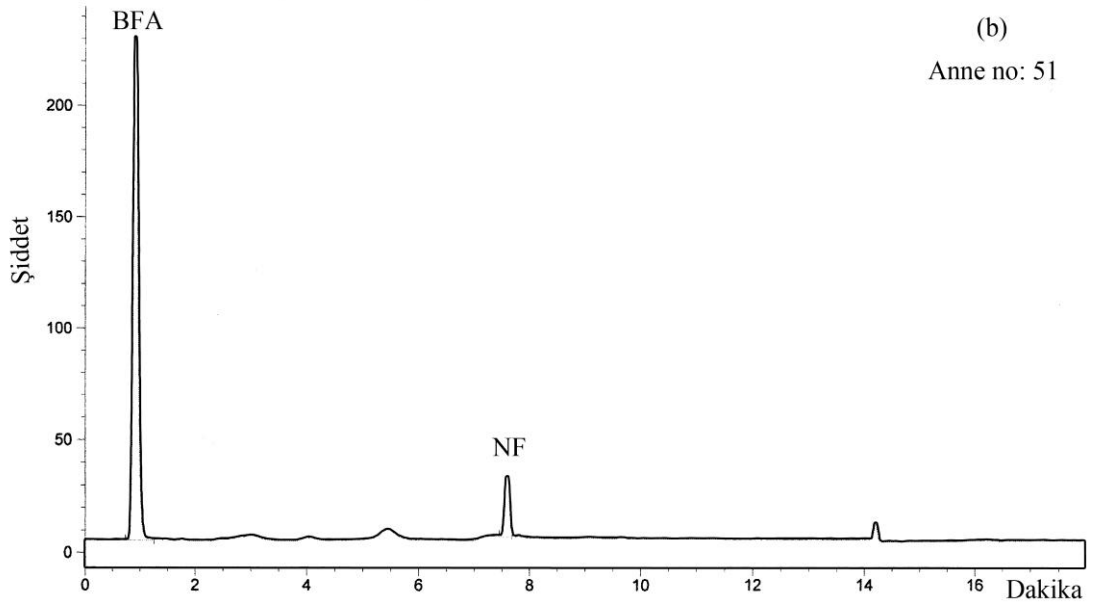
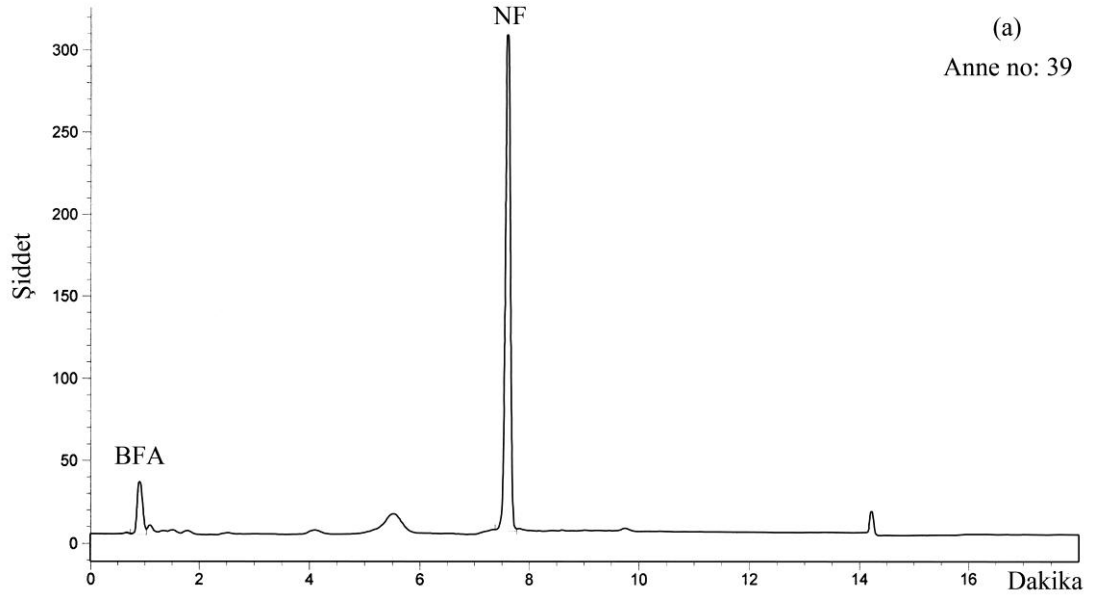
	N	Min	Maks	Ort	SH
BFA pik zamanı (dak)	100	0,88	1,14	0,911	0,004
NF pik zamanı (dak)	100	7,01	8,05	7,653	0,012
BFA düzeyi (ng/ml)	100	0,36	16,34	1,815	0,219
NF düzeyi (ng/ml)	100	0,04	47,04	10,103	0,981

Araştırmaya katılan tüm anne sütlerinde farklı oranlarda çevresel endokrin kirletici olan BFA ve NF farklı miktarlarda tespit edilmiştir. Sütlerde ölçülen BFA ve NF konsantrasyonları Şekil 3.1’de histogram olarak verilmiştir.

Şekil 3.2’de gelişigüzel seçilen iki anne sütüne ait HPLC kromatograf pikleri gösterilmektedir. Bir önceki bölümde anlatılan metot kullanılarak süt örneklerinde iki kimyasalın aynı anda ölçülmesi mümkün hale getirilmiştir.



Şekil 3.1. Toplam 100 anne sütü örneğinde tespit edilen BFA ve NF (ng/ml) konsantrasyonları.



Şekil 3.2. Araştırmaya katılan iki anneye (39 ve 51 nolu) ait sütlerden elde edilen HPLC kromotograf pikleri.

3.2. Demografik Özellikler

Anne sütünde BFA ve NF konsantrasyonlarının genel sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 3.2’de gösterilmiştir. Yaşları 18 ve 40 arasında değişen toplam 100 anne çalışmaya katılmıştır. Ortalama yaş ve standart hata değeri $25,87 \pm 0,45$ ’tir. Gebelik Öncesi beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması $24,75 \pm 0,36$ (Min:17,01-Maks:33,73) kg/m^2 ’dir. Yaş, Mesleki Durum, Eğitim Durumu ve İkamet Yerinin Sanayi Bölgesine Yakınlığı Durumları, anne sütündeki BFA ve NF düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. Sadece Gebelik Öncesi BKİ ve Kronik Hastalığının (diyabet ve tansiyon gibi) bulunması, NF düzeyi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Kronik hastalığı bulunan annelerin sütlerinde ortalama NF $16,276 \text{ ng/ml} \pm 2,842$ ($p < 0,05$) olarak ölçülmüştür. Gebelik öncesi BKİ değeri 24’den küçük olan yani normal ve zayıf olan annelerin sütlerinde NF miktarı ortalama $12,641 \text{ ng/ml} \pm 1,601$ ($p < 0,05$) ölçülmüştür.

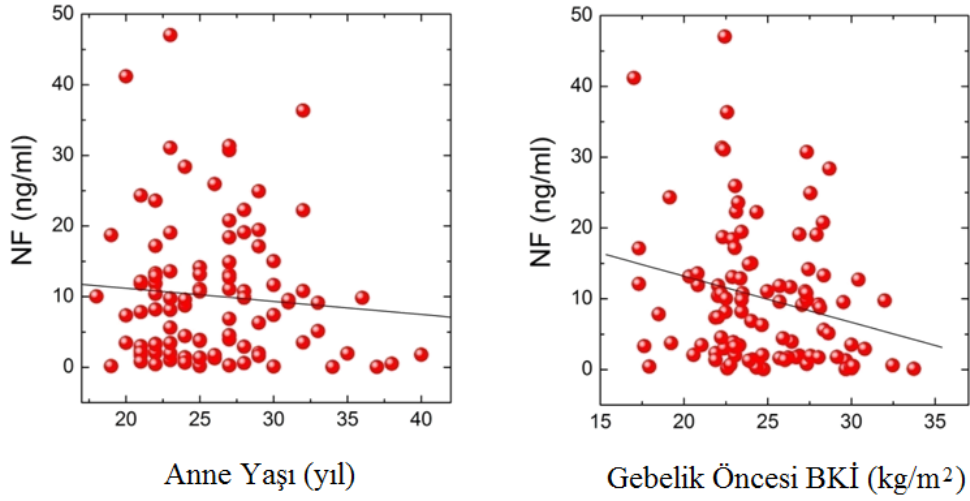
Sosyodemografik faktörler (Yaş, Gebelik Öncesi BKİ, Mesleki Durum, Eğitim Durumu, Sanayiye Yakınlık ve Kronik Hastalık) ile BFA ve NF düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek için çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır. Tablo 3.3’te verilen regresyon sonuçları, regresyon denklemi için kullanılan katsayıları ve bunların anlamlılık düzeylerini göstermektedir. BFA düzeyi ile sosyodemografik faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Diğer yandan, NF düzeyi ile BKİ ($\beta = -0,219$) ve Eğitim Durumu ($\beta = 0,224$) arasındaki ilişki $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı iken, NF ile Anne Yaşı, Mesleki Durum, İkamet Yerinin Sanayiye Yakınlığı ve Kronik Hastalık arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Şekil 3.3’te Anne Yaşı ve Gebelik Öncesi BKİ değerlerinin NF düzeyine karşı değişim grafiği çizdirilmiştir. Ölçümler doğrusal bir denkleme fit edilmiştir. Gebelik Öncesi BKİ ile NF düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu fakat bunun anlamlılık sınırında olduğu görülmektedir. Yani BKİ oranı arttıkça NF miktarı azalma eğilimindedir.

Tablo 3.2. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması.

Demografik Faktörler	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
Yaş (yıl)								
<i>25,87 ± 0,45 (18-40)</i>								
< 26 yaş	51	51,0	1,777	0,362	0,208	10,140	1,425	0,842
26 ve üzeri yaş	49	49,0	1,854	0,246		10,063	1,359	
Gebelik öncesi BKİ (kg/m²)								
<i>24,75 ± 0,36 (17,01-33,73)</i>								
< 24	48	48,0	1,987	0,364	0,950	12,641	1,600	0,009
24 ve üzeri	52	52,0	1,655	0,254		7,759	1,089	
Mesleki Durum								
Çalışmıyor	93	93,0	1,856	0,233	0,286	10,116	1,008	0,771
Çalışıyor	7	7,0	1,232	0,353		9,929	4,436	
Eğitim Durumu								
İlköğretim	78	78,0	1,756	0,195	0,152	9,036	0,924	0,224
Lise ve üstü	22	22,0	2,022	0,725		13,883	2,940	
Sanayiye Yakınlık								
Yakın	11	11,0	1,164	0,124	0,659	9,248	3,249	0,519
Uzak	89	89,0	1,895	0,244		10,208	1,033	
Kronik Hastalık								
Evet	7	7,0	2,640	0,854	0,402	16,276	2,842	0,024
Hayır	93	93,0	1,752	0,226		9,638	1,020	
Kronik adı								
Tansiyon	4	57,1	3,238	1,394	0,857	19,740	4,258	0,229
Diyabet	3	42,9	1,843	0,814		11,657	1,270	

Tablo 3.3. Anne yaşı ve gebelik öncesi BKİ değerlerine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları.

Demografik Faktörler	BFA			NF		
	β	SH	P	β	SH	P
Yaş	-0,022	0,055	0,842	0,026	0,237	0,812
Gebelik Öncesi BKİ	-0,166	0,069	0,145	-0,219	0,299	0,048
Mesleki Durum	-0,130	0,951	0,247	-0,116	4,116	0,282
Eğitim Durumu	0,062	0,592	0,581	0,224	2,562	0,042
Sanayiye Yakınlık	0,095	0,708	0,355	-0,009	3,064	0,923
Kronik Hastalık	-0,087	0,865	0,394	-0,173	3,743	0,080
ANOVA:	$F(6, 93) = 1,035; p > 0,05$			$F(6, 93) = 2,242; p < 0,05$		



Şekil 3.3. Anne yaşı ve gebelik önceki BKİ değerlerinin anne sütünde tespit edilen NF düzeyine göre değişimi.

3.3. Obstetrik Öyküleri

Tablo 3.4'te obstetrik öykülerine göre anne sütünde BFA ve NF düzeyleri verilmiştir. Buna göre; süt örneklerinde ölçülen BFA düzeyi ile İlk Adet Yaşı, Gebelik Sayısı, Bebek Yaşı ve Gebelik Öncesi Kullanılan Doğum Kontrol Yöntemi arasında herhangi anlamlı bir ilişki görülmemiştir. NF düzeyi ile İlk Adet Yaşı ve Gebelik Sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hem Bebek Yaşı hem de Gebelik Öncesi Kullanılan Doğum Kontrol Yöntemi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bebek Yaşı 0-6 ay olan annelerde ortalama NF düzeyi $18,046 \pm 1,559$ ng/ml ($p < 0,001$) iken, 7-12 aylık bebeklerin annelerinde $7,413 \pm 1,208$ ng/ml ($p < 0,001$) ve 13-20 aylık bebeklerin annelerinde $3,188 \pm 0,634$ ng/ml ($p < 0,001$) olarak değişmektedir. Gebelik öncesi doğum kontrol yöntemi kullanmayan annelerde ortalama NF düzeyi $7,603 \pm 1,169$ ng/ml, prezervatif kullananlarda $14,402 \pm 1,830$ ng/ml, diğer metotları (Ria veya OKS gibi) kullanan annelerde $9,432 \pm 2,642$ ng/ml olarak ölçülmüştür ($P < 0,05$).

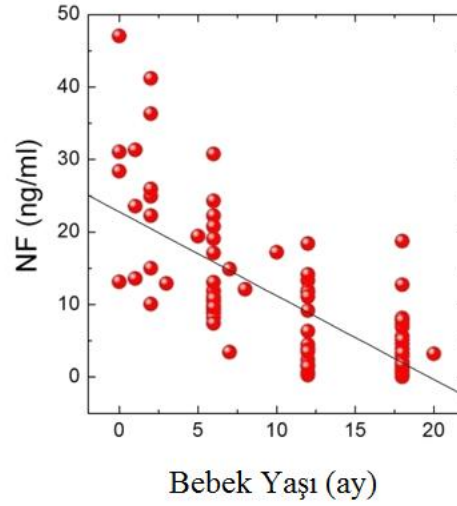
Tablo 3.5'te anne sütü örneklerindeki NF miktarları ile Bebek Yaşı ve NF miktarı ile Doğum Kontrol Yöntemi Kullanımı arasında çoklu lineer regresyon analizi sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlara göre NF ile Bebek Yaşı arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardır ($\beta = -0,717$, $P < 0,001$). Bebek yaşı büyüdükçe anne sütündeki NF miktarı azalmaktadır. Benzer bir korelasyon Doğum Kontrol Yöntemi Kullanımı ve NF düzeyi arasında mevcuttur ($\beta = 0,197$, $P < 0,01$). Şekil 3.4'te Bebek Yaşı ile NF düzeylerinin değişim grafiği verilmiştir.

Tablo 3.4. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin ilk adet yaşı, gebelik sayısı, bebek yaşı ve gebelik öncesi doğum kontrolü yöntemi kullanma tercihlerine göre karşılaştırılması.

Faktörler	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
İlk Adet Yaşı (yıl)								
<i>13,29 ± 0,11 (10-16)</i>								
< 14 yaş	58	58,0	1,877	0,324	0,897	9,364	1,345	0,128
14 ve üzeri yaş	42	42,0	1,736	0,271		11,123	1,419	
Gebelik Sayısı								
<i>2,39 ± 0,12 (1-6)</i>								
1,00	27	27,0	1,336	0,199	0,319	9,784	2,106	0,932
2,00	33	33,0	2,202	0,542		10,298	1,760	
3 ve üzeri	40	40,0	1,818	0,283		10,157	1,417	
Bebek Yaşı								
<i>10,97 ± 0,63 (0-20)</i>								
0-6 aylık	40	40,0	1,799	0,405	0,980	18,046	1,559	0,000
7-12 aylık	23	23,0	1,848	0,421		7,413	1,208	
13-20 aylık	37	37,0	1,811	0,310		3,188	0,634	
Gebelik Öncesi Doğum Kontrol Yöntemi								
Yöntem kullanmadım	53	53,0	1,475	0,195	0,295	7,603	1,169	0,003
Diğer (Ria, OKS)	14	14,0	2,122	0,461		9,432	2,642	
Prezarvatif	33	33,0	2,230	0,547		14,402	1,830	

Tablo 3.5. İlk Adet Yaşı ve Gebelik Sayısı, Bebek Yaşı ve Doğum Kontrol Yöntemi Tercihine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları.

Faktörler	BFA			NF		
	β	SH	P	β	SH	P
İlk Adet Yaşı	-0,063	0,204	0,536	-0,046	0,592	0,484
Kaçıncı Gebelik	0,066	0,179	0,516	-0,034	0,521	0,605
Bebek yaş	0,027	0,035	0,794	-0,717	0,103	0,000
Doğum Kontrol Yöntemi	0,162	0,246	0,117	0,197	0,716	0,004
ANOVA:	$F(4, 95) = 0,865; p > 0,05$			$F(4, 95) = 34,766; p < 0,001$		



Şekil 3.4. Bebek Yaşı ve anne sütünde tespit edilen NF düzeylerinin değişimi.

3.4. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme Alışkanlıkları; Diyet Uygulama, Öğün Sayısı, Balık Tüketim Sıklığı ve Et Tüketim Sıklığı başlıkları altında değerlendirilmeye alınmıştır. Süt örneklerindeki BFA ve NF düzeyleri ile annelerin Beslenme Alışkanlıkları arasındaki istatistiksel karşılaştırma Tablo 3.6'da verilmiştir. Buna göre; örneklerdeki BFA düzeyleri ile Diyet Uygulama, Öğün Sayısı, Balık Tüketim Sıklığı ve Et Tüketim Sıklığına göre herhangi bir anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. NF düzeyleri ile Diyet Uygulama, Öğün Sayısı ve Et Tüketim Sıklığına ile anlamlı bir ilişki gözlemlenmezken, Balık Tüketim Sıklığı ile NF arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Haftada 1-2 kez balık tüketen annelerde NF oranı $14,105 \pm 1,521$ ng/ml iken, Çok Nadir balık tüketen annelerde bu oran $5,414 \pm 1,799$ ng/ml olarak değişmektedir ($P < 0,001$).

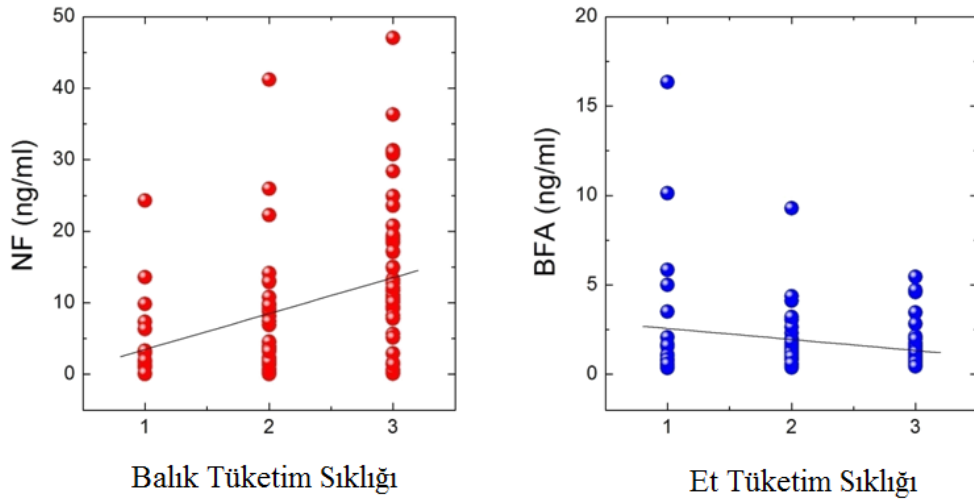
Tablo 3.7'de Beslenme Alışkanlıklarına göre regresyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Tablo 3.7'ye göre; NF düzeyi ile Balık Tüketim Sıklığı arasında pozitif bir korelasyon ($\beta = 0,365$, $P < 0,001$) bulunmaktadır. Başka bir deyişle Balık Tüketim Sıklığı arttıkça NF düzeyi artmaktadır. Et Tüketim Sıklığı ile BFA düzeyi arasında anlamlılık sınırına yakın bir negatif korelasyon bulunmaktadır ($\beta = -0,209$, $P < 0,05$). Çok Nadir et tüketen annelerde BFA oranı $2,909 \pm 0,934$ ng/ml iken Haftada 2-3 kez et tüketen annelerde bu oran $1,493 \pm 0,181$ ng/ml olarak değişmektedir. Şekil 3.5'te Balık Tüketimine göre anne sütünde tespit edilen NF düzeyleri ve Et Tüketimine göre BFA düzeylerinin değişim grafikleri verilmiştir.

Tablo 3.6. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin beslenme alışkanlıklarına göre karşılaştırılması.

Beslenme Alışkanlıkları	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
Diyet Uygulama								
Evet	16	16,0	1,573	0,363	0,387	8,974	2,295	0,592
Hayır	84	84,0	1,861	0,251		10,318	1,087	
Öğün Sayısı								
2 veya daha az öğün	24	24,0	1,297	0,181	0,274	6,776	1,132	0,146
3 veya daha fazla öğün	76	76,0	1,978	0,280		11,153	1,219	
Balık tüketim sıklığı								
Çok Nadir	14	14,0	1,307	0,202	0,672	5,414	1,799	0,000
Ayda 1-2 kez	40	40,0	2,060	0,465		7,141	1,328	
Haftada 1-2 kez	46	46,0	1,755	0,244		14,105	1,521	
Et tüketim sıklığı								
Çok Nadir	19	19	2,909	0,934	0,851	11,815	2,580	0,462
Ayda 2-3 kez	40	40	1,624	0,244		8,687	1,420	
Haftada 2-3 kez	41	41	1,493	0,181		10,691	1,553	

Tablo 3.7. Beslenme alışkanlıklarına göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları.

Beslenme Alışkanlıkları	BFA			NF		
	β	SH	P	β	SH	P
Diyet Uygulama	0,024	0,599	0,814	0,023	2,529	0,806
Günde kaç kez yemek	0,122	0,508	0,223	0,182	2,146	0,056
Balık tüketim sıklığı	0,056	0,312	0,583	0,365	1,317	0,000
Et tüketim sıklığı	-0,209	0,298	0,043	-0,054	1,259	0,573
ANOVA:	$F(4, 95) = 1,599; p > 0,05$			$F(4, 95) = 4,833; p < 0,01$		

**Şekil 3.5.** Balık Tüketimine göre anne sütünde tespit edilen NF düzeyleri ve Et Tüketim Sıklığına göre BFA düzeyleri.

3.5. Besin Saklama Tercihleri

Tablo 3.8’de annelerin Besin Saklama Tercihlerine göre BFA ve NF düzeylerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Annelerin İçme Suyu Tercihleri ile BFA ve NF düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Hazır/Damacana Su kullanan annelerde BFA düzeyi $1,726 \pm 0,335$ ng/ml iken Çeşme Suyu kullananlarda bu oran $1,861 \pm 0,311$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Hazır/Damacana Su kullanımında NF $10,130 \pm 1,790$ ng/ml ve Çeşme Suyu kullananlarda NF düzeyi $10,250 \pm 1,320$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Fakat BFA düzeyleri ile Süt ve Süt Ürünleri ambalajları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($P < 0,001$). Pastörize Kutu Süt kullanan annelerde BFA oranı $2,224 \pm 0,381$ ng/ml iken, Plastik Ambalaj kullanan annelerde BFA $1,825 \pm 0,218$ ng/ml ve Cam Ambalaj kullananlarda $0,798 \pm 0,050$ ng/ml olarak ölçülmüştür. BFA ortalamaları ile Yiyecek Saklama Kapları ve Kışlık Kaplar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yiyeceklerini genellikle plastik kaplarda saklayan annelerde BFA düzeyi $2,172 \pm 0,326$ ng/ml iken cam kap kullanan annelerde bu oran $1,179 \pm 0,134$ ng/ml olarak ölçülmüştür ($P < 0,01$). Kışlık yiyeceklerinin plastik kaplarda saklayan annelerde BFA $2,217 \pm 0,294$ ng/ml ve cam kap veya kavanozlarda saklayan annelerde $0,874 \pm 0,140$ ng/ml olarak ölçülmüştür ($P < 0,001$). Besin Saklama Tercihinde sorguladığımız; Süt ve Süt Ürünlerini Saklama, Yiyecek Saklama ve Kışlık Kapların kullanımı ile NF düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($P > 0,05$).

Tablo 3.9’deki çoklu lineer regresyon analizinde en fazla Süt ve Süt Ürünleri için kullanan ambalaj türünün BFA düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür ($\beta = -0,254$, $P < 0,05$). Yiyeceklerin saklanma türü ile BFA arasında, anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\beta = -0,085$, $P > 0,05$). Kışlık kap türleri ile BFA arasındaki ilişki anlamlılık sınırındadır ($\beta = -0,238$, $P < 0,05$). Şekil 3.6’da sırasıyla Süt ve Süt Saklama ve Kışlık Saklama Tercihine Göre BFA düzeylerinin değişim grafikleri verilmiştir.

Tablo 3.8. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin besinleri saklama tercihlerine göre karşılaştırılması.

Besin Saklama Tercihleri	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
Süt ve süt ürünleri								
Pastörize kutu ambalaj	54	54,0	2,224	0,381	0,000	8,840	1,200	0,394
Plastik ambalaj	24	24,0	1,825	0,218		11,624	2,523	
Cam ambalaj	22	22,0	0,798	0,050		11,542	1,918	
İçme suyu türü								
Hazır su/damacana su	27	27,0	1,726	0,335	0,576	10,130	1,790	0,961
Çeşme suyu	63	63,0	1,861	0,311		10,250	1,320	
Kuyu suyu	10	10,0	1,758	0,428		9,101	2,256	
Yiyecek saklama kabı								
Plastik kap	64	64,0	2,172	0,326	0,005	10,674	1,336	0,696
Cam kap	36	36,0	1,179	0,134		9,088	1,341	
Kışık kaplar								
Plastik kap	70	70,0	2,217	0,294	0,000	10,409	1,248	0,985
Cam kap yada kavanoz	30	30,0	0,874	0,140		9,388	1,507	

Tablo 3.9. Besin saklama tercihlerine göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları.

Beslenme Alışkanlıkları	BFA			NF		
	β	SH	P	β	SH	P
Süt ambalaj	-0,254	0,265	0,012	0,146	1,273	0,172
İçme suyu türü	0,109	0,245	0,272	-0,031	1,176	0,773
Yiyecek saklama kabı	-0,085	0,477	0,422	-0,089	2,293	0,434
Kışık kaplar	-0,238	0,497	0,025	-0,019	2,388	0,868
ANOVA:	$F(4, 95) = 4,291; p < 0,01$			$F(4, 95) = 0,631; p > 0,05$		

3.6. Temizlik Ürün Kullanımı

Annelerin temizlik Ürünü kullanımına göre sütlerinde tespit edilen BFA ve NF düzeylerinin ortalamaları Tablo 3.10'da karşılaştırılmıştır. Buna göre BFA düzeyleri ile Temizlik Ürün Kullanımında sorduğumuz sorularla herhangi anlamlı bir farklılık görülmemiştir. NF düzeyleri ile Bulaşığı Elde Yıkama Sıklığı ve Evde Temizlik Ürünü Kullanım Sıklığı arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (sırasıyla, $P < 0,001$ ve $P < 0,01$). Bulaşığı günde 3 ve daha fazla elde yıkadığını söyleyen annelerde NF oranı $12,997 \pm 1,274$ ng/ml iken günde 1 kez elde bulaşık yıkayanlarda $1,976 \pm 0,942$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Evde Temizlik Ürünü Kullanım Sıklığı Haftada 1-2 kez olan annelerde NF düzeyi $11,795 \pm 1,220$ ng/ml iken Ayda 1-2 temizlik ürünü kullanan annelerde $7,095 \pm 1,546$ ng/ml olarak ölçülmüştür.

Tablo 3.11'deki çoklu lineer regresyon analizinde Bulaşığı Elde Yıkama Sıklığı ile NF düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($\beta = -0,433$, $P < 0,001$).

3.7.Kozmetik Ürün Kullanımı

Annelerin kozmetik ürün kullanımına göre sütlerinde ölçülen BFA ve NF düzeylerinin ortalamaları Tablo 3.12'de verilmiştir. Parfüm, Deodorant veya Rolon Kullanımı, Kozmetik Ürün Sıklığı, Cilt Temizliği Solüsyon Kullanımı ve Saç Boyası Kullanım ile BFA ve NF düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir. Araştırmaya katılan annelerin (% 93,0) herhangi bir işte çalışmaması ve genel olarak gelir durumlarının düşük olmasından dolayı kozmetik ürün kullanımı ile BFA ve NF düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiş olabilir.

Tablo 3.10. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin temizlik ürünü kullanım tercihlerine göre karşılaştırılması.

Temizlik Ürünü Kullanımı	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
Bulaşık yıkama								
Elde yıkıyorum	90	90,0	1,879	0,240	0,117	9,796	1,015	0,352
Makinede yıkıyorum	10	10,0	1,230	0,319		12,859	3,639	
Bulaşık elde yıkama sıklığı								
Günde 3 ve daha fazla	60	60,0	1,978	0,312	0,133	12,997	1,274	0,000
Günde 2 kez	20	20,0	1,682	0,501		4,106	1,192	
Günde 1 kez	10	10,0	1,684	0,471		1,976	0,942	
Her zaman makinede	10	10,0	1,230	0,319		12,859	3,639	
Bulaşık elde yıkama eldiven kullanımı								
Evet	5	5,6	1,396	0,123	0,476	6,434	2,107	0,666
Hayır	85	94,4	1,908	0,254		9,994	1,065	
Evde temizlik ürün kullanım sıklığı								
Haftada 1-2 kez	64	64,0	1,620	0,267	0,254	11,795	1,220	0,002
Ayda 1-2 kez	36	36,0	2,160	0,378		7,095	1,546	
Temizlik ürünleri eldiven kullanımı								
Evet	25	25,0	2,558	0,746	0,239	9,424	2,026	0,474
Hayır	75	75,0	1,567	0,148		10,329	1,126	

Tablo 3.11. Temizlik ürünü kullanımına göre elde edilen çoklu lineer regresyon katsayıları.

Temizlik Ürünü Kullanımı	BFA			NF		
	β	SH	P	β	SH	P
Bulaşık elde yıkama sıklığı	-0,085	0,360	0,440	-0,433	1,395	0,000
Elde yıkama eldiven kullanımı	0,151	1,083	0,171	0,111	4,190	0,273
Evde temizlik ürün kullanım sıklığı	0,168	0,513	0,126	-0,129	1,986	0,198
Temizlik ürünleri eldiven kullanımı	-0,272	0,589	0,015	0,028	2,279	0,782
ANOVA:	$F(4, 85) = 2,164; p > 0,05$			$F(4, 85) = 6,741; p < 0,001$		

Tablo 3.12. BFA ve NF ortalamalarının (ng/ml) annelerin kozmetik ürün kullanım tercihlerine göre karşılaştırılması.

Kozmetik Ürün Kullanımı	n	%	BFA			NF		
			Ort	SH	P	Ort	SH	P
Parfüm, deodorant veya rolon kullanımı								
Evet	68	68,0	1,930	0,290	0,944	10,134	1,207	0,888
Hayır	32	32,0	1,569	0,297		10,037	1,705	
Kozmetik ürün sıklığı								
Günde 1-2 kez	15	22,1	1,369	0,328	0,310	9,549	2,302	0,897
Haftada 1-2 kez	9	13,2	1,302	0,140		8,183	2,453	
Ayda 1-2 kez	44	64,7	2,249	0,428		10,732	1,632	
Cilt temizliği solüsyon kullanımı								
Evet	12	12,0	1,649	0,394	0,937	6,263	2,060	0,175
Hayır	88	88,0	1,837	0,243		10,626	1,070	
Cilt temizliği solüsyon kullanımı sıklığı								
Günde 1-2 kez	2	16,7	1,630	0,670	0,207	4,800	1,500	0,718
Haftada 1-2 kez	3	25,0	0,683	0,268		7,197	6,134	
Ayda 1-2 kez	7	58,3	2,069	0,600		6,281	2,775	
Saç boyası kullanımı								
Hiç kullanmadım	65	65,0	1,831	0,300	0,528	9,819	1,168	0,547
Yılda 1-2 kez	17	17,0	1,967	0,551		8,200	1,802	
Ayda 1-2 kez	18	18,0	1,611	0,221		12,925	3,000	

4. TARTIŞMA

Çevresel endokrin bozucular insan sağlığını özellikle bebeklerin gelişimini kötü yönde etkilemektedirler (LaFleur ve Schug, 2011; Waring and Harris, 2011). Çeşitli yollarla içecek ve yiyeceklere geçen bu kimyasallar anne sütü yoluyla yenidoğanlara geçebilmektedir. Bu tez çalışmasında, Afyonkarahisar ilinde yaşayan 100 anneden toplanan anne sütü örneklerinin tümünde Bisfenol A (BFA) ve Nonilfenol (NF) kimyasalları tespit edilmiştir. Alınan bu sonuçlar annelere ait sosyodemografik özellikler, obstetrik öyküler, beslenme alışkanlıkları, temizlik ve kozmetik ürün kullanımına göre analiz edilmiş ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Anne sütlerinde ölçülen ortalama BFA düzeyi $1,815 \pm 0,219$ ng/ml olarak ölçülmüştür (Tablo 3.1). Sun ve ark. (2004) anne sütünde BFA düzeyini 23 örnekte $0,28-0,97$ ng/ml arasında ortalama $0,61 \pm 0,20$ ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Ye ve ark. (2006) tarafından 20 anne sütünde ölçülen BFA oranı ise ortalama $1,3$ ng/ml'dir. Maksimum görülen değer 6.2 ng/ml'dir. Bu çalışmada ölçülen ortalama BFA değeri literatürde ölçülen miktarları teyit etmektedir. Kuroto-Niwa ve ark. (2007) tarafından Japonya'da 101 anne sütü kolostrumunda ölçülen ortalama BFA düzeyi ise $3,41 \pm 0,13$ ng/ml'dir. Kolostrum sütleri doğumdan üç gün sonra alınmıştır. Sun ve ark. (2005) kolostrum sütlerinde organoklorin konsantrasyonunun yüksek olduğunu ve laktasyon periyodunun başlamasıyla bu değer azaldığını ve bunun sonucunda BFA düzeylerinde artış olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada ise anne sütlerindeki BFA düzeyleri ile Bebek Yaşı arasında herhangi anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 3.4).

Anne sütlerinde ölçülen ortalama NF düzeyi $10,103 \pm 0,981$ ng/ml olarak ölçülmüştür (Tablo 3.1). NF çevrede, sucül organizmalarda ve birçok besin çeşidinde yüksek oranlarda bulunmaktadır (Lu et al., 2007; Vazquez-Duhalt et al., 2006; Ying et al., 2002). Diğer AFEO'lara göre lipid fraksiyonu için yüksek etkinliğe sahiptir. İnsan sütü de lipidler yönünden oldukça zengindir (Ohta et al., 2002). Chen ve ark. (2010) tarafından Tayvan'da anne sütü üzerinde yapılan bir çalışmada NF düzeyi 4.47 ng/g, Otaka ve ark. (2003) tarafından Japonya'da yapılan çalışmada $0,65-1,4$

ng/g ve Guenther ve ark. (2002) tarafından Almanya’da yapılan çalışmada 0,3 ng/g olarak ölçülmüştür. Ademollo ve ark. (2008) İtalyan anneler üzerinde yaptıkları çalışmada anne sütünde NF düzeyi ortalama 32 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada ölçülen NF düzeyleri uzak doğu ülkelerinde ölçülen NF değerlerinden yüksektir. Fakat Avrupa ülkelerinden düşüktür. Bu çalışmada ve bazı ülkelerde anne sütünde ölçülen ortalama BFA ve NF düzeyleri Tablo 4.1 ve 4.2’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Ölçülen yüksek oranda NF düzeyleri çevresel faktörler ve biyobirikim sonucu besinlerde oluşan kirlilik ile ilişkilendirilebilirler. Türkiye’de Sakarya ve Değirmendere nehirlerinde Uguz ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada çökeltilerde 3,15 ve 4,46 µg/g arasında NF düzeyi olduğu gösterilmiştir. Balıklardan alınan doku örneklerinde ise biyobirikim sonucu 0,1 ve 0.6 µg/g arasında değişen NF düzeyleri rapor edilmiştir. Alkilfenollerin sucul ortamlara salınması, bu kimyasalların balık ve su kabuklularında tespit edilmesinin bir sebebi olarak görülebilir. Balıklardan alınan örneklerde en yüksek NF düzeyi karaciğerde çıkmaktadır (Shao ve ark., 2005c).

Tablo 3.2’de BFA ve NF düzeyleri ile sosyodemografik faktörler arasındaki ilişki incelendiğinde Yaş, Mesleki Durum, İkamet Yerinin Sanayiye Yakınlığı ve Eğitim Durumu ile bu düzeyler arasında herhangi anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P>0,05$). Bu durum Chen ve ark. (2005, 2010) tarafından alkilfenoller üzerine yapılan çalışmalarla uyum içerisindedir. Lopez-Espinosa ve ark. (2009) kadınların yaşları ve adipoz dokularındaki NF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Kuroto-Niwa ve ark. (2007) anne sütünde BFA düzeyleri ile yaş arasında herhangi bir ilişki bulmamıştır. Fernandez ve ark. (2007) adipoz dokularındaki BFA düzeyleri ile kadınların yaşları arasında anlamlı negatif bir ilişki rapor etmiştir. Amerika’da yapılan bir çalışmada idrarda en yüksek BFA düzeyi 6-11 yaş çocuklarda görülmüştür (Calafat ve ark., 2008). Dolayısıyla yaş ile bu kimyasallar arasındaki ilişki vücutta BFA’nın metaboliz süreciyle doğrudan ilişkilidir. Fakat bu süreç tam olarak bilinmemektedir.

BFA düzeyleri Gebelik Öncesi BKİ ve Kronik Hastalık ile ilişkili bulunmazken, NF düzeyleri ilişkili bulunmuştur ($P < 0,05$, Tablo 3.3). Bulgular bölümünde değinilmeyen fakat Gebelik Sonrası BKİ değerleriyle yapılan istatistiksel analizde NF ile BKİ arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Toplam 100 anneden diyabet ve tansiyon gibi kronik hastalığı bulunan 7 annenin ($n=4$ tansiyon ve $n=3$ diyabet) BFA ve NF düzeyleri diğer annelerden yüksek çıkmıştır. Bu durum annelerde karaciğer problemi olup olmadığının araştırılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca tansiyon hastalığı bulunan annelerin BFA ve NF düzeyleri diyabet hastalığı bulunan annelere göre daha yüksek çıkmıştır ($P > 0,05$).

Tablo 3.4'te annelerin obstetrik öykülerine göre BFA ve NF düzeyleri incelendiğinde BFA ile İlk Adet Yaşı, Gebelik Sayısı, Bebek Yaşı ve Doğum Kontrol Yöntemi arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. NF düzeyleri ile İlk Adet Yaşı ve Gebelik Sayısı arasında herhangi bir ilişki görülmezken Bebek Yaşı ve Doğum Kontrol Yöntemi ile ilişki bulunmuştur (Tablo 3.5). Kontraspetif yöntem kullanımında özellikle prezervatif kullananların BFA ve NF düzeyleri diğer yöntemleri kullanan veya hiç yöntem kullanmayanlara göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 3.6 ve 3.7 incelendiğinde, annelerin Balık Tüketim Sıklığı ile NF ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. NF ve Balık tüketimi arasındaki ilişki incelenmiş ve Balık Tüketim Sıklığı arttıkça NF düzeylerinin arttığı görülmüştür. Buna göre haftada birkaç kez balık yediğini belirten kadınlardan alınan süt örneklerinde NF düzeyi, nadir balık yiyen kadınlara göre yüksek çıkmıştır. Bu ilişki, deniz ürünü tüketiminin AFEO alımında önemli bir kaynak olduğu bilgisiyle uyum içerisindedir (Ademollo ve ark., 2008). NF, yağlarda yüksek afiniteye sahiptir ve dolayısıyla kolaylıkla besinlere özellikle adipoz doku ve süte geçebilmektedir (Lin ve ark., 2009). Yapılan regresyon analizinde diğer besin alışkanlıkları (Öğün Sayısı, Diyet Uygulanması ve Et Tüketim Sıklığı) incelenen örnekleme NF ile ilişkili bulunmamıştır.

İnsan vücudunun birçok organik kirleticiye maruz kalmasında besinler önemli bir kaynak olarak düşünülmektedir. Müller ve ark. (1998a,b) insan vücuduna oral olarak verilen NF'nin 2 saat içerisinde hızlı bir şekilde lipidlere doğru yayıldığını göstermişlerdir. Almanya'da yapılan bir çalışmada 60 çeşit gıda ürünüde NF'nin

varlığının ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (Guenther ve ark., 2002). Raecker ve ark. (2011) 24 farklı bebek besin kategorisinde NF ve diğer alkilfenollerin varlığını incelemiş ve anne sütü dışında diğer ek gıdaların da NF içerdiğini ve bebeklerin buna maruz kaldıklarını göstermişlerdir. Bu araştırmada haftada 1-2 kez balık tüketen annelerde yüksek oranda NF düzeyi bulunmuştur.

Tablo 3.2’de gebelik öncesi BKİ ile NF düzeyleri arasında negatif bir ilişki görülmektedir ($P < 0,05$). Buna göre, BKİ arttıkça NF düzeyi azalmaktadır. Benzer bir farklılık BFA için de gözükmemektedir ($P > 0,05$). Lopez-Espinosa (2009) İtalyan kadınların yağ dokularında NF düzeyleri ile BKİ arasında benzer negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir ($P = 0,041$). Fernandez ve ark. (2007) adipoz dokularındaki BFA düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı olmayan negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. BKİ artarken NF ve BFA’nın azalması ilginçtir, çünkü BKİ arttıkça yağ oranı artmaktadır. Sonuç olarak NF ve BFA’nın artması beklenebilir. Fakat önceki çalışmalarda yağ dokularındaki bu negatif ilişki, bu çalışmada anne sütünde ölçülen değerlerle uyum içerisindedir. Anne sütüne bu kimyasalların geçişi genellikle yağ dokularından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yağ dokularında BFA etkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda çelişkiler bulunmaktadır. Bu durum büyük ihtimalle kullanılan doz miktarıyla ilişkilidir. Bazı çalışmalarda BFA’ya maruz kalan farelerde yağ miktarı artarken (Somm et al., 2009), diğer çalışmalarda herhangi bir etki olmadığı, hatta ağırlık kaybına neden olduğu gösterilmiştir (Nunez et al., 2001, Seidlova-Wuttke et al., 2005).

Ademollo ve ark. (2008) ve Dórea (2009) NF düzeyleri ile sadece balık tüketimi değil diğer diyet uygulamalarında da NF düzeylerinde farklılıklar bulmuştur. Burada sadece besin yoluyla alınan alkilfenoller insanın maruz kaldığı tek kaynak olarak düşünülmemelidir (Xie ve ark., 2006). Alkilfenollerin biyolojik olarak görüntülenmesinde mesleki ve çevresel diğer faktörlerin de göz önüne alınması gerekmektedir.

Tablo 3.6’da Et Tüketim Sıklığı ile BFA düzeyleri arasındaki ilişki verilmiştir. Çok Nadir et tüketen annelerde BFA düzeyleri yüksek çıkmıştır. Literatürde bu bulguyu destekleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Koyun,

sığır, tavuk ve ördek eti ve balıklar üzerine yapılan bir çalışmada 27 örnekte BFA düzeyi 0,33'ten 7,08 ng/g'e kadar ölçülmüştür (Shao ve ark., 2005b). OP düzeyi 0,1 ng/g oranında ortalama olarak değişirken, NF düzeyi 0,49'dan 55,98 ng/g'e değişmektedir. Yüksek NF ve BFA düzeyleri daha çok suda yaşayan (balık ve ördek) örneklerde çıkmıştır.

Besinlerin saklandığı kaplar dört kategori altında Tablo 3.8'de ortalama BFA ve NF konsantrasyonları ile karşılaştırılmıştır. NF düzeyleri ile süt, süt ürünleri, içme suyu, yiyecekler ve kışlık malzemelerin saklandığı kap türleri arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir. BFA düzeyleri ile içme suyu kapları hariç diğer üç kategoride Süt ve Süt Ürünleri, Yiyecekler ve Kışlık Malzemelerin saklandığı kaplarda plastik kullanımı ile BFA arasında bir ilişki bulunmaktadır (Tablo 3.9). Gonzalez-Castro ve ark. (2011) sebze konservelerinde, biberonlarda ve mikrodalgaya konabilen yiyecek kaplarında BFA ve bazı endokrin bozucuların var olduklarını göstermiştir. Ölçülen değerler her ne kadar Avrupa Birliği tarafından belirlenen 600 ng/g olan limit değerinden düşük olsa da değerlerde hızlı bir artış olduğu düşünülmektedir (EU, 2004).

İçme suyu (çeşme, kuyu veya damacana su) çevresel kirleticilere maruz kalma açısından önemli kaynaklardır. Bu çalışmada, İçme Suyu Türü ile NF veya BFA düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir. Çin'de marketlerde satılan meşrubat ve içme sularında NF düzeyi 13 örnekte 36,4'ten 464,6 ng/L arasında değişirken, bu örneklerde BFA'ya rastlanılmamıştır (Shao ve ark., 2005a). Başka bir çalışmada içme sularında NF etoksilatların su arıtma sistemlerinde sonra %99 oranında sudan ayrıldığı fakat NF'nin %62-%95 arasında değişen oranlarda elimine edildiği gösterilmiştir. Ortalama NF konsantrasyonu 0,1 ile 2,7 ng/ml olarak rapor edilmiştir (Shao ve ark., 2005c). Li ve ark. (2010) tarafından çeşme ve damacana sularından alınan örneklerde NF ve BFA düzeyleri Shao ve ark. (2005a) ile benzer çıkmıştır. Fakat 21 numuneden 17'sinde NF ile birlikte BFA da tespit edilmiştir.

Niu ve ark. (2011) marketlerde satılan farklı ambalajlara sahip 21 bitkisel yağda (17 ürün plastik şişede ve 4 ürün cam şişede) NF ve BFA düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu örneklerin hiçbirinde BFA'ya rastlanılmamıştır. NF ise 17 örnekte

2,0 ile 14,8 ng/g arasında değişen konsantrasyonlarda ölçülmüştür. Alınan verilerden, BFA'nın yağ kaplarından yağa direk olarak geçmediği görülmüş ve bunun nedeni olarak yağın doldurulduğu plastik şişelerin BFA içermeyen polietilin tereftilat (PET)'den üretilmesi olduğu savunulmuştur. Benzer şekilde NF'nin PET'ten üretilen şişelerden içeceklere geçmesi ihtimalinin düşük olduğu (Loyo-Rosales ve ark., 2004) ve bunların genellikle plastiklerin üretilme aşamalarında veya deterjan kullanımından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (Toyo'oka ve Oshige, 2000). Dolayısıyla, yağlarda ölçülen BFA ve NF düzeylerinin insan sağlığı açısından tehlikeli olmadığı düşünülmektedir (Niu ve ark., 2011).

Vücuda alınan BFA, çoğunlukla idrarla vücuttan atılmaktadır (Xiao ve ark., 2011). Li ve ark. (2011) 3-24 yaş arası toplam 287 çocuk ve gencin katıldığı üç haftalık bir çalışmada plastik yerine seramik bardaklarda içecek içilmesi durumunda idrarda BFA düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Benzer bir çalışma Carwille ve ark. (2009) tarafından plastik veya polikarbonat kaplar yerine paslanmaz çelik kaplar kullanıldığında da görülmüştür. Polikarbonat plastiklerden içeceklere BFA salınması sıcaklığının yükselmesiyle artmaktadır (Li ve ark., 2010).

Geens ve ark. (2011) plastiklerden gıdalara BFA transferinin yanında üretim olarak da BFA'nın çevreye salınma riskinin hızla arttığını vurgulamışlardır. Özellikle bazı kağıt ürünleri ve dermal ürünlerden temas yoluyla BFA'ya maruz kalındığını ve bu durumun gözden kaçan bir unsur olduğu savunulmuştur.

Tablo 3.10'da BFA ve NF düzeyleri ile Temizlik Ürünü Kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde BFA ile Bulaşık Yıkama, Bulaşığı Elde Yıkama Sıklığı, Bulaşık Yıkarken Eldiven Kullanımı, Evde Temizlik Ürünü Kullanımı ve Eldiven Kullanımı arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. NF düzeyleri ile Bulaşığı Elde Yıkama Sıklığı ve Evde Temizlik Ürünü Kullanım Sıklığı arasında farklılık görülmüştür. Fakat bulaşıkları sürekli makinede yıkayan annelerde (n=10) NF düzeyi (12,859±3,639) günde 3 veya daha fazla bulaşığı elde yıkayan annelerin (n=60) NF düzeyi ile (12,997±1,274) benzer değerlerde çıkmıştır.

Son olarak Tablo 3.12'de Kozmetik Ürün Kullanımı ile BFA ve NF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Araştırmaya katılan annelerin

çoğunluğunun ev hanımı olması, anne sütlerinin toplandığı sağlık ocağı civarında genel olarak yaşam standartlarının düşük olması annelerin çok fazla kozmetik ürün kullanmadığı yönündeki görüşümüzü artırmıştır. Dolayısıyla farklı meslek gruplarında çalışan anneler üzerine veya gelir durumu yüksek anneler üzerine yapılacak bir çalışmada kozmetik kullanımı ile BFA ve NF düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi gerekir.

Tablo 4.1. Anne sütünde ortalama BFA konsantrasyonları (ng/ml)

Ülke	N	BFA ng/ml	Örnek	Metot	Kaynak
Türkiye	100	1,82±0,22	Anne sütü	HPLC	Bu çalışma
Japonya	23	0,61±0,20	Anne sütü	HPLC	Sun ve ark. 2004
Amerika	20	1,3-1,9	Anne sütü	HPLC	Ye ve ark. 2006
Japonya	101	3,41±0,13	Kolostrum	ELISA	Kuroto-Niwa ve ark. 2007

Tablo 4.2. Anne sütünde ortalama NF konsantrasyonları (ng/ml)

Ülke	N	NF ng/g veya ng/ml	Örnek	Metot	Kaynak
Türkiye	100	10,10±0,98 ng/ml	Anne sütü	HPLC	Bu çalışma
Almanya	1	0,3 ng/g	Anne sütü	GC-MS	Guenther ve ark. (2002)
İtalya	10	32 ng/ml	Anne sütü	GC-MS	Ademollo ve ark. (2008)
Japonya	5	0,65-1,4 ng/g	Anne sütü	GC-MS	Otaka ve ark. (2003)
Tayvan	59	4.47 ng/g	Anne sütü	GC-MS	Chen ve ark. (2010)

5. SONUÇ

Anne sütü, yenidoğan bebeğin sağlığı ve gelişimi açısından en önemli besin kaynağıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) annelerin bebeklerini ilk altı ayda emzirmelerini tavsiye etmektedir. Fakat önemli oranda çevresel kirleticiler insan sütünde tespit edilmeye başlanmıştır ve bu kirleticilerin çevremizde biyolojik olarak birikimi sürekli olarak devam etmektedir. Çevresel kirleticilerin yenidoğan bebekler üzerindeki toksik etkilerini engellemek için endüstriyel kimyasalların üretim ve kullanma süreçlerinin gözden geçirilmesi ve kontrollü bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Bu kimyasalların konsantrasyonlarının su ortamı ve su canlarında sürekli gözetilmesi insan sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Türkiye’de anne sütünde çevresel kirleticilerden BFA ve NF düzeylerinin belirlenmesi ve bunların beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel faktörler ile karşılaştırılması üzerine herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Afyonkarahisar ilinde 100 anne sütü üzerinde HPLC tekniği kullanılarak yapılan çalışmada tüm annelerde bu kimyasallara rastlanılmıştır.

BFA lipofilik yapısı düşük olan bir kimyasal olduğu için genellikle insan vücudunda glükuronit veya sülfat ile birleşmekte ve daha sonra idrarla atılmaktadır (Ye ve ark., 2006). Bu özelliği ile BFA genellikle sütte fazla birikmemektedir. BFA genellikle plastik ve gıda ambalaj kutularında besinlere, oradan da insan vücuduna geçmektedir. Bu çalışmada BFA düzeyi süt ve süt ürünleri, yiyecekler ve kışlık kaplarda plastik kullanılması ile anlamlı bir şekilde artış göstermektedir.

NF ise biyolojik olarak sudaki çökelti ve canlılarda birikebilen ve canlılar için toksik olan bir kimyasaldır. İnsan vücuduna çeşitli yollarla girebilmektedir. Yiyecekler, su ürünleri, deterjanlar, temizlik ve kozmetik ürünleri başlıca maruz kalma yollarıdır. Bu çalışmada incelen anne sütlerinde tespit edilen NF düzeyleri balık tüketimi, bulaşıkları elde yıkama ve evde temizlik ürünü kullanma sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bebeğinin yaşı 0-6 ay arasında olan annelerde ve doğum kontrolü yöntemi olarak prezervatif kullanan annelerde NF düzeyi yüksek değerlerde çıkmıştır. Gebelik öncesi BKİ’si düşük olan ($<24 \text{ kg/m}^2$) annelerde (n=48) ve

tansiyon ve diyabet gibi kronik hastalığı bulunan annelerde (n=7) NF düzeyi yüksek çıkmıştır.

Bu çalışmada ölçülen ortalama NF düzeylerinde eğer 5 kg ağırlığında bir yenidoğan günde 700 gr süt içerse (Butte ve ark., 2002), yaklaşık olarak günlük kg başına 1400 ng/kg oranında NF almış olmaktadır. Bu değer şuan kabul gören günlük tolere edilebilir limit olan 5000 ng/kg değerinden düşüktür (Nielsen ve ark., 2000). Benzer bir hesaplama BFA için yapıldığında, 5 kg ağırlığında bir bebek günlük 700 gr anne sütü içerse, BFA alımı yaklaşık olarak günlük 252 ng/kg olur. Bu da günlük tolere edilebilir düzeyden (5000 ng/kg) oldukça düşüktür (Tyl ve ark., 2002).

Bu sınırlamaları göz önünde bulundurarak, bazı öngörüler sıralanabilir. BFA, NF ve bunlarla ilgili etoksilatların varlığı analiz edilen insan sütü örneklerinde bebekler ve yenidoğanlar için herhangi bir tehlike oluşturmamaktadır. Fakat çevresel faktörlerden dolayı sürekli olarak insanların maruz kaldığı bu kimyasalların sularda ve değişik gıda ürünlerinde araştırılması gerekmektedir. Bununla beraber, çevresel kirleticilerden BFA ve NF'nin anne sütlerinde ölçülmesi, ülkemizde bu kimyasallar üzerine yeni çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle NF canlı dokularda biyolojik birikime neden olmaktadır. Besin yoluyla veya diğer yollarla anne vücuduna girmesi ve buradan yenidoğan bebeğe geçmesi oldukça muhtemeldir.

Bu çalışma; Türkiye'de yaşayan kadınlarda anne sütünde endokrin bozucuların varlığı üzerine yapılmış ön hazırlık araştırması olarak değerlendirilebilir. Türkiye'de farklı coğrafi bölgelerde yaşayan annelerin sütlerinde çevresel endokrin bozucuların varlığının araştırılması faydalı olacaktır.

Bu veriler, literatürde rapor edilenlerle birlikte, başka araştırmaların bu konu üzerine ilerletilmesi gerektiğini göstermektedir ve çevresel kirleticilerin yenidoğan çocuklar üzerindeki etkileri değerlendirilmeli ve olası tüm riskler belirlenmelidir.

ÖZET

Anne Sütünde Nonilfenol ve Bisfenol A Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu çalışmanın amacı Afyonkarahisar ilinde yaşayan 100 anneye ait süt örneklerinde Nonilfenol (NF) ve Bisfenol A (BFA) konsantrasyonlarını belirlemek ve annelerin demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, obstetrik öyküleri ve temizlik ve kozmetik ürün kullanma faktörleri ile değişimlerini incelemektir. Süt örneklerindeki BFA ve NF konsantrasyonları HPLC tekniği ile asetonitril ve katı faz ekstraksiyon kullanılarak hesaplanmıştır. BFA düzeyi 0,36–16,34 ng/ml arasında değişen değerlerde tespit edilmiştir. Ortalama BFA konsantrasyonu $1,82 \pm 0,22$ (Ort \pm SH) olarak değişmektedir. NF yüksek oranlarda ortalama $10,10 \pm 0,98$ ng/ml olarak (0,04–47,5 ng/ml) değişmektedir.

Bu çalışmada, BFA veya NF konsantrasyonları ile annelerin yaş, mesleki durum, eğitim durumu ve gebelik sayısı ile herhangi bir farklılık görülmemiştir. Balık tüketim sıklığı ile sütlerdeki NF düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca sıklıkla temizlik ürünü kullanan kadınlarda önemli bir şekilde yüksek oranlarda NF düzeyi görülmüştür. Süt ve süt ürünleri, yiyecekler ve kışık malzemeler için plastik kap kullanan annelerde besin saklama kaplarında plastik kullanılması ile BFA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Çevresel Kirleticiler; Nonilfenol; Bisfenol A; Endokrin Bozucu Kimyasallar; Anne Sütü

SUMMARY

Determination of Nonylphenol and Bisphenol A in Human Milk

The aims of this study were to determine the concentrations of Nonylphenol (NP) and Bisphenol A (BPA) in 100 human milk samples in Afyonkarahisar, and to examine related factors including mothers' demographics, eating habits, obstetric histories, usage of cleaning and cosmetic products. The BPA and NP concentrations of milk samples were estimated by HPLC after the acetonitrile extraction and solid phase extraction column purification. BPA was detected in the concentration range of 0.36–16.34 ng/ml. The mean concentration of BPA was 1.82 ± 0.22 (mean \pm SE) ng/ml. NP has been found at the highest levels with mean concentrations of 10.10 ± 0.98 ng/ml in the concentration range of 0.04–47.5 ng/ml.

In this study, there was no significant correlation between the concentrations of BPA or NP in milk samples and the mother's age, occupation, education, number of pregnancy. A positive correlation among fish consumption and levels of NP in the milk was observed. Women who used cleaning products had significantly higher NP concentrations than those who used less. A significant correlation was found between the levels of BPA and usage of plastic container in milk and dairy products, food and winter food storage containers.

Keywords: Environmental Pollutants; Nonylphenol; Bisphenol; Endocrine Disrupting Chemicals; Human Milk.

KAYNAKLAR

- ABRAHAM, K., PAPKE, O., GROSS, A., KORDONOURI, O., WIEGAND, S., WAHN, U., HELGE, H. (1998). Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere*, **37**: 1731-1741.
- ADEMOLLO, N., FERRARA, F., DELISE, M., FABIETTI, F., FUNARI, E. (2008). Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment International*, **34**: 984-987.
- AHEL, M., GIGER, W. (1993). Partitioning of alkylphenols and alkylphenol polyethoxylates between water and organic solvents. *Chemosphere*, **26**: 1471-1478.
- AHEL, M., GIGER, W., KOCH, M. (1994a). Behavior of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment 1. Occurrence and transformation in sewage treatment. *Water Res.*, **28**: 1131-1142.
- AHEL, M., GIGER, W., SCHAFFNER, C. (1994b). Behavior of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment 2. Occurrence and transformation in rivers. *Water Res.*, **28**: 1143-1152.
- AHEL, M., MCEVOY, J., GIGER, W. (1993). Bioaccumulation of the lipophilic metabolites of nonionic surfactants in fresh-water organisms. *Environ. Pollut.*, **79**: 243-248.
- ALONSO-MAGDALENA, P., MORIMOTO, S., E., RIPOLL, C., FUENTES, E., NADAL, A. (2006). The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ. Health Perspect.*, **114**: 106-112.
- ARENHOLT-BINDSLEV, D., BREINHOLT, V., PREISS, A., SCHMALZ, G. (1998). Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clin. Oral. Investig.*, **3(3)**: 120-125.

- AVCI, G., UĞUZ, C., BAYRAM, İ., ERDOĞAN, M., KÜÇÜKKURT, İ., AKBULUT, M., D., ÖZDEMİR, M., LENGER, Ö., F., İŞCAN, M., TOGAN, İ. (2010). Effects of Nonylphenol on Growth Parameters and Antioxidant Defense System in Japanese Quails (*Coturnix japonica*). *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* **16 (4)**: 537-546.
- BENNETT, E.R., METCALFE, C.D. (1997). Distribution of Alkylphenol Compounds in Great Lakes Sediments. *United States and Canada. Environmental Toxicology and Chemistry*, **17(7)**: 1230-1235.
- BENNIE, D.T., SULLIVAN, C.A., LEE, H.B., PEART, T.E. MAGUIRE, R.J. (1997). Occurrence of alkylphenols and mono- and diethoxylates in natural waters of the Laurentian Great Lakes basin and the upper St. Lawrence River. *Sci. Tot. Environ.*, **193**: 263-275.
- BIGSBY, R., CHAPIN, R.E., DASTON, G.P., DAVIS, B.J., GORSKI, J., GRAY, L.E., HOWDESHELL, K.L., ZOELLER, R.T., VOM SAAL, F.S. (1999). Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environmental Health Perspectives Supplements*, **107**: S4
- BLACKBURN, M.A., KIRBY, S.J., WALDOCK, M.J. (1999). Concentrations of alkylphenol polyethoxylates entering UK estuaries. *Mar. Pollut. Bullet.*, **38**: 109-118.
- BLACKBURN, M.A., WALDOCK, M.J. (1995). Concentration of alkylphenol in rivers and estuaries in England and Wales. *Water Research*, **29**: 1623-1629.
- BRIX, R., HVIDT, S., CARLSEN, L. (2001). Solubility of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates. On the possible role of micelles. *Chemosphere*, **44**: 759-763.
- BROOKE, L., THURSBY, G. (2005). Ambient aquatic life water quality criteria for nonylphenol. *Washington D.C. USA: Office of Water, Office of Science and Technology*.
- BRUNELLE, D.J. (2005). Advances in polycarbonates: An overview. *American Chemical Society Symposium Series*, **898**: 1-5.

- BRUNNER, P.H., CAPLI, S., MARCOMINI, A., GIGER, W. (1988). Occurrence and behavior of linear alkylbenzene sulphonates, nonylphenol, nonylphenol mono- and nonylphenol diethoxylates in sewage and sewage sludge treatment. *Water Res.*, **22**: 1465-1472.
- BUCKIOVA, D., KYSELOVA, V., PEKNICOVA, J., BOUBELIK, M. (2001). Low doses of bisphenol A (BPA) affect fertility in CD1 mice. *Reprod. Toxicol.*, **15**:459.
- BURGESS, R.M., PELLETIER, M.C., GUNDERSEN, J.L., PERRON, M.M., RYBA, S.A. (2005). Effects of different forms of organic carbon on the partitioning and bioavailability of nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.*, **24**: 1609-1617.
- BUTTE, N.F., LOPEZ-ALARCON, M.G., GARZA, C. (2002). Nutrient Adequacy of Exclusive Breastfeeding for the Term Infant During the First Six Months of Life. World Health Organization, France.
- CAHN, A., LYNN, J.L. (1983). Surfactants and detergent systems. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **22**: 332-432.
- CALAFAT, A.M., KUKLENYIK, Z., REIDY, J.A., CAUDILL, S.P., EKONG, J., NEEDHAM, L.L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4- nonylphenol in a human reference population. *Environ. Health Perspect.*, **113**: 391-395.
- CANADA, (2002). Environment Canada. Canadian Environmental Quality Guidelines for Nonylphenol and its Ethoxylates (Water, Sediment, and Soil) Scientific Supporting Document. Ecosystem Health: *Science-based Solutions Report*, **No. 1-3**. National Guidelines and Standards Office, Environmental Quality Branch, Environment Canada.
- CARLSEN, E., GIWERCMAN, A., KEIDING, N., SKAKKEBAEK, N.E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, **305**: 609-13.
- CARSON, R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin, Boston.
- CARWILE, J.L., LUU, H.T., BASSETT, L.S., DRISCOLL, D.A., YUAN, C., CHANG, J.Y., YE, X., CALAFAT, A.M., MICHELS, K.B. (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ. Health Perspect.*, **117**: 1368-72.

- CHEN, G.W., DING, W.H., KU, H.Y., CHAO, H.R., CHEN, H.Y., HUANG, M.C., WANG, S.L. (2010). Alkylphenols in human milk and their relations to dietary habits in central Taiwan. *Food and Chemical Toxicology*, **48**: 1939-1944.
- CHEN, M., CHANG, C.C., SHEN, Y.J., HUNG, J.H., GUO, B.R., CHUANG, H.Y., MAO, I.F. (2008). Quantification of prenatal exposure and maternal-fetal transfer of nonylphenol. *Chemosphere*, **73**: 5349-5245.
- CHEN, M.L., LEE, W.P., CHUNG, H.Y., GUO, B.R., MAO, I.F. (2005). Biomonitoring of alkylphenols exposure for textile and housekeeping workers. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **85**: 335-347.
- CHRISTIANSEN, L.B., PEDERSEN, K.L., KORSGAARD, B., BJERREGAARD, P. (1998). Estrogenicity of xenobiotics in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using in vivo synthesis of vitellogenin as a biomarker. *Marine Environmental Research*, **46**: 137-140.
- COLBORN, T., CLEMENT, C. (1992). Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton, NJ: Princeton Sci Publications.
- COLBORN, T., VOM SAAL, F.S., SOTO, A.M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Persp.*, **101**: 378-84.
- COLDHAM, N.G., SIVAPATHASUNDARAM, S., DAVE, M., ASHFIELD, L.A., POTTINGER, T.G., GOODALL, C. (1998). Biotransformation, tissue distribution, and persistence of 4-nonylphenol residues in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Drug Metab. Dispos.*, **26**: 347-54.
- COUSINS, I.T., STAPLES, C.A., KLECKA, G.M., MACKAY, D. (2002). A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A. *Human and Ecological Risk Assessment*, **8(5)**: 1107-1135.
- COX, C. (1996). Nonylphenol and Related Chemicals. *Journal of Pesticide Reform*, **16**: 15-20.

- DALLINGA, J.W., MOONEN, E.J., DUMOULIN, J.C., EVERS, J.L., GERAEDTS, J.P., KLEINJANS, J.C. (2002). Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum. Reprod.*, **17**: 1973-1979.
- DALY, G.L., WANIA, F. (2005). Organic contaminants in mountains. *Environ. Sci. Technol.*, **39** (2): 385-98.
- DE ZWART, L.L., HAENEN, H.E., VERSANTVOORT, C.H., WOLTERINK, G, VAN ENGELEN J.P., SIPS, A.J. (2004). Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **39**: 282-309.
- DEGEN, G.H., JANNING, P., UPMEIER, A., DIEI, P., MICHNA, H., BOLT, H.M. (2001). Comparative toxicokinetics of bisphenol A in pregnant and nonpregnant DA/Han rats. *Reprod. Toxicol.*, **15**: 589.
- DEKANT, W., VÖLKEL, W. (2008). Human Exposure to Bisphenol A by Biomonitoring: Methods, Results and Assessment of Environmental Exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **228**: 114-134.
- DI CORCIA, A., CONSTANTINO, A., CRESCENZI, C., MARINONI, E., SAMPERI, R. (1998). Characterization of recalcitrant intermediates from biotransformation of the branched alkyl side chain of nonylphenol ethoxylate surfactants. *Environ. Sci. Technol.* **32**: 2401-2409.
- DIANIN, A., P. (1891). Zhurnal russkogo fiziko khimicheskogo obshchestva, **23**: 492.
- DÓREA, J. (2009). Alkylphenols and other pollutants contaminate human milk as well as cow's milk: formula feeding cannot abate exposure in nursing infants. *Environ. Int.* **35**: 451.
- EDGINTON, A. N., RITTER, L. (2008). 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.
- EKELUND, R., BERGMAN, A., GRANMO, A., BERGGREN, M. (1990). Bioaccumulation of 4-nonylphenol in marine animals A re-evaluation. *Environ. Poll.*, **64**: 107-120.

- ELLIS, D.D., JONES, C.M., LARSON, R.A., SCHAEFFER, D.J. (1982). Organic constituents of mutagenic secondary effluents from wastewater treatment plants. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, **11**: 373-382.
- EPA, (2001). Removal of Endocrine Disruptor Chemicals Using Drinking Water Treatment Processes. Office of Research and Development. Washington, DC 20460. EPA/625/R-00/015. March, 2001.
- EPA, (2005). Ambient Aquatic Life Water Quality Criteria-Nonylphenol Final. Office of Water, Office of Science and Technology, Washington, DC. EPA-822-R-05-005. December, 2005.
- EPA, (2008). Bi-national Framework for Identifying Substances of Potential Threat to The Great Lakes Basin, Test Case: Nonylphenol and its Ethoxylates (NPEs). Draft, November 20, 2008. Citing [Colin A. Houston & Associates, Inc. Surfactant Market Profile: North America, June 2007.]
- EPA, (2009a). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v4.00. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuitedl.htm>.
- EPA, (2009b). Exposure Factors Handbook. <http://www.epa.gov/ncea/efh/pubs/>. July 2009.
- EPA, (2009c). Screening-Level Hazard Characterization. Alkylphenols Category. http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category_Alkylphenols_Sept2009.pdf . September, 2009.
- EPA, (2010). Bisphenol A Action Plan. (CASRN 80-05-7) CA Index Name: Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-. 2010-3-29.
- ERICKSON, B. (2010). FDA raises flag on bisphenol A. *Chem Eng News*, **88**: 8.
- EU, (2002). European Union Risk Assessment Report. 4-Nonylphenol (Branched) and Nonylphenol. 2nd Priority List Volume: 10.
- EU, (2003). European Union Risk Assessment Report http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf

- EU, (2004). Commission directive 2004/19/EC of 1 march 2004 amending directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Off J Eur Commun. L71, 8-21. Available at www.afsca.be/comitescientifique/avis/_.../AVIS29-2009_annex4_EN.pdf
- FABIETTI, F., AMBRUZZI, A., DELISE, M., SPRECHINI, M.R. (2004). Monitoring of the benzene and toluene contents in human milk. *Environ. Int.*, **30**: 397-401.
- FERNANDEZ, M.F., ARREBOLA, J.P., TAOUFIKI, J., NAVAL'ON, A., BALLESTEROS, O., PULGAR, R., VILCHEZ, J.L., OLEA, N. (2007). Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive Toxicology*, **24**: 259-264.
- FERRARA, F., FABIETTI, F., DELISE, M., FUNARI, E. (2005). Alkylphenols and alkylphenol ethoxylates contamination of crustaceans and fishes from the Adriatic Sea (Italy). *Chemosphere*, **59**: 1145-1150.
- FERRARA, F., FABIETTI, F., DELISE, M., PICCIOLI BOCCA, A., FUNARI, F. (2001). Alkylphenolic compounds in edible molluscs of the Adriatic Sea (Italy). *Environ. Sci. Technol.*, **35**: 3109-3112.
- FIEGE, H., VOGES, H-W., HAMAMOTO, T., UMEMURA, S., IWATA, T., MIKI, H. (2000). Phenol derivatives. *Ullmann's Encyclopaedia of Industrial Chemistry*. John-Wiley and Sons Inc.
- FINKELSTEIN, J.S., MC CULLY, W.F., MACLAUGHLIN, D.T., GODINE, J.E., CROWLEY, W.F. (1988). The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. *N. Eng. J. Med.*, **318**: 961-965.
- FRIES, E., PUTTMANN, W. (2003). Occurrence and behaviour of 4-nonylphenol in river water of Germany. *J. Environ. Monit.*, **5**: 598-603.
- FRIES, E., PÜTTMANN, W. (2004). Occurrence of 4-Nonylphenol in rain and snow. *Atmospheric Environment*, **38**: 2013-2016.

- FÜRHACKER, M., SCHARF, S., WEBER, H. (2000). Bisphenol A: Emissions from Point Sources. *Chemosphere*, **41**: 751-756.
- GEENS, T., GOEYENS, L., COVACI, A. (2011). Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **214**: 339-347.
- GIGER, W., BRUNNER, P.H., SCHAFFNER, C. (1984). 4-Nonylphenol in sewage-sludge: accumulation of toxic metabolites from nonionic surfactants. *Science*, **225**: 623-625.
- GILBERT, M.A., SHEPHERD, M.K., STARTIN, J.R., WALLWORK, M.A. (1992). Identification by gas chromatography-mass spectrometry of vinylchloride oligomers and other low molecular weight components of poly(vinylchloride) resins for food package applications. *J. Chromatogr.*, **237**: 249-261.
- GOLDMAN, L.R. (1997). New approaches for assessing the etiology and risks of developmental abnormalities from chemical exposure. *Reprod. Toxicol.*, **11**: 443-451.
- GONZALEZ-CASTRO, M.I., OLEA-SERRANO, M.F., RIVAS-VELASCO, A.M., MEDINA-RIVERO, E., ORDONEZ-ACEVEDO, L.G., LEON-RODRIGUEZ, A.D. (2011). Phthalates and Bisphenols Migration in Mexican Food Cans and Plastic Food Containers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **86**: 627-631.
- GORE, A. C. (2007). Endocrine-Disrupting Chemicals: From Basic Research to Clinical Practice. Contemporary Endocrinology. *Humana Press*. ISBN 978-1588298300.
- GUENTHER, K., HEINKE, V., THIELE, B., KLEIST, E., PRAST, H., RAECKER, T. (2002). Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ. Sci. Technol.*, **36**: 1676-1680.
- GUO, Y.L., HSU, P.C., HSU, C.C., LAMBERT, G.H. (2000). Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*, **356**: 1240-1241.
- HALE, R.C., ALAEE, M., MANCHESTER-NEESVIG, J.B., STAPLETON, H.M., IKONOMOU, M.G. (2003). Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the North American environment. *Environment International*, **29**: 771-782.

- HARVEY, P.W., JOHNSON, I. (2002). Approaches to the assessment of toxicity data with endpoints related to endocrine disruption. *Journal of Applied Toxicology*, **22**: 241-247.
- HAUSER, R., CHEN, Z., POTHIER, L., RYAN, L., ALTSHUL, L. (2003). The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ. Health Perspect.*, **111**: 1505-1511.
- HEEMKEN, O.P., REINCKE, H., STACHEL, B., THEOBALD, N. (2001). The occurrence of xenoestrogens in the Elbe River and the North Sea. *Chemosphere*, **45**: 245-259.
- HEIMAN, H., SCHANLER, R.J. (2006). Benefits of maternal and donor human milk for premature infants. *Early Hum. Dev.*, **82**: 781-787.
- HILL, M.K. (2010). *Understanding Environmental Pollution*, Third edition, Cambridge University Press.
- HONG, E-J., CHOI K, C., JUNG, Y.W., LEUNG, P.C.K., JEUNG, E.B. (2004). Transfer of maternally injected endocrine disruptors through breast milk during lactation induces neonatal Calbindin-D_{9k} in the rat model. *Reprod Toxicol*, **18**: 661-668.
- HOWARD, P.H. (1989). *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals*. Lewis Publishers, Chelsea, MI.
- HOWDESHELL, K.L., HOTCHKISS, A.K., THAYER, K.A., VANDENBERGH, J., GAND VOM SAAL, F.S. (1999). Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* **401**: 763-764.
- HOWE, S.R., BORODINSKY, L. (1998). Potential Exposure to Bisphenol A from Food-Contact Use of Polycarbonate Resins. *Food Additives and Contaminants*, **15**: 370-375.
- HUISMAN, M., EERENSTEIN, S.E.J, KOOPMAN-ESSEBOOM, C., BROUWER, M., FIDLER, V., MUSKIET, F.A.J. (1995). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins through dietary intake. *Chemosphere*, **31**: 4273-4287.

- ICIS, (2007). Nonylphenol. <http://www.icis.com/Articles/2007/06/25/4503346/nonylphenol.html>.
- ISOBE, T., NISHIYAMA, H., NAKASHIMA, A., TAKADA, H. (2001). Distribution and behaviour of nonylphenol, octylphenol, and nonylphenol monoethoxylate in Tokyo metropolitan area: their association with aquatic particles and sedimentary distributions. *Environ. Sci. Technol.* **35**: 1041-1049.
- JACOBS, N.J., VAN ZOEREN-GROBBEN, D., DREJER, G.F., BINDELS, J.G., BERGER, H.M. (1996). Influence of long chain unsaturated fatty acids in formula feeds on lipid peroxidation and antioxidants in preterm infants. *Pediatr. Res.*, **40**: 680-686.
- JACOBSEN, P.R., CHRISTIANSEN, S., BOBERG, J., NELLEMAN, C., HASS, U. (2010). Combined exposure to endocrine disrupting pesticides impairs parturition, causes pup mortality and affects sexual differentiation in rats. *International Journal of Andrology*, **33**: 434-442.
- JOHNSON, A.C., AERNI H-R, GERRITSEN, A., GIBERT, M., GIGER, W., HYLLAND, K. (2005). Comparing steroid estrogen, and nonylphenol content across a range of European sewage plants with different treatment and management practices. *Water Res.*, **39**: 47-58.
- JONKER, J.W., MERINO, G., MUSTERS, S., VAN HERWAARDEN, A.E., BOLSCHER, E., WAGENAAR, E. (2005). The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat. Med.*, **11**: 127-129.
- KANG, J., KONDO, F., KATAYAMA, Y. (2006). Human Exposure to Bisphenol A. *Toxicology*, **226**: 79-89.
- KISHIKAWA, N., KURODA, N. (2009). Evaluation of organic environmental pollutants in human milk. *J. Health Sci.*, **55**: 1-10.
- KOH, Y.K.K., LESTER, J.N., SCRIMSHAW, M.D. (2005). Fate and behavior of alkylphenols and their polyethoxylates in an activated sludge plant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **75**: 1098-1106.

- KOPPE, J.G., PLUIM, H.J., OLIE, K., VANWIJNEN, J. (1991). Breast milk, dioxins and the possible effects on the health of newborn infants. *Science Total Environ.*, **106**: 33-41.
- KORACH, K.S., CHAE, K., GIBSON, M., CURTIS, S. (1991). Estrogen receptor stereochemistry: ligand binding and hormonal responsiveness. *Steroids*, **56**: 263-270.
- KORSGAARD, B., PEDERSEN, K.L. (1998). Vitellogenin in zoarcis viviparous: purification, quantification by ELISA and induction by estradiol-17 β and 4-nonylphenol. *Comp. Biochem. Physiol*, **120C**: 159-166.
- KRIS-ETHERTON, P.M., HECKER, K.D., BONANOME, A., COVAL, S.M., BINKOSKI, A.E., HILPERT, K.F.A., GRIEL E., ETHERTON, T.D. (2002). Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *American J. Med.*, **113(9)**: 71-88.
- KUNISUE, T., MURAOKA, M., OHTAKE, M., SUDARYANTO, A., MINH, N.H., UENO, D. (2006). Contamination status of persistent organochlorines in human breast milk from Japan: recent levels and temporal trend. *Chemosphere*, **64**: 1601-1608.
- KURODA, N., KINOSHITA, Y., SUN, Y., WADA, M., KISHIKAWA, N., NAKASHIMA, K., MAKINO, T., NAKAZAWA, H. (2003). Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J. Pharmac. Biomed. Analy.*, **30 (6)**: 1743-1749.
- KURUTO-NIWA, R., TATEOKA, Y., USUKI, Y., NOZAWA, R. (2007). Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*, **66**: 1160-1164
- KUTZ, F.W., WOOD, W.H., BOTTIMORE, D.P. (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **120**: 1-82.
- LAFLEUR, A.D., SCHUG, K.A. (2011). A review of separation methods for the determination of estrogens and plastics-derived estrogen mimics from aqueous systems. *Analytica Chimica Acta*, **696**: 6-26.

- LANGFORD, K.H., LESTER, J.N. (2002). Fate and behaviour of endocrine disrupters in wastewater treatment processes. In: Brikett JW, Lester JN, editors. Endocrine disrupters in wastewater and sludge treatment processes. Boca Raton, USA: CRC Press Inc.
- LANGFORD, K.H., SCRIMSHAW, M.D., BRIKETT, J.W., LESTER, J.N. (2005). Degradation of nonylphenolic surfactants in activated sludge batch tests. *Water Res.*, **39**: 870-876.
- LEADLEY, J., LEWIS, D.F.V., WISEMAN, H., GOLDFARB, P.S., WISEMAN, A. (1998). Environmental oestrogen-mimics display liposomal membrane-antioxidant ability: Importance of molecular modelling predictions. *J. Chem. Techno. Biotechno.* **73**: 131-136.
- LECH, J.J., LEWIS, S.K., REN, L. (1995). In vivo estrogenic activity of nonylphenol in rainbow trout. *Fundamental and Applied Toxicology*. **30**: 229-232.
- LEDERMAN, S.A. (1996) Environmental contaminants in breast milk from the central Asian republics. *Reprod. Toxicol.*, **10**: 93-104.
- LEE, M.M. (2007). Endocrine Disruptors. *A Current Review of Pediatric Endocrinology*, 109-18.
- LEE, P.C., LEE, W. (1996). In vivo estrogenic action of nonylphenol in immature female rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **57**: 341-348.
- LEGLER, J., BROUWER, A. (2003). Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environment International*, **29**: 879-886.
- LETCHER, R. (2003). The state-of-the-science and trends of brominated flame retardants in the environment: present knowledge and future directions. *Environmental International*, **29**: 663-664.
- LEWIS, S.K., LECH, J.J. (1996). Uptake, disposition, and persistence of nonylphenol from water in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Xenobiotica*, **26**: 813-819.

- LI, X., YING, G-G., SU, H-C., YANG, X-B., WANG, L. (2010). Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. *Environment International*, **36**: 557-562
- LI, X., YING, G-G., ZHAO, J-L., CHEN, Z-F., LAI, H-J., SU, H-C. (2011). 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environment International*, baskıda.
- LIN, W.C., WANG, S.L., CHENG, C.Y., DING, W.H. (2009). Determination of alkylphenol residues in breast and commercial milk by solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Food Chem.*, **114**: 753-757.
- LOPEZ-ESPINOSA, M.J., FREIRE, C., ARREBOLA, J.P., NAVEA, N., TAOUFIKI, J., FERNANDEZ, M.F., BALLESTEROS, O., PRADA, R., OLEA, N. (2009). Nonylphenol and octylphenol in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*, **76**: 847-852.
- LORENC, J.L., SCHEFFER, G. (2003). Alkylphenols. W. Kirk–Othmer encyclopaedia of chemical technology. *John Wiley and Sons Inc.*
- LOYO-ROSALES, J.E., ROSALES-RIVERA, G.C., LYNCH, A.M., RICE, C.P., TORRENTS, A. (2004). Migration of Nonylphenol from Plastic Containers to Water and a Milk Surrogate. *J. Agric. Food Chem.*, **52**: 2016-2020.
- LU, Y-Y., CHEN, M-L., SUNG, F-C., PAULUS, S-G.W., MAO, I.F. (2007). Daily intake of 4-nonylphenol in Taiwanese. *Environ. Int.*, **33**: 903-910.
- LUNDEN, A., NOREN, K. (1998). Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in Swedish human milk, 1972-1992. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**: 414-423.
- LUNDHOLM, C.D. (1997). DDE-induced eggshell thinning in birds: effects of p,p'-DDE on the calcium and prostaglandin metabolism of the eggshell gland. *Comp. Biochem. Physiol. C, Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **118** (2): 113-128.

- LYONS, G. (2000). Bisphenol A. A Known Endocrine Disruptors. WWF European Toxics Programme Report (Godalming, Surrey: WWF-UK)
[<http://www.wwfuk.org/filelibrary/pdf/bpa.pdf>]
- MAFFINI, M.V., RUBIN, B.S., SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **254/255**: 179-186.
- MAGUIRE, R.J. (1999). Review of the persistence of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates. *Water Quality Research Journal of Canada*, **34**: 37-78.
- MARSELOS, M., TOMATIS, L. (1992). Diethylstilboestrol: I, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur. J. Cancer*, **28 (6-7)**: 1182-1189.
- MARSELOS, M., TOMATIS, L. (1993). Diethylstilbestrol II: pharmacology toxicology, and carcinogenicity in experimental animals. *Eur. J. Cancer*, **29 (1)**: 149-155.
- MASSART, F., HARRELL, J.C., FEDERICO, G. (2005). Human breast milk and xenoestrogen exposure: A possible impact on human health. *J. Perinat.*, **25**: 282-288.
- MCLACHLAN, J.A., SIMPSON, E., MARTIN, M. (2006). Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**: 46-63.
- MCLACHLAN, J.A. (1980). Estrogens in the Environment. *Elsevier*, North Holland
- MCLACHLAN, J.A. (1985). Estrogens in the environment II. *Elsevier*, New York
- MCLEESE, D.W., ZITKO, V., SERGEANT, D.B., BURRIDGE, L., METCALFE, C.D. (1981). Lethality and accumulation of alkylphenols in aquatic fauna. *Chemosphere*, **10**: 723-730.
- MILES-RICHARDSON, S.R., PIERENS, S.L., NICHOLS, K.M., KRAMER, V.L., SNYDER, E.M., SNYDER, S.A., RENDER, J.A., FITZGERALD, S.D., GIESY, J.P. (1999). Effects of waterborne exposure to 4-nonylphenol to nonylphenol ethoxylate on secondary sex characteristics and gonads of fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environmental Research*, **80A**: S122-S137.

- MIYAKODA, H., TABATA, M., ONODERA, S., TAKEDA, K. (1999). Passage of bisphenol A into the fetus of the pregnant rat. *J. Health Sci.*, **45**: 318-323.
- MIYAKODA, H., TABATA, M., ONODERA, S., TAKEDA, K., (2000). Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol A glucuronide, in fetal and mature male rat. *J. Health Sci.*, **46**: 269-274.
- MULLER, S., SCHMIDT, P., SCHLATTER, C. (1998). Pharmacokinetic behavior of 4-nonylphenol in humans. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **5**: 257-265.
- NAKADA, N., TANISHIMA, T., SHINOHARA, H., KIRI, K., TAKADA, H. (2006). Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Water Res.*, **40**: 3297-3303.
- NAVARRO, A., ENDO, S., GOCHT, T., BARTH, J.A.C., LACORTE, S., BARCELO, D., GRATHWOHL, P. (2009). Sorption of alkylphenols on Ebro River sediments: comparing isotherms with field observations in river water and sediments. *Environ. Poll.*, **157**: 698-703.
- NAYLOR, C.G., MIEURE, J.P., ADAMS, W.J., WEEKS, J.A., CASTALDI, F.J., OGLE, L.D. (1992). Alkylphenol ethoxylates in the environment. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **69**: 695-703.
- NICKERSON, K. (2006). Environmental contaminants in breast milk. *J. Midwifery & Women's Health*, **51**: 26-34.
- NIELSEN, E., ØSTERGAARD, G., THORUP, I., LADEFOGED, O., JELNES, O., JELNES, J.E. (2000). Toxicological evaluation and limit values for nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, tricresyl, phosphates and benzoic acid. *Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, DK. Environmental Project No. 512*, 43.
- NIMROD, A.C, BENSON, W. H. (1996). Environmental estrogenic effects of alkylphenol ethoxylates. *Crit. Rev. Toxicol.*, **26(3)**: 335-364.

- NIU, Y., ZHANG, J., WU, Y., SHAO, B. (2011). Simultaneous determination of bisphenol A and alkylphenol in plant oil by gel permeation chromatography and isotopic dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatog. A*, **1218**: 5248-5253.
- NUNEZ, A.A., KANNAN, K., GIESY, J.P., FANG, J., CLEMENS, L.G. (2001). Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere*, **42**: 917-922.
- O’CONNOR, J.C., CHAPIN, R.E. (2003). Critical evaluation of observed adverse effects of endocrine active substances on reproduction and development, the immune system, and the nervous system. *Pure Appl. Chem.*, **75 (11–12)**: 2099-2123.
- OKADA, H., TOKUNAGA, T., LIU X., TAKAYANAGI, S., MATSUSHIMA, A., SHIMOHIGASHI, Y. (2008). Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ. Health Perspect.*, **116 (1)**: 32-38.
- OTAKA, H., YASUHARA, A., MORITA, M. (2003). Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Anal. Sci.*, **19**: 1663-1666.
- OZAKI, A., BABA, T. (2003). Alkylphenol and bisphenol A levels in rubber products. *Food Additives and Contaminants*, **20**: 92-98
- PATISAUL, H. (2010). Assessing risk from Bisphenol A. *American Scientist*, **98**: 30-39.
- PAUMGARTTEN, F.J.R., CRUZ, C.M., CHAHOUD, I., PALAVINSKAS, R., MATHAR, W. (2000). PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res*, **83**: 293-297.
- PEDERSEN, S.N., CHRISTINANSEN, L.B., PEDERSEN, K.L., KORSGAARD, B. (1999). In vivo estrogenic activity of branched and linear alkylphenols in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of the Total environment*, **233**: 89-96.
- PETERLE, T.J. (1969). DDT in Antarctic snow. *Nature*, **224 (5219)**: 620.

- PETROVIC, M., FERNANDEZ-ALBA, A.R., BORRULL, F., MARCE, R.M., MAZO, E.G., BARCELO, D. (2002a). Occurrence and distribution of nonionic surfactants, their degradation products, and linear alkylbenzene sulfonates in coastal waters and sediments in Spain. *Environ. Toxicol. Chem.*, **21**: 37-46.
- PETROVIC, M., SOLE, M., DE ALDA, M.J.L., BARCELO, D. (2002b). Endocrine disruptors in sewage treatment plants, receiving river waters, and sediments: integration of chemical analysis and biological effects on feral carp. *Environ. Toxicol. Chem.*, **21**: 2146-2156.
- PLUIM, H.J., BOERSMA, E.R., KRAMER, I., OLIE, K., VAN DER SLIKKE, J.W., KOPPE, J.G. (1994). Influence of shortterm dietary measures on dioxin concentrations in human milk. *Environ. Health Perspect.*, **102**: 968-971.
- POMBO, M., CASTRO-FEIJOO, L. (2005). Endocrine disruptors. *J. Ped. Endocrinal Metab.*, **18**: 1145-1155.
- RAECKER, T., THIELE, B., BOEHME, R.M., GUENTHER, K. (2011). Endocrine disrupting nonyl- and octylphenol in infant food in Germany: Considerable daily intake of nonylphenol for babies. *Chemosphere*, **82**: 1533-1540.
- REN, L., LEWIS, S.K., LECH, J.J. (1996). Effects of estrogen and nonylphenol on the post-transcriptional regulation of vitellogenin gene expression. *Chemico-Biological Interactions*, **100**: 67-76.
- RENNER, R. (1997). European bans on surfactants trigger Transatlantic debate. *Environmental Science and Technology*, **31**:316A-320A.
- RICE, C.P., SCHMITZ-AFONSO, I., LOYO-ROSALES, J.E., LINK, E., THOMA, R., FAY, L., ALTFATER, D., CAMP, M.J. (2003). Alkylphenol and Alkylphenol-Ethoxylates in Carp, Water, and, sediment from the Cuyahoga River, Ohio. *Environmental Science and Technology*, **37**: 3747-3754.

- RICHTHOFF, J., RYLANDER, L., JONSSON, B.A., AKESSON, H., HAGMAR, L., NILSSON-EHLE, P., STRIDSBERG, M., GIWERCMAN, A. (2003). Serum levels of 2,2_,4,4_,5,5_-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ. Health Perspect.*, **111**: 409-413.
- ROGAN, W.J., GLADEN, B.C., MCKINNEY, J.D., CARERAS, N., HARDY, P., THULLEN, J., TINGLESTAD, J., TULLY, M. (1987). Polychlorinated bihenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichlorethane (DDE) in human milk: Effects on growth, morbidity and duration of lactation. *Am. J. Public Health*, **77**: 1294-1297.
- ROGAN, W.J., GLADEN, B.C. (1985). Study of human lactation for effects of environmental contaminants: the North Carolina Breast Milk and Formula Project and some other ideas. *Environ. Health Perspect.*, **60**: 215-221.
- RUBIN, B.S., SOTO, A.M. (2009). Bisphenol A: perinatal exposure and body weight. *Mol. Cell Endocrinol.*, **304**: 55-62.
- RUDEL, R.A., CAMANN, D.E., SPENGLER, J.D., KORN, L.R., BRODY, J.G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ. Sci. Technol.*, **37**: 4543-4553.
- RUST, D., WILDES, S. (2008). Surfactants A Market Opportunity Study Update. Prepared for the United Soybean Board. Omni Tech International, Ltd. December.
- SABIK, H., GAGNE, F., BLAISE, C., MARCOGLIESE, D.J., JEANNOT, R. (2003). Occurrence of alkylphenol polyethoxylates in the St. Lawrence River and their bioconcentration by mussels (*Elliptio complanata*). *Chemosphere*, **51**: 349-356.
- SAFE, S. H. (1995). Environmental and dietary estrogens in human health: is there a problem? *Environ. Health Perspect.*, **103**: 346-351.
- SAITO, I., ONUKI, A., SETO, H. (2004). Indoor air pollution by alkylphenols in Tokyo. *Indoor Air*, **14(5)**: 325-332.

- SAJIKI, J., TAKAHASHI, K., YONEKUBO, J. (1999). Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, **736**: 255-261.
- SAJIKI, J., YANAGIBORI, R., KOBAYASHI, Y. (2010). Study of experiment on leaching of bisphenol a from infant books to artificial saliva. *Nippon eiseigaku zasshi. Japanese Journal of Hygiene*, **65 (3)**: 467-470.
- SAJIKI, J., YONEKUBO, J. (2003). Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species. *Chemosphere*, **51**: 55-62.
- SCHÖNFELDER, G., WITTFOHT, W., HOPP, H., TALSNESS, C.E., PAUL, M., CHAHOUD, I. (2002). Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal-Fetal-Placental Unit. *Environmental Health Perspectives*, **110**: 703-707.
- SCHWAIGER, J., NEGELE, R.D. (1998). Plasma vitellogenin-a blood parameter to evapolate exposure to fish to xenoestrogens. *Acta Vet. Brno.*, **67**: 257-264.
- SEIDEL, A. (2004). Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Hoboken, NJ, *John Wiley & Sons, Inc.* **2**: 225.
- SEIDLOVA-WUTTKE, D., JARRY, H., CHRISTOFFEL, J., RIMOLDI, G., WUTTKE, W. (2005). Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphtalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology*, **213**: 13-24.
- SERVOS, M.R. (1999) Review of the aquatic toxicity, estrogenic responses and bioaccumulation of alkylphenols and alkylphenol polyethoxylates. *Water Qual. Res. J. Can.*, **34**: 123-177.
- SHACKELFORD, W.M., CLINE, D.M., FAAS, L., KURTH, G. (1983). Evaluation of automated spectrum matching for survey identification of wastewater components by gas chromatography-mass spectrometry. *National Technical Information Service*, PB83-182931Springfield, VA.

- SHANG, D.Y., MACDONALD, R.W., IKONOMOU, M.G. (1999). Persistence of nonylphenol ethoxylate surfactants and their primary degradation products in sediments from near a municipal outfall in the strait of Georgia, British Columbia. *Environ. Sci. Technol.*, **33**: 1366-1372.
- SHAO, B., HAN, H., HU, J.Y., ZHAO, J., WU, G.H., XUE, Y., MA, Y.L., ZHANG, S.J. (2005a). Determination of alkylphenol and bisphenol A in beverages using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* **530**: 245-252.
- SHAO, B., HAN, H., LI, D.M., MA, Y.L. (2005b). Analysis of Nonylphenol, Octylphenol and Bisphenol A in Animal Tissues by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry with Accelerated Solvent Extraction. *Chin. J. Chrom.*, **23**: 362-365.
- SHAO, B., HAN, H., TU, X., HUANG, L. (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol A in eggs and milk by matrix solid phase dispersion extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatog. B*, **850**: 412-416.
- SHAO, B., HU, J., YANG, M. (2003). Nonylphenol ethoxylates and their biodegradation intermediates in water and sludge of a sewage treatment plant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **70**: 527-532.
- SHAO, B., HU, J.Y., YANG, M., AN, W., TAO, S. (2005c). Nonylphenol and Nonylphenol Ethoxylates in River Water, Drinking Water, and Fish Tissues in the Area of Chongqing, China. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **48**: 467-473.
- SHARPE, R.M. (2001). Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol. Lett.*, **120**: 221-232.
- SHARPE, R.M., SKAKKEBAEK, N.E. (1993). Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, **341**: 1392-1395.
- SJÖDIN, A., PATTERSON, D.G., BERGMAN, Å. (2003). A review on human exposure to brominated flame retardants: Particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environment international*, **29(6)**: 829-839.

- SKAKKEBAEK, N.E., RAJPERT-DE MEYTS, E., MAIN, K.M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.*, **16**: 972-978.
- SNYDER, R.W., MANESS, S.C., GAIDO, K.W., WELSCH, F., SUMNER, S.C.J., FENNELL, T.R. (2000). Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **168**: 225-234.
- SOARES , A., GUIEYSSE, B., JEFFERSON, B., CARTMELL, E., LESTER, J.N. (2008). Nonylphenol in the environment: A critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. *Environment International*, **34**: 1033-1049.
- SOMM, E., SCHWITZGEBEL, V.M., TOULOTTE, A., CEDERROTH, C.R., COMBESCURE, C., NEF, S., AUBERT, M.L., HUPPI, P.S. (2009). Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ. Health Perspect.*, **117**: 1549-1555.
- SOTO, A.M., JUSTICIA, H., WRAY, J.W., SONNENSCHNEIN, C. (1991). P-Nonylphenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environ. Health Perspect.*, **92**: 167-173.
- STAPLES, C.A., DORN, P.B., KLECKA, G.M., O'BLOCK, S.T., HARRIS, L.R. (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, **6**: 2149-2173.
- STONER, H.B. (1953). Effect of 2,2-bis (parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD) on the adrenal cortex of the rat. *Nature*, **172 (4388)**: 1044-1045.
- SULLIVAN, F.M., BARLOW, S.M. (1979). Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **205**: 91-110.
- SUMPTER, J.P., LE BAIL, P.Y., PICKERING, A.D., POTTINGER, T.G., GARRAGHER, J.F. (1991). The effect of starvation on growth and plasma growth hormone concentrations on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *General & Comparative Endocrinology*. **83**: 94-102.

- SUN, S.J., ZHAO, J.H., KOGA, M., MA, Y.X., LIU, D.W., NAKAMURA, M., LIU, H.J., HORIGUCHI, H., CLARK, G.C., KAYAMA, F. (2005). Persistent organic pollutants in human milk in women from urban and rural areas in northern China. *Environ. Res.*, **99**: 285-293.
- SUN, Y., IRIE, M., KISHIKAWA, N., WADA, M., KURODA, N., NAKASHIMA K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed. Chromatogr.*, **18**: 501-507.
- TAKEUCHI, T., TSUTSUMI, O. (2002). Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **291**: 76-78.
- TAUBER, O.E., HUGHES, A.B. (1950). Effect of DDT ingestion on total cholesterol content of ovaries of white rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **75** (2): 420-422.
- TIEMANN, U. (2008). In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: a review. *Reprod. Toxicol.* **25** (3): 316-326.
- TOPPARI, J., LARSEN, J.C., CRISTIENSEN, P. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Persp.*, **104**: 741-803.
- TOYO'OKA, T., OSHIGE, Y. (2000). Determination of Alkylphenols in Mineral Water Contained in PET Bottles by Liquid Chromatography with Coulometric Detection. *Anal. Sci.*, **16**: 1071-1076.
- TSAI, W.T. (2006). Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *J. Environ. Sci. Health C*, **24**: 225-255.
- TYL, R.W., MYERS, C.B., MARR, M.C., THOMAS, B.F., KEIMOWITZ, A.R., BRINE, D.R., VESELICA, M.M., FAIL, P.A., CHANG, T.Y., SEELY, J.C., JOINER, R.L., BUTALA, J.H., DIMOND, S.S., CAGEN, S.Z., SHIOTUKA, R.N., STROPP, G.D., WAECHTER, J.M. (2002). Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague-Dawley Rats. *Toxicol. Sci.*, **68**: 121-146.
- TYLER, C.R., JOBLING, S., SUMPTER, J.P. (1998). Endocrine disruption in wildlife: A critical review of the evidence. *Crit. Rev. Toxicol.*, **28**: 319-361.

- UĞUZ, C., İŞCAN, M., TOGAN, İ. (2009). Alkylphenols in the environment and their adverse effects on living organisms. *Kocatepe Veterinary Journal*, **2** (1): 49-58.
- UGUZ, C., TOGAN, I., EROGLU, Y., TABAK, I., ZENGİN, M., İŞCAN, M., (2003). Alkylphenol concentrations in two rivers of Turkey. *Environ. Toxicol. Pharm.*, **14**: 87-88.
- VAZQUEZ-DUHALT, R., MARQUEZ-ROCHA, F., PONCE, E., LICEA, A.F., VIANA, M.T. (2006). Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant-scientific review. *Appl. Ecol. Environ. Res.*, **4**: 1-25.
- VERHULST, S.L., NELEN, V., HOND, E.D., KOPPEN, G., BEUNCKENS, C., VAEL, C., SCHOETERS, G., DESAGER, K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ. Health Perspect.*, **117** (1): 122-126.
- VIVACQUA, A., RECCHIA, A., FASANELLA, A.G., GABRIELE, G., CARPINO, S., RAGO, A., GIOIA, V., DI, M.L., LEGGIO, A., BONOFILIO, D., LIGUORI, A., MAGGIOLINI, M. (2003). The food contaminants bisphenol A and 4-nonylphenol act as antagonists for estrogen receptor alpha in MCF7 breast cancer cells. *Endocrine*, **22**: 275-284.
- VOM SAAL, F.S., HUGHES, C. (2005). An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A Shows the Need for a New Risk Assessment. *Environmental Health Perspective*, **113**: 926-933.
- VOM SAAL, F.S., MYERS, J.P. (2008). Bisphenol A and Risk of Metabolic Disorders. *JAMA*, **300** (11): 1353-1355.
- VON GOETZ, N., WORMUTH, M., SCHERINGER, M., HUNGERBÜHLER, K. (2010). Bisphenol A: How the Most Relevant Exposure Sources Contribute to Total Consumer Exposure. *Risk analysis*, **30** (3): 473-487.
- VRECL, M., URSIC, M., POGACNIK, A., ZUPANCIC-KRALJ, L., JAN, J. (2005). Excretion pattern of co-planar and non-planar tetra- and hexa-chlorobiphenyls in ovine milk and faeces. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **204**: 170-174.

- WARHURST, A.M. (1995). An environmental assessment of alkylphenol ethoxylates and alkylphenols. *Friends of the Earth*, London, UK.
- WARING, R.H., HARRIS, R.M. (2011). Endocrine disrupters-A threat to women's health? *Maturitas*, **68**: 111-115.
- WELSHONS, W.V., NAGEL, S.C., 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 Suppl.)**: S56-S69.
- WENZEL, A., MULLER, J., TERNES, T. (2003). Study on endocrine disruptors in drinking water. Fraunhofer Institute, Schmallenberg, Germany. *Report ENV.D.1./TU/2000/0083*.
- WHITE, R., JOBLING, S., HOARE, S.A., SUMPTER, J.P., PARKERMG. (1994). Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*, **135**: 175-182.
- WHO, FAO. (2007). Biomonitoring of persistent organic pollutants (POPs). INFOSAN Information Note No. 02/202/2007.
- WISEMAN, H., CANNON, M., ARNSTEIN, H.R.V., BARLOW, D.J. (1992). The structural mimicry of membrane sterols by tamoxifen: evidence from its cholesterol coefficients and molecular-modelling for its action as a membrane anti-oxidant and an anticancer agent. *Biochim. Biophys. Acta*, **1138**: 197-202.
- WOLKERS, H., LYDERSEN, C., KOVACS, K.M., BURKOW, I., VAN BAVEL, B. (2006). Accumulation, metabolism, and food-chain transfer of chlorinated and brominated contaminants in subadult White Whales (*Delphinapterus leucas*) and Narwhals (*Monodon monoceros*) from Svalbard, Norway. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **50**: 69-78.
- WOLKERS, H., VANBAVEL, B., DEROCHE, A.E., WIIG, O., KOVACS, K.M., LYDERSEN, C. (2004). Congenerspecific accumulation and food chain transfer of polybrominated diphenyl ethers in two Arctic food chains. *Environ. Sci. Technol.*, **38**: 1667-1674.

- WOZNIAK, A.L., BULAYEVA, N.N., WATSON, C.S. (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ. Health Perspect.*, **113**: 431-439.
- XIAO, J., SHAO, B., WU, X., SUN, X., WU, Y. (2011). A Study on Bisphenol A, Nonylphenol, and Octylphenol in Human Urine amples Detected by SPE-UPLC-MS. *Biomed. Environ. Sci.*, **24(1)**: 40-46.
- XIE, Z., SELZER, J., EBINGHAUS, R., CABA, A., RUCK, W. (2006). Development and validation of a method for the determination of trace alkylphenols and phtalates in the atmosphere. *Anal. Chim. Acta*, **565**: 198-207.
- YAMAMOTO, T., YASUHARA, A. (1999). Quantities of Bisphenol A Leached from Plastic Waste Samples. *Chemosphere*, **38**: 2569-2576.
- YANG, D.K., DING, W.H. (2005). Determiation of alkylphenolic residues in fresh fruits and vegetables by extractive steam distillation and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, **1088**: 200-204.
- YE, X., KUKLENYIK, Z., NEEDHAM, L.L., CALAFAT, A.M. (2006). Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line columnswitching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci.*, **831**: 110-115.
- YEŞİLKAYA, E. (2008). Endokrin Bozucular, *Güncel Pediatri*, **6**: 76-82
- YING, G-G., WILLIAMS, B., KOOKANA, R. (2002). Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates-a review. *Environment International*, **28**: 215-226.
- YOKOSUKA, M., OHTANI-KANEKO, R., YAMASHITA, K. (2008). Estrogen and environmental estrogenic chemicals exert developmental effects on rat hypothalamic neurons and glias. *Toxicol. In Vitro*, **22 (1)**: 1-9.
- ZANIERI, L., GALVAN, P., CHECCHINI, L., CINCINELLI, A., LEPRI, L., DONZELLI, G.P. (2007). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human milk from Italian women: influence of cigarette smoking and residential area. *Chemosphere*, **67**: 1265-1274.

ZINCKE, T. (1905). Mittheilungen aus dem chemischen Laboratorium der Universitat Marburg. *Justus Liebigs Annals Chemie*, **343**: 75-99.

EKLER**EK 1: ANKET**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI**

ANNE SÜTÜNDE NONİLFENOL ve BİSFENOL A DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ
İsimli Tezin Anket Soruları

1. Anket – numune no:
2. Anket uygulama tarihi
3. Adı soyadı:
4. Adres:
5. Telefon no:
6. Yaşı
7. İlk adet yaşı.....
8. Kaçınıcı gebelik.....
9. Bebek sayısı
10. Gebelik öncesi kullanılan kontraseptif yöntem nedir?
 - a. Yöntem kullanmadım
 - b. Prezaratif
 - c. Spermisit
 - d. Ria
 - e. İmplant
 - f. Diğer.....
11. İkamet yeri
 - a. Köy
 - b. Kasaba
 - c. İlçe
 - d. İl merkezi
12. İkamet ettiğiniz bölge sanayi bölgelerine yakın mı?
 - a. Evet (yaklaşık mesafe nedir?.....)
 - b. Hayır
13. Meslek
 - a. Ev Hanımı
 - b. Çiftçi
 - c. Sağlık çalışanı (ebe, hemşire, doktor, laborant vs.)
 - d. Öğretmen, eğitimci vs.
 - e. Diğer
14. Eğer çalışıyorsanız mesleğiniz gereği kimyasallara ve ilaçlara direk temas ediyor musunuz?
 - a. Evet
 - b. Hayır
 - c. Bazen

15. Cevabınız **Evet** ise ne tip kimyasallara maruz kalıyorsunuz?.....
16. Eğitim durumu
 - a. İlk öğretim
 - b. Lise
 - c. Yüksek okul
 - d. Üniversite
 - e. Yüksek lisans veya doktora

SAĞLIK DURUM DEĞERLENDİRMESİ

1. Gebelik öncesi kilonuz nedir?.....
2. Gebelik sırasında kaç kilo aldınız?
3. Boyunuz
- ****Bki:katagorisi:..... (BU KISIM ANKET UYGULAYICISI TARAFINDAN DOLDURULACAK)
4. Hiç diyet uyguladınız mı? (gebelik öncesi)
 - a. Evet
 - b. Hayır
5. Cevabınız evet ise kaç kez diyet uyguladınız?.....
6. Kronik bir hastalığınız var mı?
 - a. Evet
 - b. Hayır
7. Cevabınız evet ise kronik hastalığınız nedir?.....

BESLENME ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Evde ne tür su içiyorsunuz?
 - a. Hazır su/damacana su
 - b. Kaynatılmış çeşme suyu
 - c. Çeşme suyu
 - d. Kuyu suyu
2. Günde kaç kez yemek yiyor sunuz?
 - a. Düzensiz yemek yiyorum.
 - b. 2 ve daha az öğün yiyorum.
 - c. 3 öğün yiyorum.
 - d. 3 ana 3 ara öğün yiyorum.
3. Genelde ne tip yemek yiyorsunuz?
 - a. Evde hazırlanmış yemekler yiyorum.
 - b. Hazır gıdalar yiyorum.
4. Balık tüketim sıklığınız nedir ?
 - a. Hiç tüketmiyorum
 - b. Çok nadir
 - c. Ayda bir kez
 - d. 15 günde bir kez
 - e. Haftada bir kez
 - f. Haftada 2 veya 3 kez
5. Balık tüketiminde en çok ne tür balık tüketiyorsunuz?
.....
6. Et tüketim sıklığınız nedir?
 - a. Hiç tüketmiyorum

- b. Çok nadir
 - c. 15 günde bir kez
 - d. Haftada bir kez
 - e. Haftada 2 veya 3 kez
 - f. Her gün en az bir öğün
7. Süt ve süt ürünleri alırken ne tip ambalaj tercih ediyorsunuz?
- a. Plastik ambalaj
 - b. Pastörize kutu ambalaj
 - c. Cam ambalaj
 - d. Ambalaj fark etmiyor. Her tip kullanıyorum.
8. Yiyecek saklamak için ne tip kap kullanıyorsunuz?
- a. Plastik kap veya torba
 - b. Cam kap
 - c. Bez torba
9. Kış için yazdan hazırlanan yiyeceklerinizi (turşu, salça vb.)ne tip kaplarda muhafaza ediyorsunuz?
- a. Plastik kap
 - b. Cam kap yada kavanoz
 - c. Çelik, çinko kaplama vs.
 - d. Diğer.....

TEMİZLİK ÜRÜNLERİ KULLANIMI İLE İLGİLİ BİLGİLER

1. Çamaşırını nasıl yıkıyorsunuz?
 - a. Elde yıkıyorum.
 - b. Makinede yıkıyorum.
 - c. Bazen elde bazen makinede yıkıyorum.
2. Çamaşırını elde yıkıyorsanız ne sıklıkla yıkıyorsunuz?
 - a. Her gün
 - b. İki günde bir
 - c. Haftada iki kere
 - d. Haftada ikiden az
3. Çamaşırını elde yıkarken eldiven kullanıyor musunuz?
 - a. Evet
 - b. Hayır
 - c. Bazen
4. Bulaşığı nasıl yıkıyorsunuz?
 - a. Elde yıkıyorum
 - b. Makinede yıkıyorum
 - c. Bazen elde bazen makinede yıkıyorum
5. Bulaşığı elde yıkıyorsanız ne sıklıkla yıkıyorsunuz?
 - a. Günde 3 ve daha fazla
 - b. Günde iki kez
 - c. Günde bir kez
6. Bulaşığı elde yıkarken eldiven kullanıyor musunuz?
 - a. Evet
 - b. Hayır
 - c. bazen
7. Ev temizlik ürünlerini ne sıklıkla kullanıyorsunuz?
 - a. Her gün
 - b. İki günde bir

- c. Haftada iki kez
 - d. Haftada bir ve daha az
8. Ev temizlik ürünlerini kullanırken eldiven kullanıyor musunuz?
- a. Evet
 - b. Hayır
 - c. Bazen

KOZMETİK ÜRÜNLERİ KULLANIM BİLGİLERİ

1. Parfüm, deodorant ve rolon kullanıyor musunuz?
 - a. Evet
 - b. Hayır
2. Cevabınız “**Evet**” ise sıklığı nedir?
 - a. Her gün 3 ve 3’den fazla
 - b. Her gün 1 veya 2 kez
 - c. 2 günde bir
 - d. Hafta da iki ve daha az
3. Cildinizi temizlerken temizleme solüsyonları kullanıyor musunuz?
 - a. Evet
 - b. Hayır
4. Cevabınız “evet” ise sıklığı nedir?
 - a. Günde iki ve daha fazla
 - b. Günde bir kez
 - c. Haftada üçkez
 - d. Çok nadir
5. Genellikle kullandığınız kozmetik ürünlerini aşağıya sıklıkları ile yazar mısınız.

Kozmetik türü	Kullanım yeri	Kullanım sıklığı

6. Saç boyası kullanıyor musunuz?
 - a. Hiç kullanmadım
 - b. Gebelik sırasında hayır
 - c. Evet ayda bir
 - d. Evet iki ayda bir
 - e. Evet üç ayda bir
 - f. Evet yıl da iki ve daha az

Özgeçmiş

Şengül ŞiŖe, 23.01.1981'de Bursa'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Bursa, Yıldırım'da tamamladı. 1998 yılında Ahmet Vefik PaŖa Lisesi'nden mezun oldu. 1998 yılında başladığı Afyon Kocatepe Üniversitesi Ebelik bölümünü 2002 yılında ikincilikle bitirdi. 2002-2004 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'da yüksek lisans yaptı. 2002 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Evli ve 2 çocuk annesidir.