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

İSKENDERUN KÖRFEZİ'NDEN AVLANAN AHTAPOTLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice Kübra MAZLUM

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Erdinç TÜRK

HATAY-2021

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

İSKENDERUN KÖRFEZİ'NDEN AVLANAN AHTAPOTLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice Kübra MAZLUM

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Erdinç TÜRK

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 20.YL.013 nolu proje olarak desteklenmiştir.

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

İSKENDERUN KÖRFEZİ'NDEN AVLANAN AHTAPOTLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi Hatice Kübra MAZLUM

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından ..../0... /2021 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof.Dr. …….....

Üye: Doç. Dr. ……..
Üye: Dr. Öğr.Üyesi.....
Üye: Dr. Öğr. Üyesi…….
Üye: Dr. Öğr. Üyesi ……

Bu tez, Enstitümüz Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini esirgemeyen, tezimin oluşturulması ve hazırlanması aşamalarında verdiği emeklerinden dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Erdinç TÜRK'e,

Lisansüstü eğitimim süresince değerli katkılarını esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı ve öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HMKÜ-BAP, No: 20.YL.013) tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı HMKÜ-BAP'a teşekkür ederim.

Hatice KübraMAZLUM

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ŞEKİLLER DİZİNİ VI
ÇİZELGELER DİZİNİ VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ VIII
ÖZET X
ABSTRACT XI
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Endokrin Bozucular 3
2.1.1. Endokrin Bozucuların Genel Özellikleri 3
2.1.2. Endokrin Bozucuların Gruplandırılması: 3
2.1.3. Endokrin Bozucuların Canlılar Üzerindeki Etkileri 4
2.2. BPA'nın Tanımı 7
2.2.1. BPA'nın Fizikokimyasal Özellikleri 8
2.2.2. BPA'nın Kontaminasyon Yolları 9
2.2.3. BPA'nın Endokrin Sisteme Etkisi 13
2.2.4. BPA'nın Üreme Sistemine Etkisi 15
2.2.5. BPA'nın Tiroid Üzerine Etkisi 17
2.2.6. BPA'nın Bağışıklık Sistem Üzerine Etkisi 18
2.2.7. BPA'nın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi 19
2.2.8. BPA' nın Obezite ve Diyabet Riski Üzerine Etkisi 19
2.2.9. BPA'nın Kanserojen Etkisi 20
2.2.10. BPA'nın Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi 20
2.3. BPA Maruziyetinin Önlenmesi 21
2.4. Ahtapot 22
2.4.1. İnsanlar İçin Gıda Değeri 22
2.4.2. Ahatopotların Yaşam Alanı ve Avcılığı 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1 Numunelerin Toplanması 25

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler 25
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler 26
3.4 Ahtapot Örneklerin Analize Hazırlanması 26
3.5. BPA Standardının Hazırlanması 27
3.6. Katı Faz Ekstraksiyon 28
3.7. HPLC koşulları 28
3.8. Metot Validasyon 29
3.8.1. Doğrusallık 29
3.8.2. Özgünlük 29
3.8.3. Geri Kazanım 29
3.8.4. Duyarlılık 30
3.8.5. Kesinlik 30
3.9. İstatistiksel Analizler 30
4. BULGULAR 31
4.1. Metot Validasyon Bulguları 31
4.1.1. Doğrusallık 31
4.1.2. Özgünlük 31
4.1.3. Geri Kazanım 32
4.1.4. Duyarlılık 32
4.1.5. Kesinlik 32
4.2. Ahtapot Örneklerinde Sonuçlar 32
5 . TARTIŞMA 34
6. SONUÇ 41
7. KAYNAKLAR 43
ÖZGEÇMİŞ 53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. BPA'nın fenol ve asetondan sentezlenmesi 8
Şekil 2. 2. Ahtapot yaşam alanı 24
Şekil 3. 1. Çalışmada kullanılan ahtapotların yakalandığı bölge 25
Şekil 3. 2. Ahtapotların homojenizasyon aşaması 27
Şekil 3. 3. BPA kalibrasyon eğrisi 31
Şekil 3. 4. BPA kromotogram 32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. Bazı matrikslerde BPA değerleri 13
Çizelge 3. 1. BPA'nın kalibrasyon konsantrasyonları ve içerikleri 27
Çizelge 3. 2. Ahtapot örneklerindeki BPA düzeyleri (ppb) 33
Çizelge 3. 3. Ahtapot numunelerindeki istatiski sonuçlar 33

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AML : Akut myelositer lösemi

BPA : Bisfenol A

BPB : Bisfenol B

ºC : Santigrat derece

Ca : Kalsiyum

CAMR : Cape d'aguilar deniz koruma alanı

DDE : Dikloro difenil dikloroetilen

DDT : Dikloro difenil trikloroetan

DES : Dietilstilbesterol

DNA : Deoksi ribo nükleik asit

DHA : Dokosaheksaenoik asit

EFSA : Avrupa gıda güvenliği otoritesi

ELISA : Enzyme linked ımmuno sorbent assay

EPA : Eikosa penta enoik asit

FAO : Birleşmiş milletler gıda ve tarım örgütü

FDA : Amerikan ilaç ve gıda dairesi

g : Gram

GC : Gaz kromotografisi

GC-MS : Gaz kromotografisi kütle spektrometresi

Hg : Cıva

HPLC : Yüksek performanlı sıvı kromotografisi

Kg : Kilogram

l : Litre

LOD : Tespit sınırı

LOQ : Hesaplanabilirlik sınırı

m^3 : Metre küp

MCF : Meme kanser hattı

ml : Mililitre

MS : Kütle kromotografisi

µg : Mikrogram

ng **:** Nanogram

nm **:** Nano metre

PBB **:** Poli bromo bifenil

PCB **:** Poli klorine bifeniller

PCOS : Polikistik over sendromu

ppm : Milyonda bir

ppb **:** Milyarda bir

PVC **:** Polivinil karbon

RSD : Rölatif Standart Sapma

TPO **:** Tiroid Peroksidaz Enzimi

ÖZET

İskenderun Körfezi'nden Avlanan Ahtapotlarda Bisfenol A Düzeylerinin Belirlenmesi

Sanayi devriminin 18. ve 19. yüzyıllarda hayatımıza girmesi ve üretime olan pozitif etkisiyle birlikte yan etkileri olan birçok kimyasal gündelik yaşamımıza yerleşmiştir. Dünyada tüketimi olan birçok üründe, ürünlerin imalatında, gıda kaplarında, diş macunlarında, tıbbi ekipmanlarda, mutfak eşyalarında, su borularında ve elektronik aletlerde yaygın kullanımı olan Bisfenol A (BPA)'da bu kimyasallardan biridir. BPA insan sağlığına zararları kanıtlanmış endokrin bozucu bir maddedir.

BPA insanlarda serum, idrar ve doku sıvılarında yapılan ölçümlerinde olması gereken konsantrasyonlardan yüksek tespit edilmesi, hayatın her alanında çok fazla kullanıldığını göstermiştir. BPA insanlara ve diğer canlılara kontamine gıda ve içeceklerle bulaşmaktadır. Çevresel kirlerticilerin çoğunda olduğu gibi BPA kontaminasyonu en çok nehir, göl ve denizlerde meydana gelmektedir. Sucul ortamlarda bulunan BPA miktarını tespit etmek için biyoindikatör olarak deniz canlıları kullanılmaktadır. Bu çalışmada Akdeniz Bölgesi'nde İskenderun Körfezi'nde geleneksel beslenme alışkanlıkları arasında bulunan ahtapotlarda BPA kirlilik seviyesini belirlemek ve tüketen insanlar için risk miktarını ve meydana gelebilecek olumsuz sonuçları ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu kapsamda İskenderun Körfezi'nden yakalanan 40 adet ahtapotun yenilebilir dokularında Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) ile BPA düzeyleri tespit edildi. Çalışmada elde edilen validasyon parametreleri, R^2= 0.9963, LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 0.28 ppb ve 0.92 ppb, geri kazanım oranı 96.0±9.4 ve gün içi tekrarlanabilirlik RSD % 5.6, günler arası tekrarlanabilirlik RSD % 8.0 ve günler arası ve gün içi tekrar üretilebilirlik RSD % 9.8 olarak tespit edildi. Çalışılan tüm ahtapotlarda (n:40) BPA tespit edildi.

Çalışılan ahtapot numunelerinde 0.349-80.313 ng/g arasında BPA düzeyi tespit edilmiştir. Ahtapot numunelerinde belirlenen bu düzey aynı bölgede çalışılan balık türlerinden yüksek çıkmakla beraber BPA için Türk Gıda Kodeksi tarafından belirlenen gıdayla temas eden maddelerden kaynaklanabilen spesifik migrasyon limitinin altında olduğu tespit edilmiştir. BPA düzeyleri gıda değeri olan ve olmayan canlılarda periyodik aralıklarla izlenmesi çevre ve halk sağlığı açısından önem arzetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ahtapot, BPA, İskenderun Körfezi, HPLC

ABSTRACT

Determination of Bisphenol A Levels in Octopuses Caught from Iskenderun Bay

In the last two centuries, with the industrial revolution, many chemicals have entered our lives. Bisphenol A (BPA), one of the most produced and used endocrine disruptors in the world, is used in polycarbonate plastics, production of epoxy resins, metal cans, toys, water pipes, drinking vessels, eyeglasses, safety equipment used for sports, dental fillings, electronic devices used in medical equipment, food and it is used in the production of beverage containers.

Because of its high usage area, BPA contamination is found in all environmental compartments including air, water and soil. As with most environmental pollutants, BPA contamination occurs most often in rivers, lakes, and seas. Aquatic organisms are used as biomonitors to determine the BPA pollution commonly found in aquatic environments. The aim of this study is to determine the Bisphenol A pollution level in octopuses caught from Iskenderun Bay and to evaluate the risk that may arise in terms of consuming people.

In this context, BPA levels were determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the edible tissues of 40 octopuses caught from Iskenderun Bay. Validation parameters obtained in the study, R^2= 0.9963, LOD and LOQ values are 0.28 ppb and 0.92 ppb, respectively, recovery rate 96.0±9.4 and intraday repeatability RSD 5.6 %, inter-day repeatability RSD 8.0 % and inter- day and intra-day reproducibility RSD It was determined as 9.8%. BPA was detected in all studied octopuses (n: 40).

BPA levels between 0.349-80.313 ng/g were detected in all studied octopus samples. Although this level determined in octopus samples is higher than the fish species studied in the same region, it has been determined that it is below the specific migration limit for BPA that may arise from food contact substances determined by the Turkish Food Codex. Periodic monitoring of BPA levels in living creatures with and without food value is important in terms of environment and public health.

Key words: Ahtapot, BPA, Iskenderun Bay, HPLC

1. GİRİŞ

Son iki yüzyılda sanayi devrimiyle birlikte yaşantımıza birçok kimyasal madde girmiştir. Bunlar arasında hayatımızın her alanında yer alan endokrin bozucular farklı kimyasal çeşitlilikte olup ‘‘endokrin sisteminin yapısını veya işlevlerini değiştiren ve canlının soyu, popülasyonları veya alt popülasyonları düzeyinde olumsuz etkilere neden olan eksojen bir kimyasal madde veya karışım’’ olarak tanımlamaktadır (EPA 1998). BPA dünya da en çok üretilen ve kullanılan endokrin bozuculardan birisidir.

BPA, fenol reçinelerin, poliakrilatların ve polyesterlerin üretiminde ve esas olarak epoksi reçinelerin, polikarbonat plastiklerin üretiminde bir malzeme olarak kullanılır. Epoksi reçineler, teneke kutular, metal kavanoz kapaklarının gıda ile temas eden yüzeylerinin kaplanması, otomobil parçaları, yapıştırıcılar, havacılık uygulamaları için koruyucu kaplamalar ve polivinilkarbon borularda kaplama olarak kullanılır. Polikarbonat plastikler, darbelere dayanımı, sağlamlığı, dayanıklığı, şeffaflığı, yaklaşık 40 ^{o}C ile 145 ^{o}C arasındaki sıcaklıklara ve birçok asit ve yağa karşı dayanıklılığa sahip oldukları için kompakt disk üretiminde, otomotiv lenslerinde, ev aletlerinde, gıda ambalajlarında ve plastik şişelerde kullanılmaktadır (Staples ve ark. 1998). BPA ayrıca reçine esaslı diş dolgu macunlarında ve yapıştırıcılarda kullanılır (Pulgar ve ark. 2000).

BPA maruziyetinin insanları içeren tüm canlı biyotalara çeşitli zararlı etkileri vardır. BPA, çeşitli diğer zararlı etkilere ek olarak insanda endokrin bozucu özellikleri ile yaygın olarak bilinir. İnsanlarda yüksek BPA maruziyetinin karsinojenez ve epigenetik modifikasyonları indükleyebileceğine dair güçlü kanıtlar vardır (Cuomo ve ark. 2017). İnsanlar ve bazı omurgasız türleri BPA kaynaklı risklere karşı daha savunmasızdır (Del Pup ve ark. 2015). Epoksi reçineler ve polikarbonat plastiklere dayalı ürünlerin kullanımının artması nedeniyle, çevre, gıda ve hava gibi çeşitli yollarla insanların BPA'ya maruz kalması artmıştır. Jo ve ark. (2016), tarafından yapılan çalışmaya göre Koreli kadınlarda 100 g'dan fazla içecek alımının idrar BPA düzeylerini artırdığı görülmüştür. BPA'nın doğum öncesi maruziyetinin otizm gibi nörogelişim bozukluklarına yol açabileceğine dair kanıtlar da vardır (Nor ve ark. 2014). Ayrıca, polimerik biberon kullanımının bebeklerde BPA'ya az miktarda maruz kalma riskinin olduğu kanıtlanmıştır (Moghadam ve ark. 2015). İnsanlara ek olarak, BPA maruziyetinin

balık gibi suda yaşayan organizmalar üzerinde zararlı etkileri vardır. Örneğin, 50 mg/l konsantrasyonlarında maruz kalma, balıkların solungaç dokusu üzerinde hasara sebep olmuştur (El Shaer ve ark. 2013).

Kullanım alanı çok fazla olduğundan hava, su ve toprak dahil olmak üzere tüm çevre bölmelerinde BPA kirliliği bulunur (Fu ve Kayamura 2010; Huang ve ark. 2012; Corrales ve ark. 2015). Ortamdaki başlıca BPA kontaminasyon kaynakları, tüketici öncesi veya sonrası kontaminasyon olarak kategorize edilir. İlki temel olarak BPA üretimi, nakliyesi ve işlenmesi sırasında oluşan atıklardan kaynaklanırken, ikincisi BPA bazlı ürünlerin kullanımı, atık su ve plastiklerin çevresel olarak parçalanması sonucu ortaya çıkan atıklarla meydana gelir (Corrales ve ark. 2015). BPA kontaminasyonunun % 92'sinin su kütlelerinde bulunması tahmin edilmektedir (Gavrilescu ve ark. 2015).

Nehir suyunda bakteriler tarafından BPA bozunmasına rağmen, ortalama 3-5 günlük yarı ömür vardır, bu süre suda yaşayan organizmalar üzerinde bir etkiye sahip olacak kadar uzun olabilir (Belfroid ve ark. 2002). BPA, deniz suyunda ise bozulma olmaksızın (yaklaşık 30 gün) kalabilir ve deniz organizmasındaki BPA kontaminasyonu olasılığı, tatlı su organizmasındakinden daha yüksek olabilir (Ying ve Kookana 2003; Kang ve Kondo 2005). Basheer ve ark. (2004), Singapur'dan süpermarket deniz ürünlerinde (karides, yengeç, beyaz istiridye, kalamar ve balık) BPA konsantrasyonunun 13.3-213.1 ng/g aralığında bulmuşlardır. Bu nedenle su ortamında BPA ile kirlenmiş deniz ürünlerinin gıda olarak tüketilnesi, insanlar için başlıca kontaminasyon yollarından biri olabilir.

İskenderun Körfezi endüstri ve tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu bir bölgedir. Sanayi kuruluşları, tarımsal faaliyetler ve gemi trafiğinden dolayı çevresel kirlilik artmaktadır. Kirlilik insanlara solunum, deri ve oral yol ile geçmektedir. Denizde yaşayan pek çok canlı kirliliklerin belirlenmesi için biyoindikatör olarak kullanılmaktadır. Ahtapotlar gıda değeri taşıması nedeni ile vücudunda biriktirdiği kirlilik besin zincirinin en üst halkası olan insan sağlığı açısından önemi arzetmektedir. Bu çalışmada İskenderun Körfezi'nden avlanan ahtapotlarda BPA düzeyinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucular

2.1.1. Endokrin Bozucuların Genel Özellikleri

Bir canlıda veya onun bir sonraki neslinde endokrin sistemin fonksiyonunu, gelişmesini değiştirerek, sağlığının bozulmasına neden olan ekzojen maddelere ve bu maddelerin karışımlarına endokrin bozucu denir (Goldman ve ark. 2000). Endokrin bozucular etkisini; hormonların üretimini, hormonların taşınmasını, hormonların biyotrasformasyonunu, hormonların dışarı atılmasını arttıran veya azaltan etki ve hormonların hedef hücredeki etkisine benzeyen veya ters etki göstererek ortaya çıkarlar. Endokrin bozucuların etkisi bunlardan bir tanesi veya bir kaçının birlikte olması sonucu ortaya çıkar (Teilmann ve ark. 2002).

Endokrin bozucuların etkisi canlının yaşına, temas etme süresine, temas miktarına, bir madde ya da birden çok madde ile karşılaşmış olmasına göre değişir. Gebelikte endokrin sistemin fonksiyonlarını bozan farklı kimyasallarla karşılaşılması sonucu fetal endokrin yapı etkilenip, gelişim bozukluklarına yol açmaktadır. Fetal endokrin sistemin yapısını etkileyen bu kimyasalların büyük bir kısmı karaciğer tarafından etkisiz hale getirilemezler. Kimyasal maddelerin miktarı ne kadar fazla ise, meydana gelen gelişimsel bozukluk da o kadar fazla olmaktadır. Hamilelikte endokrin bozuculara maruz kalınması sonucunda, doğum ağırlığının etkilendiği gözlenmiştir (Stoker ve ark. 2000; McLachlan ark. 2001).

2.1.2. Endokrin Bozucuların Gruplandırılması:

Endokrin bozucu kimyasallar iki grupta incelenmektedir.

1. Doğal endokrin bozucu hormonlar

Bu maddeler tıpkı cinsiyet oluşumundan sorumlu östrojen ve testosteron gibi doğal hormon formundaki yapılar olduğundan hızlıca yıkılabilir, depo edilmez, yarı ömürleri kısadır ve hücrelerde birikmezler bu nedenle vücuttan basitçe atılırlar. Fitoöstrojenler en çok bilinen doğal östrojenlerdir ve genellikle yan etkileri yoktur. Günlük olarak tükettiğimiz besinlerden sarımsak, soya fasulyesi, maydanoz, yonca filizi,

hububat, kahve, havuç, elma ve patates fitoöstrojen kaynağıdır. Fakat aldığımız fitoöstrojenin etkisinin ortaya çıkması için çok fazla miktarda alınması gereklidir (Pombo ve ark. 2005; Lee ve ark. 2007).

2. Sentetik endokrin bozucu hormonlar

Evde kullandığımız birçok farklı malzemelerde, tarımda, endüstriyel sanayi ürünlerinde bulunur (Kelce ve ark. 2001; Metzler ve ark. 2001). Sentetik endokrin bozucu hormonlar kendi arasında iki grubta incelemektedir.

2a. Yapısı sentetik formda olan hormonlar: Kontraseptif ilaçlar, hormon replasman tedavileri ve hayvansal besinlerin içeriklerinin bir kısmı bu gruptadır. Bu ürünler endokrin sistemi doğru işler hale getirmek amacıyla yapılmıştır. Kuvvetli östrojen etkisine sahip dietilstilbesterol (DES) en bilinen maddedir. DES, 1938'de üretilmiştir. Amerika ve Avrupa ülkelerinde uzun senelerce prematüre bebek doğumunda, düşük tehtidinde sorunların önüne geçmek için kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, DES'e maruz kalan kadınlarda meme kanseri oluşumunun iki kat arttığı gözlenmiş ve maruziyet yolu intrauterin, ürogenital sistem ve benzeri yollar olduğunda, kadınlarda servikal kanser, over kanseri, servikal displazi, erkeklerde ise genital ve idrar yolu sistemlerinde anormallikler, testislerde kansorejen etkilerin artışı tespit edilmiştir.

Bu etkileri nedeniyle DES kullanımı piyasadan kaldırılmıştır (Lee MM. 2007; Giusti ve ark. 1995; Solomon ve Schettler 2000).

2b. İnsanlar tarafından yapılan kimyasallar: Bu kimyasallar endüstride değerlendirmek için imal edilmiştir. Hijyen maddeleri, tarımda kullanılan ilaçlar (biyopestit vb.), polikarbonatlı maddeler ve BPA bu sınıfta kabul edilir. Endüstride oluşan dioksin benzeri maddeler dahi bu gruba dahildir. Bu gruptaki maddeler canlıların bir kısmında endokrin bozucu etki oluşturur (Tabb ve Blumberg 2006).

2.1.3. Endokrin Bozucuların Canlılar Üzerindeki Etkileri

Endokrin bozucuların memelilerde erkek üreme yeteneğinde azalma, kuşlar, balıklar ve sürüngenlerde yumurtlama yeteneğinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Erkeklerde sperm sayısında azalma, halk arasında yarım sünnetli olarak bilinen

hipospadias gelişmesi, kriptorşidizm ve benzeri hastalıklarda artış, özellikle hormonlarla bağlantılı olduğu bilinen meme ve testis kanserleri çeşitlerinde görülme sıklığında artış fark etmişlerdir (Toppari ve ark. 1996). Bu artışların sebebinin çevredeki düşük dozlarda bulunan, endokrin bozucuların neden olduğunu ve hastalıklara yol açtığını gözlemlemişlerdir (Crisp ve ark. 1998). Bu gözlemlere rağmen, üreme sisteminde ve cinsiyet gelişiminde endokrin bozucuların neden olduğu etkiler; çevrede farklı yönde etki oluşturabilecek endokrin bozucuların birlikte varolmasının maruziyetin etkisi için geçen süre hakkında bilgilerin karmaşık ve yetersiz olmasına yol açmasıştır. Ayrıca yaşamsal sürecin hangi döngüsünün maruziyete duyarlı dönem olduğunun bilinememesi, maruziyetin hamilelik, emzirme, buluğ çağı veya bir ömür denk gelmiş olma ihtimali gibi durumlara göre değişebilmektedir.

Laboratuvarda hayvanlar üzerinde dikloro difenil trikloroetan (DDT), Poliklorine bifeniller (PCB), dikloro difenil dikloroetilen (DDE), Poli bromo bifenil (PBB) ve benzeri mikrokirletici bileşiklerin ve fitalik asit esterlerinin cinsiyet hormonlarında oluşturdukları etkiler gösterilmiştir. Elde edilen bilgiler doğrultusunda cinsel gelişime etkisi olan kimyasalların hem kız hem de erkek çocuklarında yapılan çalışmalarla endokrin bozucularla temasın olduğu yerlerde epidemiyolojik araştırmalar gerçekleştirilmiştir (Crisp ve ark. 1998). Kız çocuklarında yapılan epidemiyolojik çalışmaları incelediğimizde; erken ergenlik, ergenliği etkilemeyen veya geç dönem ergenlik görülmesine neden olan kimyasallar olduğu görülmüştür. Örneğin Michigan'da yaklaşık 4000 birey 1973 yılında istenmeyen bir durum sonucunda PBB temasıyla karşılaşmıştır (Hansen 1998). Michigan'da yapılan besin kohort çalışmasında Polibromine Bifenil'in östrojen hormonun dengesinin bozmasına bağlı olarak kızlarda erken adet görme, telarş dönemde (meme gelişim dönemi) morfolojik bozukluklar olduğu saptanmıştır (Blanck ve ark. 2000).

Yine Michigan'da yapılan kohort çalışmasında, gebelik döneminde DDE ile maruziyetin sonucunda menarş yaşının bir sene erken olduğunu saptamış ve bunun nedeni olarak da DDE'nin üç biyolojik etkisini öne sürmüştür; Birincisi; DDE'nin androjene bağlandığı reseptörün blokajına neden olması, ikincisi; DDE'nin östrojene benzer biyolojik etki göstermesi, üçüncüsü; DDE'nin androjenin östrojene dönüşümüne neden olan enzimin indüklenmesine neden olması şeklinde öne sürmüşlerdir (Vasiliu ve ark. 2004).

Toplumsal çalışmalarda endokrin bozucu maddelerin, ergenliğe ve gelişimine etkisini incelerken en çok DDE, PCB, Dioksin, PBB ve benzeri pestisitler ele alınmıştır. Ancak çocukların oynadıkları plastik oyuncakların ham maddesi Polivinilkarbon (PVC) ve tükettiğimiz birçok yiycek ve içeceklerin ambalaj içeriğinde bulunan fitalat esterleri günlük hayatta kullanılmasına rağmen bu maddelerin araştırılması daha geç olmuştur.

Yapılan birçok çalışma sonucu, memelilerde varolan Deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonlarının, nesilden nesile aktarılabildiğini gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmada, farelerin gebelik dönemi içerisinde metil bulunan maddeler ile beslenmesi, birtakım kimyasallara ve radyasyonllara maruz kalmaları durumunda; bir sonraki nesillerde epigenetik kalıtımın gelişebildiğini ortaya koymuşlardır (Skinner ve Anway 2005). Yapılan bir deneysel çalışmada; dişi farelerin hamilelik döneminin ortalarında, bulunduğu ortamdakinden daha fazla dozda, antiandrojenik vinklozolin ile östrojen etkili metoksiklor alması sağlanmış ve erkeklerin %90'ında sperm miktarında azalış ve normal olmayan sperm üretimi olduğunu, %10'unda ise aspermi geliştiği, bu bozuklukların bir sonraki kuşaklara geçebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile spesifik endokrin sistemi bozucu özellikteki çevre kirleticilerinin, doğacak bebekten daha çok gelecek nesilleri etkileyebileceğini ortaya konulmuştur (Pembrey ve ark. 2006). Endokrin bozucular canlıların büyük bir kısmını ve sonraki nesilleri etkileyen zararlara yol açabilmektedirler. Bu sebeple insanların henüz doğumdan önceki dönem tedbirler alması önemlidir.

Endokrin bozuculara maruz kalınan yaşa bağlı olarak çocuklarda; ergenliğe erken ya da geç girme durumu, kanser sıklığında artma, genital kanser, kriptorşidizm, sperm sayısında azalma, hipospadias, testosteron düzeyinde azalma, obezite, üreme sistemi gelişim sorunları, tiroid bozuklukları, düşük doğum ağırlığı, Sinir sistemi gelişim bozuklukları, hiperaktivite, zeka düzeyinde azalma ve öğrenme problemleri görülebilir. Erişkinlerde ise endometriyozis, meme kanseri, embriyo ve fötal ölümler, testis kanseri, malformasyonlu çocuklar, prostat kanseri, sperm sayısında azalma, testosteron düzeyinde azalma, sperm kalitesinde azalma, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler görülebildiğini bildirmişlerdir (Vos ve ark. 2000).

Endokrin bozucular, daima aynı sonuca sebep olmamaktadır. Örneğin küçük dozdaki östrojen reseptörlerine bağlanarak endokrin bozucu bir etki, büyük miktarlardaki

doz ile androjen reseptörlerine bağlanarak antiandrojenik sonuca neden olabilmektedir (Lee 2007). Endokrin bozucuların doz-cevap grafiği daima doğru orantılı değildir. Dikkat edilmesi gereken başka bir kısım da endokrin bozucuların birden fazla sistemi aynı anda etkileyebilmesidir. Soya bitkisinde bulunan genistein hormonu çok da güçlü olmayan bir östrojenik maddedir bu sebeple üreme sisteminde bazı hastalıklara neden olurken beraberinde tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederek tiroit hastalıklarına sebep olabilmektedir (Divi ve ark. 1997).

2.2. BPA'nın Tanımı

BPA (2,2-bis (4-hidroksifenil) propan; (CAS 80-05-7) genel olarak endüstriyel imalatta kullanılan sentetik endokrin bozucular arasında bulunan bir kimyasaldır. Polikarbonat plastiklerde, epoksi reçinelerde ve polimer olmayan diğer plastiklerde katkı maddesi olarak bulunur. BPA günlük hayatta kullandığımız birçok ürünün imalatında, polikarbonat gıda kapları, metal kutularda, diş macunları, koruyucu kaplamalar, tıbbi ekipmanlarda, mutfak eşyaları ve su boruları imalatında kullanılır (Calafat ve ark. 2005; Kang ve ark. 2006). Plastik monomerlerde ve plastikleştirici ürünlerde bulunan BPA, dünya çapında üretilen en yüksek hacimli kimyasallardan biridir (Burridge 2003).

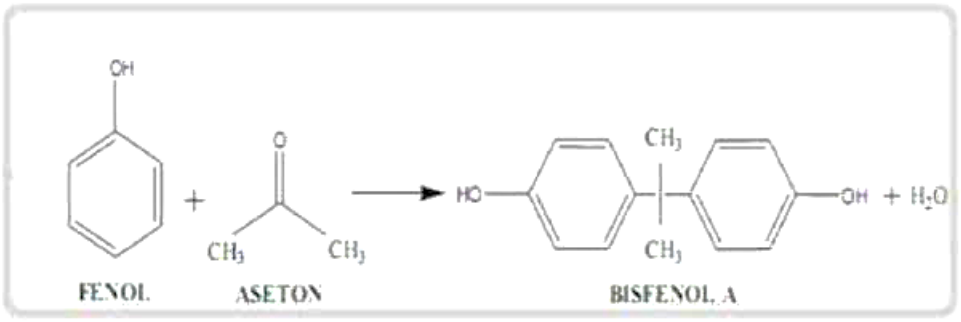
BPA'nın etkilerini araştıran bilim adamları 1930'lu yıllarda yapay östrojenik etkisini bulmuşlardır. Bu etki ile kümes hayvanları ve büyükbaş memelilerin verimini artırıp gelişmesini hızlandırmak için verim artırıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. BPA'nın 1950'li yıllardan günümüze kadar birçok zararı bilinmesine rağmen plastik ve reçinelerin üretiminde monomer olarak yer almaktadır. Nitekim 1936 yılında yapılan dişi sıçanlar üzerindeki çalışma BPA nın üreme sistemini indüklediğini göstermiş ve bu durum o dönem için kaygı oluşturmamıştır (Dodds ve Lawson 1936). BPA'nın tehlikeli olarak görülmesi 2000'li yıllar ile başlamıştır.

BPA'nın diş dolgusunda, yapay reçine oluşturmada, plastik şişelerde ve besinlerin muahafazasında, yiyecekle temasın olduğu kısımda ve birçok ev, araba aletlerinde fazla kullanılmasının sebebi; BPA'nın dayanıklı, çabuk bozulmayan yapıda, şeffaf görünümde, kimyasallara karşı dayanıklı özellikte, -40 ^{o}C derece ile +145 ^{o}C derece arasında

bozulmayan yapıda olmasıdır. Tüm bu özellikler besinlerin muhfazası sırasında bozulmasının önüne geçip saklama kalitesinin artırılmasını sağlamakatadır (Olea ve ark. 1996; Pulgar ve ark 2000; Staples ve ark.1998).

2.2.1. BPA'nın Fizikokimyasal Özellikleri

BPA; fenol ve asetonun asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta yoğunlaştırılmasıyla sentezlenen organik bir maddedir (Prokop ve ark. 2004). Sentez sırasında iki mol fenol ve polikarbonat kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilir (Şekil 1).



Şekil 2. 1. BPA'nın fenol ve asetondan sentezlenmesi (Prokop ve ark. 2004).

1953'de PVC'nin hayatımıza girmesinin ve kullanımın artması ile bu ürünlerin üretiminde önemli miktarda kullanılmaya başlanan BPA'nn 1980 yılı ile üretimi 1.000.000 tonu bulmuştur. 2009 yılı ile bu rakamın 2 katına çıktığı gözlenmiştir. 2019 yılında ise yıllık 8.000.000 ton üretimi aşmıştır. Üretimin bu kadar yüksek olmasının sebebi plastik, PVC, reçine üretimine ek olarak kağıt ürünlerinin de üretiminde kullanılmasıdır (EFSA 2021).

Fizikokimyasal Özellikleri:

1. Sudaki çözünürlüğü: 25 °C 'de 120 mg/l
2. Dış görünüşü (fiziksel formu): Beyaz partikül veya toz
3. Kimyasal formülü: $C_{15}H_{16}O_2$
4. Ergime sıcaklığı: 153 °C
5. Molekül ağırlığı: 228.9
6. Genel adı: BPA
7. Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği adı : 2,2-bis (4-hidroksifenil)

propan

8. Kaynama noktası: 220 °C
9. Özkütlesi: 1.1-1.2 kg/m^3
10. Parlama noktası: 270 °C
11. Asit ayrılma katsayısı: 9.73-10.48 (Staples ve ark. 1998).
12. Alkolde çözünürlük: Çözünür (Richter ve ark. 2007).
13. Hidrojen verici ve alıcıların toplamı: 4 (Alabi ve ark. 2014).

BPA oda sıcaklığında katı formda bulunan, beyaz renkli, fenolü andıran kokusu olan bir kimyasaldır (Cao 2010). Nemin azaltıldığı ortamlarda sert pulcukları olan kristal bir maddedir. (Staples ve ark. 1998). BPA'nın kimyasal formülünde karbon atomlarına kovalent bir bağla bağlanmış bulunan iki tane hidroksil grubu vardır. Bu gruplar bir miktarda da olsa suda çözünme özelliğini artırdığı için orta seviyede apolar madde olarak sınıflandırılır. Etanol, aseton, dietileter gibi apolar çözücülerde daha iyi çözünür, suda çözünürlüğü bu kimyasallara oranla daha azdır. Asetik asit gibi organik asitlerin de bir kısmınında BPA'nın çözündüğü gözlenmiştir (Richter ve ark. 2007).

BPA'nın sıvı halinin kaynama sıcaklığı yüksektir. Buna bağlı olarak kaynama sıcaklığına ulaşması için gereken basıncın da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buhar basıncının yüksek olduğu için havada çok az miktarda bulunur. BPA kimyasal yapısı nedeniyle floresan dedektörlerle ile tespit edilir (Cao 2010). Katı halde stabil duran BPA, çevresel maruziyetlerden etkilenir ve stabilitesi bozulur, yarılanma ömrü ortalama 4,5 gündür. Deniz, su ve toprakta başlıca parçalanma sebebi aerobik biyolojik bozulmadır. Havadaki parçalama süresi ise hidroksi radikalleri ile hızlı reaksiyona girmesinden kaynaklanır ve havadaki fotooksidasyon yarı ömrü 4 saattir (Cao 2010). BPA; fenolik reçinelerin, plastiklerin ve poliesterlerin üretiminde kullanılan bir maddedir ancak asıl kullanım alanı polikarbonat veya epoksi reçinelerin sentezinde yer alır (Cao, 2010; Kang ve ark. 2006).

2.2.2. BPA'nın Kontaminasyon Yolları

İnsanlarda BPA ile maruziyetin en önemli sebebi kontamine yiyecek ve içeceklerdir. Diğer kontaminasyon yolları ise solunum ve deri yoluyla gerçekleşmektedir

(Geens ve ark. 2012). PVC içeren maddelerin fiziksel yapısının korunması için üretiminde BPA kullanıldığı bildirilmiştir ve incelemeler en fazla BPA miktarının PVC içeren maddelerden geçtiğini göstermiştir.

BPA'nın çevresel maruziyeti; hava, su ve toprak teması sonucu oluşabilir. BPA üretiminin olduğu fabrikalarda meydana gelen atık sular arıtılmadan nehirlere, göllere ve denizlere deşarj olması sonucu su kaynaklarının kirlenmesine neden olmaktadır (Staples ve ark. 1998; Fürhacker ve ark. 2000; Körner ve ark. 2000). Yamamoto ve ark. (2001) Japonya'da yaptıları araştırmada atık sularda BPA düzeyini 1.3-17.200 µg/ml aralığında olduğunu görmüşlerdir. Amerika, Almanya, Japonya ve Hollonda da nehirlerden alınıp incelenen sularda BPA değeri en fazla 8 ng/ml olarak ölçülmüştür bu değer atık sulara göre daha azdır (Staples ve ark. 1999; Bolz ve ark. 2001; Heemken ve ark 2001). Yapılan diğer araştırmalar BPA'nın tuzlu suda tatlı suya göre daha fazla ayrışmadan kaldığını göstermiştir, BPA'nın tuzlu suda ortalama 1 ay ayrışmadan kalabildiği gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre tuzlu suda yaşayan canlıların tatlı suya göre BPA kontaminasyonu daha fazladır. Santhi ve ark. (2012) Malezya denizlerinden yakalanan deniz organizmalarının levrek, uskumru, kırlangıç balığı, vatoz, kalamar yenilebilir dokularında organo klorlu pestisitler ve BPA düzeyini GC-MS ölçmüşlerdir. Kalamar örnekleri en yüksek ve en geniş BPA seviyesi aralığına sahipken (0-729 ng/g, ortalama 42.2 ng/g), vatozda (0-19.85 ng/g), kırlangıç balığı (0-27.8 ng/g), levrek (0-59.0 ng/g) ve uskumru (0-69.0 ng/g) düzeyinde BPA tespit edilmiştir. Gıda olarak tüketilen, tuzlu su ve tatlı sularda yaşayan deniz canlılarının besin zinciri yoluyla insanlarda BPA maruziyetine sebep olmaktadır.

Japonya'da yapılan gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi analizleri sonucu yeraltı sularında ksenoöstrojenik ve östrojenik etkili maddeler saptanmış ve östrojenik etkinin ana kaynağı BPA en çok görüleni olarak belirlenmiştir (Kawagashi ve ark. 2003).

BPA içeren atık sular toprak ya da sedimentlerle temasta BPA'nın toprağa geçişine neden olur. Yeraltı ve yüzey sularına kontamine olan BPA toprağa geçerek canlıların maruziyetine yol açabilir (Kawahata ve ark. 2004).

BPA'nın havadan canlılara maruziyeti su ve toprağa kıyasla daha düşük düzeyde gerçekleşir. Plastik üretiminde kullanılan BPA'nın yıllık üretiminin artmasıyla beraber hava partiküllere karışması bu kimyasala hava ve toz parçacıklarıyla maruz kalınmasına neden olmaktadır. Hava da bulunma miktarı daha düşük olduğu için hava yoluyla BPA

maruziyeti az miktarda gerçekleşir. Hava yolu ile maruziyetin öngörülmesinin sebebi olarak yüksek buhar basıncıyla da olsa BPA'nın yine de buharlaşabileceğinden kaynaklanmıştır. Buharlaşma düşünülerek analizler yapılmıştır, havada bulunan BPA miktarı ortalama 0.51 ng/m^3 olarak ölçülmüştür (Matsumoto ve ark. 2005).

BPA'ya toz partikülleri, toprak ve oyuncaklar ile maruz kalan çocuklar ile yetişkinlerdeki vücut ağırlığı başına düşen miktar 0.0001 µg/kg, bebeklerdeki ise 0.003 µg/kg olarak tespit edilmiştir (WHO, 2021).

BPA'ya deri yoluyla maruziyet söz konusu olduğunda alerjik kontakt dermatit meydana gelebilir. Tam olarak dermal maruziyetin mekanizması anlaşılamamıştır ama genellikle mesleki maruziyetin neden olduğu düşünülmektedir (Tarvainen ve Kanerva 1999). 2000 ile 2002 yılları arasında Finlandiya'da yapılan çalışmada plastik ürünlerin imalatı sırasında BPA diglisidil eter kullanılan fabrikaların işçilerinde; deride, özellikle parmaklar, kol, bacak, ayak ve yüzde alerjik kontakt dermatit ve kontakt ürtiker geliştiği farkedilmiştir (Kanerva ve ark. 2000; Kanerva ve ark. 2002).

Yiyeceklere BPA'nın geçişi ile ilgili ısının ve sürenin nasıl değiştirdiğini anlamak için çalışmalar yapılmıştır. Meksika'da 2001 yılında yapılan çalışmada konserve kutusundaki ton balığı incelemeye alınmıştır. Munguia-Lopez ile Soto-Valdez ikilisi ton balıklarında başlangıç olarak ne kadar BPA içerdiğini ölçümüşler ve 0.2 µg/kg'dan az olarak not etmişlerdir. Üretimin gerçekleştiği safhada ton balıklarına sıcaklığın 121 ºC olduğu ortamda 1.5 saat ısı verilmiş ve tekrar ölçüm yapıldığında BPA değerinin 82 µg/kg'a yükseldiği kayıt altına alınmıştır. Konservelerde normal şartlardaki sıvı içeriğinde daha az BPA ölçümlenmiştir, BPA'nın sıvı kısıma geçişi en çok sıcaklık artışının değiştirdiği farkedilmiştir (Munguia ark. 2001).

Yine 2001 yılında yapılan başka bir çalışma ile konservelerin sıvı kısmının içerdiği BPA değerinin zamanla nasıl değiştiğini gözlemlemiştir. Birbirinden farklı 2 üretim şirketinden alınan örnek konservelerden A şirketinden alınan örnekte 120 ºC'de 10 dakika bekletilince sıvı kısma geçiş 64 ng/ml iken 60 dakika bekletilince 87 ng/ml olduğu not edilmiş, B şirketinden alınan örnekte 10 dakika bekletilince sıvı kısma geçiş 99 ng/ml iken 60 dakika bekletilince 166 ng/ml olduğu not edilmiştir (Kawamura ve ark. 2001).

Ambalajlanmış konserve dışındaki gıdalarda yapılan birçok ölçümlerde BPA düzeyinin az olduğu tespit edilmiştir. Yapılan ölçümlerde poli etilen tereflat içerikli ambalaj, cam ambalajlı ve kağıt amabalajlarında BPA düzeyi daha düşük çıkmıştır (Geens ve ark. 2012; Sajiki ve ark. 2007).

Yunanistan'da yapılan başka bir çalışma ile şişe sularında BPA'yı da içeren endrokrin bozucular aranmıştır. Birkaç ayrı firmaya ait şişe suları incelenip ayrıca 15-30 gün bekletilip tekrar inceleme yapılmış ve neticesinde polikarbanot şişe içeriğinde BPA seviyesinin zamanla yükseldiği tespit edilmiştir (Amiridou ve Voutsa 2011).

Yiyecek, içeceklerimizin muhafaza edilip saklandığı teneke kutularının iç çeperinde cila yapımında, yapay reçinelerin üretiminde, polikarbonatlı biberonlarda, su şişesinde BPA kullanıldığı için besinlerle BPA'ya maruz kalınmaktadır. Bunun dışında gündelik kullanılan araç gereçlerimizin birçoğunda yine BPA ile temas mümkündür (Kang ve ark. 2006).

Birçok ülkeden alınan bebek emziği ve biberonu örneğinde Yüksek Performanlı Sıvı Kromotografisi (HPLC), Gaz Kromotografisi Kütle Spektrometresi (GC-MS) analizleri ile çalışılıp BPA aranmış ve bebek emziği ve biberonundan BPA salındığını gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışma ile bu plastik şişelerin ilk kullanıldığından beri BPA salınımına neden olduğunu tespit edip kayıt altına almışlardır (Sun ve ark. 2000). Yapılan bir başka araştırmada ise plastik su şişelerinin temizlenmesi için bulaşık makinasına konulması, sıcak su kullanılması ve fırçalanması sonucu suya çok yüksek miktarda BPA migrasyonuna neden olduğunu farketmişlerdir (Brede ve ark.2003).

Sıcaklık artışıyla birlikte plastik kapların sızdırdığı BPA miktarının artışı bilinmesine rağmen mikro dalgalarda ısıtılabilir olarak piyasaya sunulmaktadır. Mikro dalga fırınlarında ısıtılan plastik kapları tetkik eden bir araştırmada polikarbanotlı kapların içerdiği BPA'nın seviyesi 30 µg/g iken ısıtılınca 6.5 µg/g'nın besinlere geçtiğini farketmiştir (Nerin ve ark. 2003). Bazı matrikslerdeki BPA değerleri çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2. 1. Bazı matrikslerde BPA değerleri

BULUNDUĞU YER	ÜLKE/ŞEHİR	BPA ORTALAMA DEĞER	KAYNAK
Yüzey sularında	Japonya		Yamazaki ve ark. (2015)
	Edo Nehri	14 ng/l	Yamazaki ve ark. (2015)
	Arakawa Nehri	30 ng/l	
Sediment (tortu)	Amerika	5.14 ng/g	Liao ve ark. (2012)
	Japonya	8.17 ng/g	Liao ve ark. (2012)
	Kore	567 ng/g	Liao ve ark. (2012)
Yiyeceklerde	Çin		Liao ve Kannan (2014)
Tahıllar ve tahıl ürünleri		5.6 ng/g	
Et ve et ürünleri		0.579 ng/g	
Balık ve deniz ürünleri		14.1 ng/g	
Yumurtalar		2.15 ng/g	
Süt ve süt ürünleri		1.47 ng/g	
Fasulye ürünleri		6.48 ng/g	
Meyveler		7.76 ng/g	
İdrarda	Güney Çin	392 ng/ml	
Kanda	Çin		
Erkek		0.6 ng/ml	Yang ve ark. (2014)
Kadın		0.8 ng/ml	Jin ve ark. (2018)

2.2.3. BPA'nın Endokrin Sisteme Etkisi

Endokrin sistem canlı organizmanın metabolizmasını ve fonksiyonlarının hemostazisini sağlayan bir sistemedir. Endokrin bezleri etki etmek istedikleri organlara ulaşmak için hormonlarını kana salgılarlar. Pikogram dozlarda yani çok küçük dozlarda bile hormonlar etkilerini gösteren kimyasallardır. Vücudun içinde oluşan hemostazis vardır ve durum dışardan gelen etkilerle bozulabilir. Endokrin bozucu kimyasallar

dışardan alınıp dengeyi bozabilen maddelerdir. Etkileri östrojen, androjen ve tiroid hormonlarının kurduğu dengeyi bozarak endokrin sistemin görevininin değişmesine neden olurlar, hatta oluşan yan etkileri bir sonraki nesli bile etkileyecek düzeyde tehlikeli olabilir. BPA'nın belirgin advers etki gösterdiği dönem fetal ya da erken çocukluk döneminde maruz kalınca ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kalp damar sistemi, cinsiyet hormonları ve diyabet etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Erler ve Novak 2010).

BPA'nın 1993 yılında östrojenik özellik gösterdiğini Krishnan ve ark. poli karbonatlı tüplerin otoklavlanması sonucunda bulmuşlardır. MCF-7 meme kanserli hücre hattında tıpkı bir östrojen gibi etki edip kanserli hücre çoğalmasını sağlamıştır (Kang 2006). BPA östrojenik etki gösterebildiği gibi bazı durumlarda, antiöstrojenik etki, antitiroid etki ve anti androjenik etki de gösterebilir (Rubin ve Soto 2009).

Endokrin bozucu kimyasallar yalnızca hormonal etkinin benzeri ya da tersi etkiler göstermezler bunun dışında etkiledikleri hormonun yapımında veya atılmasında da görev alabilirler. BPA'yla ilgili yapılan araştırmalar 3 ayrı işleyişi değiştirmiştir; bunlar reseptör sayılarını değiştirerek, hedef hücrenin gen ekspresyonunu etkileyerek ve reseptör aktivitesini etkileyerek etkinliğini gösterir (Richter ve ark. 2007).

Bunların dışında elde edilen bulgular BPA'nın merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve pankreas ile etkileşimi sonucu bazı yanıtlar meydana getirebilir (Wetherill ve ark. 2007). BPA maruziyeti sonucu beyinde yapısal değişikliklere, ruh halimizi etkileyen nörokimyasalları etkilemelerine ve bunların sonucunda davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, şiddet ve agresif davranışlarda artış, öğrenme güçlüğü gözlenmiştir. Üreme sisteminde ise sperm hücresi üretiminde bozukluklar, oosit hücresinin üretiminde anormallikler, fertilite ile ilişkili durumlar, cinsiyet hormonlarıyla ilgili bazı anormaliler ve erken sekonder seks karekterlerinin gelişmesi gözlenmiştir. İmmun sistem yanıtı zayıflamıştır (Erler ve Novak 2010; Welshons ve ark. 2006).

Yapılan çalışmaların birçoğunda insanda 24 saatlik BPA maruziyeti 1 µg/kg'dan az olarak ölçülmüştür. Bu değer de günlük olarak tolere edilebilir değerin altındadır (Kang ve ark. 2006). Fakat deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucu farkedilmiştir ki BPA'nın 0.025-0.2 µg/kg ölçüldüğü değerler günlük tolere edilebilir'in çok düşük değerler olmasına rağmen endokrin bozucu özelliğini göstermektedir. Düşük miktarda

BPA maruziyeti sonucu sperm yapımında azalma, üreme yeteneğinde azalma, erken meme dokusu oluşumunda ve gelişmesi, radikallarin kaybolmasından sorumlu enzimlerde azalma, ovaryum oluşumundan anomaliler gözlemlenmiştir (Vom ve ark. 1998; Munoz ve ark. 2005).

Rosenfeld'in 2015 yılında yaptığı araştırmada Amerika Birleşik Devletleri'nde BPA'nın ve diğer endokrin bozucu kimyasalların küçük yaşlarda maruziyeti, çocuklarda uyumsuz davranışlar ve sosyal çevreyle maladaptif harekeketlerle ilişkilendirilmiş ve bu davranış anomalilerin nedeni olarak da estrogen receptor alfa, estrogen receptor beta, androjen reseptör'ün ekspresyonu ve östrojen ile androjen hormonunun üretiminin endokrin bozucu kimyasalların indükleyici özelliğinden etkilenerek değişime uğraması şeklinde açıklamıştır (Rosenfeld 2015).

2.2.4. BPA'nın Üreme Sistemine Etkisi

Erkek üreme sistemine etkisi: Erkek üreme sitemine etkisi şekli tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalar en çok sperm üretimini ve spermin gelişmesini kesintiye uğrattığını göstermişlerdir (Wisniewski ve ark. 2015). BPA erkek üreme hücrelerinde mutajenik etki gösterip sperm DNA'sında hasarına sebep olabilir (Goldstein ve ark. 2016). D'Cruz ve ark. (2012) sıçanlarda BPA maruziyetiyle ilgili yaptıkları bir çalışmada çok düşük miktarlarda bile erkek üreme hücrelerininin oluşumu aşamasında GLUT-8 ekspresyonu ile erkek üreme hücrelerinn gelişmesini önlediği üretimi azalttığını ve buna bağlı olarak testiste glikoz dengesini bozup, testiste fonksiyon anomalilerine neden olabildiğini belirtmişlerdir.

Farelerde yapılan çalışmada ise doğumun ardından ilk beş gün 50 μg seviyesinde BPA erkek farelere enjekte edilmiş ve bu fareler ergenliğe geldikten sonra incelendiğinde ise hareket edebilen sperm miktarında azalma, kaliteli sperm hücresi miktarında azalma, testislerden salınan sıvıların olgunlaşmasında anomaliler görülmüştür (Aikawa ve ark. 2004). Hayvanlarda yapılan başka bir çalışmada ise Sertoli hücreleri ve Leydig hücrelerinde bozukluklar gözlenmiştir (Jiang X ve ark. 2016). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 427 erkeğin idarında BPA düzeyi ile cinsel fonksiyonların BPA ile nasıl etkilendiği araştırılmış ve idrarda BPA yoğunluğunun artış olduğu kişilerde cinsel istek azalması, cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili durumlar gözlenip kayıt edilmiştir (Li ve ark.

2010). Yapılan diğer çalışmada ise idrardaki BPA konsantrasyonun artarken sperm düzeyinin düştüğü gözlemlemiş ve BPA maruziyetinin kriptorşidizm olasağını artırdığını göstermiştir (Komarowska ve ark. 2015; Signorile 2010)

BPA'nın dişi üreme sistemine etkisi: BPA'nın üreme sitemine etkisini tespit eden hem hayvansal hem de hücresel çalışmalar göstermiştir ki; mayoz bölünmenin başlangıç safhasını etkilediğini, hayvan deneylerinde üreme hücresinin bölünmesini etkilediği, bazı hayvanlarda folikül geçişini hızlandırdığı, birden çok hayvan modellerinde ve kadınlarda steroit yapılı hormon üretimi aşamasını değiştirdiği, oosit kalitesini değiştirdiği gözlenmiştir (Tomza ve ark. 2018).

Yapılan bir çalışmada; BPA'nın uterus için toksik olduğu, endometriyal proliferasyonunu bozduğu görülmüştür. Uterusun sperm alıcılığını azalttığını, uterusun döllenme için implantasyon başarı yüzdesini düşürdüğünü göstermektedir. BPA'nın insanlarda olumsuz etkileri ise; negatif yönde sonuçlanan doğumlar, kadınlarda erkek tipi kıllanma, cinsel işlev bozukluğu olabileceği gösterilmiştir (Peretz ve ark. 2014).

Signorile ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada BPA maruziyetinin kadın üreme organının morfolijisinde olumsuzluk meydana getirdiğini ve endometriyumdaki olağan dışı etkilerle ilişkilendirildiğini göstermişlerdir. Gebe farelerde yapılan çalşmalarda gebelik döneminde ve doğumu takiben yedi gün geçince BPA maruziyeti sağlanan farelerle, kontrol fareler kıyaslandığında BPA maruziyeti olanların endometriyal kalınlaşmasının daha çok olduğu gözlenmiştir.

Labarotuvar farelerinde yapılan çalışmada BPA maruziyetinin hem düşük hemde yüksek konsantrasyonlarda yumurtalıkların gelişmesini etkilediği ve kist oluşmasına neden olabileceği tespit edilmiştir (Santamaría ve ark. 2016). La Rocca ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir araştırmada ise infertil ve doğurgan kadınların kanlarındaki BPA seviyesinin ölçümünde, infertil kadınların iki katı kadar yüksek BPA konsantrasyonuna sahip olduğu ölçülmüştür. Yumurtlama eksikliği ve hiperandrojenizm gibi üreme ve metabolik bozukluklarla ortaya çıkan polikistik over sendromu (PCOS) infertileye neden olabilmektedir. Polikistik over sendromu olan kadınlarda BPA konsantrasyonu PCOS gözlenmeyen kadınlara kıyasla çok daha yüksek çıkmıştır (Akgül ve ark. 2019; Kim ve Park 2019).

2.2.5. BPA'nın Tiroid Üzerine Etkisi

Çocukların gelişiminde rol alan tiroid hormonu; fiziksel gelişimi, nörolojik gelişimi, çocuğun büyümesini ve vücutta gerçekleşen tüm fiziksel ve kimyasal olayları etkiler. Bu sebeple tiroid hormonunun işleyişini etkileyen maddeler hayati olayları etkileyip işlev bozukluğu yaşanmasına yol açar. BPA maruziyetinde tiroid hormonlarının oluşması, salgılanması, hedef hücreye gitmesi ve tepkimeye girdiği reaksiyonların gerçekleştiği aşamalara etki ettiği ve bu süreçleri değiştirdiğini gösteren çalışmalar olmuştur (Kim ve Park 2019).

Amerika Birleşik Devletleri ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi 2007-2008'deki sonuçları incelendiğinde idrarda ölçülen BPA konsantrasyonları ile toplam Trioksin arasında ters yönde bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir (Meeker ve ark. 2011). Kore ulusal çevre sağlık çalışmasındaki 2012-2014 yıllarındaki sonuçlarda da idrarda BPA seviyesinin tiroid uyarıcı hormon seviyesiyle ters yönde (negatif korelasyon) olduğu gösterilmiştir (Kwon ve ark 2020).

Çin'de yapılan BPA maruziyetinin tiroid kanseri ve nodülü gelişen hastalarla ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada; idrarda BPA seviyesi yüksek olanlarda bu hastlalıkların görülme yüzdesi, BPA bulunmayanlara göre ciddi şekilde fazla çıkmıştır (Zhou ve ark. 2017; Da Silva ve ark. 2018). Sıçanlarda yapılan çalışmada ise BPA uygulanan hayvanların iyodür alımı ile tiroid peroksidaz enziminin (TPO) çalışma hızını azalttığı farkedilmiştir (Ahmed 2016).

Hamile kadınlarda tiroid hormon seviyesinin yapılan çalışmalara dayanarak BPA maruziyetinden etkilendiğini göstermişlerdir. Denek hayvanlarında özellikle gebelik döneminde BPA'ya maruziyet söz konusu olursa tiroid bezinin miktarı ve dokusunda değişklikler meydana geldiği bulunmuştur (Ahmed 2016). Gebe kadınlarda ve gebeliğin son zamanlarında BPA maruziyeti ile yapılan çalışmalar erken dönem maruziyetin tiroitd hormonundaki değişikliği daha ciddi ve tehlikeli hale getirdiğini göstermiştir (Vyas ve ark. 2019; Gentilcore ve ark. 2013). Bunun dışında BPA maruziyeti sonucunda TPO ile tiroglobulin benzeri tiroid genlerinin ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir (Gentilcore D ve ark. 2013).

2.2.6. BPA'nın Bağışıklık Sistem Üzerine Etkisi

Bağışıklık sisteminin BPA maruziyetinden etkilenmesini imceleyen çalışmalar göstermiştir ki; BPA maruziyeti immun sistemin lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit gibi hücrelerini, sitokin miktarlarını etkilemekte, bağışıklık sistemi yetmezliği, immun tolerans hastalıklarının oluşmasına sebep olabilmektedir. İmmün sistemi etkilemeyi BPA'nın enzimleri ve reseptörleri etkiyerek sağladağı düşünülmektedir. Etkilediği bazı reseptör ve enzimler; östrojen reseptörü, arilhidrokarbon reseptör ve peroksizom proliferatör aktive reseptör'dür. Yapılan çalışmalar BPA'nın immün sistemde görevli hücreleri stimüle edebileceği gibi bazı durumlardada inhibe ederek değişimlere neden olduğunu belirtmiştir. Farelerde içme sularıyla yapılan çalışma göstermiştir ki; BPA maruziyeti olan farelerde T-lenfositlerce üretimi olan interferon gama'da artış gözlenip, interlökin-4 salınmasında azalış olduğu gözlenmiştir (Lee ve Lim 2010).

Erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada alerjik astımın endokrin bozucu kimyasallardan BPA'yla ilişkisine bakıldığında oral olarak düşük konsantrasyonlarda BPA maruziyetine bırakılan farelerde akciğerlerde iltihap oluşumu, bronş duyarlılığının arttığı, sitokinlerin ve kemokinleri arttığı, antikorların arttığı gözlenmiş ve BPA konsantrasyonunun artması ile bu değişimlerin daha da fazlalaştığı gösterilmiştir (Yanagisawa ve ark. 2019).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada farklı dozlarda verilen BPA ile; dalak ve ince barsakları çevreleyen lenf doku plaklarındaki stokin profili, T-lenfositlerin dağılımı dahil olmak üzere bağışıklık sistemi parametrelerinde değişikliğe neden olduğunu göstermiştir (Özaydın ve ark. 2018).

Hamile farelerde yapılan başka bir çalışmada hamileliğin son zamanlarında BPA uygulandığında erkek yavrularda dalak ve polimorfonükleer lökosit immun hücrelerin oranlarının değiştiği gözlenmiş ayrıca bu yavru erkek farelerin yetişkin dönemlerinde tümör oluşumlarına yatkın olduğu gözlemlenmiştir (Nava-Castro ve ark. 2019).

Bazı klinik çalışmalar BPA maruziyetinin çocukluk döneminde olması sonucu astım ve dispne görüldüğünü saptamışlar ve BPA'nın sitokin reseptörlerini interlökin-4 ve serumdaki alerji belirteci olarak bilinen immunoglobulin-E antikorunun üretilmesini

fazlalaştırdığı ve eozinofilik akciğer hastalığı ile inflamasyonu artırabildiğini saptamıştır (Koike ve ark. 2018).

2.2.7. BPA'nın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Toplum hastalıklarını inceleyen 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar idrarla yüksek BPA atılımıyla kardiyovasküler bazı sıkıntıların yüksek tansiyon, miyokart infarktüs, damarlarda kalınlaşma ve tıkanma gibi sorunlara neden olduğu saptanmıştır. BPA'ya akut maruziyet sonucu dişi tavşan, fare gibi kemiricilerde ritim bozukluğu kronik maruziyet sonucu da kan basıncı dengesinin bozulması, damar sertleşmesi gözlenmiştir. Bu sistemlerin dengesinin bozulmasına BPA'nın indüklediği kalpte Ca^{+2} tutulumu olayı, iyon geçişinin azaltılması ya da hızlandırılması olayı, hücrelerde genetik başkalaşımlar ve oksidatif stres olayı neden gösterilmektedir.

2.2.8. BPA' nın Obezite ve Diyabet Riski Üzerine Etkisi

Yaşamın erken dönemindeki evrelerinde BPA maruziyeti tiroid hormon dengesinin bozulması, tip-1 diyabet, östrojen ve diğer steroit hormon salgısının artışı, beta hücrelerinin fonskiyonlarının değişimi sonucu insülin salgısının bozulması gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkarabilir (Howard 2018; Legeay 2017). Erken dönem BPA maruziyetinin olumsuz etkisi ilerleyen dönemlerde ortaya diyabet ve obeziteyi çıkarmaktadır (İnce ve ark.2018). Obezite ile BPA maruziyeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için 55 çalışmada toplam 190 karşılaştırma incelenmiş prepubertal (12 yaş altı) dönemi, fetal dönem gibi erken dönemlerde BPA maruziyet varsa obzeite özellikleri ortaya çıktığı saptanmıştır (Wassenaar ve ark. 2017). Hamile kadınlarda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada idrar BPA seviyelerinin, hem kız hemde erkek çocuklarında ölçülen bel/kalça yağlanması arasında ilişki kurulduğunda pozitif korelasyon olduğu farkedilmiştir (Braun ve ark. 2019). Sıçanlarda yapılan başka bir deneyde gebelik dönemi ve doğum sonrası 22. güne kadar yavrulara BPA maruziyeti sağlanmış ve maruziyet miktarları EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)'nin belirlemiş olduğu günlük tolere edilebilir miktarın 8'de 1'i kadar (0.05 ng/kg) dozajla sağlanmıştır. Buna rağmen insülin sekresyonunun arttığı bir yıl sonra yapılan ölçümlerle netleştirilmiştir bu sonuçlara göre BPA'nın tip2 diyabet, tip1 diyabet, ve birçok metabolik sendroma yol açabildiği sonucuna varılmıştır (Manukyan ve ark. 2019; Ampem ve ark. 2019; Huang ve ark.

2019).

2.2.9. BPA'nın Kanserojen Etkisi

BPA'nın sentetik östrojen özelliği bilindiği için meme, prostat kanseri ve yumurtalıklarda tümor oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Tse ve ark. 2017; Guo ve ark. 2020). BPA'nın varolan östrojen etkisinden dolayı meme kanserinin oluşumunda ve büyümesinde etkisi gözlenmiştir. Gebe farelerde yapılan çalışmalarda perinatal düşük doz BPA uygulanması sonucunda farelerde meme gelişiminde artış özellikle duktal kompenentinde artma ve apaptoz hızında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca meme dokusunda morfolojik değişiklik yapmaksızın moleküler değişikliklerede yol açabilir. Intra-uterin döneminde BPA uygulanması yapılan hayvanlarda meme dokusunda östrojen duyarlılığı artmıştır (Durmaz 2013; Wang ve ark. 2020). Yapılan çalışmalar BPA maruziyetinin uterus polipleri, atopik hiperplazi ve buna bağlı kanser oluşumuna neden olduğunu ispatlayan çalışmalar yapılmıştır (Adewale ve ark. 2009; Ma ve ark. 2015). Bazı çalışmalar da göstermiştir ki BPA bağışıklık sistemindeki düzeni bozarak tümörlü hücre çoğalmasını arttırmıştır. Labarotuvarda hücre düzeyinde yapılan çalışmalarla akut myelositer lösemi (AML) saptanan hücrelerin BPA maruziyeti sonucunda çoğaldığı ve AML tedavisinde kullanılan sitarabin etkenli veya daunorubisin etkenli ilaçlarına duyarsızlık geliştiği farkedilmiştir. Bu değişimleri BPA interlökin-4 ve interlökin-6 reseptörlerinin aktivasyonuna etkiyerek sağladığı düşünülmektedir (Zhang ve ark. 2020). BPA'nın tümörlü hücre çoğalması dışında tümör boyutunu büyüttüğü yönünde çalışmalar mevcuttur. Gebe bir fareyi 250 mg/kg/gün dozajlaması ile BPA maruziyeti sağlanırsa doğan farelerin kontrol grubu farelere göre 3/4 oranında daha fazla tümör büyümesi gözlenmiş doğan erkek farelerde ise testis kanseri boyutunun sıradaşı olmasını BPA maruziyetine bağlanmıştır (Nava-Castro ve ark. 2019).

2.2.10. BPA'nın Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalar BPA maruziyetininin endokrin bozucu etkilerinin fetal dönemde daha etkili olduğunu gösterse de yaşamın her evresinde etkisinin, olumsuz sonuçları gözlenmiştir. Sinirsel gelişim için fetal dönem çok önemli olduğu için BPA'ya bu dönem maruz kalmak risklidir ve BPA'nın yağda çözünen lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini geçme avantajının olması ayrıca kandan plasentaya kolaylıkla geçebilmesi durumu riski artırmaktadır (Ayazgök ve Küçükkılınç 2017). BPA

maruziyetinin kromozamal ve kromozomal olmayan anomalilere neden olup olmadığını araştırmak için 151 hamile kadında yapılan serbest BPA, konjuge BPA ve serum total BPA düzeylerinin ölçülmesi ile yapılan çalışmada şu sonuçlara varılmıştır; kromozomal anormallikler gözlenenlerde BPA düzeyi kontrol gruplarının BPA dozajının 3 katıdır, merkezi ve periferik sinir sisteminde kromozamal olmayan malformasyonlar olması durumunda ise serbest BPA değerinin kontrol grubunun 2 katı olduğu sonucuna varılmıştır (Guida ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda nörolojik toksikasyona neden olduğu sonucuna da varılmıştır. Denek hayvanlarında yapılan çalışmalar BPA'nın N-metil-D-aspartik asit reseptörlerinin sayısının azalmasına neden olarak hafıza ve öğrenme güçlüğüne neden olduğunu saptamıştır (Li ve Tsien 2009; Win-Shwe ve ark. 2019; Hu ve ark. 2017). Ratlarda yapılan çalışmalarla ise nöroendokrinal bozukluklara; BPA'nın gama amino bütrik asit birikimi, dopamin ve serotinin salınımının azalması ile neden olduğu saptanmıştır (Yirün 2018). Labarotuvar çalışmaları BPA maruziyetiyle beyinde meydana gelen nörolojik hasarları kanıtlamış ve erken dönem maruziyet sonucu ile gerçekleştiğinde ise bir sonraki nesle bu hasarların aktarıldığını kanıtlamıştır (Kondolot ve ark. 2016).

2.3. BPA Maruziyetinin Önlenmesi

BPA' ya birincil kontaminasyon yolu BPA kalıntısı olan yiyeceklerin tüketilmesi ile gerçekleşmektedir. Bu sebeple, günlük hayatta tüketilen ve kullanılan ambalajlı ürünlerin ve plastiklerin miktarı azaltılmalıdır. Plastik veya polikarbonatlı kaplar yerine cam ya da seramik maddeler tercih edilmelidir (Krishnan ve ark. 1993).

Mikrodalga fırınlara özgü kapaklı kaplar ile ısıtma, çözdürme işlemleri yapılırsa BPA maruziyeti azaltılabilir. BPA'nın günlük güvenilir konsantrasyon seviyesi 50µg/kg/gün olarak bilidirilmiştir ama yapılan birçok çalışma göstermiştir ki sağlığa zararları çok daha düşük dozlarda bile meydana gelebilmektedir (Newbold ve ark. 2009). Bu sebeple güvenilir konsantrasyon seviyesini düşürmek önerilmektedir. Günümüzdeki son literatürler; çevresel BPA kontaminasyonunun insan sağlığına tehdit oluşturabileceğini göstermektedir bu nedenle insan sağlığının önemi göz önüne alınarak kullanılan maddelerdeki BPA içerikleri bir kez daha incelenip, gözden geçirilmelidir (Rudel ve ark. 2011).

Gıdalarla temas eden plastik kapların tek kullanımlık olanlarının tekrar

kulanılmaması, mikrodalga ve fırınlarda kullanılan plastiklerin talimata uygun olarak kullanılması, aşınmış ve ısıya maruz kalmış kapların tercih edilmemesi gerekir. Ayrıca günlük hayatta spor ayakkabı ve baskılı kıyafetlerin kullanılmını sınırlandırılması, plastik kaplar yerine cam malzemeli kaplar tercih edilmeli, su alırken polikarbonatsız damacana ile satılanlar alınmalıdır. İnsan gıdası olarak tüketilen su ürünlerinin göl ve körfezlerden yakalanan ürünlerden daha çok açık denizlerden ve demarsal su ürünleri yerine denizin yüzeyinde yaşayan elde edilen su ürünleri tercih edilmelidir.

2.4. Ahtapot

2.4.1. İnsanlar İçin Gıda Değeri

Ahtapotların Akdeniz bölgesinde özellikle Octopus vulgaris türü ile ekonomik öneme sahip bir deniz canlısı olduğu, birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (Sinanoglu ve Meimaroglu 1998). Kafadan bacaklıların alt sınıfı olan ahtapotların beslenmedeki önemi diğer birçok deniz canlısı gibi yağ içerikleri; yağ asitleri ile gliserolden meydana gelir. Ahtapotun yapısında bulunan yağlar; doymuş yağ asitleri (25 derecede katı formdaki) ve doymamış yağ asitleri (25 derecede sıvı formdaki) içerir. Bu yağ asitlerinden doymamış olanlarının varlığı insan vücudunda birçok sistem için önemlidir. Doymamış yağ asitleri omega-3 ve omega-6 olmak üzere 2 farklı şekilde adlandırılır. Bu şekilde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin çoğunluğu eikosapentaenoik asit (EPA) omega-3 yağ asidi ile dokosaheksaenoik asit (DHA) omega-3 yağ asidi formunda bulunur.

Yapılan diğer çalışmalarda ise EPA ve DHA değerli yağasitlerinin yüzdeleri kıyaslanmış ve ahtapotların %33-46 aralığında içerdiği, diğer canlıların %5-36 aralığında içerdiği tespit edilmiştir (Zlatanos ve Sagredos 1993). Yapılan çalışmalar doymamış yağ asitlerinden DHA'nın beyin, hafıza ve göz sağlığına, EPA'nın kalp ve damar sağlığına, kolestrol ve pıhtı atmasını önleme gibi birçok olumlu etkisi kanıtlanmıştır (Okuzumi ve Fujii 2000). Ahtapotların dünyada beslenmedeki önemi de giderek artmaktadır. Japonya, Çin, Arjantin en çok ahtapot tüketen yerlerdir (Baldrati 1989).

Ahtapotlar ile aynı ekolojide yaşayan diğer canlılar ve ahtapotlar incelenip besin

değerleri kıyaslanan bir çalışmada; ahtapotların diğer canlılar ile benzer protein miktarını, diğer deniz canlılarından daha az yağ miktarını ve diğer canlılardan daha fazla miktarda omega-3 yağ asitlerini içerdiği tespit edilmiştir (Güner ve ark. 1998).

2.4.2. Ahatopotlların Yaşam Alanı ve Avcılığı

Octopus vulgaris suyun 0-200 m derinliklerinde daha çok taşlı sert yüzeylerde ve deniz tabanında yaşar, dünyada daha çok tropikal denizlerde yaşar ve Türkiye'de Marmara bölgesi, Ege bölgesi ve en çok Akdeniz sahilleri gibi ılıman bölgelerde bulunur. Tüketiminin bu bölgelerde çok olması ekonomik olarak önemlidir (Mangold 1983; Roper 1984; Katağan ve Benli 1990; Katağan ve Kocataş 1990; Salman ve ark. 1997).Yaşam sürelerinin 12 ile 24 ay arasında yani çok kısa olması ve büyürken günlük olarak %13 büyüme sağlaması ile ağırlık kazanması yem dönüşüm oranının %15-43 olması ahtapotların yetiştiricilikte tercih edilmesinin sebebidir (Nixon 1969; Mangold ve Boletzy 1973; Navarro ve Villanueva 2003).

Ahtapotların suyun derinliklerinde daha çok bulunduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Ahtapotlar korunabilmek için ve kendilerini saklayabilmek için daha çok denizlerin derinliklerinde taş, çakıl, oyuk içinde yuva kurarak yaşamlarını sürdürürler (Lennon 1994). Ahtapotların günlük yaşamsal döngüsü inceleme altına alındığında %70 oranında yuvalarında oldukları, %30 oranında yuvada olmadıkları tespit edilmiştir (Mather 1988). Ahtapotlarda mevsim şartlarına ve yeraltı sularının uygun olduğu durumlarda göçederler, bu şartlar uygunsa üreme, beslenme ihtiyaçları için kıyıya göçedebilirler (FAO 2021). Deniz diplerinde yaşam döngülerinin büyük kısmını geçiren ahtapotlar kaya aralıklarında yaşarken çok çeşitli gıdalarla beslenebilir, kabuklular, solucanlar, diğer kafadanbacaklılar, yengeç salganyoz gibi geniş bir besin yelpazesi vardır. Beslenme ve yaşam döngüsünün geri kalan bölümünde sınırlı ve aktif olmayan bir korunma mekanizması vardır (Hatanaka 1979).



Şekil 2. 2. Ahtapot yaşam alanı (Wikimedia, 2021)

Tüm dünyadaki avcılık oranları incelendiğinde kafadanbacaklı sınıfının avcılığı su ürünlerinin %3'dür, sıralama yapıldığında %73 ile en yüksek avcılık oranı kalamardır, ardından %15 ile sübye ve %8,8 ile ahtapot kafadanbacaklıların ilk üç büyük avcılık yüzdesini oluşturmuştur. Dünyada ahtopat avcılığının en yüksek olduğu yer %35 avcılıkla Fas'tır, bu oranı Japonya takip etmektedir. Taylan ve İspanyada yine ahtapot avcılığının yüksek olduğu diğer yerlerdir (FAO, 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Numunelerin Toplanması

Hatay ilinde, İskenderun Körfezi'nden Enlem: 36* 39' 54'' N (Kuzey), Boylam: 36* 12' 16'' E (Doğu) av sezonunda, avlanma kriterlerine uygun olarak yakalanan 40 adet ahtapot (*Octobus vulgaris*) Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı laboratuvarına soğuk zincirde getirildi. Çalışmada yakalanan ahtapotların yakalandığı bölge şekil 1'de göterilmiştir. Analizler yapılıncaya kadar -20 ºC muhafazası sağlanmıştır. BPA analizi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu proje Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 16/01/2020 tarihli 2020/01-04 karar sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. 1. Çalışmada kullanılan ahtapotların yakalandığı bölge (Deniz haber 2021)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetonitril Merck

Metanol Merck

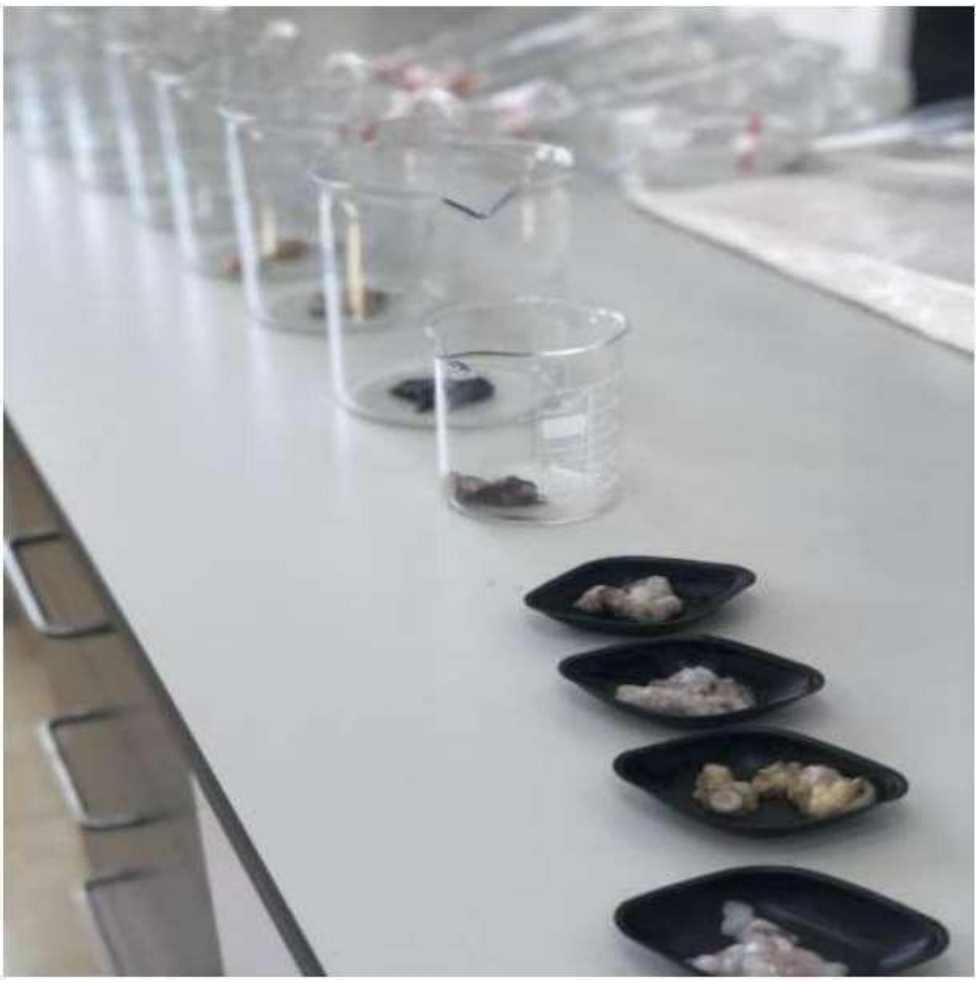
n-Hekzan Merck

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çelik blender	Waring 8011 EB
Süzgeç kâğıdı	Watmann
Ayrırma hunisi	(250, 500 ml) Isolab
Balon joje	(5, 10, 25, 50, 100, 250 ml) Isolab
Rotary evaporatör	Ika RV05 Basic
Katı faz ekstraksiyon kartuşu	Sep-pak C18 kartuş, Waters, Milford, MAUSA
Falcon tüp	Isolab
HPLC	Schimadzu-LC-20 AD
Florasan dedektör	Schimadzu RF-20AXL
GL	Sciences Inertsil ODS-3 kolon (GL Sciences, Tokyo, Japan) (150 mm × 4.6 mm, 5 μm particle size)
Degasser schimadzu	DGU-20A3
Ultra saf su cihazı	Thermo smart 2 pure 12
Hassas terazi	(0.01g - 220g) Rad wag-AS 220.R2
Buzdolabı	(+4 ℃) Samsung RT50H6360WW
Derin dondurucu	(-20 ℃) Hoover Hup 2000
Beher	(10, 25, 50, 100, 250, 500,1000 ml) Isolab
Erlen	(25, 50, 100, 250, 500 ml) Isolab
Dereceli silindir(mezür)	(50, 100, 250, 500 ml) Isolab enjektör (20 ml) hayat spatül (Düz ve kaşık) Isolab

3.4 Ahtapot Örneklerin Analize Hazırlanması

Dondurulmuş ahtapot örnekleri buzdolabında çözdürüldükten sonra, yenilebilir dokularından (kas ve mantle) 5 g tartılarak homojenize (Waring 8011 EB) edildi. Ahtapotların homojenizasyon aşaması şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3. 2. Ahtapotların homojenizasyon aşaması

3.5. BPA Standardının Hazırlanması

BPA standartlarını hazırlamak (Sigma Aldrich 133027, Germany) için 10 µg BPA standardı 100 ml metanol içinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı. Kalibrasyon eğrisi belirlemek üzere stok çözeltiden 5 farklı (0.5, 1, 2.5, 5, 10 ppb) konsantrasyon hazırlandı. BPA'nın kalibrasyon konsantrasyonları ve içerikleri çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3. 1. BPA'nın kalibrasyon konsantrasyonları ve içerikleri

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

3.6. Katı Faz Ekstraksiyon

Ahtapot örneklerinde BPA ölçümü Kang ve Kondo'nun 2013 yılında yaptıkları çalışma yöntemi modifiye edilerek gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce kullanılacak malzemeler sterilize edildi. Homojenize edilen ahtapot örneklerinden hassas terazide (Radwag AS 220 R2, Poland) 5 g tartıldı. Tartılan örnek üzerine 30 ml hekzan (Sigma 650552, Germany) ve 30 ml asetonitril (Merck 100030, Germany) eklendi. Çelik hazneli blender'e (Waring 8011EB) yerleştirildi ve 4 dakika boyunca yüksek devirde çalkalandı. Karışım filtre kâğıdı kullanılarak (Whatman No 4, Germany) süzüldü ve süzüntü ayırma hunisine alındı. Hekzan fazı ile asetonitril fazı ayrılana kadar beklendi. Altta kalan asetonitril faz cam balonjoje alındı ve üstte kalan hekzan faz kısmı uzaklaştırıldı. Cam balonjoje içerisineki asetonitril faza evaporatörde (IKA RV 05 Basic 1B, Germany) uçurma işlemi uygulandı ve dipte kalan kalıntı 6 ml ultra saf su ile çalkalanarak çözdürüldü. (ekstraksiyon çözeltisi).

Katı faz ekstraksiyon kartuşu (Sep-pak C18 kartuş, Waters, Milford, MA USA) 10 ml methanol (Merck 106018, Germany) ardından 10 ml ultra saf su geçirilerek şartlandı. Şartlanma esnasında vakum manifoldu (Lubitech BF-2500, China) kullanıldı. Ardından saf su ile çözdürülmüş olan 6 ml ekstraksiyon çözeltisi kartuştan geçirildi ve kartuştan 20 ml %5 metanol içeren saf su geçirilerek yıkama yapıldı. Kartuşta sıvı kalmayacak şekilde birkaç kez hava geçirildi.

Daha sonra elüsyon aşaması için, kartuşun alt kısmına 5 ml'lik falcon tüpü yerleştirildi. Kartuş içerisinden 3 ml methanol geçirilerek elüsyon yapıldı ve cihaza 20 µL enjekte edildi.

3.7. HPLC koşulları

Ahtapot örneklerinde BPA düzeyini ölçmek için Shimadzu-LC-20AD (Shimadzu, Kyoto, Japan) model HPLC ve Floresans detektör (RF-20AXL, Shimadzu, Kyoto, Japan), Inertsil ODS-3 kolon (150 mm × 4.6 mm, 5 µm partikül çaplı, GL Sciences, Japan) kullanıldı. Analiz 1 ml/dakika akış hızında gerçekleştirildi. Emisyon dalga boyu 308 nm (λex) ve eksitasyon dalga boyu 224 nm (λex) idi. Mobil faz ise 45:55 (asetonitril: ultrasaf su) oranında hazırlandı.

3.8. Metot Validasyon

Ahtapot numulerindeki BPA analizinde kullanılacak yöntemin validasyonu ve örneklerin analizi Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez laboratuvarında Kang ve Kondo (2003) tarafından bildirilen metottan faydalanılarak geliştirilen yöntemle gerçekleştirildi.

Metot validasyonunu belirlemek için performans kriterleri olarak doğrusallık (linearity), özgünlük (specificity), geri kazanım (recovery), tespit sınırı ve (ölçülebilirlik sınırı) ve kesinlik (precision) alındı (EC 2021, Üney 2007).

3.8.1. Doğrusallık

Bir analitik prosedürün doğrusallığı (belirli sınır içinde) ölçülen analitin konsantrasyonu ile dedektör cevabının ne derece doğru orantılı olduğu ile belirlenir.

Doğrusallık için 0.5-1.0-2.5-5.0-10.0 ppb (ng/ml) aralığındaki kalibrasyon eğrilerinin korelasyon katsayıları bulundu. BPA'lı numunelerden hesaplanan değerler sistem tarafından koordineli olarak kaydedilmektedir. Kalibrasyon eğrisi yüklü örneklerden elde edilen sonuçlar kullanılarak çizildi. Kalibrasyon eğrisi lineer olmalıdır ($R^2 \geq 0.99$).

3.8.2. Özgünlük

Metod; analiz edilen örnekler içerisinde istenilen analiti açık bir şekilde gözleyebilme yeteneğidir. Tayin edilecek maddelerin analiz sonuçları ortamda bulunan başka maddelerden etkilenmemelidir.

Aranan maddeyi içermeyen yağlı dana kıyması kullanılarak BPA'nın tespit aralıklarında, diğer maddelerden kaynaklanan piklerin girişim yapıp yapmadığı incelendi.

3.8.3. Geri Kazanım

Bir analitin geri kazanım oranı, o analitten numune ortamına eklenen miktarın ortaya çıkardığı dedektör cevabın saf orijinal standardın cevabına oranıdır. Geri kazanım bir analitik metodun ekstraksiyon verimliliğini ölçerken belirli limitler içerisindeki sapmalar dikkate alınarak numune saflaştırma sırasında ortaya çıkan kayıpları da gösterir. % Geri kazanım: Ölçülen değer/teorik değer x 100 olarak ifade edilir.

Aradığımız maddeyi içermeyen yağlı dana etine 2 farklı konsantrasyonda (2 ve 6 ppb) her bir düzey için 10'ar kez tekrarlı olarak eklenerek ölçümler yapıldı.

3.8.4. Duyarlılık

Duyarlılık bir analitik yöntemin saptayabildiği en küçük konsantrasyon değeri olup tespit sınırı [limit of detection (LOD)] ve hesaplanabilirlik sınırı [Limit of quantification (LOQ)] olarak ifade edilir. LOD, analit sinyalin geri plan gürültüden ayrılabilmesi için gereken en az analit miktarıdır. LOQ, analitin güvenilir bir şekilde doğru ölçümünün yapılabilmesi için gerekli en düşük miktardır.

3.8.5. Kesinlik

Bir analitik metodun kesinliği belirli analiz şartları altında tutulan aynı ya da benzer objelerin tekrarlanan ölçüm değerlerinin birbirine yakınlığının ifadesidir. Bir metodun kesinliği tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik değerleri ile ifade edilir.
Tekrarlanabilirlik kesinliği aynı cihaz, aynı analizi yapan, aynı laboratuvarda gün içi ve farklı günlerde yapılan ölçüm sonuçlarının standart sapması hesaplanır. Ölçüm aralığında en az üç farklı derişimlerde yapılır. Her derişim için standart sapma veya rölatif standart sapma olarak (% RSD) hesaplanır.

Tekrar üretilebilirlik kesinliği ise farklı cihaz, analizi yapan farklı kişi, farklı laboratuar ve farklı günlerde elde edilen sonuçların standart sapması olarak hesaplanır. Her derişim için standart sapma veya rölatif standart sapma olarak (% RSD) hesaplanır. Tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik, pik alanlara karşılık gelen konsantrasyonların % varyasyon katsayılarının 15'den küçük olmasına göre değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

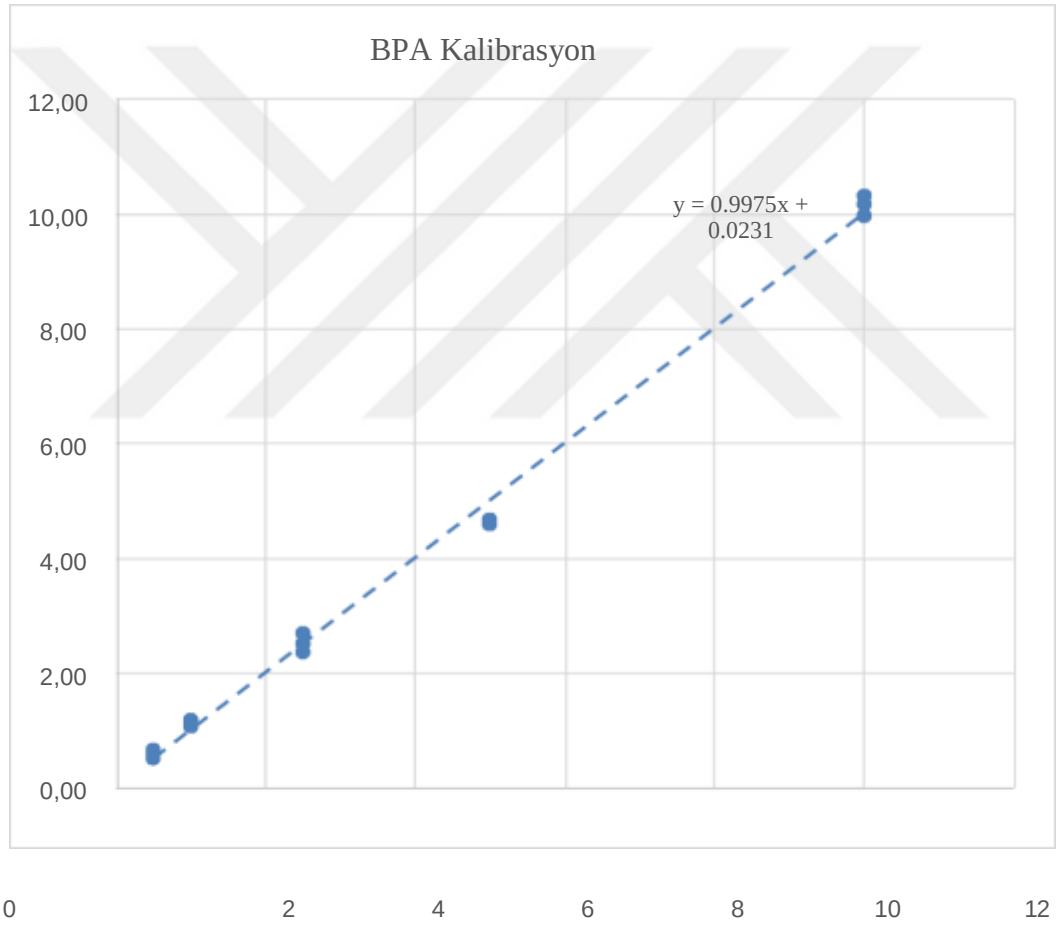
İstatistiksel analizler SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics 23, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Ahtapotlar öerneklerindeki BPA düzeyleri aritmetik ortalama, standart hata, standart sapma, minumum ve maksimum değerler verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Metot Validasyon Bulguları

4.1.1. Doğrusallık

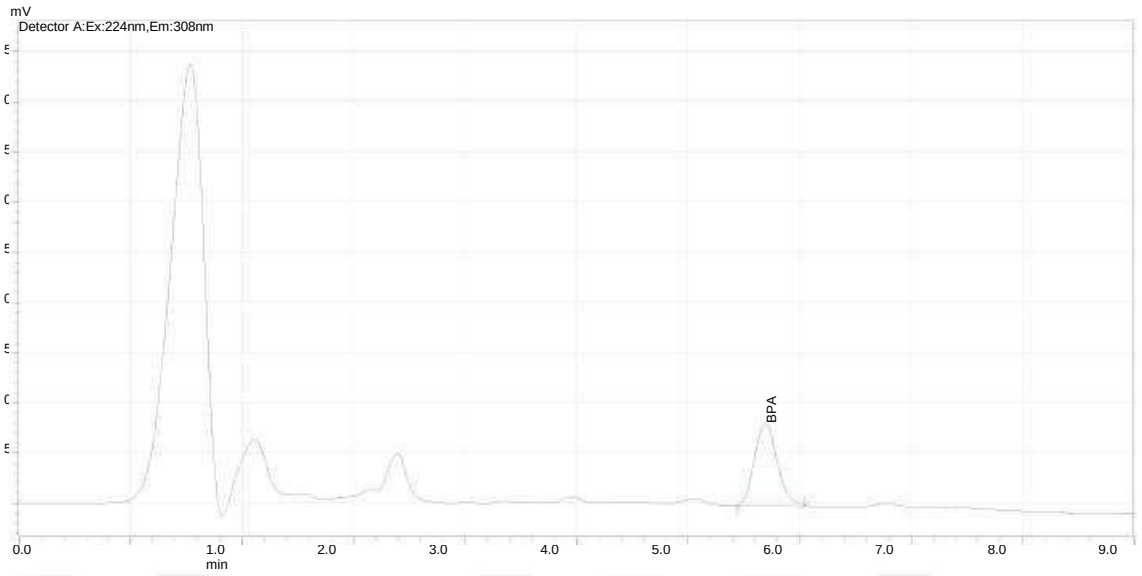
Doğrusallık için 0.5-1.0-2.5-5.0-10.0 ppb (ng/ml) aralığındaki kalibrasyon eğrilerinin korelasyon katsayısı bulundu. Korelasyon katsayısının ($R^2 \geq 0.99$) olduğu tespit edildi. Kalibrasyon eğrisi şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3. 3. BPA kalibrasyon eğrisi

4.1.2. Özgünlük

Bu araştırmada BPA içermeyen yağlı dana etine stok çözelti yüklemesi sonrası alınan kromotogram Şekil 3.4'de verilmiştir.



Şekil 3. 4. BPA kromotogram

4.1.3. Geri Kazanım

Geri kazanım çalışması için yağlı dana etine 2 farklı konsantrasyonda (2 ve 6 ppb) her bir düzey için 10'ar kez tekrarlı olarak eklenerek ölçümler yapıldı. Geri kazanım % 86.6-105.4 aralığında tespit edildi.

4.1.4. Duyarlılık

Tespit sınırı (LOD) 0.28 ppb, hesaplanabilirlik sınırı (LOQ) 0.92 ppb olarak belirlendi.

4.1.5. Kesinlik

Tekrarlanabilirlik için 6 düşük (2ppb) 6 yüksek (6 ppb) numune çalışılmıştır. Tekrar üretilebilirlik için farklı gün 4 yüksek 4 düşük numune çalışılmıştır. Gün içi tekrarlanabilirlik RSD % 5.6, günler arası tekrarlanabilirlik RSD % 8.0 ve günler arası ve gün içi tekrarüretilebilirlik RSD % 9.8 olarak tespit edilmiştir.

4.2. Ahtapot Örneklerinde Sonuçlar

Bu çalışmada, Hatay ilinde bulunan İskenderun Körfezi'nden yakalanan 40 adet ahtapot (*Octopus vulgaris*) örneğinde BPA kalıntıları araştırıldı. Çalışılan tüm ahtapot numelerinde 0.349-80.313 ng/g arasında BPA düzeyi tespit edilmiştir. Çalışma sonunda

ahtapotlarda BPA düzeyleri çizelge 3.2'de istatistik sonuçlar çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3. 2. Ahtapot örneklerindeki BPA düzeyleri (ppb)

1	67.712	**11**	8.384	**21**	5.624	**31**	2.723
2	22.378	**12**	13.214	**22**	6.538	**32**	8.254
3	80.313	**13**	19.826	**23**	4.325	**33**	9.605
4	11.338	**14**	8.964	**24**	5.906	**34**	9.256
5	63.851	**15**	16.325	**25**	19.106	**35**	4.386
6	33.510	**16**	4.129	**26**	19.745	**36**	0.828
7	23.590	**17**	13.865	**27**	57.762	**37**	2.049
8	14.716	**18**	14.674	**28**	0.349	**38**	4.993
9	13.837	**19**	2.357	**29**	11.744	**39**	7.924
10	7.169	**20**	7.206	**30**	3.304	**40**	1.856

Çizelge 3. 3. Ahtapot numunelerindeki istatiski sonuçlar

	Ortalama (ppb)	Standart Sapma (SS)	Standart Hata (SH)	Minumum (Min)	Maksimum (Maks)
Ahtapot	15.841	18.978	3.00	0.349	80.313

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, BPA gibi endokrin bozucu özelliklere sahip maddelerden kaynaklanan olumsuz etkilere karşı kamuoyunda sağlık endişeleri önemli bir artış gözlenmiştir. BPA üreme bozuklukları, diyabet, otizm, kronik solunum hastalıkları, nörolojik bozukluklar, davranış bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, meme kanseri ve diş gelişimi bozuklukları gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Polikarbonat plastiklerde, epoksi reçinelerin üretiminde, metal kutularda, oyuncaklarda, su borularında, içme kaplarında, gözlük camlarında, spor için kulanılan güvenlik ekipmanlarında, diş dolgularında, tıbbi ekipmanlarda, kullandığımız elektronik aletlerde, mikrodalga fırın kapları, yiyecek ve içecek kaplarından hava, su ve gıdalara migrasyonu sonucu çevrede, canlılarda ve insanda BPA varlığı saptanmıştır. BPA'ya maruziyet diğer yollardan daha çok kontamine gıdalarla gerçekleşmektedir. BPA kirliliğinin en yoğun gözlendiği sistemler antropojenik etkiler nedeniyle sucul ekosistemlerdir. Deniz ürünlerinde BPA EFSA raporuna (EFSA 2021) göre insan beslenmesinin bir parçası olan balık ve deniz ürünleri, en yüksek BPA kontaminasyonlarından biri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada İskenderun Körfezi'nden avlanan ahtapotlarda BPA düzeyi araştırılmıştır.

İskenderun Körfezi'nden avlanan ahtapotlarda BPA düzeyi HPLC ile ölçülmüştür. Ekstraksiyon Kang ve Kondo (2003) yayınında belirtilmiş yöntemin modifiye edilmesi ile yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ahtapotların yenilebilir dokularında 0.349-80.313 ng/g arasında (Ortalama 15.841 ng/g) BPA tespit edilmiştir.

Azzouz ve ark. (2019) tarafından yapılan bir araştırmada Avrupa ve Kuzey Afrika'dan toplanan balık ve deniz ürünleri örneklerinde BPA düzeyini GC-MS analiziyle araştırmışlardır. Balık örneklerinde çipurada 17±1 ng/kg, İspanya'dan toplanan alabalıkta 130±10 ng/kg, Yunanistan toplanan hake balığında 63±4 ng/kg BPA tespit etmişlerdir. Deniz ürünlerinden ise Portekizden toplanan kalamarda 22±1 ng/kg, İtalya'dan toplanan mürekkep balıklarında 5.6±0.3 ng/kg, İspanyadan toplanan pişmiş yengeçlerde 4.6±0.3 ng/kg, istiridyedelerde 32±2 ng/kg düzeyinde BPA tespit etmişlerdir. Avrupa ve Kuzey Afrika bölgesinden toplanan numunelerin BPA düzeylerinin çalışma bölgemiz olan İskenderun Körfezi ahtapotlarından daha düşük olması açık deniz suları ya da açık deniz kıyılarına oranla körfezlerde kirletici miktarlarını daha fazla olabileceği ve ahtapotların

denizin tabanında yaşaması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Belfroid ve ark. (2002) tarafından yapılan bir araştırmada Hollanda'da yüzey sularında ve balıklarda HPLC analizi ile BPA seviyesini araştırmışlardır. Nehir ve kanallardan alınan sularda 0-170 ng/kg arasında, nehirlerin denize döküldüğü yer ve denizde 0-330 ng/kg aralığında BPA tespit etmişlerdir. Nehir ve kanallardan alınan 50 balık numunesinde BPA düzeyi kas dokularında 1-5 ng/g tespit edilmiş, karaciğerlerinde ise tespit edilememiştir. Nehirlerin denize döküldüğü yer ve denizden avlanan balıkların kaslarında 0-11 ng/g karaciğerlerinden ise 2-75 ng/g arasında BPA tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmada denizlerde BPA'nın daha çok biriktiği görülmüşür. Bu çalışmada balık sonuçları mevcut çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Mita ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada İtalya'da Tiren denizinin latium veya campania kıyılarından kıyıya yakın ve kıyıdan uzak bölgelerinden avlanan balık kas ve su numunelerinden HPLC analiziyle BPA düzeyini araştırmışlardır. Latium bölgesinde kıyıdan alınan sularda 25.94±3.11 ppm iken kıyıdan 2 mil uzaklıktaki bölgede 0.98±0.07 ppm tespit etmişlerdir. Campania bölgesinde kıyıya yakın yerlerden alınan sularda 4.05±0.37 ppm, iken kıyıdan yaklaşık 2 mil uzaklıktaki yerden 3.97±0.40 ppm olarak ölçmüşlerdir. Çalışma bölgelerinden toplanan balık kas dokusu örneklerinde BPA düzeyleri ise 0.15-5 ng/g arasında belirlenmiştir. Campania ve Latium bölgesinde yakalanan balıkları tüketen kişilerin mevcut çalışma bölgemiz olan İskenderun körfezinden yakalanan ahtapotları tüketen kişilere göre BPA'nın neden olduğu endokrin etkilere daha az maruz kaldığını göstermektedir.

Lee ve ark. (2015) tarafından yapılan bir araştırmada Tayvan'daki 16 büyük nehirden avlanan balıklarda, çiftlik tatlı su balıkları, çiftlik deniz balıkları ve denizden avlanan balıklarda BPA düzeyini Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry ile analiz etmişlerdir. Tayvan nehirlerden avlanan balıklarda BPA düzeyi 0-25.2 µg/kg, tatlı su çiftlik balıklarında 0.35-1.36 µg/kg deniz çiftlik balıklarında 0.37-6.85 µg/kg ve denizden avlanan balıklarda ise 0.69-1.68 µg/kg arasında ölçülmüştür. Nehirlerden avlanan balıklardaki BPA konsantrasyonları, çiftlikteki tatlı su balıklarından, çiftlik deniz balıklarında ve denizden avlanan balıklardan çok daha yüksek bulunmuştur. BPA'nın 4 farklı balık popülasyonu arasındaki farklı biyoakümülasyonu, belirli ortamlarda BPA konsantrasyonlarına ve beslenme stratejisindeki tür farklılıklarına,

oyuk açma davranışına ve metabolik aktiviteye göre değişebilir. Nehirlerden avlanan balıklardaki BPA düzeyi mevcut çalışmamızla uygun bulunmuştur. Tayvandaki diğer bölgelerden toplanan balıklardaki BPA kirliliği İskendurun bölgesindeki sonuçlardan düşük bulunmuştur.

Wei ve ark. (2011) tarafından Çin'de yapılan bir araştırmada Hong Kong'un yerel pazarlarından 19 tür tatlı su ve deniz balığındaki BPA konsantrasyonlarını Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry analizi ile ölçmüşlerdir. Hong Kong'daki Pearl River deltasındaki tatlı sulardan yakalanan balıklarda 0.5-2.0 ng/g, Güney Çin denizi ve Hong Kong adalarından yakalanan balıklarda ise 0.5-1.1 ng/g aralığında tespit etmişlerdir. Bu çalışmada besin zincirinin üst tüketicisi olan balık sakadatlarıyla beslenen etçil balıklarda BPA oranı yüksek çıkmıştır. Bunların nedeni balık sakadatları yüksek düzeyde kirlilik içerebilir. Buna ek olarak çamur balıkları gibi dipten beslenen balıklar da daha yüksek BPA konsantrasyonuyla kirlendiği görülmüştür. Bu durum çökeltilerde BPA maruziyetinin daha yüksek konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Peng ve ark. (2007) BPA'nın Pearl River deltasından toplanan nehir sedimetlerinde iyi korunduğunu bildiren çalışma ile desteklenmektedir. Bu araştırmadaki sonuçlar çalışma bölgemiz olan İskederun Körfezi'ndeki sonuçlardan nispeten düşüktür. Ancak ahtapotlar gibi dipten beslenen balıklarda çıkan BPA sonuçları ile çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür.

Basheer ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada Singapur çevresindeki 28 kıyı bölgesinden yüzey deniz suyu örneklerini ve yerel süpermarketten satın alınan deniz ürünleri örneklerinde BPA düzeyi GC-MS ile analiz edilmiştir. Singapur kıyılarındaki su örneklerindeki BPA düzeyini 0-2.47 µg/l arasında tespit etmişlerdir. Yerel marketlerden satın alınan karidesde 13.3±8.4 ng/g, yengeçte 213.1±20.2 ng/g, istiridyede 56.5±40.0 ng/g, beyaz midyede 27.4±29.1 kalamarda 118.9±107.1 ng/g ve kuzey uskumru balığında 65.6±47.4 ng/g olarak BPA seviyeleri tespit edilmiştir. Singapur'da yerel mareketlerde satılan deniz ürünlerinde BPA kalıntısı tespit edilmiştir. Mevcut çalışmamızla karşılaştırıldığında kalamar ve yengeçte çıkan sonuçlar yüksektir. Karides, istiridye, midye ve kuzey uskumru balığında çıkan sonuçlar ile uyumludur.

Xu ve ark. (2015) tarafından yapılan bir araştırmada Hong Kong kıyı sularından ve Hong Kong'daki kentleşmiş alanlara yakın tek deniz rezervi olan Cape D'Aguilar

Deniz Koruma Alanı (CAMR)'ndan deniz suyu ve denizde yaşayan organizmalardan yaz ve kış ayları olmak üzere toplanan numunelerde BPA düzeyi GC-MS ile analiz etmişlerdir. Hong Kong'un deniz kıyı sularındaki BPA düzeyi Ağustos 2012'de 34.8-608.8 ng/l Ekim 2012'de 41.7-250.2 ng/l arasında tespit edilmiştir. CAMR'dan toplanan deniz suyu örnekleri Ocak ayında 14.1-70.1 ng/l Ağustos ayında 72.1-206.5 ng/l arasında BPA tespit edilmiştir. Sedimentlerde ise ocak ayında 60.8-70.1 ng/l Ağustos ayında ise 238.0-265.9 ng/l arasında BPA tespit edilmiştir. CAMR denizinde yaşayan organizmalarda (kalamar, yengeç, balık, mollusca, deniz hıyarı, deniz kestanesi, gastrapod) Ocak ayında 12.8-241.9 ng/g, Ağustos ayında 4.8-306.1 ng/g arasında BPA tespit etmişlerdir. Doku kalıntısına dayalı olasılıklı risk değerlendirmesine göre, CAMR'da yaşayan deniz türleri BPA'ya maruz kalma nedeniyle risk altında olma şansının % 21'dir. Çalışma bölgemiz iskederun bölgesindeki sonuçlarla karşılaştırıldığında CAMR'de bulunan deniz organizmalarında biriken BPA düzeyleri yüksektir. Bunun nedeni CAMR denizine BPA girişinin İskenderun Körfezinden daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

Makinwa ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada Nijerya'daki balık çiftliklerinden, nehirlerden ve lagünlerden toplanan 30 adet kedi balığının kan serumundan Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) analizi ile BPA düzeyini ölçmüşlerdir. Bütün balık örneklerinde 0.05±0.01µg/l-2.76±0.97µg/l aralığıda BPA bulmuşlardır. Havuzlardan alınan balıklarda BPA oranı daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlar mevcut çalışma sonuçlarımızdan düşük çıkmıştır. Bu bölgede sulara daha az BPA salınımı olduğu düşünülmektedir.

Mortazavi ve ark. (2013) tarafından İran'da yapılan bir araştırmada 1975 Ramsar Sözleşmesi'nde uluslararası sulak alan olarak tescil edilmiş Anzali sulak alanından avlanan 30 adet sazan balığının kas dokusunda GC-MS analiziyle BPA varlğını araştırmışlardır. Sazan balığının kasında 0.06–5.87 µg/g arasında BPA düzeyini bulmuşlardır. Anzali sulak alanına şehir içi yağmur sularının yüzey akışı, kanalizasyon ve atık su deşarjları, kimya ve gıda endüstrilerinin bu bölgenin çevresinde olması ayrıca sazan balığının demarsal tür olması yüksek konsantrasyonda BPA'ya neden olabilir. Anzali sulak alanından avlanan sazan balığının kas dokusundaki sonuçlar İskenderun bölgesindeki ahtapotlardaki BPA sonuçlarından yüksek çıkmıştır.

Chen ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada Tayvan'da Dan-Shui nehrinden sediment and tilapia (*Oreochromis niloticus*) balıklarında Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry analizi ile BPA varlığı araştırmışlardır. Nehir suyunda 508±634 ng/l, sedimentte 62.7±90.2 ng/g balık kasında 33.6±68.5 ng/g karaciğerde 328±647 ng/g düzeyinde BPA tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar İskenderun bölgesindeki ahtapotlardaki BPA sonuçlarından nispeten yüksek çıkmıştır. Bu durum Dan-Shui Nehri'ne arıtılmamış çok sayıda atık su deşarjı ile açıklanabilir.

İsmail ve ark. (2018) tarafından yapılan bir araştırmada Malezya'nın Johor, Pulau, Kukup'ta bulunan denizdeki balık çifliklerinden (*Trachinotus blochii, Lutjanus campechanus, Lates calcarifer*) üç farklı balık türünde BPA düzeyini araştırmışlardır. BPA konsantrasyonları *T. blochii'*de (0.322±0.094 ng/g), ardından *L. calcarifer* (0.124±0.022ng/g) ve *L. campechanus*'ta (0.023±015 ng/g) olarak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar İskenderun bölgesindeki ahtapotlardaki BPA sonuçlarından düşük çıkmıştır. Bu bölgedeki balık çiftliklerinin açık denizde ve akıntıların çok olmasından dolayı BPA düşük çıkmış olabilir.

Akhbarizadeh ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada Basra Körfezi'nden avlanan demarsal 131 tane deniz organizmasında (53 adet karides, 28 adet kum yengeci, 10 adet, *Liza klunzingeri* balığı, 20 adet *Platycephalus indicus* balığı, 20 adet *Epinephelus coioides* balığı*)* G- MS analizi ile BPA ve analoglarınının düzeyini ölçmüşlerdir. Genel olarak BPA tüm numunelerde tespit edilirken ikinci en çok tespit edilen bileşik Bisphenol B (BPB) idi. Bisfenol F ve BPA sırasıyla yalnızca *P. armatus* ve *L.klunzingeri'*de tespit edilmiştir. Bisfenol E, Bisfenol Z ve Bisfenol P hiçbir örnekte tespit edilmedi. Çalışılan türler araştırılan türler arasında en yüksek, *E.coioides*'de BPA 13.58±5.70 µg/kg, BPB 10.30±7.98 µg/kg olarak ölçülmüştür. Çalışılan tüm organizmalar demersal olduğundan ve büyük göçmen olmadıklarından, incelenen organizmalardaki yüksek BPA varlığı, Basra Körfezi'nin sedimentlerinde ve deniz suyu kirliliğine atfedilebilir. Basra körfezindeki BPA ve analoglarının temel kaynakları, arıtılmamış endüstriyel ve evsel atıklar, plastikler (yani, polikarbonat plastikler ve epoksi reçineler olabilir), düzenli depolama atıkları ve yağmur suyu ile atmosferik kirlenmenin denizlere taşınması olabilir. Çalışma bölgemiz olan İskenderun Körfezi'ndeki çıkan BPA sonuçları ile Basra Körfezi'ndeki BPA sonuçlarının benzer olduğu tespit edilmiştir.

Gatidou ve ark. (2010) tarafından Yunanistan'da Ege kıyılarından yaptıkları bir araştırmada 3 farklı midye türünde (*Modiola barbatus L*, n = 7) *Mytilus galloprovincialis*, n = 7) ve *Venus gallina*, n = 4) 18 numunede BPA düzeyini GC-MS ile analiz etmişlerdir. *Mediterranean mussel' da* 342.8-611.9 ng/g, *Stripped venus* 0-626.3 ng/g, *Bearded horse mussel* 209.2-545.2 ng/g arasında BPA tespit edilmiştir. İskenderun bölgesinden avlanan ahtapotların sonuçları ile karşılaştırdığımızda midye numunelerin alındığı bölgede sedimentlerde BPA birikiminin yüksek olduğu söylenebilir.

Cerkvenik‐Flajs ve ark. (2018) tarafından yapılan bir araştırmada Kuzey Adriyatik Denizinin Slovenya kıyılarından deniz suyunda, açık deniz ve çiftlikten toplalanan midyelerde HPLC analizi ile BPA düzeyini araştırmışlardır. Çiftliklerden alınan midye dokularındaki BPA konsantrasyonu <0.03-0.55 µg/kg ve açık denizden <0.03-0.46 µg/kg arasında tespit etmişlerdir. Çiftliklerden alınan midye kabukları 0.01-0.3 µg/kg ve ve açık denizden alınan midye kabuklarında 0.04-0.27 µg/kg idi. Bir limandan alınan midye dokusu ve kabuk konsantrasyonu sırasıyla 0.21 ve 0.18 µg/kg BPA bulunmuştur. Kabuklu deniz ürünleri çiftliklerindeki ve açık denizdeki deniz suyu, ortalama 0.007 µg/l BPA ile kirlenmiştir. Sonuç olarak, dünya çapında Akdeniz ve diğer kıyı sularında bulunan literatürle ve mevcut çalışmamızla karşılaştırıldığında, bu çalışmada gözlemlenen BPA kirliliği, Adriyatik Denizi'nin bu kısmının jeolojik ve antropojenik özelliğinden dolayı BPA düzeyinin düşük olduğu görülmüştür.

Santhi ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada Malezya'nın deniz kıyılarından toplanan deniz organizmalarının (levrek, uskumru, kırlangıç balığı, vatoz, kalamar yenilebilir dokularında organoklorlu pestisitler ve BPA düzeyini GC-MS ile ölçmüşlerdir. Kalamar örnekleri en yüksek ve en geniş BPA seviyesi aralığına sahipken (0 -729 ng/g, ortalama: 42.2 ng/g), vatozda (0-19.85 ng/g), kırlangıç balığı (0-27.8 ng/g), levrek (0-59.0 ng/g) ve uskumru (0-69.0 ng/g) düzeyinde BPA tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki BPA seviyelerinin geniş aralığının, yaygın olarak dağılmış örnekleme konumundan kaynaklandığından tahmin edilmektedir. Sonuçlar, incelenen balık türlerinden BPA'nın diyetle alımından kaynaklanan olumsuz sağlık etkileri riskinin ihmal edilebilir olduğunu ifade etmişlerdir. Mevcut çalışmamız ile karşılaştırıldığnda kalamarda çıkan sonuçlar yüksekti ancak kalamar dışında diğer deniz organizmalarınla sonuçlar uyumluydu.

Günay ve Sakin tarafından (2019) İskenderun Körfezi'nde yaptıkları çalışmada 4 tür balıkta BPA düzeylerini araştırmışladır. Patlakgöz Mercan balığında (*Dentex macrophthalmus Bloch* 1791) 0.50±0.25 ng/g, Çipura balığında (*Sparus aurata Linnaeus,* 1758) 0.44±0.25 ng/g, Levrek balığında *Dicentrarchus labrax Linnaeus*, 1758) 0.22±0.13 ng/g, Kefal balığında (*Mugil cephalus Linnaeus*, 1758) 0.33±0.19 ng/g düzeyinde BPA tespit etmişlerdir. Çalışma bölgemiz aynı yerden avlanan balıklardaki sonuçları kaşılaştırıldığında ahtapotlarda BPA sonuçları daha yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni ahtapotların yaşam alanının denizin tabanında ve tabana yakın yerde yaşaması ve beslenmesinden kaynaklanabilir. BPA yapılan çalışmalar incelendiğinde demarsal balıklarında, midyelerde BPA oranı yüksek çıktığı görülmüştür (Akhbarizadeh ve ark. 2020, Gatidou ve ark. 2010). Ahtapotlarda çıkan yüksek sonuçlar sedimentlerde BPA'nın iyi korunduğunu bildiren çalışmalarla desteklenmektedir (Peng ve ark. 2007).

6. SONUÇ

Çevresel kirliliğinin günümüzdeki başlıca sebeplerinden olan sanayileşme, 20. yüzyıldan bu yana ekolojik dengenin bozulmasına neden olmuştur. Entansif üretimin artırılması ekolojik dengenin bozulmasının başlıca sebeplerindendir. Çevre dengesinin bozulması yüzyıllar boyunca kendi kendine döngüsünü çeviren doğanın artık işlevini yapamaz hale gelmesine neden olmuştur. Ekosistem kirliliğinin temeli sanayileşmenin neden olduğu arıtılmayan maddelerin deşarjı, evsel atıkların deşarjı, tarımsal atıklar ağır metaller, yiyecek ve içeceklerden kalan plastiklerdir. Hava, su ve toprağın bu maddelerle maruziyeti sonucu kirlenmenin ilk safhası gerçekleşir. İkinci safhası ise; bu toksik maddelerin besin zinciriyle bitkilere ve hayvanlara ulaşması ve ardından zincirin son halkasında bulunan insanlara gıda ile geçmesidir.

Denizler; havadan, karadan ve denizden kirlenebilir. Atmosfere bırakılan atık gazların asit yağmuruna dönüşmesi, denize bırakılan sanayi atıkları ve tarım ilaçları, akarsu ve yağmur sularının kirlendikten sonra denizle birleşmesi ve denizlerde meydana gelen gemi kazaları sonucu plastik atıkların ve akaryakıtların denize sızması sonucu deniz ekosistemi kirlenir. Denizlerdeki en önemli kimyasal kirliliklerden biri polikarbonatlı plastiklerin ve epoksi reçinelerin yapısında bulunan BPA kimyasaldır. BPA'nın hayvan ve insanlarda sentetik östrojen etkisinden dolayı toksik olduğunu ve endokrin sistemi başta olmak üzere birçok sistemin fizyolojik olaylarını etkilediği görülmüştür. Plastik kullanımının yaygın olması nedeniyle BPA maruziyeti oldukça fazladır. Deniz ekosistemindeki plastik atıklardan kaynaklanan BPA miktarı çok küçük dozlarda bile hem deniz canlılarının hemde gıda ile alınarak insan sağlığını tehdit etmektedir.

Denizlerde gıda olarak tüketimi olan canlıları biyoindikatör olarak denizlerdeki ekosistemin kirliliğini ölçmek için kullanılır. Bu çalışmada İskenderun Körfezi'ndeki BPA kirliliğnin düzeyini ölçmek için insanlar trafından tüketilen ahtapot kullanılmıştır. Ahtapotlardaki BPA düzeyi aynı bölgeden avlanan balıklara göre yüksek çıkmakla beraber BPA için Türk Gıda Kodeksi tarafından belirlenen gıdayla temas eden maddelerden kaynaklanabilen spesifik migrasyon limitinin altında olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre BPA'dan tamamen korunmak mümkün olmasa bile BPA yerine geçebilecek zararsız kimyasalların üretimi gerçekleştirilebilir.

Ayrıca tüketeceğimiz deniz ürünlerinin BPA konsantrsayonunun mümkün

olduğunca az olduğu, kirliliğin yoğun olmadığı açık denizlerden avlandığına dikkat ederek tüketmek gerekmektedir. İskenderun Körfezi'nde yapılacak çalışmalarda denizin yüzeyinden ve tabanından alınan su örneklerinden ve sedimentlerde BPA düzeyi belirlenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB**. Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without İmpairing Activation of Gonadotropin- Releasing Hormone Neurons. *Biol Reprod*, **2009**, 81(4):690-699.
2. **Ahmed RG**. Maternal Bisphenol A Alters Fetal Endocrine System: Thyroid Adipokine Dysfunction. *Food Chem Toxicol*, **2016**, 95:168-74.
3. **Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, ve ark.** Relief Effect of Vitamin A on the Decreased Motility of Sperm and the İncreased İncidence of Malformed Sperm in Mice Exposed Neonatally to Bisphenol *A. Cell Tissue Res*, **2004,** 315(1):119-24.
4. **Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızılkan MP, ve ark.** Bisphenol A and Phthalate Levels in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*, **2019**, 35(12):1084-1087.
5. **Akhbarizadeh R, Moore F, Monteiro C, Fernandes JO, Cunha SC.** Occurrence, Trophic Transfer, and Health Risk Assessment of Bisphenol Analogues in Seafood From the Persian Gulf. *Mar Pollut Bull*, **2020,** 154:111036.
6. **Alabi A, Caballero-Casero N, Rubio S.** Quick and Simple Sample Treatment for Multiresidue Analysis of Bisphenols, Bisphenol Diglycidyl Ethers and Their Derivatives in Canned Food Prior to Liquid Chromatography and Fluorescence Detection. *J Chromatogr A*, **2014**, 1336:23-33.
7. **Amiridou D, Voutsa D.** Alkylphenols Phthalates İn Bottled Waters. *J Hazard Mater*, **2011,**185(1):281-286.
8. **Ampem G, Junginger A, Yu H, Balogh L, Thuróczy J, ve ark.** The Environmental Obesogen Bisphenol A İncreases Macrophage Self-Renewal. *Cell Tissue Res*, **2019**, 378(1):81-96.
9. **Ayazgök B, Küçükkılınç TT.** Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri. *FABAD J Pharm Sci*, **2017,**42(2):139-150.
10. **Azzouz A, Colón LP, Souhail B, Ballesteros E.** A Multi-Residue Method for GC-MS Determination ff Selected Endocrine Disrupting Chemicals in Fish and Seafood from European and North African Markets. *Environ Res,* **2019**, 178:108727.
11. **Baldrati G.** Handling, Marketing and Procceing of Cephalopods in Italy. *Ind. Conserve*, **1989,**64:353-355.
12. **Basheer C, Lee HK, Tan KS.** Endocrine Disrupting Alkylphenols and Bisphenol-A in Coastal Waters and Supermarket Seafood from Singapore. *Mar Pollut Bull*, **2004,** 48:1161-1167.
13. **Belfroid A, van Velzen M, Van der Horst B, Vethaak D.** Occurrence of Bisphenol A in Surface Water and Uptake in Fish: Evaluation of Field Measurements. *Chemosphere*, **2002,** 49(1):97-103.
14. **Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, ve ark.** Age at Menarche and Tanner Stage in Girls Exposed in Utero And Postnatally ıo Polybrominated Biphenyl. *Epidemiology*, **2000,** 11(6):641-647.
15. **EFSA** CEF Panel. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. EFSA Journal, 2015, 13(1):3978.
16. **Bolz U, Hagenmaier H, Körner W.** Phenolic Xenoestrogens in Surface Water, Sediments, and Sewage Sludge From Baden-Württemberg, South-West Germany. *Environ Pollut*, **2001,** 115(2):291-301.
17. **Braun JM, Li N, Arbuckle TE, Dodds L, Massarelli I, ve ark.** Association Between Gestational Urinary Bisphenol A Concentrations and Adiposity in Young Children: The

MIREC Study. *Environ Res*, **2019,** 172:454-461.
18. **Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H.** Increased Migration Levels of Bisphenol A from Polycarbonate Baby Bottles After Dishwashing, Boiling and Brushing. *Food Addit Contam*, **2003,** 20(7):684-689.
19. **Burridge E.** Bisphenol A Product Profile. *Eur Chem News*, **2003,** 14–20.
20. **Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, ve ark.** Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect*, **2005,** 113(4):391-395.
21. **Cao XL.** Chemistry and Analytical Methods for Determination of Bisphenol A in Food and Biological Samples. FAO/WHO Expert Meeting on Bisphenol A (BPA), Ottawa, Canada. November 1–5, **2010,** s.35.
22. **Cerkvenik-Flajs V, Fonda I, Gombač M.** Analysis and Occurrence Of Bisphenol A in Mediterranean Mussels (Mytilus Galloprovincialis) Sampled from the Slovenian Coastal Waters of the North Adriatic Sea. *Bull Environ Contam Toxicol*, **2018,** 101(4):439-445.
23. **Chen WL, Gwo JC, Wang GS, Chen CY.** Distribution of Feminizing Compounds in the Aquatic Environment and Bioaccumulation in Wild Tilapia Tissues. *Environ Sci Pollut Res Int*, **2014,** 21(19):11349- 11360.
24. **Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, ve ark.** Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose Response*, **2015,** 13(3):93258-98308.
25. **Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WR, Anderson DG, ve ark.** Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis Environmental Health Perspectives. *Environ Health Perspect*, **1998,** 106(1):11-56.
26. **Cuomo D, Porreca I, Cobellis G, Tarallo R, Nassa G, ve ark.** Carcinogenic Risk and Bisphenol A Exposure: A Focus on Molecular Aspects in Endoderm Derived Glands. *Mol Cell Endocrinol*, **2017,** 457:20-34.
27. **D'Cruz SC, Jubendradass R, Mathur PP.** Bisphenol A İnduces Oxidative Stress and Decreases Levels of İnsulin Receptor Substrate 2 and Glucose Transporter 8 in Rat Testis. *Reprod Sci*, **2012,** 19(2):163-172.
28. **Da Silva MMD, Xavier LLF, Gonçalves CFL, Santos-Silva AP, Paiva-Melo FD, ve ark.** Bisphenol A İncreases Hydrogen Peroxide Generation by Thyrocytes Both in Vivo and in Vitro. *Endocr Connect*. **2018,** 7(11):1196-1207.
29. **Del Pup L, Mantovani A, Luce A, Cavaliere C, Facchini G, ve ark.** Endocrine Disruptors and Female Cancer: Informing the Patients (Review). *Oncol Rep*, **2015,** 34(1):3-11.
30. **Divi RL, Chang HC, Doerge DR.** Anti-Thyroid İsoflavones from Soybean: İsolation, Characterization, and Mechanisms of Action. *Biochem Pharmacol*, **1997,** 54(10):1087-1096.
31. **Dodds E, Lawson W.** Synthetic Strogenic Agents Without the Phenanthrene Nucleus. *Nature*, **1936,**137:996.
32. **Durmaz E, Giray BK.** Çevresel Bir Endokrin Bozucu: Bisfenol A ee Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi.*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. **2013,** 56:192-9.
33. **EC** (European Commıssıon) 2002. İmplementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. Erişim: https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ed928116-a955-4a84-b10a-cf7a82bad858/language-en Erişim tarihi: 15.03.2021.
34. **EFSA.** Draft Scientific Opinion On The Risks To Public Health Related To The Presence Of Bisphenol A (Bpa) İn Foodstuffs. Erişim: www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/130725.pdf Erişim tarihi:10.03.2021
35. **Elshaer FM, Khalaf-Allah HMM, Bakry S.** Histopathological Alterations in Gills of Some Poecilid Fishes after Exposure to Bisphenol A. *World J. Fish & Marine Sci*, **2013,** 5(6):693-700.
36. **EPA** (U.S. Government Environmental Protection Agency). Endocrine Disruptor Screening

Testing Advisory Committee (EDSTAC), final report (1998). Erişim: https://www.epa.gov/endocrine- disruption/endocrine-disruptor-screening-and-testing-advisory-committee-edstac-final. Erişim tarihi: 15.03.2021.

37. Erişim: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/Octopus2.jpg. Erişim tarihi 03.03.2021.
38. **Erler C, Novak J.** Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy. *J Pediatr Nurs*, **2010,**25(5):400- 407.
39. FAO. Cephalopods Commodity Update. Erişim: http://www. globefish. org /publications / commodityupdate / 200311 / 200311.htm. Erişim tarihi: 10.03.2021.
40. FAO. Globefish,World Production and Trend in Cephalopods(1980-93): Statistical Survey, Globefish Research Programme. Erişim: http://www.fao.org/3/bb241e/bb241e.pdf Erişim tarihi: 06.03.2021.
41. **Fu P, Kawamura K.** Ubiquity of Bisphenol A in the Atmosphere. *Environ Pollut*. **2010,** 158(10):3138- 3143.
42. **Fürhacker M, Scharf S, Weber H.** Bisphenol A: Emissions from Point Sources. *Chemosphere*, **2000,**41(5):751-756.
43. **Gatidou G, Vassalou E, Thomaidis NS.** Bioconcentration of Selected Endocrine Disrupting Compounds in the Mediterranean Mussel, Mytilus Galloprovincialis. *Mar Pollut Bull*, **2010,** 60(11):2111-2116.
44. **Gavrilescu M, Demnerová K, Aamand J, Agathos S, Fava F.** Emerging Pollutants in the Environment: Present and Future Challenges in Biomonitoring, Ecological Risks and Bioremediation. *N Biotechnol*, **2015,** 32(1):147-156.
45. **Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, ve ark.** A Review of Dietary and Non-Dietary Exposure to Bisphenol-A. *Food Chem Toxicol*, **2012,** 50(10):3725-3740.
46. **Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, ve ark.** Bisphenol A İnterferes with Thyroid Specific Gene Expression. *Toxicology*, **2013,** 8;304:21-31.
47. **Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE.** Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. *Ann Intern Med*, **1995,** 122(10):778-788.
48. **Goldman JM, Laws SC, Balchak SK, Cooper RL, Kavlock RJ.** Endocrine-Disrupting Chemicals: Prepubertal Exposures and Effects on Sexual Maturation and Thyroid Activity in the Female Rat. A Focus on the EDSTAC Recommendations. *Crit Rev Toxicol*, **2000,** 30(2):135-196.
49. **Goldstein KM, Seyler DE, Durand P, Perrard MH, Baker TK.** Use of A Rat Ex-Vivo Testis Culture Method to Assess Toxicity of Select Known Male Reproductive Toxicants. *Reprod Toxicol*, **2016,** 60:92- 103.
50. **Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C, ve ark.** Bisphenol A and Congenital Developmental Defects in Humans. *Mutat Res*, **2015,** 774:33-39.
51. **Guo Y, Li B, Yan X, Shen X, Ma J, Liu S, Zhang D.** Bisphenol A and Polychlorinated Biphenyls Enhance the Cancer Stem Cell Properties of Human Ovarian Cancer Cells by Activating the WNT Signaling Pathway. *Chemosphere*, **2020,** 246:125775.
52. **Günay Y**. İskenderun körfezi balıklarında bisfenol a (bpa) düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, **2020.**
53. **Güner S, Dincer B, Alemdag N, Colak A, Tufekci M.** Proximate Composition and Selected Mineral Content of Commercially İmportant Fish Species from the Black Sea. *J Sci Food Agric*, **1998,** 78:337-342.
54. **Hansen LG.** Stepping Backward to İmprove Assessment of PCB Congener Toxicities. *Environ Health Perspect*, **1998,** 106(1):171-189.
55. **Hatanaka H.** Studies on the fisheries biology of common octopus off the northwest coast of Africa *Bull. Far.Seas Fish Res*, **1979,** 17:13-124.
56. **Heemken OP, Reincke H, Stachel B, Theobald N.** The Occurrence of Xenoestrogens, in the Elbe River and the North Sea. *Chemosphere*, **2001,** 45(3):245-259.

57. **Howard SG.** Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol*, **2018,** 9:513.
58. **Hu F, Li T, Gong H, Chen Z, Jin Y, ve ark.** Bisphenol A Impairs Synaptic Plasticity by Both Pre- and Postsynaptic Mechanisms. *Adv Sci*, **2017,** 4(8):1600493.
59. **Huang FM, Chang YC, Lee SS, Yang ML, Kuan YH.** Expression of Pro-İnflammatory Cytokines and Mediators İnduced by Bisphenol A Via ERK-Nfκb and JAK1/2-STAT3 Pathways in Macrophages. *Environ Toxicol*, **2019,** 34(4):486-494.
60. **Huang YQ, Wong CK, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, ve ark.**Bisphenol A (BPA) in China: A Review of Sources, Environmental Levels, and Potential Human Health İmpacts. *Environ Int*, **2012,** 42:91-99.
61. **Ismail NAH, Wee SY, Aris AZ.** Bisphenol A and Alkylphenols Concentrations in Selected Mariculture Fish Species from Pulau Kukup, Johor, Malaysia. *Mar Pollut Bull*, **2018,** 127:536-540.
62. **İnce T, Balcı A, Yalçın SS, Özkemahlı G, Erkekoglu P, ve ark.** Urinary Bisphenol-A Levels in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2018,** 31(8):829-836.
63. İskenderun Körfezi Erişim: https://www.denizhaber.net/gulf-marine-iskenderun-korfezinde-yag-ikmaline-basladi-haber-54652.htm Erişim tarihi: 03.03.2021
64. **Jiang X, Chen HQ, Cui ZH, Yin L, Zhang WL, ve ark.** Low-Dose and Combined Effects of Oral Exposure to Bisphenol A and Diethylstilbestrol on the Male Reproductive System in Adult Sprague-Dawley Rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, **2016,** 43:94-102.
65. **Jin H, Zhu J, Chen Z, Hong Y, Cai Z.** Occurrence and Partitioning of Bisphenol Analogues in Adults' Blood from China. *Environ Sci Technol*, **2018,** 52(2):812-820.
66. **Jo A, Kim H, Chung H, Chang N.** Associations between Dietary Intake and Urinary Bisphenol A and Phthalates Levels in Korean Women of Reproductive Age. *Int J Environ Res Public Health*, **2016,** 13(7):680.
67. **Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Henriks-Eckerman M, Tuomi M, ve ark.** Airborne Occupational Allergic Contact Dermatitis from Triglycidyl-P-Aminophenol and Tetraglycidyl-4,4'- Methylene Dianiline in Preimpregnated Epoxy Products in the Aircraft İndustry. *Dermatology*, **2000,** 201(1):29-33.
68. **Kanerva L, Pelttari M, Jolanki R, Alanko K, Estlander T, ve ark.** Occupational Contact Urticaria from Diglycidyl Ether Of Bisphenol A Epoxy Resin. *Allergy*, **2002,** 57(12):1205-1207.
69. **Kang JH, Kondo F, Katayama Y.** Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. **2006**, 226(2-3):79-89.
70. **Kang JH, Kondo F.** Determination of Bisphenol A in Milk and Dairy Products by High-Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection. *J Food Prot*, **2003,** 66(8):1439-1443.
71. **Kang JH, Kondo F.** Bisphenol A Degradation in Seawater is Different From That in River Water.*Chemosphere*, **2005,** 60(9):1288-1292.
72. **Katağan T, Kocataş A.** Note Preliminaire Sur Les Cephalopodes Des Eaux Turques, Rapp. Comm. *Int. Mer Medit*, **1990,** 32(1):242.
73. **Katağan T, Benli HA.** New Cephalopod (Mollusca) Species For The Turkish Seas. *Doğa – Tr J of Zoology*,**1990,** 14: 156–161.
74. **Kawagoshi Y, Fujita Y, Kishi I, Fukunaga I.** Estrogenic Chemicals and Estrogenic Activity in Leachate from Municipal Waste Landfill Determined by Yeast Two-Hybrid Assay. *J Environ Monit*, **2003,** 5(2):269- 274.
75. **Kawahata H, Ohta H, Inoue M, Suzuki A.** Endocrine Disrupter Nonylphenol and Bisphenol A Contamination in Okinawa and Ishigaki Islands, Japan--Within Coral Reefs and Adjacent River Mouths. *Chemosphere*, **2004,** 55(11):1519-1527.
76. **Kawamura Y, Inoue K, Nakazawa H, Yamada T, Maitani T.** Cause of Bisphenol A

Migration from Cans for Drinks and Assessment of İmproved Cans. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, **2001,** 42(1):13-7.

77. **Kelce WR, Wilson EM.** *Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. In: Metzler M (ed). The Handbook of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2001**, s.39-61.
78. **Kim MJ, Park YJ.** Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinol Metab*, **2019,** 34(4):340-348.
79. **Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe TT, Takano H.** Exposure to Low-Dose Bisphenol A During the Juvenile Period of Development Disrupts the İmmune System and Aggravates Allergic Airway İnflammation in Mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*, **2018,** 32: 877- 897.
80. **Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, ve ark.** Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility?. *Int J Endocrinol*, **2015,** 2015:973154.
81. **Kondolot M, Ozmert EN, Ascı A, Erkekoglu P, Oztop DB, ve ark.** Plasma Phthalate and Bisphenol A Levels and Oxidant-Antioxidant Status in Autistic Children. *Environ Toxicol Pharmacol*, **2016,** 43:149-158.
82. **Körner W, Bolz U, Süssmuth W, Hiller G, Schuller W, ve ark.** Input/Output Balance of Estrogenic Active Compounds in A Major Municipal Sewage Plant in Germany. *Chemosphere*, **2000,** 40(9-11):1131-1142.
83. **Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L,** Feldman D. Bisphenol-A: An Estrogenic Substance is Released From Polycarbonate Flasks During Autoclaving. *Endocrinology*, **1993,** 132(6):2279-2286.
84. **Kwon JA, Shin B, Kim B.** Urinary Bisphenol A and Thyroid Function by BMI in the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. *Chemosphere*, **2020,** 240:124918.
85. **La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, ve ark.** Exposure to Endocrine Disrupters and Nuclear Receptor Gene Expression in İnfertile and Fertile Women From Different Italian Areas. *Int J Environ Res Public Health*, **2014,** 11(10):10146-10164.
86. **Lee CC, Jiang LY, Kuo YL, Chen CY, Hsieh CY, ve ark.** Characteristics of Nonylphenol and Bisphenol A Accumulation by Fish and İmplications for Ecological and Human Health. *Sci Total Environ*, **2015,** 502:417-425.
87. **Lee J, Lim KT.** Plant-Originated Glycoprotein (36 Kda) Suppresses İnterleukin-4 and -10 in Bisphenol A- Stimulated Primary Cultured Mouse Lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*, **2010,** 33(4):421-429.
88. **Lee MM.** Endocrine Disrupters. A Current Review of Pediatric. *Endocrinology*, **2007,** 109-18.
89. **Legeay S, Faure S.** Is Bisphenol A an Environmental Obesogen? *Fundam Clin Pharmacol.* **2017,**31(6):594-609.
90. **Lennon D.** Octopus House Placement and Monitoring. *Green marine İnternational,* **1994,** 32-69.
91. **Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, ve ark.** Relationship Between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function. *J Androl*, **2010,** 31(5):500-506.
92. **Li F, Tsien JZ.** Memory and the NMDA Receptors. *N Engl J Med*, **2009,** 361(3): 302–303.
93. **Liao C, Kannan K.** A Survey Of Bisphenol A And Other Bisphenol Analogues İn Foodstuffs From Nine Cities İn China. *Food additives and contaminants. Part A,* **2014,** *31*(2), 319–329.
94. **Liao C, Liu F, Moon HB, Yamashita N, Yun S, ve ark.** Bisphenol Analogues in Sediments from İndustrialized Areas in the United States, Japan, and Korea: Spatial and Temporal Distributions. *Environ Sci Technol*, **2012,** 46(21):11558-11565.
95. **Ma XF, Zhang J, Shuai HL, Guan BZ, Luo X, ve ark.** Ikkβ/NF-Kb Mediated the Low

Doses of Bisphenol A İnduced Migration of Cervical Cancer Cells. *Arch Biochem Biophys*, **2015,** 573:52-58.

96. **Makinwa T, Uadia P.** Occurrence of Bisphenol A (Bpa) in Ponds, Rivers and Lagoons in South- Western Nigeria and Uptake in Cat Fish Evidence of Environmental Contamination. *Food and Public Health*, **2017,** 7(1): 1-6
97. **Mangold K.** Food, Feeding And Growth İn Cephalopods. *Mem. Natl. Mus. Vic*, **1983,** 44:81-93.
98. **Mangold K, Boletzy SV.** New Data on Reproductive Biology and Growth of Octopus Vulgaris. *Mar. Biol*,**1973,** 19:7-12.
99. **Manukyan L, Dunder L, Lind PM, Bergsten P, Lejonklou MH.** Developmental Exposure to A Very Low Dose of Bisphenol A İnduces Persistent İslet İnsulin Hypersecretion in Fischer 344 Rat Offspring. *Environ Res*, **2019,** 172:127-136.
100. **Mather JA.** Daytime Activity of Juvenile Octopus Vulgarisin Bermuda. *Malacologia*, **1988,** 29 (1): 69-76.
101. **Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y.** Bisphenol A in Ambient Air Particulates Responsible for the Proliferation of MCF-7 Human Breast Cancer Cells and Its Concentration Changes Over 6 Months. *Arch Environ Contam Toxicol*, **2005,** 48(4):459-466.
102. **McLachlan JA.** Environmental Signaling: What Embryos and Evolution Teach us About Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, **2001,** 22(3):319-341.
103. **Meeker JD, Ferguson KK.** Relationship Between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect*, **2011,** 119(10):1396-1402.
104. **Metzler M, Pfeiffer E.** *Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compounds. In: Metzler M (ed). The Handbook of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2001,** s.63-80.
105. **Mita L, Bianco M, Viggiano E, Zollo F, Bencivenga U, ve ark.** Bisphenol A Content in Fish Caught in Two Different Sites of the Tyrrhenian Sea (Italy). *Chemosphere*, **2011,** 82(3):405-410.
106. **Moghadam ZA, Mirlohi M, Pourzamani H, Malekpour A, Amininoor Z, ve ark.** Exposure Assessment of Bisphenol A İntake from Polymeric Baby Bottles in Formula-Fed İnfants Aged Less Than One Year. *Toxicol Rep*, **2015,** 2:1273-1280.
107. **Mortazavi S, Bakhtiari AR, Sari AE, Bahramifar N, Rahbarizadeh F.** Occurrence of Endocrine Disruption Chemicals (Bisphenol A, 4-Nonylphenol, and Octylphenol) in Muscle and Liver of, Cyprinus Carpino Common, from Anzali Wetland, Iran. *Bull Environ Contam Toxicol*, **2013,** 90(5):578-584.
108. **Munguia-Lopez EM, Soto-Valdez H.** Effect of Heat Processing and Storage Time on Migration of Bisphenol A (BPA) and Bisphenol A-Diglycidyl Ether (BADGE) to Aqueous Food Simulant From Mexican can Coatings. *J Agric Food Chem*, **2001,** 49(8):3666-3671.
109. **Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, ve ark.** Perinatal Exposure to Bisphenol-A Alters Peripubertal Mammary Gland Development in Mice. *Endocrinology*, **2005,** 146(9):4138-4147.
110. **Nava-Castro KE, Ramírez-Nieto R, Méndez-García LA, Girón-Pérez MI, Segovia-Mendoza M, ve ark.** Environmental Pollution as A Risk Factor in Testicular Tumour Development: Focus on the Interaction Between Bisphenol A and the Associated Immune Response. *Int J Environ Res Public Health*, **2019,** 16(21):4113.
111. **Navarro JC, Villanueva R.** The Fatty Acid Composition of Octopus Vulgaris Paralrvae Reared with Live and İnert Food: Deviation From Their Natural Fatty Acid Profile. *Aquaculture*, **2003,** 219:613-631.
112. **Nerín C, Fernández C, Domeño C, Salafranca J.** Determination of Potential Migrants in

Polycarbonate Containers Used for Microwave Ovens by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet and Fluorescence Detection. *J Agric Food Chem*, **2003,** 51(19):5647-5653.

113. **Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E.** Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. *Environ Health Perspect*, **2009,** 117(6):879-885.
114. **Nixon M.** The lifespan of Octopus vulgaris. *Proc Malac Soc Lond*, **1969,** 38:529-540.
115. **Nor ZM, Yusof SN, Ghazi HF, Isa ZM.** Does Bisphenol A contribute to autism spectrum disorder? *Currents Topic in Toxicology*, **2014,** 10:63-70
116. **Okuzumi M, Fujii T.** *Nutritionaland functional properties of squid and cuttlefish. 35*th Aniversary Commemorative Publication. National Cooperative Association of Squid Precessor, Tokyo, **2000,** s.223.
117. **Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, ve ark.** Estrogenicity of Resin-Based Composites and Sealants Used in Dentistry. *Environ Health Perspect*, **1996,** 104(3):298-305.
118. **Özaydın T, Öznurlu Y, Sur E, Çelik İ, Uluışık D.** The Effects Of Bisphenol A On Some Plasma Cytokine Levels and Distribution of $CD8^+$ and $CD4^+$ T Lymphocytes in Spleen, İleal Peyer's Patch and Bronchus Associated Lymphoid Tissue in Rats. *Acta Histochem*, **2018,** 120(8):728-733.
119. **Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, ve ark.** Sex- Specific, Male-Line Transgenerational Responses İn Humans. *Eur J Hum Genet*, **2006,** 14(2):159-66.
120. **Peng X, Wang Z, Mai B, Chen F, Chen S, ve ark.** Temporal Trends of Nonylphenol and Bisphenol A Contamination in The Pearl River Estuary and the Adjacent South China Sea Recorded by Dated Sedimentary Cores. *Sci Total Environ*, **2007,** 384(1-3):393-400.
121. **Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, ve ark.** Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect*, **2014,** 122(8):775-786.
122. **Pombo M, Castro-Feijóo L.** Endocrine Disrupters. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2005,** 18(1):1145- 1155.
123. **Prokop Z, Hankova L, Jerabek K.** Bisphenol A Synthesis – Modeling of İndustrial Reactor and Catalyst Deactivation. Reac and Func Polym, **2004,** 60:77-83.
124. **Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, ve ark.** Determination of Bisphenol A and Related Aromatic Compounds Released From Bis-GMA-Based Composites and Sealants by High Performance Liquid Chromatography. *Environ Health Perspect*, **2000,** 108(1):21-27.
125. **Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, ve ark.** In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Reprod Toxicol*, **2007,** 24(2):199-224.
126. **Roper CFE, Sweeny MJ, Nauen CE.** Cephalopods of the Word. An annotated and illustrated catalogue of species of interest to fisheries. *Fisheries Synopsis* **1984,** 3(1):277.
127. **Rosenfeld CS.** Bisphenol A and Phthalate Endocrine Disruption of Parental and Social Behaviors. *Front Neurosci*, **2015,** 9:57.
128. **Rubin BS, Soto AM.** Bisphenol A: Perinatal Exposure and Body Weight. *Mol Cell Endocrinol*, **2009,**304(1-2):55-62
129. **Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, ve ark.** Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary İntervention. *Environ Health Perspect*, **2011,** 119(7):914-920.
130. **Sajiki J, Miyamoto F, Fukata H, Mori C, Yonekubo J,ve ark.**Bisphenol A (BPA) and its Source in Foods in Japanese Markets. *Food Addit Contam*, 2007, 24(1):103-112.
131. **Salman A, Katağan T, Benli HA.** Bottom Trawl Teuthofauna of the Aegean Sea. *Arch. Fish. Mar. Res*,**1997,** 45(2):183-196.
132. **Santamaría C, Durando M, Muñoz de Toro M, Luque EH, Rodriguez HA.** Ovarian

Dysfunctions in Adult Female Rat Offspring Born to Mothers Perinatally Exposed to Low Doses of Bisphenol A. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2016,** 158:220-230.

133. **Santhi VA, Hairin T, Mustafa AM.** Simultaneous Determination of Organochlorine Pesticides and Bisphenol A in Edible Marine Biota by GC-MS. *Chemosphere*, **2012,** 86(10):1066-1071.
134. **Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, ve ark.** Pre-Natal Exposure of Mice to Bisphenol A Elicits an Endometriosis-Like Phenotype in Female Offspring. *Gen Comp Endocrinol*, **2010,** 168(3):318-325.
135. **Sinanoglu VJ, Meimaroglu SM.** Fatty acid of neutral and polar lipids of (edible) Mediterranean cephalopods. *Food Research International*, **1998,** 31: 467-473.
136. **Skinner MK, Anway MD.** Seminiferous Cord Formation and Germ-Cell Programming: Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Ann N Y Acad Sci*, **2005,** 1061:18-32.
137. **Solomon GM, Schettler T.** Environment and Health: 6. Endocrine Disruption and Potential Human Health İmplications. *CMAJ*, **2000,** 163(11):1471-1476.
138. **Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR.** A Review of The Environmental Fate, Effects, and Exposures of Bisphenol A. *Chemosphere*, **1998,** 36(10):2149-2173.
139. **Staples CA, Williams JB, Blessing RL, Varineau PT.** Measuring the Biodegradability of Nonylphenol Ether Carboxylates, Octylphenol Ether Carboxylates, and Nonylphenol. *Chemosphere*, **1999,** 38(9):2029- 2039.
140. **Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL.** Endocrine-Disrupting Chemicals: Prepubertal Exposures and Effects on Sexual Maturation and Thyroid Function in the Male Rat. A Focus on the EDSTAC Recommendations. Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. *Crit Rev Toxicol*, **2000,** 30(2):197-252.
141. **Sun Y, Wada M, Al-Dirbashi O, Kuroda N, Nakazawa H, ve ark.** High-Performance Liquid Chromatography with Peroxyoxalate Chemiluminescence Detection of Bisphenol A Migrated from Polycarbonate Baby Bottles Using 4-(4,5-Diphenyl-1H-İmidazol-2-Yl)Benzoyl Chloride as A Label. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, **2000,** 749(1):49-56.
142. **Tabb MM, Blumberg B.** New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Mol Endocrinol*,2006, 20 (3):475-482.
143. **Tarvainen K, Kanerva L.** Occupational Dermatoses From Plastic Composites. *J. Occup. Environ. Med*,**1999**, 1:3-17.
144. **Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J.** Putative Effects of Endocrine Disrupters on Pubertal Development in the Human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2002,** 16(1):105-121.
145. **Tomza-Marciniak A, Stępkowska P, Kuba J, Pilarczyk B.** Effect of Bisphenol A on Reproductive Processes: A Review of in Vitro, in Vivo and Epidemiological Studies. *J Appl Toxicol*, **2018,** 38(1):51-80.
146. **Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, ve ark.** Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. *Environ Health Perspect*, **1996,** 104(4):741-803.
147. **Tse LA, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, ve ark.** Bisphenol A and Other Environmental Risk Factors For Prostate Cancer in Hong Kong. *Environ Int*, **2017,** 107:1-7.
148. **Üney K.** Bazı koyun ırklarında kafeinin farmakoknetiği ve metabolizmasının karşılaştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, **2007.**
149. **Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W.** In Utero Exposure to Organochlorines and Age at Menarche. *Hum Reprod*, **2004,** 19(7):1506-1512.
150. **Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, ve ark.** A Physiologically Based Approach to the Study of Bisphenol A and Other Estrogenic Chemicals on the Size of Reproductive Organs, Daily Sperm Production, and Behavior. *Toxicol Ind Health*, **1998,**

14(1- 2):239- 260.

151. **Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambré C, ve ark.** Health Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife, with Special Reference to the European Situation. *Crit Rev Toxicol*, 2000, 30(1):71-133.
152. **Vyas AK, Veiga-Lopez A, Ye W, Abi Salloum B, Abbott DH, ve ark.** Developmental Programming: Sex-Specific Programming of Growth Upon Prenatal Bisphenol A Exposure. *J Appl Toxicol*, **2019,** 39(11):1516-1531.
153. **Wang X, Luo N, Xu Z, Zheng X, Huang B, Pan X.** The Estrogenic Proliferative Effects of Two Alkylphenols and A Preliminary Mechanism Exploration in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Environ Toxicol*, **2020,** 35(5):628-638.
154. **Wassenaar PNH, Trasande L, Legler J.** Systematic Review and Meta-Analysis of Early-Life Exposure to Bisphenol A and Obesity-Related Outcomes in Rodents. *Environ Health Perspect*, **2017,** 125(10):106001.
155. **Wei X, Huang Y, Wong MH, Giesy JP, Wong CK.** Assessment of Risk to Humans of Bisphenol A in Marine and Freshwater Fish From Pearl River Delta, China. *Chemosphere*, **2011,** 85(1):122-128.
156. **Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS.** Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*, **2006,** 147(6):S56-S69.
157. **Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, ve ark.** In Vitro Molecular Mechanisms of Bisphenol A Action. *Reprod Toxicol*, **2007,** 24(2):178- 198.
158. **Win-Shwe TT, Yanagisawa R, Koike E, Takano H.** Memory Function, Neurological, and Immunological Biomarkers in Allergic Asthmatic Mice Intratracheally Exposed to Bisphenol A. *Int J Environ Res Public Health*, **2019,** 16(19):3770.
159. **Wisniewski P, Romano RM, Kizys MM, Oliveira KC, Kasamatsu T, ve ark.** Adult Exposure to Bisphenol A (BPA) in Wistar Rats Reduces Sperm Quality With Disruption of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis. *Toxicology*, **2015,** 329:1-9.
160. World Health Organization ve Food and Agriculture Organization of the United Nations. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Erişim: https://www.who.int/foodsafety/publications/bisphenol-a/en/ Erişim tarihi: 03.03.2021.
161. **Xu EG, Morton B, Lee JH, Leung KM.** Environmental Fate and Ecological Risks of Nonylphenols and Bisphenol A in The Cape D'Aguilar Marine Reserve, Hong Kong. *Mar Pollut Bul*, **201**5, 91(1):128-38
162. **Yamamoto T, Yasuhara A, Shiraishi H, Nakasugi O.** Bisphenol A in Hazardous Waste Landfill Leachates. *Chemosphere*. **2001,** 42(4):415-418.
163. **Yamazaki E, Yamashita N, Taniyasu S, Lam J, Lam PK, ve ark.** Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues İncluding BPS and BPF in Surface Water Samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicol Environ Saf*, **2015,** 122:565-572.
164. **Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H.** Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicol Rep*. **2019,** 6:1253-1262.
165. **Yang Y, Guan J, Yin J, Shao B, Li H.** Urinary Levels of Bisphenol Analogues in Residents Living Near A Manufacturing Plant in South China. *Chemosphere*, **2014,** 112:481-486.
166. **Ying GG, Kookana RS.** Degradation of Five Selected Endocrine-Disrupting Chemicals in Seawater and Marine Sediment. *Environ. Sci. Technol*, **2003,** 37(7): 1256–1260.
167. **Yirün A**. Prenatal bisfenol a ve/veya di-2-etil hekzil ftalat maruziyetinin nöroendokrin bozucu etkilerinin değerlendirilmesi: Yüksek Lisans Tezi Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2018.
168. **Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E.** Subunit Arrangement and Function in NMDA Receptors. *Nature*. **2005,** 438(7065):185-192.
169. **Zhang S, Li J, Fan J, Wu X.** Bisphenol A Triggers the Malignancy of Acute Myeloid Leukemia Cells Via Regulation Of IL-4 and IL-6. *J Biochem Mol Toxicol*, **2020,** 34(1):e22412.
170. **Zhou Z, Zhang J, Jiang F, Xie Y, Zhang X, ve ark.** Higher Urinary Bisphenol A Concentration and Excessive İodine İntake are Associated with Nodular Goiter and Papillary Thyroid Carcinoma. *Biosci*

Rep, **2017,** 37(4):0678.
171. **Zlatanos S, Sagredos AN.** The fatty acids composition of some important Mediterranean fish species.*Fett/Lipid*, **1993,** 95: 66–69.

ÖZGEÇMİŞ

25.09.1994 tarihinde Hatay'da doğdu. İlköğrenimini 5 Temmuz İlkokulu'nda, lise eğitimini ise Demirçelik Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2012-2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde lisans eğitimi gördü. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Yüksek lisans öğrenimi ile eş zamanlı olarak 2018 yılında Hatay ilinde Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Eczacı olarak göreve başladı. Halen Üniversite Hastanesinde görev yapmakta ve yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.