

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE
BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doç. Dr. Özlem TEZOL

Sosyal Pediatri Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE
BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doç. Dr. Özlem TEZOL

Sosyal Pediatri Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. S. Songül YALÇIN

ANKARA

2022

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI
Özlem Tezol
Danışman: Prof. Dr. S. Songül Yalçın

Bu tez çalışması 29/11/2022 tarihinde jürimiz tarafından Sosyal Pediatri Programı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Kadri Şafak Güçer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Selda Hızal Bülbül
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Yelda Bilginer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Yılmaz Yıldız
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Beril Aydın
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

01/12/2022

Özlem TEZOL

i

ⁱ“**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. S. Songül YALÇIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Özlem TEZOL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sırasında eşsiz danışmanlığı ve üstün bilgi birikimi ile bana yol gösteren ve yetkinlik kazandıran değerli hocam sayın Prof. Dr. S. Songül Yalçın'a, kendisinden Sosyal Pediatri dersi alma şerefine nail olduğum rahmetli hocam Prof. Dr. Kadriye Yurdakök'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda fikir ve katkı sahibi olan başta Prof. Dr. Ülfet Pınar Erkekoğlu olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca ilgilerini ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Necdet Kuyucu olmak üzere Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine sonsuz minnet duygularıyla teşekkür ederim.

Canım ablam başta olmak üzere eğitim ve meslek hayatım boyunca bana güç veren aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Çalışma arkadaşlarıma ve tüm çocuklara sevgilerimle.

Doç. Dr. Özlem TEZOL

Ankara, 2022

ÖZET

Tezol Ö. Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Ftalat Ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Pediatri, Doktora Tezi, Ankara, 2022. Serebral palsy (SP) çocukluk çağı fiziksel engelliliğinin en sık nedenidir. Bisfenol A (BPA) ve ftalatlar, insan sağlığı üzerine istenmeyen etkileri olan en yaygın çevresel kirlenmelerdir. Bu çalışmada, SP'li çocukların plazma BPA ve ftalat düzeylerinin ve olası BPA ve ftalat kaynaklarıyla temas durumlarının incelenmesi amaçlandı. Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne Ekim 2020 - Aralık 2020 arasında başvuran spastik tip SP tanılı 68 vaka ve bu vakalarla yaş ve cinsiyet yönünden benzer 70 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların çevre öyküsü alındı ve plazma BPA, di-(2-etilhekzil)-ftalat (DEHP), mono-(2-etilhekzil)-ftalat (MEHP) ve dibütil ftalat (DBP) düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçüldü. En yüksek üçlükte yer alan BPA ve ftalat düzeylerinin yordayıcıları çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanılarak analiz edildi. Plazma ortanca BPA ve DBP düzeyleri, SP ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık göstermedi (sırasıyla 10,68'e karşı 17,64 ng/mL ve 0,25'e karşı 0,26 µg/mL). Plazma ortanca DEHP ve MEHP düzeyleri SP grubunda istatistiksel anlamlılıkta düşük saptandı (sırasıyla 0,33'e karşı 0,42 µg/mL ve 0,24'e karşı 0,52 µg/mL). SP grubunda plastik gıda kapları veya poşetleri, kişisel bakım hijyen ürünleri, cinsiyet, ev içi ısınma sistemi, şehir şebeke suyu ve ev temizlik ürünleri yüksek BPA ve/veya ftalat düzeyleri ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak, SP yüksek BPA veya ftalat düzeyi riskinde artış ile ilişkili değildir. Bu çalışmada tanımlanan BPA ve ftalat temas kaynaklarının azaltılması, SP'li çocukların mevcut motor, mental ve bilişsel fonksiyonlarını koruyucu bir girişim olabilir.

Anahtar kelimeler: serebral palsy, çocuk, bisfenol A, ftalat

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje Kodu: TDK-2021-18913)

ABSTRACT

Tezol Ö. Plasma Phthalate and Bisphenol A Levels in Children with Cerebral Palsy. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Social Pediatrics, Doctoral Thesis, Ankara, 2022. Cerebral palsy (CP) is the most common motor disability of childhood. Bisphenol A (BPA) and phthalates are two of the most common environmental pollutants that have adverse effects on human health. This study aimed to determine concentrations of and potential sources of exposure to BPA and phthalates in children with CP. Children with spastic CP who admitted to the Child Neurology Outpatient Clinic of Mersin University Hospital between October 2020 and December 2020 were included in the study group, and 70 age- and gender-matched healthy children were included in the control group. Environmental history was recorded and plasma BPA, di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), mono-(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP), and dibutyl phthalate (DBP) levels were measured by high pressure liquid chromatography. Multivariable logistic regression models were used to assess the predictors for the highest tertiles of BPA and phthalates. The median plasma BPA and DBP levels were not different between the CP and control groups (10.68 vs. 17.64 ng/mL and 0.25 vs. 0.26 µg/mL, respectively). The median DEHP and MEHP levels of the CP group were significantly lower than those of the healthy controls (0.33 vs. 0.42 µg/mL and 0.24 vs. 0.52 µg/mL, respectively). In CP group, plastic food containers or bags, personal care hygiene products, gender, heating system in the home, city water supply, and household cleaners were found to be associated with higher BPA and/or phthalate levels. In conclusion, CP is not associated with an increased risk of having higher levels of BPA or phthalates. Reducing the sources of BPA and phthalate exposure identified in this study may be a potentially protective intervention for preserving the residual motor, mental, and cognitive functions of children with CP.

Key words: cerebral palsy, child, bisphenol A, phthalate

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project ID: TDK-2021-18913)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLANMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebral Palsi	3
2.1.1. Serebral Palsi Etiyolojisi	3
2.1.2. Serebral Palsi Semptomları	5
2.1.3. Serebral Palsi Tanısı	8
2.1.4. Serebral Palsi Tedavisi	8
2.2. Plastikler ve Plastik Kirliliği	8
2.3. Bisfenol A	10
2.3.1. Çevre Bileşenlerinde Bisfenol A	12
2.3.2. Bisfenol A'nın Sağlık Üzerine Etkileri	13
2.3.3. Bisfenol A ve Çocuk Sağlığı	14
2.3.4. Bisfenol A'nın Biyoizlemi	18
2.4. Ftalatlar	18
2.4.1. Ftalatlarla Temas Kaynakları	20
2.4.2. Ftalatların Sağlık Üzerine Etkileri	21
2.4.3. Ftalatlar ve Çocuk Sağlığı	23
2.4.4. Ftalatların Biyoizlemi	25
2.5. Türkiye'de Plastik Kirliliği ve Biyoizlem Çalışmaları	26
2.6. Serebral Palsi ve Çevre Sağlığı	29
3. BİREYLER VE YÖNTEM	33
3.1. Örneklem	33
3.2. Yöntem	33
3.2.1. Veri Toplanması	33
3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	34
3.2.3. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizerden Arındırılması ve Saklanması	35

3.2.4. Plazma Bisfenol A (BPA) Düzeylerinin Tayini	35
3.2.5. Plazma Dibutil ftalat (DBP), Di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP) ve Mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEHP) Düzeylerinin Tayini	37
3.3. Verilerin Analizi	39
4. BULGULAR	40
4.1. Serebral Palsi Grubunun Klinik Özellikleri	40
4.2. Serebral Palsi ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri	40
4.3. Serebral Palsi ve Kontrol Gruplarının Çevresel Özellikleri	42
4.4. Serebral Palsi ve Kontrol Gruplarının Plazma BPA, DBP, DEHP ve MEHP Düzeyleri	47
4.5. En Yüksek Üçlükteki BPA ve Ftalat Düzeylerinin Yordayıcıları	49
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Pediatrik Hasta Gönüllülerin Yasal Temsilcisi İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-3: Pediatrik Sağlıklı Gönüllülerin Yasal Temsilcisi İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-4: 7-10 Yaş Pediatrik Sağlıklı Gönüllüler İçin Yazılı Rıza Formu	
EK-5: Serebral Palsi Grubu İçin Veri Toplama Formu	
EK-6: Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Veri Toplama Formu	
EK-7: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

AOR	Düzeltilmiş Odds oranı
BPA	Bisfenol A
BzBP	Benzilbütil ftalat
DBP	Dibutil ftalat
DEHP	Di-2-etilhekzil ftalat
DEP	Dietil ftalat
DiBP	Diizobütil ftalat
DiDP	Di-izodesil ftalat
DiNP	Di-izononil ftalat
DMP	Dimetil ftalat
DnOP	Di-n-oktil ftalat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IUGR	İntrauterin gelişme geriliği
KMFSS	Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi
LOD	Deteksiyon limiti/gözlenebilme sınırı
LOQ	Kuantifikasyon limiti/tayin sınırı
MBP	Mono-n-bütil ftalat
MBzP	Mono-benzil ftalat
MEHP	Mono-2-etilhekzil Ftalat
OR	Odds oranı
PFASs	Perfloroalkil maddeler
PM	Partikül madde
PVC	Polivinil Klorür
SP	Serebral palsi
TORCH	Toksoplazmozis, diğer (sifiliz, varisella-zoster, parvovirüs B19), rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs
T3	En yüksek üçlük
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Prenatal ve neonatal dönemde SP gelişiminde rol oynayan faktörler	4
2.2.	Serebral palsinin nöro-anatomik sınıflandırması	6
2.3.	Serebral palsinin topografik sınıflandırması	6
2.4.	Serebral palside Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi	7
2.5.	Bisfenol A'nın ve ftalatların moleküler yapısı	10
2.6.	Bisfenol A'nın çocuk sağlığı üzerine olası etkileri	17
2.7.	Ftalatların çocuk sağlığı üzerine olası etkileri	24
2.8.	Ftalat metabolitlerinin kimyasal yapıları	26

TABLULAR

Tablo	Sayfa
4.1. Sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması	41
4.2. Antropometrik özelliklerin karşılaştırılması	42
4.3. Kişisel hijyen-bakım özelliklerinin, besin ve su tüketim özelliklerinin ve sağlıkla ilişkili özelliklerin karşılaştırılması	44
4.4. Genel konut özelliklerinin, ev içi ve dış ortam özelliklerinin ve toksik kimyasal maruziyeti özelliklerin karşılaştırılması	46
4.5. Annelerin gebeliklerinde potansiyel BPA ve ftalat kaynakları ile temas özelliklerinin karşılaştırılması	47
4.6. Plazma BPA ve ftalat düzeylerinin karşılaştırılması	48
4.7. Serebral palsi vakalarında en yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeylerine sahip olma riski, binary (ikili) lojistik regresyon	49
4.8. En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizleri	50
4.9. En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin çok değişkenli analizleri	54

1. GİRİŞ

Serebral Palsi (SP), çocukluk çağının en sık görülen gelişimsel bozukluğu ve engellilik nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası İşlevsellik Özürlülük ve Sağlık Sınıflaması'nda SP'yi "gelişmekte olan ya da bebek beyinde ortaya çıkan, ilerleyici olmayan, aktivite kısıtlamasına neden olan, bir grup kalıcı hareket ve postür bozukluğu" olarak tanımlamıştır. SP'ye yol açan serebral lezyon statik olmasına rağmen muskuloskeletal yetersizlik çoğu zaman ilerleyicidir. SP'li çocuklarda çevresel kirleticilerin fonksiyonel ve bilişsel seyir üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir (1,2).

SP'li çocukların çevresel kirleticilerle temas özellikleri yetersiz nöromüsküler koordinasyon ve bozulmuş hareket becerisi, yetersiz beslenme durumu ve pika gibi anormal yeme davranışları, elini ağzına götürme davranışı, kötü hijyen, beslenme ve diyet farklılıkları, ilaç kullanımı, tetkik ve tedavi amaçlı uygulanan tıbbi girişimler ile iç ve dış ortamda geçirdikleri süre değişkenliği nedeniyle sağlıklı çocuklardan farklılık gösterebilir.

DSÖ 21. yüzyılın başlarında bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların dünya genelinde hızla epidemiyeye ilerlediğine dikkat çekmiştir. Nörobilişsel, metabolik, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıkların artan sıklıklarının sadece genetik, yaşam şekli ve beslenme ile açıklanamayacağı; yaşamın erken döneminde başlayan toksik kimyasallarla temasın da kronik hastalıklara yol açabileceği ve/veya kronik hastalıkların seyrini etkileyebileceği düşünülmüştür (3,4). Toksik elementler (arsenik, kadmiyum, kurşun ve civa), doğal olarak oluşan maddeler (küfler ve uçucu metabolitleri, allerjenler), pestisitler (insektisitler, herbisitler ve fungusitler), kalıcı organik kirleticiler, uçucu organik bileşikler (formaldehit, benzen ve sentetik kokular) ve plastikler (bisfenol A ve ftalatlar) gibi birçok çevresel kirleticinin kronik hastalıkların gelişiminde rolleri araştırılmaktadır. Çevresel kirleticilerin toksisiteleri oksidatif stres, endokrin bozulma, genotoksisite, enzim inhibisyonu, disbiyozis, karsinogenez, immün disregülasyon, otonom sinir sisteminde bozulma, biyokimyasal bağlanma mekanizmaları üzerinden tartışılmaktadır. Çevresel kirleticilerin ağırlıklı olarak

araştırıldığı kronik hastalıklar obezite, metabolik sendrom, diyabet, vasküler hastalıklar, kanser, nörobilişsel bozukluklar ve alerji olmuştur (1,5,6).

Çeşitli çocukluk çağı kronik hastalıklarında, plazma, serum veya idrar örneklerinde plastikleştirici düzeyleri ölçülerek sağlıklı çocuklardaki düzeyler ile karşılaştırılmıştır. En sık araştırılan plastikleştiriciler Bisfenol A (BPA) ve ftalatlar olmuştur. Yürütülen çalışmalarda kronik hastalıkların yüksek BPA ve ftalat düzeyleri için risk faktörü olup olmadığı ve kronik hastalığı olan çocukların BPA ve ftalatlarla temas kaynakları incelenmiştir (7-9). SP, çocukluk çağının en sık görülen hareket/motor bozukluğu olmasına ve SP'li çocukların ilaç kullanımı, tetkik ve tedavi amaçlı tıbbi girişimler, hidrasyon ve nutrisyon durumları, vital bulguları ile kapalı ve açık ortam temasları sağlıklı çocuklardan farklılık göstermesine rağmen bu çocuklarda BPA ve/veya ftalat temaslarını araştıran çalışma literatürde mevcut değildir. SP'li çocukların bozulmuş olan fiziksel ve mental sağlıkları ile endokrin bozukluk gibi ikincil sorunları çevresel kirleticilerle temas sonucu daha da kötü hale gelebilir. Bu nedenle, SP'li çocuklarda çevrede yaygın olarak bulunan çevresel kirleticilerin düzeylerini araştıran ve bu kirleticilerle temas yollarını inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, SP'li çocukların plazma BPA ve ftalat konsantrasyonlarının ve potansiyel BPA ve ftalat kaynaklarıyla temas durumlarının incelenmesidir. Yüksek BPA ve ftalat düzeyleri ile ilişkili temas kaynaklarının tespit edilmesi durumunda, bu kaynaklarla temasın azaltılarak SP'li çocukların çevre sağlığını iyileştirici girişimlerin planlanabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

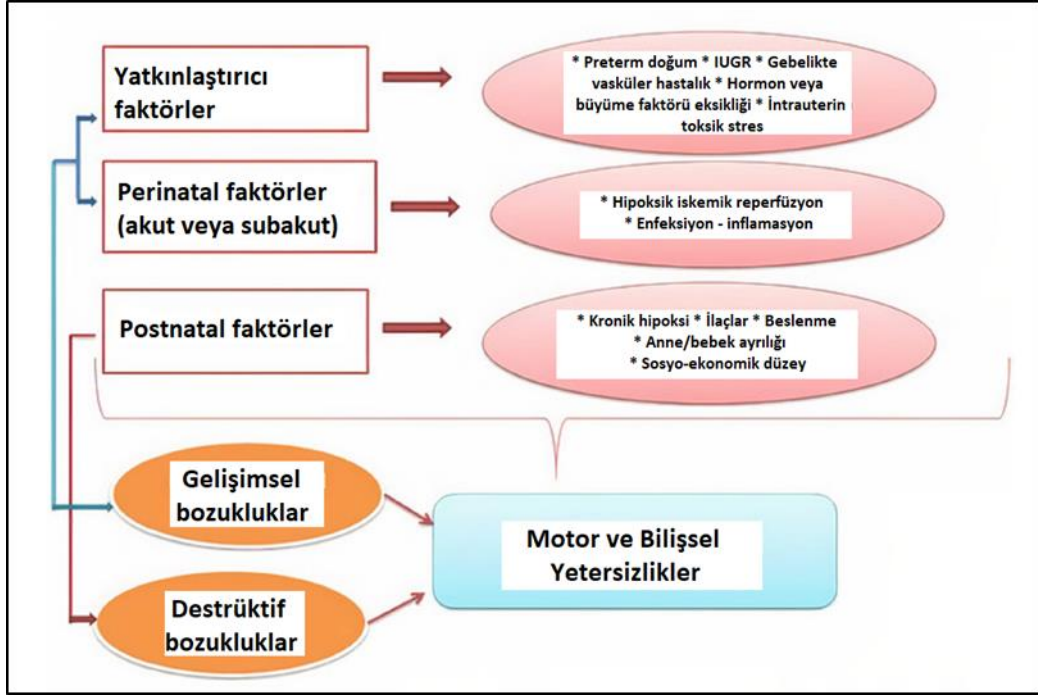
2.1. Serebral Palsi

SP çocukluk çağının en sık hareket/motor bozukluğudur ve prevalansı gelişmiş ülkelerde 2,1/1000 canlı doğum, düşük gelirli ülkelerde ise daha yüksektir (10). SP'de görülen fiziksel semptomlar ilk kez 1862 yılında "serebro-spinal bozukluk" adıyla tanımlanmıştır, kısa süre içinde terim *serebral palsy* olarak değiştirilmiştir. *Serebral palsy* terminolojisi ile belirti ve bulguların tanımlanmasında beyin ve serebral korteks odak noktası haline gelmiştir (11).

1862'den itibaren SP'nin yönetimi konusunda tıbbi ve bilimsel ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak SP'li hastaların fiziksel bozuklukları çözümsüz kalmıştır ve SP prevalansı değişmemiştir (10). Nedenleri ve klinik özellikleri çeşitlilik gösteren SP doğası gereği karmaşık bir bozukluktur ve semptomların kaynağı serebral korteks olduğu için tam tedavisi mümkün olamamıştır (12).

2.1.1. Serebral Palsi Etiyolojisi

SP gelişiminde rol oynayan faktörler doğum haftası ve SP'nin klinik tipi ile ilişkilidir. Plasenta ayrılması, uterus rüptürü ve umbilikal kord prolapsusu SP ile ilişkili olan, ancak nadir görülen durumlardır. SP'li çocukların %94'ünde doğum öncesi veya yenidoğan (yaşamın ilk 28 günü) döneminde, %6'sında yaşamın 29. günü - 5 yaş arasında maruz kalınan serebral hasar söz konusudur. Günümüzde, SP gelişiminde genetik yatkınlığın ve çevresel kirleticilerin rolü de araştırılmaktadır (13,14). Şekil 2.1 prenatal ve neonatal dönemde SP gelişiminde rol oynayan faktörleri özetlemektedir.



Şekil 2.1. Prenatal ve neonatal dönemde SP gelişiminde rol oynayan faktörler (13).

SP risk faktörleri şunlardır (15):

- Doğum öncesi - anneye ait faktörler: TORCH enfeksiyonları (toksoplazmozis, diğer (sifiliz, varisella-zoster, parvovirüs B19), rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs), annede hipotiroidi, iyot eksikliği, trombotik bozukluklar, koryoamniyonit, membran rüptüründen önce antibiyotik kullanımı, erken başlangıçlı preeklampsi.
- Doğum öncesi - fetüse ait faktörler: teratojen teması, genetik ve metabolik bozukluklar, çoğul doğum, prematürite, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, post-matürite, konjenital malformasyonlar.
- Doğum öncesi - sosyal faktörler: düşük sosyo-ekonomik düzey.
- Doğum sırasındaki faktörler: doğum hipoksisi ve travması, asfiksi ve asidoz, verteks dışı geliş, plasenta ayrılması, uterus rüptürü, uzamış veya ilerlemeyen doğum, arteriyel iskemik inme.
- Doğum sonrası faktörler: hiperbilirubinemi, yenidoğan sepsisi, respiratuvar hastalık, erken menenjit, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, neonatal inme, 5 yaştan önce kafa yaralanması (serebrovasküler olay, kaza, fiziksel istismar vb.).

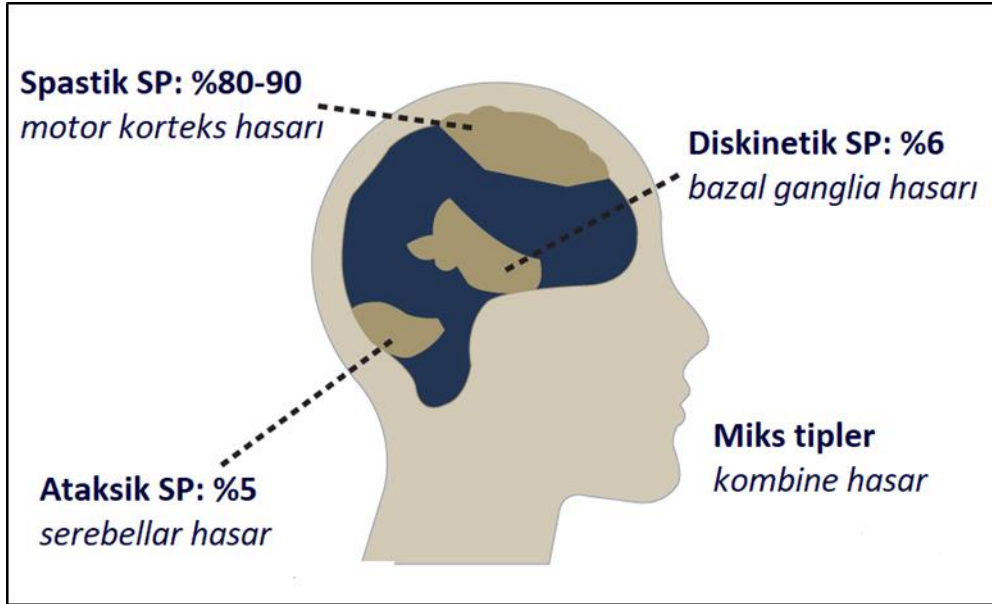
2.1.2. Serebral Palsi Semptomları

Ana semptomlar spastisite (en sık), diskinezi (distoni, atetoz, kore), ataksi ve refleks artışıdır. Nadiren hipotoni de görülebilir (16). Spastisite üst motor nöron lezyonuna, diskinezi derin beyin yapılarındaki hasara, ataksi serebellar hasara veya serebellar gelişim anomalilerine, hiper-refleksi motor nöronun inhibisyon etkisinin kaybına bağlı olarak gelişen ve hastanın günlük aktivitesini etkileyen hareket bozukluklarıdır. Bu hareket bozuklukları fizik muayene sırasında klinik olarak değerlendirilebildiği gibi çeşitli klinik ölçeklerle de skorlanabilmektedir (12,17).

SP'de görülebilen ikincil belirti ve bulgular şunlardır (12):

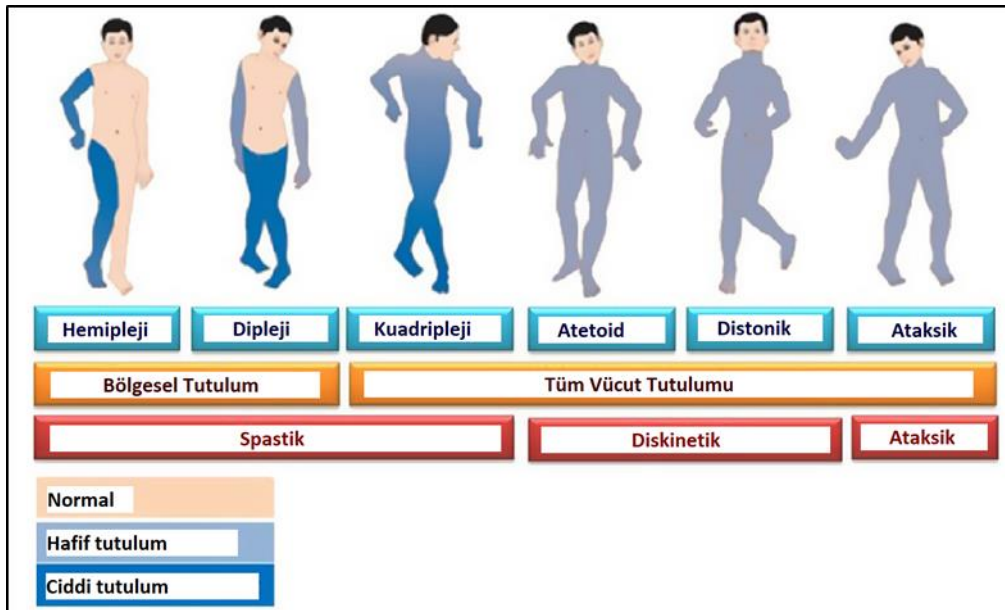
- Nörolojik: ataksi, atetoz, distoni, yürüme bozukluğu, hiper-refleksi, hipotoni, kaba motor ve ince motor koordinasyonda bozulma, spastisite.
- Ortopedik: kalça dislokasyonu, kalça displazisi, kalça subluksasyonu, eklem kontraktürleri, skolyoz.
- Kognitif: otizm, epilepsi, entellektüel yetersizlik, öğrenme güçlükleri.
- Görme/İşitme: iletim tipi işitme kusuru, kortikal görme kusuru, diskinetik strabismus, yüksek miyopi, sensörinöral işitme kusuru.
- Solunum ve sindirim: respiratuvar bozukluklar, siyalore, aspirasyon pnömonisi, kabızlık, dizartri, çiğneme ve yutma güçlüğü, gastroözofageal reflü, obstruktif uyku apnesi.
- Diğer: uyku bozuklukları, büyüme geriliği, düşük kemik mineral dansitesi, nörojenik mesane, kas spazmları, ağrı.

Beyinde hasar gören alana göre ortaya çıkan SP tipi değişmektedir. Nöro-anatomik sınıflamaya göre en sık görülen SP tipi, olguların %80'inden fazlasında görülen spastik SP'dir (Şekil 2.2). Ataksik ve diskinetik tip SP diğer SP tipleridir, miks tipler de görülebilmektedir (13,18).



Şekil 2.2. Serebral palsinin nöro-anatomik sınıflandırması.

Nöromotor bozukluğun yerleşimine/uzuv dağılımına göre yapılan sınıflama SP'nin topografik sınıflamasıdır (Şekil 2.3). Dört uzuvda simetrik ve şiddetli spastisite varlığında kuadriplejik SP, dört uzuvda da tutulum var iken alt uzuvlarda daha fazla spastisite ve güçsüzlük varlığında diplejik SP ve vücudun bir tarafında üst ve alt uzuvların tutulumu varlığında hemiplejik SP olarak adlandırılmaktadır. Triplejik veya monoplejik SP nadir görülen türlerdir (13,18).



Şekil 2.3. Serebral palsinin topografik sınıflandırması (13).

Motor yetenekler ve/veya hareket kısıtlılıkları temel alınarak yapılan sınıflama SP'nin işlevsel sınıflandırmasıdır. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (KMFSS) hastanın kaba motor işlev kapasitesinin değerlendirilmesini sağlar, bağımsız hareket kapasitesi ve diğer insanların yardımına olan gereksinimi konusunda bilgi verir. 0–2 yaş, 2–4 yaş, 4–6 yaş, 6–12 yaş ve 12–18 yaş grupları için ayrı ayrı hazırlanmış KMFSS kriterleri mevcuttur. KMFSS sıralı ölçeğinde beş düzey vardır, düzey I en yüksek işlevsel düzey ve topluluğa katılma yeteneğine sahip, minimum işlevsel kayıpları olan çocuğu ifade ederken düzey V'teki çocuklar tipik olarak tamamen bağımlıdırlar (Şekil 2.4) (13,18).



Şekil 2.4. Serebral palside Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (6-12 yaş).

2.1.3. Serebral Palsi Tanısı

SP "gelişmekte olan beyinde intrauterin dönemde veya yaşamın ilk aylarında oluşan lezyon ya da zedelenme sonucu gelişen, ilerleyici olmayan ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayıcı kalıcı motor fonksiyon kaybı, postür ve hareket bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır. Günümüz tanımlaması beyne odaklanmakta, gelişimsel spinal kord disfonksiyonuna yer vermemektedir. SP klinik bir tanıdır; tipik olarak 2 yaştan önce, sıklıkla ilk 1 yaşta tanı alır. Hastada belirti ve bulguların tamamı bulunmasa bile klinik belirtilere ve nörolojik bulgulara dayanarak tanı konulabilir (12).

Gelişimsel becerilerde gecikme yaşayan ve risk faktörü taşıyan çocuklarda SP tanısını akla gelir. Tanı için beyin görüntülemesi şart değildir ve motor bulgular yokken beyin görüntülemesinde anormallik olması tanısız değildir (17).

2.1.4. Serebral Palsi Tedavisi

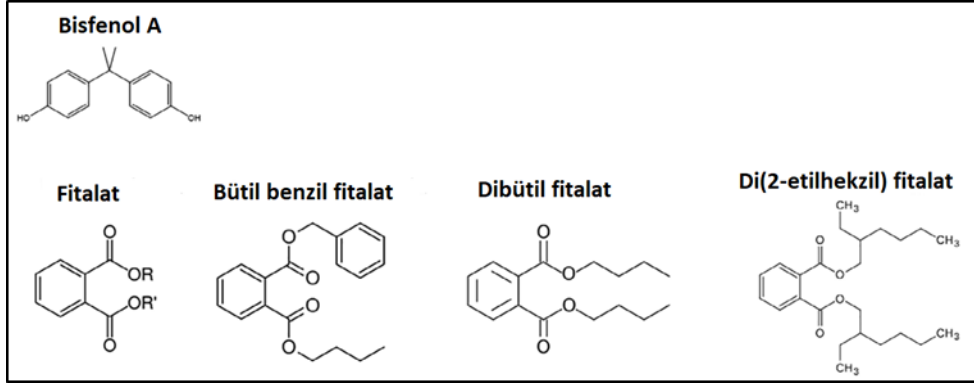
SP'de klinik belirtilere ve hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmiş tedavi düzenlenir. Etkin bir aile danışmanlığı, ebeveynlerde gerçekçi olmayan tedavi hedefleri beklentisini önler. SP çok-disiplinli bir ekip yaklaşımı gerektirir. Bu ekipte doktorlar (ulaşılabiliriyorsa çocuk nöroloğu desteği altında pediatrist veya aile hekimi ve ortopedist) ile birlikte sosyal hizmetler uzmanı, psikolog, özel eğitim uzmanı, dil ve konuşma terapisti, ergoterapist ve fizyoterapist yer alır. Motor becerilerin geliştirilmesi yanında iletişim, sosyal ve akademik becerilerin de geliştirilmesi desteklenir. Spastisitenin, kalça bozukluklarının ve sık görülen ikincil sorunların (duyu kusurları, gastrointestinal problemler, görme ve işitme kusurları, yetersiz oro-motor fonksiyon, davranışsal ve duygusal sorunlar, psikiyatrik komorbiditeler, osteoporoz, bası yaraları, nöbetler, üriner inkontinans vb.) yönetimi, dengenin ve el becerilerinin iyileştirilmesi ve hareket açıklığının artırılması tedavinin temel hedefleridir (19).

2.2. Plastikler ve Plastik Kirliliği

Dünya genelinde her yıl 140 milyon tonun üzerinde petrol-bazlı polimer üretilmektedir ve bu polimerler polietilen, polisterin, polivinil klorid, poliüretan gibi

plastiklerin üretiminde kullanılmaktadır. İmalatı sırasında hammadde olarak çoğunlukla petrol, kömür ve doğalgaz kullanılan bu plastikler, ilaç endüstrisinden ev içi kullanıma kadar insan yaşamının her alanında yaygın olarak bulunmaktadır (20). Çevre Koruma Ajansı 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 34,7 milyon ton sentetik plastik artığı ortaya çıktığını, bu artıkların sadece %3,1'inin geri dönüşüme kazandırıldığını ve kalan kısmın çöp sahalarına, göllere ve okyanuslara ulaştığını bildirmiştir (21). Günümüz tüketim toplumlarının plastik ürün kullanımından kaynaklanan atıklar çevrede 2000 yıl veya daha uzun süreyle kalacaktır. Dahası, plastiklerden salınan toksik kimyasallara neredeyse tüm insanların kan ve dokularında rastlanabilmektedir (22). Bu kimyasallarla temas kanser, doğumsal anomaliler, bağışıklık sorunları, endokrin bozukluklar ve diğer hastalıklarla ilişkilidir (23).

İnsan sağlığı açısından ciddi endişe uyandıran iki ana plastikleştirici BPA ve ftalatlardır (Şekil 2.5). Plastikler karbon, hidrojen, oksijen ve/veya silikonun kimyasal bağlanmasıyla veya polimerize olmasıyla elde edilen uzun zincirli moleküller-polimerlerdir. Değişik polimer zincirleri kullanılarak farklı plastik formları elde edilebilir. BPA suyun şişelenmesi, gıdaların paketlenmesi gibi amaçlarla kullanılan polikarbonat plastiklerin temel yapıtaşıdır. Sıkı çapraz-bağlı polimer formunda olması nedeniyle zararsız olduğu varsayılsa da BPA'nın yapısındaki bağlar plastiklerin tekrar tekrar yıkanması ve ısıya veya diğer kuvvetlere maruz kalması sonucu zaman içinde çözülebilir ve içerdiği toksik kimyasallar çevreye salınabilir. Plastiklere yaygın olarak eklenen diğer toksik bileşenler ftalatlardır ve bu kimyasallar da zaman içinde çevreye salınabilir. Di-2-etikhekzil ftalat (DEHP) geniş kullanım alanına sahip plastikleştiricilerden biridir. Özellikle tıbbi malzeme (serum torbaları, serum hortumları vb.) üretiminde yaygın olarak kullanılan DEHP, ürünün %40 ila %50'sini oluşturabilmektedir. Hem BPA hem ftalatlar endokrin bozucu kimyasal olarak sınıflandırılmaktadır (24-26).



Şekil 2.5. Bisfenol A'nın ve ftalatların moleküler yapısı.

2.3. Bisfenol A

2010-2016 yılları arasında küresel BPA üretimi 5 milyon metrik tondan 8 milyon metrik tona yükselmiştir ve 2022 yılında 10,2 milyon metrik tona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Polikarbonatlardan ve epoksi reçinelerden yapılan ürünlerine artan talep nedeniyle yükselen Çin, Hindistan, Rusya ve Meksika pazarlarında BPA üretiminde belirgin bir artış görülmüştür. BPA üretimi 1995-2014 döneminde Amerika Birleşik Devletleri'nde %37, Avrupa'da %84 artış göstermiştir ve en büyük artış 1995-2000 yılları arasında olmuştur (27,28). BPA üretimine ilk kısıtlamayı Amerika Birleşik Devletleri getirmiştir ve üretim kapasitesini yıllık 1,075 milyon metrik tonla sınırlamıştır. Çin ise 2010 yılında tahmini 2,25 milyon metrik ton BPA talebi ile en fazla büyüyen pazar olmuştur (29).

BPA'nın %65'i polikarbonatların, %28'i epoksi reçinelerin ve %7'si alev geciktiricilerin imalatında kullanılmaktadır. Sertlik ve 145°C'ye kadar yüksek sıcaklığa dayanıklılık özelliği sağlayan polikarbonatlar su şişesi, biberon, oyuncak, termal kağıt, ev aletleri ve tıbbi malzeme yapımında kullanılmaktadır. Epoksi reçineler de ısıya ve kimyasallara dayanıklılık özelliği sağlaması nedeniyle gıda ve içecek kaplarının iç yüzey kaplamalarında, yapıştırıcılarda, boyalarda ve elektronik levhalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (30,31).

BPA orta derece suda çözünebilirliğe sahip olduğu için BPA-bazlı ürün imalatı yapan tesislerin atık sularına salınabilir. Sahip olduğu ayrışma sabitine bağlı olarak

alkali pH'da BPA'nın çözünürlüğü artar. Düşük buhar basıncı nedeniyle gaz fazında bulunan BPA miktarı düşüktür. Düşük oktanol-su ayrılım katsayısına ve biyoyoğunlaşma faktörüne bağlı olarak BPA'nın biyoakümülyasyon potansiyeli düşüktür. BPA doğada kendiliğinden oluşmaz ve hava ile temas ettiğinde kısa bir yarılanma ömrü (0,2 gün) ile fotooksidasyona ve degradasyona uğrar. BPA'nın yarılanma ömrü çökeltide 340 gün, suda 38 gün ve toprakta 75 gündür (31-34).

BPA hava, toprak, çökelti, su, gıda gibi abiyotik çevrede ve insan, vahşi yaşam ve su yaşamı organizmaları gibi canlılarda bulunmaktadır. İnsanların BPA ile teması ağızdan alım, soluma ve ciltten emilim yoluyla olmaktadır (35,36). Gıdaların BPA ile kirlenmesi sıklıkla konserve kutularının sterilizasyon amaçlı ısıtılması sonucu BPA'nın plastikten gıdaya geçmesiyle olmaktadır. Toz inhalasyonu BPA temasının bir diğer kaynağıdır (31,37). BPA'nın insanlar üzerindeki etkileri arasında kardiyovasküler sorunlar, genetik etkiler, gelişimsel meme problemleri, düşük sperm üretimi, fetüste büyüme geriliği, kaygı ve depresyon, obezite, meme ve prostat kanseri gibi hormon-ilişkili kanserler ve allerjik kontakt dermatit sayılabilir (38).

Hava, su, çökelti, toprak, gıda, insan plazma ve idrar örneklerinde BPA düzeyi farklı analitik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Ekstrakte edilmiş örnekler yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi-kütle spektrometresi ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi teknikleriyle analiz edilmektedir. Bu teknikler BPA düzeyini nanogram (ng) veya pikogram (pg) cinsinden ölçmede oldukça duyarlı ve etkindir (39).

Mohapatra ve ark. (40) BPA'nın noktasal kaynaklarını imalat endüstrisinin atıkları, çöplüklerin atık suları, atık su arıtma tesislerinden gelen tortular ile atık sahalarından, akarsulardan, yeraltı sularından, haliç ve lagünlerden süzülen atıklar olarak tanımlamıştır; noktasal olmayan kaynakların ise polikarbonat plastikler, epoksi reçineler, sentetik polimerler ve termal kağıtlar olduğunu söylemiştir.

2.3.1. Çevre Bileşenlerinde Bisfenol A

Hava

Plastik bazlı ürün imalatında çalışan kişiler dışında atmosferden BPA inhalasyonu olasılığı oldukça düşüktür. BPA çok düşük uçuculuğa sahip olmasına rağmen partikül maddelere (PM) yapışarak atmosferde bulunabilir. PM'lerin yapısındaki katı parçacıklara kolayca tutunabilen BPA farklı ülkelerin kentsel alanlarında PM₁₀ aerosollerinin metreküpünde 0,2 – 17,4 ng aralığındaki bir miktarda bulunabilmektedir (41). Açıkta yakma ve plastik yakma alanlarından toplanan hava örneklerinde belirgin yüksek BPA düzeyleri bildirilmiştir (42). BPA üreten veya kullanan endüstrilerde çalışan kişilerin ellerinde BPA düzeyi mesai sonrasında mesai öncesine göre yüksek bulunmuştur (43). Reçine fabrikalarında çalışanların idrar BPA düzeyi diğer imalat fabrikalarında çalışanlardan 10 kat yüksek saptanmıştır (44). Kapalı ortam atmosferik BPA düzeyi açık hava BPA düzeyinden daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik ev eşyalarından veya ofis mobilyalarından kaynaklanan emisyonu bağlanmıştır (45). Toz, katı atık ve sızıntılardan kaynaklanan BPA kirliliği ile mücadele etmede atık yakma işleminin etkin bir yol olduğu bildirilmiştir, çünkü küldeki BPA düzeyinin plastikteki düzeyden oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (46).

Çökelti/toprak

BPA'nın çökeltideki yarılanma ömrü diğer çevre bileşenlerindeki yarılanma ömründen oldukça uzundur (31-34). BPA düzeyi kayıt dışı elektronik atık sahalarından alınan yüzey toprağı örneklerinde açık şehir çöplüklerinden alınan örneklere göre daha yüksek bulunmuştur. Elektrik kabloları, bilgisayarların baskılı devre kartları, televizyonlar ve cep telefonları elektronik atık sahalarındaki BPA'nın başlıca kaynakları olarak düşünülmüştür. Şehir çöplüklerindeki BPA'nın başlıca kaynağı olarak polikarbonat plastik atıkların yakılması sorumlu tutulmuştur (47). Çin'de ve Hindistan'da lagünlerden ve nehirlerden alınan sediment örneklerinde saptanan BPA düzeylerinin balıklar için risk oluşturduğu bildirilmiştir (48,49).

Su ve Atık Su

Farklı bisfenol türevleri içeren plastiklerin degradasyonuna bağlı olarak atık su arıtma tesislerinin BPA'yı arındırma verimi olumsuz etkilenebilmektedir (50). Malezya'da endüstri ve kanalizasyon arıtma tesislerine yakın bölgelerden alınan yüzey suyu örneklerinde BPA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca, musluk sularında ve içme sularında saptanan BPA düzeyleri, plastik borulardan ve şişelerden suya BPA geçişi olduğunu düşündürmüştür (51). Brezilya'da içme suyu, yüzey suyu, yeraltı suyu ve atık su örnekleri toplanmış ve yüzey suyu örneklerinin en yüksek BPA düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Yüzey sularını BPA ile kirleten kaynakların endüstriyel atık sular ve atık su arıtma tesislerinin sızıntıları olduğu bildirilmiştir (52). İspanya su şebekesi boyunca toplanan farklı su örneklerinin tamamında BPA'ya rastlanmıştır (53). 2013-2016 yılları arasında Çin'in Tai Gölü'nde BPA düzeyi yaklaşık 11,5 kat artmıştır (54). Güneş ışığıyla temas eden şişelenmiş içme sularındaki yüksek BPA düzeyleri, plastik üründen suya BPA geçişi olduğunu düşündürmüştür (55).

2.3.2. Bisfenol A'nın Sağlık Üzerine Etkileri

Bir endokrin bozucu olan BPA çok düşük konsantrasyonlarda bile insan sağlığını etkileyebilmektedir. Östradiol ve dietilstilbestrol ile yapısal benzerliği nedeniyle östrojen reseptörüne bağlanarak hücrel yanıtı uyatabilmektedir (26).

Polivinil klorid eldiven, epoksi boya, yapıştırıcı bant ve diş dolgusu gibi plastik bazlı ürün imalatında çalışanlarda cilt allerjileri ve allerjik kontakt dermatit raporlanmıştır (56). Yer döşeme, boya ve rüzgar türbini fabrikalarında çalışanlarda epoksi reçinelere karşı yama testinde pozitif reaksiyon ve dermatit bildirilmiştir (57). Termal kağıt endüstrisinde ve sıvı boya katılaştırmada çalışanların idrar örneklerindeki yüksek BPA düzeyleri dermal temasa işaret etmiştir (58).

BPA hipotalamus-hipofiz-testis aksını etkileyerek spermatogenezi değiştirmektedir. BPA konsantrasyonundaki artışın günlük sperm üretimini, sperm sayısını ve motilitesini azaltarak erkek üreme sağlığını etkilediği raporlanmıştır (59). Ayrıca erişkinlerde artmış idrar BPA düzeyleri kardiyovasküler hastalık, diyabet ve

karaciğer enzim anormalliği ile ilişkili bulunmuştur (60). Kadınlarda BPA teması azalmış implantasyon ve polikistik over sendromu ile ilişkilidir; hayvan modellerinde BPA'nın overlere ve uterusu toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (61). Dişi üreme gelişiminde, fertilitede ve plasental fonksiyonlardaki değişikliklerin BPA temasından kaynaklandığı raporlanmıştır (62). Erişkin erkeklerde semen miktarında azalma, erişkin kadınlarda menstrüel siklus düzensizlikleri, primer over yetmezliği, insülin direnci ve metabolik anormallikler, doğum problemleri ile her iki cinsten hiperandrojenizm, cinsel disfonksiyon, psikolojik ve davranışsal değişiklikler BPA teması ile ilişkili bulunmuş diğer durumlardır. BPA'nın allerji, astım ve solunum yolları hastalıkları ile de ilişkisi bildirilmiştir (38).

Deneysel modeller prenatal BPA temasının mezoderm spesifik transkript promoteri değiştirerek vücut ağırlığında artışa yol açtığını, BPA temasının osteoblast formasyonunu inhibe ederek ve kemik mineral yoğunluğunu azaltarak kemik sağlamlığını bozduğunu göstermiştir (63,64). Preklinik çalışmalarda prenatal bezlerin boyutlarında artış, epididim boyutunda azalma, artmış hiperaktivite, meme bezinde artmış progesteron yanıtı ve hücre sayısı BPA teması ile ilişkili olarak bildirilmiş diğer etkilerdir (38).

2.3.3. Bisfenol A ve Çocuk Sağlığı

BPA içeren tüketim mallarının yapısındaki BPA sıcaklık, pH ve ultraviyole radyasyona bağlı olarak bu ürünlerden salınabilir ve gıdalara, havaya ve cilde taşınabilir. Biyoizlem çalışmalarından elde edilen bulgular tüm dünyada insanların diyetle BPA'ya temas ettiğine işaret etmektedir (65). Diyetle alımdan sonra BPA gastrointestinal kanalda emilir ve BPA-glukuronid ve BPA-sülfat konjugasyonu için karaciğere taşınır. Ardından alımdan sonraki 6 saat içinde %90'undan fazlası böbrek ve kolon yoluyla vücuttan atılır (31). Fetüslerin ve erişkinlerin farklı hepatik glukuronidasyon hızına sahip olmaları, çocukların ve ergenlerin erişkinlerden daha yüksek BPA konsantrasyonlarına sahip olmalarını açıklamaktadır. Prematüre bebeklerin, zamanında doğmuş yaşlılarına göre 2 - 3 kat yüksek BPA düzeyine sahip oldukları bilinmektedir. Bu durum fetüste ve yenidoğanda BPA'yı metabolize eden

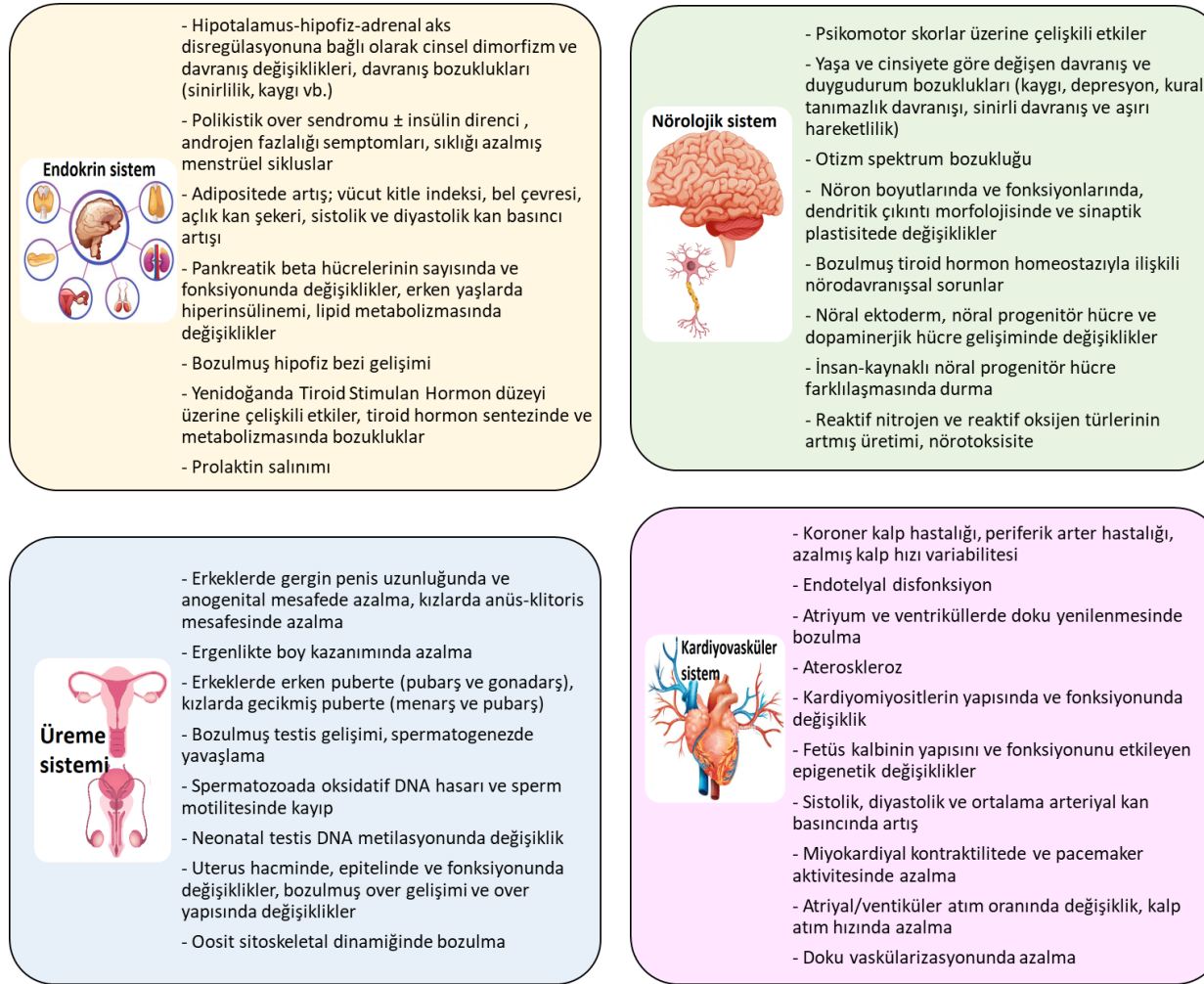
enzimlerin gecikmiş ekspresyonuna bağlanmaktadır (66,67). Küçük çocukların erişkinlerden daha yüksek idrar BPA konsantrasyonuna sahip olmaları vücut kitlesi başına tükettikleri gıda miktarının erişkinlere göre daha fazla olmasıyla da ilişkilendirilmektedir. On iki-on dokuz yaş ergenlerin toplumlarda BPA'yla teması en yaygın olan grup olduğu raporlanmıştır (68,69). Başlıca BPA temas kaynakları bebeklerde annesütü ve polikarbonat biberonlar, çocuklarda konserve gıdalar olarak raporlanmıştır. Pasif ve aktif tütün dumanı da BPA teması için kaynak oluşturabilmektedir (26).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı, toplumsal toksikolojik çalışmalarda BPA'nın gözlenen en düşük beklenmeyen etki düzeyini 50.000 µg/kg/gün olarak belirlemiştir (70). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi ise BPA'nın kabul edilebilir günlük alım miktarını 5 µg/kg/gün olarak kabul etmiştir (71). İn vitro hücre ve doku çalışmaları yürütüldükten sonra BPA için gözlenen en düşük beklenmeyen etki düzeyi 0,1 µM'ye düşürülmüştür. Çok sayıda BPA çalışması düşük dozlardaki BPA'nın (0,001-0,1 µM) monoton olmayan doz-yanıt eğrisi (U veya ters U şeklinde) gösterdiğini ve düşük BPA düzeylerinin de yüksek BPA düzeyleri kadar sağlık üzerine etkileri olduğunu ortaya koymuştur (72).

Düşük BPA konsantrasyonları (0,001-0,1 µM) androjen reseptör, membran östrojen reseptör alfa, G proteini kenetli reseptör, epidermal büyüme faktörü reseptör ve büyük iletkenlikli kalsiyum ile aktive edilmiş kanal üzerinden; orta BPA konsantrasyonları (1-10 µM) östrojen reseptör alfa ve östrojen reseptör beta üzerinden; yüksek BPA konsantrasyonları (100-10000 µM) tiroid reseptör, farnesoid X reseptör ve voltaj-kapılı sodyum kanalı üzerinden etkisini gösterir (73).

Çocuk sağlığı üzerinde zararlı etkilere yol açmak için doğum öncesi, doğum sonrası ve doğum sırasında temas edilen BPA'nın düşük dozları yeterlidir. BPA sistemik organlarda intrinsek değişikliklere neden olarak organların yapısını ve fonksiyonunu değiştirir. Bu patofizyolojik değişikliklerin zaman içinde birikmesi ve genlerin bozulmuş ekspresyonları çok sayıda sağlık sorununa neden olabilir, sağlık sorunlarının bazıları ergenlik veya geç çocuklukta ortaya çıkabilir (26,73). Zulkifli ve

ark. (73) BPA ile temasın gestasyonel dönemde olması durumunda erken başlangıçlı sorunların (çocuklukta aşırı hareketlilik gibi) ortaya çıktığı, doğum öncesi ve/veya doğum sonrası temas durumunda ise geç başlangıçlı sorunların (ergenlikte veya erişkinlikte polikistik over sendrmu gibi) ortaya çıktığı hipotezini kurmuştur. Şekil 2.6 prelinik ve klinik çalışmaların bulgularına dayanarak derlenen Bisfenol A'nın çocuk sistemik organları üzerine olası etkilerini özetlemektedir.



Şekil 2.6. Bisfenol A'nın çocuk sağlığı üzerine olası etkileri (31,66).

2.3.4. Bisfenol A'nın Biyoizlemi

Çoğu biyoizlem çalışmaları idrar örneklerinde yüksek BPA düzeyleri raporlamıştır. Vücutta hızla metabolize olan BPA'nın yüksek saptanan düzeyleri insanların BPA'yla sürekli temas ettiğine işaret etmektedir (74). Kanada toplumunun %91'inin, Amerikan toplumunun %92,6'sının idrar örneklerinde BPA'ya rastlanmıştır ve 6-11 yaş çocuklarda yüksek BPA düzeyleri görülmüştür (68,69). Avrupa kıtasında idrar BPA ortalama konsantrasyonu çocuklarda 2040 ng/L, annelerinde 1880 ng/L saptanmıştır ve konserve gıda tüketiminin yüksek BPA düzeylerine yol açabileceğine dikkat çekilmiştir (75). Lübnanlı erişkinlerde en yüksek idrar BPA düzeyi yaşlı kadınlarda izlenmiştir ve metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (76).

Serbest BPA'nın total BPA'ya (serbest + konjuge) kıyasla endokrin aktivite gösterdiği bilinmektedir. Almanya'da biberonla beslenen bebeklerin idrar örneklerindeki BPA düzeyi biberon kullanmayanlardan 2 kat yüksek bulunmuştur ve araştırmacılar biberon yapımında kullanılan serbest BPA'nın glukuronid veya sülfat konjugatlarla değiştirilmesini önermiştir (77). Völkel ve ark. (78) idrar örneklerinin sadece %10'unda serbest BPA tespit etmiştir. İdrar örneklerinde ölçülen total BPA'nın serum örneklerindeki serbest BPA'dan daha yüksek olduğu raporlanmıştır. BPA'nın β -glukuronid ve sülfat konjugatları, BPA'nın biyolojik aktivitelerini azaltabileceğinden temas ve risk değerlendirmesi yaparken hem serbest hem total BPA ölçümünün önemli olduğu vurgulanmıştır (79).

Gebelerin idrar ve serum örnekleri ile amniyotik sıvıda ve plasenta dokusunda (0,53 ng/g) BPA tespit edilmiştir. BPA hem kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçebildiği hem de annesütüne geçebildiği (0,74 ng/mL) için yenidoğanların idrar (4,75 ng/mL) ve kord kanı (1,71 ng/mL) örneklerinde BPA'ya rastlanmıştır (80).

2.4. Ftalatlar

Ftalatlar ftalik asit esterleridir ve çözücü, plastikleştirici ve polivinil klorid (PVC) plastik katkısı veya kişisel bakım ürünleri endüstrilerinde kullanılan sentetik

organik kimyasallardır. Ticari uygulamalarda 25'ten fazla ftalat kullanılmaktadır. En sık kullanılan 10 ftalat şunlardır: dimetil ftalat (DMP), dietil ftalat (DEP), dibütil ftalat (DBP), diizobütil ftalat (DiBP), benzilbütil ftalat (BzBP), disikloheksil ftalat (DCHP), di(2-etilheksil) ftalat (DEHP), di-n-oktil ftalat (DnOP), di-izononil ftalat (DiNP) ve di-izodesil ftalat (DiDP). Plastikleştirici olarak kullanılmak üzere 1933 yılında ilk sentezlenen ftalat DEHP olmuştur ve plastiklere esneklik kazandıran bu kimyasallar tüm dünyada yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ftalatlar PVC'ye sadece esneklik değil şekillendirilebilirlik ve uzun ömürlülük de sağlar. PVC ürünler ağırlıklarının %50'sine kadar ftalat içerebilmektedir (81,82).

Günümüzde ftalatlar yapı malzemeleri, otomotiv parçaları, tıbbi cihazlar, gıda paketlenmesi, kozmetikler, parfümler, oyuncaklar, diş kaşıcılar, yapıştırıcılar, boyalar, yer döşemeleri, kayganlaştırıcılar, saç spreyleri, şampuanlar, sabunlar, ojeler ve deterjanlar gibi çok sayıda üründe kullanılmaktadır (83). Dünya genelinde, 2006 yılında 4,7 milyon metrik ton, 2015 yılında yaklaşık 8 milyon metrik ton ftalat üretilmiştir (84). Çoğu ticari üründe DEHP, DiNP ve BzBP katkı maddesi olarak kullanılmakta ve bu kimyasallar buharlaşma, yıkama ve aşınma yoluyla üretiminde kullanıldıkları üründen çevreye yayılmaktadır. Atık/çöp, toz, toprak, hava ve su gibi çeşitli çevre bileşenlerinde ftalata rastlanmaktadır (83,85).

Ftalatlar üreme ve gelişim üzerine toksik etkilidir. Ayrıca, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklikler ile tiroid fonksiyonlarında, bağışıklıkta ve metabolik homeostazda bozulma ile ilişkilendirilmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı DEHP'yi muhtemel karsinogen ve BzBP'yi olası karsinogen olarak sınıflamıştır (86,87).

Ftalatlarla başlıca temas yutma, soluma ve ciltten emilimle olmaktadır. Biyoizlem çalışmaları insanların serum örneklerinde ana ftalatı ve idrar, semen, annesütü örneklerinde ana ftalatın metabolitlerini saptamıştır. Ftalatlar insanlarda oksidatif stres ile ilişkilidir ve endokrin bozucu bileşiklerdir. Prematür telarş, endometriyozis, düşük semen kalitesi, azalmış testosteron düzeyleri, obezite, insülin direnci, diyabet ve meme kanseri ftalat teması ile ilişkili bulunmuştur (87-89).

Ftalatların fetüs gelişimi üzerine toksik etkilerine bağlı olarak "testiküler disjenez (fitalat) sendromu" (azalmış anogenital açıklık, hipospadias, kriptorşidizm, prostat, epididimis ve seminal veziküllerde malformasyonlar gibi erkek genital sisteminde meydana gelebilen anomaliler) tanımlanmıştır. Sendromun 30-40 yaş arasında testis kanserine yol açtığı belirtilmektedir (90).

Avrupa Birliği DiNP, DEHP, DBP, BzBP, DiDP ve DnOP olmak üzere altı ftalatın oyuncaklarda kullanımını 1999 yılında geçici olarak yasaklamıştır. 2009'da Avrupa'da bu ftalatların oyuncaklarda kullanımı kısıtlanmıştır. Tüketici Ürünleri Güvenliğini Geliştirme Kanunu'nun 2008'de yürürlüğe girmesiyle Amerika Birleşik Devletleri'nde de bu altı ftalatın oyuncaklarda kullanımı yasaklanmıştır. Çin ve Hindistan gibi çoğu diğer ülkelerde ise bu ftalatların oyuncaklarda kullanımı devam etmektedir. Endüstriler çeşitli ftalat ve ftalat-dışı plastikleştiricileri çeşitli ürünlerde kullanmayı sürdürmektedir, bununla birlikte alternatif kimyasalların ftalatların yerine kullanımı başlamıştır. Çocukların kozmetiklerden ve PVC içeren okul eşyalarından (defter, dosya, resim gereçleri, sırt çantası, beslenme çantası, ataş vb.) kaynaklanan ftalat teması olmaktadır. Şemsiye, yağmurluk, bot, el çantası ve plastik ayakkabılar da ftalat içerebilmektedir (87,91).

2.4.1. Ftalatlarla Temas Kaynakları

Ftalatlar çevrede yaygın olarak bulunur. Temas analizlerinin yapılabilmesi için ftalatlar düşük molekül ağırlıklı (DMP, DEP, DBP) ve yüksek molekül ağırlıklı (DEHP, DiNP, DiDP, BzBP) ftalatlar şeklinde gruplandırılır. Yüksek molekül ağırlıklı ftalatlar PVC polimerlerde, plastisol uygulamalarında, plastiklerde, gıda paketlenme ve gıda işleme malzemelerinde, vinil oyuncaklarda ve vinil yer kaplamalarında, yapı malzemelerinde kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı ftalatlar kişisel bakım ürünleri, boyalar, yapıştırıcılar, enterik kaplı tabletler gibi PVC-dışı uygulamalarda kullanılmaktadır. BzBP, DEHP, DiNP, DBP ve DiBP oyuncaklarda, çantalarda, eldivenlerde ve plastik tüplerde esnekliği artırmak, bu polimerik ürünlere şekillendirilebilirlik ve yumuşaklık kazandırmak amacıyla kullanılmaktadır. DMP ve DEP kozmetiklerde (parfümler, tıraş losyonları, şampuanlar, makyaj ve tırnak bakım

ürünleri) yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsanların düşük molekül ağırlıklı ftalatlarla başlıca temas kaynağı kozmetikler ve kişisel bakım ürünleridir (83,92). Gıda paketlenme filmleri ağırlıklarının %10'u kadar ftalat (DBP ve DEP gibi) içerir ve bu filmler gıda ile doğrudan temas ettiğinde plastikleştiriciler gıdaya geçer, yağlı gıdalarda ve yüksek sıcaklıkta ftalat geçişi artar (93). Yüksek molekül ağırlıklı ftalatlarla, özellikle DEHP ile, başlıca temas kaynağı diyetdir. İnsanların DEHP ile temasına plastik/PVC malzemelerle paketlenmiş gıdalar sebep olmaktadır (94).

Kapalı ortam havası ve toz ftalat, özellikler DEHP ve DEP, içerir. Reçetesiz satılan ilaçlar/şuruplar ve enterik kaplı tabletler dikkat çeken farmasötikal ftalat kaynaklarıdır. Damar içi serum torbaları, ventilatör tüpleri, intravenöz infüzyon setleri ve kateterleri, endotrakeal tüpler, nazogastrik tüpler, kan torbaları, enteral ve parenteral beslenme torbaları, kan verme setleri, üriner kateterler, PVC muayene eldivenleri, aspirasyon kateterleri, göğüs tüpleri, nazal kanül tüpleri, hemodiyaliz tüpleri, şırıngalar, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu tüpleri ve kardiyopulmoner bypass tüpleri DEHP içerdiği varsayılan tıbbi araçlardır (87,94,95).

2011-2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde genel nüfusun gıda alımı, hava inhalasyonu ve toz yutma yoluyla temas ettikleri ftalat dozlarına bakıldığında, 1 yaş altı bebekler ve süt çocukları için toz yutmanın, çocuklar ve erişkinler için diyetin başlıca temas kaynakları olduğu görülmüştür (94).

2.4.2. Ftalatların Sağlık Üzerine Etkileri

Ftalatların toksik etkilerini araştıran prelinik çalışmalar ftalatların potansiyel etki mekanizmalarını anlama imkanı tanımıştır. Çoğu prelinik çalışma DEHP ve DBP/DiBP üzerine odaklanmıştır, diğer ftalatların toksisitelerini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır (96,97). Üreme ve gelişim üzerine etkileri, ftalatların en iyi tanımlanmış toksik sonuçlarıdır. Hayvan çalışmalarında ftalatların anti-androjenik aktivitelerinin serbest testosteronda azalmaya; meme ucu, anogenital mesafe, testis, aksesuar bez, semen değişikliklerine; hipospadias ve inmemiş testis anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir (86,98).

İdrarda yüksek DEHP metabolitleri konsantrasyonuna sahip olan kadınlarda düşük konsantrasyonlara sahip kadınlara göre artmış diyabet riski bildirilmiştir. Ftalat teması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (99). Ftalat metabolitleri bel çevresinde ve vücut kitle indeksinde artış ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (100). DEHP, BzBP ve monoesterleri allerjen olarak kabul edilmiştir, astım ve hışıltı ile ilişkili oldukları raporlanmıştır. Prenatal ftalat teması, bebeklikte allerjik reaksiyonlar ve çocuklukta astım riski ile ilişkili bulunmuştur (101). Ftalat metabolitleri kadınlarda endometriyozis ve gebelik kaybı, erkeklerde kötü semen kalitesi ve subfertilite riski ile ilişkilendirilmiştir (102,103).

Ftalatlara bağlı genotoksisite genellikle DNA metilasyonu, demetilasyonu ve histon değişiklikleri üzerinden ortaya çıkmaktadır. Ftalatlar histon kuyruklarına bağlanabilir ve sarılı olan DNA'nın yapısını değiştirerek genlerin aktive olmasını sağlayabilir. DNA metilasyonu veya demetilasyonu, histon değişiklikleriyle kritik genlerin promotör bölgelerinde kromatin yoğunlaşması ve ifade edilen proteinlerin fosforilasyonu ftalatların yol açtığı ve gelecek nesillere aktarılan epigenetik modifikasyonlardır. Metilasyon sırasında metil grupları transkripsiyonu inhibe eder ve genin ifadesi baskılanır. Demetilasyon süreci genlerin epigenetik yeniden-programlanması için gereklidir, tümör ve diyabet gibi önemli hastalıklarda ve embriyonik ve plasental büyümede rol oynar. Ftalatların yol açtığı DNA hipermetilasyonu testosteron sentezinde azalmaya yol açarken DNA hipometilasyonu kanseri ve tümör progresyonunu kolaylaştırır. DEHP teması dördüncü kuşağa kadar sperm sayısında ve motilitesinde azalmaya yol açabilir. Epigenetik düzenlenmenin hipotalamus-hipofiz-gonad aksını etkilemesiyle cinsel farklılaşma bozulabilir. Özetle, gestasyonel ftalat teması kritik genlerin fonksiyonunu değiştirerek gelecek nesillerde glukometabolik bozukluklara, over hastalıklarına (polikistik over sendromu, primer over yetmezliği), testis disfonksiyonuna ve obeziteye yatkınlık oluşturabilir (89, 104-108).

2.4.3. Ftalatlar ve Çocuk Sağlığı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2000 yıllarındaki ftalat teması ile 2007-2008 yıllarındaki temas karşılaştırıldığında, çocukların idrar DEHP, DBP ve BzBP düzeylerinin zaman içinde artış gösterdiği ve 2005-2008 yılları arasında DBP temas düzeyi sabit kalma eğilimi gösterirken DEHP ve BzBP temasının azalma eğilimi gösterdiği; çocukların (6-10 yaş) ergenlere göre (16-17 yaş) daha yüksek idrar ftalat metabolitleri düzeyine sahip olduğu raporlanmıştır (109). Tayvan ve Kore'de bebeklerin, Danimarka'da ergenlerin tolere edilebilir günlük alım miktarının üzerinde ftalat teması olduğu bildirilmiştir (110-112). Almanya'da çocukların idrar örneklerindeki toplam DEHP metaboliti miktarının erişkinlerden daha yüksek olduğu; 5-6 yaş çocukların %24'ünde DEHP, DnBP ve DiBP temasının, %54'ünde toplam ftalat temasının tolere edilebilir günlük alım miktarının üzerinde olduğu saptanmıştır (113). Afrika ve Güney Amerika'da yürütülecek çalışmalarla bu bölgelerde yaşayan çocukların ftalat teması ile ilgili veri elde edilmesine ihtiyaç devam etmektedir (87). Şekil 2.7 prelinik ve klinik çalışmaların bulgularına dayanarak derlenen ftalatların çocuk sağlığı üzerine olası etkilerini özetlemektedir.



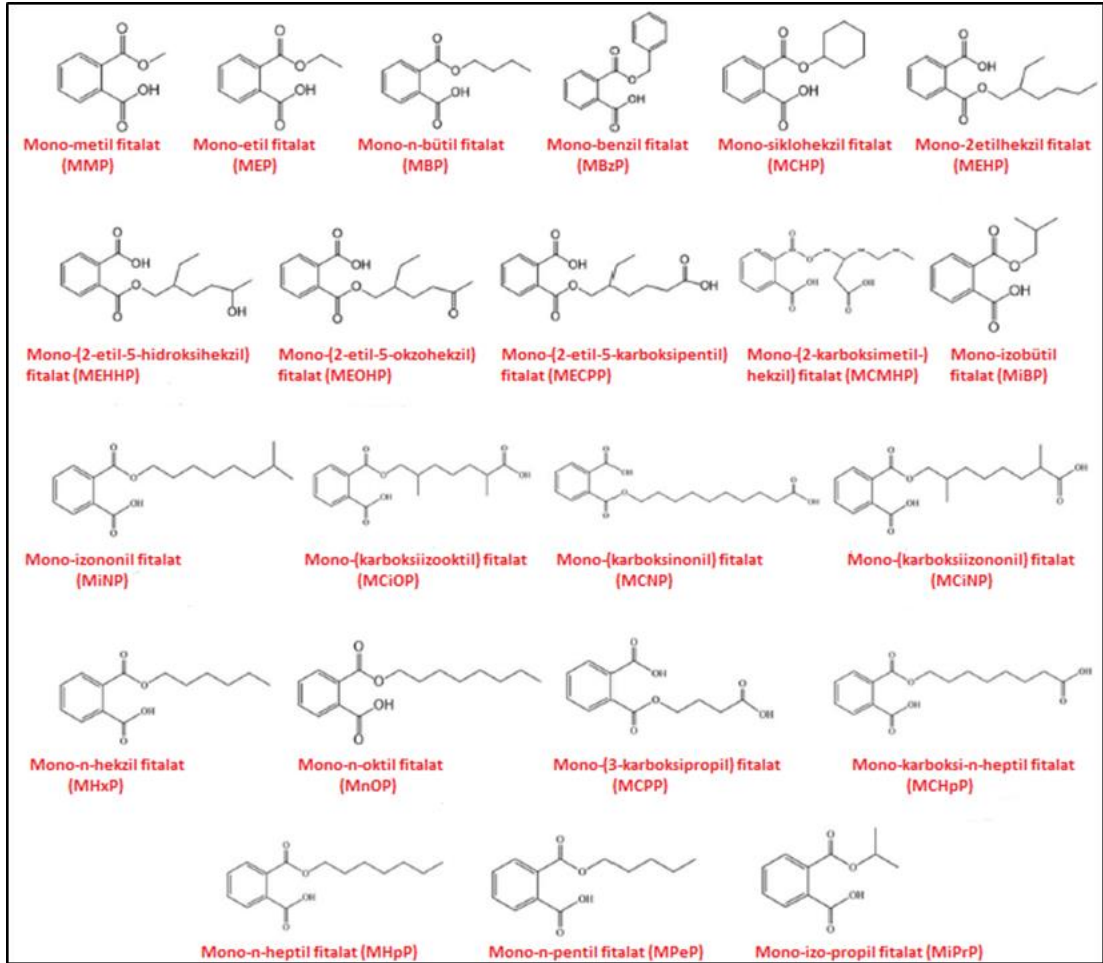
Şekil 2.7. Ftalatların çocuk sağlığı üzerine olası etkileri (87,89).

2.4.4. Ftalatların Biyoizlemi

Yaygın temasları nedeniyle ftalat metabolitleri insan biyoizlem çalışmalarında en fazla araştırılan çevresel kimyasallardandır. Plazma veya idrarda ftalat diesterlerinin yarılanma ömrü 24 saatten kısadır. Ftalat diesterleri gastrointestinal kanalda hızla monoesterlere hidrolize olur. DEHP metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlandığı, biliyer atılıma uğradığı ve enterohepatik dolaşıma karıştığı ileri sürülmüştür. Ancak, ftalatların başlıca eliminasyon yolu üriner atılımdır (81,82). İdrar, serum, semen, annesütü ve tükürük gibi çeşitli vücut sıvılarında ftalat metabolitleri ölçülebilmektedir. Ftalatlar plasentayı geçebildiği için amniyotik sıvıda da tespit edilebilmektedir (87). Ftalat metabolitlerinin idrar konsantrasyonları, kan veya annesütü konsantrasyonlarına göre 5-20 kat daha yüksektir (88). Anlık temas koşullarında doku ve organ düzeyinde ftalat dağılımını gösteren çalışma bulunmamaktadır (114).

Ftalatların kadın sağlığı üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda plazmada, serumda, annesütünde ve idrarda ftalat diesterleri ve metabolitlerinin ölçümleri yapılmıştır (87,88).

İnsan biyoizlem çalışmaları, ftalat temasını ve vücut yükünü toplum düzeyinde aydınlatmaya katkı sağlar. Ftalat kaynakları iyi tanımlanmış olsa da yaşam boyu maruz kalınan toplam ftalat teması, çeşitli kaynakların toplam temasa rölatif katkısı ve diğer kimyasallarla ftalatların karışımıyla temas, istenmeyen sonuçlarla ftalat ilişkisini netleştirilmeyi güçleştirir. Açık olarak gösterilmiş olan bulgular, her yaştan insanın ftalatlarla yaygın ve sürekli bir teması olduğu ve çocukların temasının erişkinlerden fazla olduğudur. Güvenilir analitik yöntemlerle 20'den fazla ftalat metaboliti idrarda ölçülebilmektedir. Biyoizlem çalışmalarında sıklıkla ölçümü tercih edilen ftalat metabolitleri Şekil 2.8'de gösterildi. Bu ölçülebilen metabolitler dışında başka ftalat ara ve dönüşüm formları da insan numunelerinde bulunabilmektedir. Ftalatların ara formları/dönüşüm ürünleri sağlık üzerine daha belirgin etkilere sahip olabilir, ancak bu ara biyolojik dönüşüm ürünlerini tespit edecek standart analitik yöntemler henüz kullanımda değildir (87).



Şekil 2.8. Ftalat metabolitlerinin kimyasal yapıları.

2.5. Türkiye’de Plastik Kirliliği ve Biyoizlem Çalışmaları

Özhan ve Kocaman (115) Ağustos 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasında aylık olarak, kuzeydoğu Akdeniz bölgesinde yer alan Mersin’in Erdemli ilçesinde Akdeniz’den yüzey suyu örnekleri ve dört nehirden (Göksu, Lamas, Berdan ve Seyhan) su örnekleri ile Aralık 2016’da Karadeniz, İstanbul Boğazı ve Marmara Denizi’nden yüzey suyu örnekleri ve Ağustos 2017’de Akdeniz kıyı şeridinden derin deniz suyu örnekleri toplayarak deniz sularında ve tatlısularda BPA dağılımını incelemiştir. Hem deniz suyu (4,16-16,92 µg/l) hem tatlısu (4,62-29,92 µg/l) örneklerinde BPA tespit edilmiştir. Nehir sularında BPA düzeyinin daha yüksek olduğuna ve nehirlerin denizlere dökülmesinin deniz suyundaki kirliliği artıran bir faktör olduğuna dikkat çekilmiştir. Denizlerin değişik noktalarından toplanan örneklerde BPA düzeyinin

mekansal olarak önemli ölçüde farklılık göstermediği; Akdeniz suyundaki BPA düzeyinin zamansal olarak değişkenlik gösterdiği, ancak net bir patern izlemediği söylenmiştir. BPA'nın derin deniz sularına ulaştığı ve deniz yüzey suları ile derin suları arasında BPA konsantrasyonunun farklı olmadığı saptanmıştır. Yazarlar diğer araştırmalarında ise BPA'nın deniz suyundaki ve nehir suyundaki bozunmasını incelemiştir ve deniz sularındaki kirliliğin tatlısulardaki kirliliğe göre daha dirençli olabileceğini söylemiştir (115,116).

Mersin'de yaşayan 200 gönüllünün (57 çocuk, 74 erişkin erkek, 69 erişkin kadın) katıldığı bir araştırmada, idrarda BPA düzeyleri ölçülmüştür. Erişkinlerde cinsiyet grupları arasında ve katılımcıların yerleşim tipleri (kırsal-kentsel) arasında total BPA düzeyleri farklılık göstermemiştir. Çocuklarda ortalama total BPA 57,3 µg/g kreatinin bulunmuştur. Total BPA düzeyleri kadınlarda 0,24-615 µg/g kreatinin, erkeklerde 1,35-165 µg/g kreatinin, 6-11 yaş çocuklarda 2,22-166 µg/g kreatinin aralığında bulunmuştur. Ortalama serbest BPA ve BPA glukuronid düzeyleri kentsel yerleşimlilerde sırasıyla 0,46 µg/g kreatinin ve 60,56 µg/g kreatinin, kırsal yerleşimlilerde sırasıyla 0,37 µg/g kreatinin ve 30,28 µg/g kreatinin bulunmuştur. Ortalama total BPA düzeyleri diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında, Çin, Kore, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya ve Belçika'ya göre daha düşük BPA düzeyi saptandığı görülmüştür (117).

Ankara'da yaşayan 3-6 yaş grubu çocukların (n=125; kız n=55, erkek n=70; ortalama yaş = 4,50 ± 1,26 yıl) Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında toplanan idrar örneklerinde serbest BPA, β-D-glukuronid ve total BPA düzeyleri ölçüldüğünde, çocukların %76,8'inde BPA'ya rastlanmıştır. Total BPA düzeyleri kızlar (2,24 µg/g kreatinin) ve erkekler (1,26 µg/g kreatinin) arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yaşa göre gruplandırıldığında, 4 yaş altı kızların 4 yaş altı erkeklerden daha yüksek BPA konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Çocukların tahmini günlük BPA alımlarının (geometrik ortalama (%95 güven aralığı) = 0,035 (0,030-0,039) µg/kg vücut ağırlığı/gün), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin belirlediği tolere edilebilir günlük alım sınırının (4 µg/kg vücut ağırlığı/gün) çok altında olduğu söylenmiştir. Konserve yiyecek-içecek, fast food ve plastik ambalajlı gıda tüketenlerle tüketmeyenler

arasında; plastik kapta gıda saklayanlarla saklamayanlar ve plastik kaptaki gıdayı mikrodalga fırında ısıtanlarla ısıtmayanlar arasında; plastikleri bulaşık makinesinde yıkayanlarla yıkamayanlar arasında; plastik oyuncuğı olanlarla olmayanlar arasında ve beyaz diş dolgusu olanlarla olmayanlar arasında total BPA düzeyleri istatistiksel anlamlılıkta farklı bulunmamıştır (118).

40 anne-bebek çiftinin yer aldığı bir çalışmada, annelerin tamamının annesütü ve idrar örneklerinde, 1-2 aylık sadece annesütü alan bebeklerin tamamının idrar örneklerinde BPA tespit edilmiştir. Plastik kaptan yoğurt ve plastik bardaktan sıcak içecek tüketen annelerin idrar örneklerindeki BPA tüketmeyenlerden istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulunmuştur (119). Ankara’da yürütölen başka bir çalışmada ise 1-3 aylık bebeğine sadece annesütü veren 80 annenin %88,8’inin sütünde BPA tespit edilmiştir. Bu sıklığın, Japonya ve Kore’den bildirilen sıklıklardan düşük, Amerika Birleşik Devletleri, İspanya ve Kanada’dan bildirilen sıklıklardan yüksek olduğı belirtilmiştir. Annesütündeki BPA konsantrasyonu fast food ve karbonatlı içecek tüketenlerde tüketmeyenlerden istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptanmıştır. Bebeklerin ortalama BPA teması $9,9\pm 7,9$ ng/kg vücut ağırlığı/gün bulunmuştur ve bu temasın kabul edilebilir güvenli aralıkta olduğı söylenmiştir (120).

Ankara’da yürütölen bir erişkin çalışmasında, primer over yetmezliğı olan 30 kadının serum ftalat ve BPA düzeyleri 30 sağlıklı kadının düzeyleri ile karşılaştırıldığında, BPA ve ftalat metabolitlerinin hasta grubunda daha yüksek konsantrasyonda bulunduğı ve MBP yüksekliğinin ($8,45\pm 4,2$ ’ye karşı $5,0\pm 3,47$ ng/ml) istatistiksel anlamlılıkta olduğı bildirilmiştir. MBP’nin primer over yetmezliğı gelişimi ile ilişkili bir risk faktörü olabileceğı raporlanmıştır (121).

Ergenlerde BPA ve ftalat düzeyleri ile kan basıncı profili arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile serbest ve total BPA arasında ilişki bulunmamış, MBzP’nin hipertansiyon ile ilişkili olduğı gösterilmiştir (122).

Türk çocuklarda ve ergenlerde yürütölen çeşitli çalışmalarda, belirli hasta gruplarının BPA ve/veya ftalat düzeyleri araştırılmıştır. Ülkemizde bu endokrin bozucu

kimyasalların serum, plazma veya idrar düzeylerinin ölçülerek hastalıkla ilişkisinin araştırıldığı pediatrik çalışmaların yürütüldüğü hastalıklar şunlardır: otizm spektrum bozukluğu, santral ve periferik erken puberte, prematür telarş, tip 1 diyabetes mellitus, polikistik over sendromu, Hashimoto tiroiditi, allerjik rinit ve ekzojen obezite (123-130).

2.6. Serebral Palsi ve Çevre Sağlığı

Serebral palsili çocukların çevresel özellikleri ile ilgili literatür ağırlıklı olarak psikososyal çevreye yoğunlaşmıştır. Ev adaptasyonu, destekleyici yasalar ve politikalar, aile merkezli rehabilitasyon gibi SP'li çocukların yaşam kalitesini artırmaya yönelik girişimlerin, çocuk ve çevresindeki sosyo-duygusal atmosfer arasında daha güçlü bir etkileşim sağlayacağı raporlanmıştır (131). Kuzey ülkelerinde yaşayan SP'li kişiler için düzenlenen sosyal güvenlik ağları gözden geçirilerek kişilerin sosyal ihtiyaçlarının zaman içinde arttığı saptanmıştır (132). Dezavantajlı sosyal çevrenin hem SP riskiyle hem de SP kliniğinin (motor, bilişsel ve ikincil sorunların) şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doğumdaki sosyo-ekonomik düzeyin, 5 yaşındaki SP kliniğinin yordayıcısı olduğu bildirilmiştir (133). Kısaca, *serebral palsy ve çevre* terimiyle yapılan literatür taramasında, fiziksel çevreden ziyade sosyal çevre ile ilgili bilimsel verilere ulaşıldığı söylenebilir.

2000 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Araştırma Konseyi gelişimsel güçlüklerin %3'ünün çevresel kirleticilerle temasın doğrudan sonucu olduğunu ve diğer %25'in çevresel faktörler ile genetik yatkınlığın sonucu ortaya çıktığını raporlamıştır (134). Çocukların gelişimsel güçlüklerden ve bozukluklardan korunmaları için bu tablolara neden olan önlenemez nedenlerin iyi tanımlanmış olması gereklidir. Bu önlenemez nedenler arasında yer alan kurşun, metil civa ve poliklorlu bifeniller ile temasın gelişmekte olan beyin üzerine etkileri 20. yüzyılın sonlarından itibaren önem kazanmıştır. Çevresel kimyasalların gelişimsel toksisiteleri bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. SP etyolojisinde çevresel kirleticilerin rolünü araştırılmaya başlanmıştır (135). Doğum öncesi dönemde yüksek doz metil civa temasının bilişsel gerilik, SP, görsel ve işitsel kusurlarla sonuçlandığı raporlanmıştır.

Beynin farklı hücre tiplerinin çevresel kimyasallara karşı duyarlılığı ve toksisiteden etkilenecekleri kritik pencere birbirinden farklıdır. Bu nedenle toksik kimyasalla temas yolu, zamanı ve dozu ortaya çıkacak istenmeyen nörolojik sonuçları değiştirir (136). Nitekim, gebelerde metil civa zehirlenmesi ciddi gelişimsel bozukluklara yol açabilse de düşük dozlarda metil civa teması fetüste beyin gelişimini olumsuz etkilemekle birlikte SP riskini artırmamıştır (137). İnsanların metil civa ile başlıca teması diyetle balık tüketme yoluyla olmaktadır. 1971-1997 yılları arasında Kanada'da 5 tatlısu gölünden oluşan Büyük Göller'de yaşayan balıkların dokularında metil civa konsantrasyonunun artış gösterdiği, ancak balık dokusu metil civa konsantrasyonu ile infantil SP sıklığı arasında korelasyon kurulamadığı bildirilmiştir (138). Perfloroalkil maddeler (PFASs) endokrin bozucu etkiye sahip kalıcı kirleticilerdir ve fetüste beyin gelişimini etkileyebilirler. Danimarka'da yürütülen bir vaka-kohort çalışmasında, erken ve orta gebelik döneminde anne plazma örneklerinin %90'ından fazlasında 16 perfloroalkil maddenin 6'sı tespit edilmiştir. Annede yüksek PFASs düzeyinin erkek çocuklarda SP riskini artırdığı; perflorooktan sülfonat düzeyinde 1-birimlik artışın SP riskini 1.7 kat, perflorooktanoik asit düzeyinde 1-birimlik artışın SP riskini 2.1 kat artırdığı; PFASs'nin hem tek taraflı hem çift taraflı spastik SP fenotipi ile ilişkili olduğu ve kızlarda PFASs ile SP arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (139). Annelerin gebelikte yaşadıkları şehrin toprağından alınan örneklerde ölçülen Kadmiyum konsantrasyonunun çocuklarda SP riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140). Özetle, mevcut literatür verileri ağırlıklı olarak çevresel kirleticiler ile SP riski arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların bulgularıdır.

SP'li çocuklarda çevresel kirletici düzeylerine ilişkin literatür sınırlıdır. Bansal ve ark. (141) SP'li çocukların anormal yeme davranışları nedeniyle kurşun temasının fazla olacağı hipotezini kurmuş ve Hindistan'da 2012-2013 yıllarında SP'li çocukların kan kurşun düzeyini ölçmüştür. 2-12 yaş aralığındaki SP'li (%76,5 kuadriplejik, %8,8 dipolejik, %8,8 hemiplejik, %2,9 hipotonik, %2,9 distonik) çocukların kan kurşun düzeyini sağlıklı yaşlılarından istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptamıştır ($9,20 \pm 8,31$ 'e karşı $3,47 \pm 4,96$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, $p < 0.001$). SP'li çocukların %56'sının, sağlıklı kontrollerin %21'inin kan kurşun düzeyinin ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olduğunu tespit etmiştir. Kan kurşun düzeyi

≥ 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan SP'li çocuk sayısını 13, sağlıklı çocuk sayısını 1 bulmuştur. SP'li çocuklarda pika ve ev dışı aktivitelerin (toprak ile temas) varlığı, ortalama kurşun düzeyini istatistiksel anlamlılıkta artıran faktörler olarak bulunmuştur. Yazarlar, mikrobesein eksikliğine ve pikaya yatkın olduğunu bilinen SP'li çocuklarda kurşun emilimini azaltmak için mikrobesein eksikliklerinin giderilmesini ve pikanın yol açtığı temas kaynaklarına dikkat edilmesini önermiştir (141). Bansal ve ark.'nın çalışmasından 15 yıl önce yine Hindistan'da Kumar ve ark. (142) nörolojik bozukluğu (SP, n=42; epilepsi, n=35; ensefalopati, n=5) olan çocukların kan kurşun düzeyini sağlıklı çocuklardaki kurşun düzeyi ile karşılaştırmış ve 1-12 yaş aralığındaki SP'li çocukların kan kurşun düzeyini sağlıklı yaşlılarından yüksek saptamıştır ($19,33 \pm 16,94$ 'e karşı $11,96 \pm 10,97$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, $p < 0.05$). Yazarlar, SP'li çocukların %64'ünün kan kurşun düzeyinin ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, %38'inin kan kurşun düzeyinin ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olduğunu raporlamıştır (142). Tükürük kurşun düzeyi ve ağız-diş sağlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 5-12 yaş SP'li çocukların tükürük örneğindeki kurşun konsantrasyonu sağlıklı yaşlılarından yüksek bulunmuş ve SP'li çocuklarda hem diş çürüklerine hem de yüksek tükürük kurşun düzeyine yatkınlık olduğu raporlanmıştır (143).

Çocuklar çevresel etkenlere erişkinlerden daha duyarlıdır, kimyasallarla temas ve alışılmadık tüketme özellikleri ile çevresel kirlilikten daha fazla etkilenirler. Çevresel kirleticilerle karşılaşma yolları, bu kirleticileri metabolize etme kapasiteleri, kimyasal ve radyoaktif maddelere verdikleri yanıtlar erişkinlerden farklıdır. Fiziksel çevre kirliliğinden etkilenme düzeyi çocuğun yaşına göre de değişkenlik gösterir. Vücut yüzeylerine oranla daha fazla oksijen, su ve yiyecek tüketmeleri, daha sık ve yoğun çevre-el-ağız temasına sahip olmaları ve toksik maddeleri metabolize edecek yolların henüz tam gelişmemiş olması çocukları fiziksel çevre kirliliğine duyarlı haline getirmektedir. Çevresel toksik maddeler, hızlı büyümekte ve gelişmekte, hücreleri çoğalmakta, organ sistemleri olgunlaşmakta olan çocuk yaş grubuna daha fazla zarar verebilmektedir (144). SP'li çocukların çevresel kirleticilerle temas özellikleri yetersiz nöromüsküler koordinasyon ve bozulmuş hareket becerisi, zayıf nutrisyon durumu ve pika gibi anormal yeme davranışları, elini ağzına götürme

davranışı, kötü hijyen, beslenme ve diyet farklılıkları, ilaç kullanımı, tetkik ve tedavi amaçlı uygulanan tıbbi girişimler ile iç ve dış ortamda geçirdikleri süre değişkenliği nedeniyle sağlıklı çocuklardan farklılık gösterebilir. SP'li çocukların halihazırda bozulmuş olan fiziksel ve mental sağlıkları ile endokrin bozukluk gibi ikincil sorunları çevresel kimyasallarla temas sonucu daha da kötü hale gelebilir. Bu nedenle, SP'li çocuklarda çevrede yaygın olarak bulunan çevresel kimyasalların düzeylerini araştıran ve bu kimyasallarla temas yollarını inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Serebral palsi vakalarında BPA ve ftalat düzeylerinin ölçülmesi ve temas kaynaklarının belirlenmesi, kontrol grubu ile karşılaştırılması amacı ile planlanan bu analitik kesitsel çalışma, T.C. Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.09.2020 tarih 671 no.lu kararı ile onaylandı (Ek-1). Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: TDK-2021-18913) tarafından desteklendi. SP'li vakaların ve sağlıklı çocukların yasal temsilcilerinden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur alındı (Ek-2, Ek-3). Yaşlarına ve olgunluk düzeylerine uygun bilgi verildikten sonra, rıza gösterebilecek durumdaki SP'li vakaların ve 3-6 yaş sağlıklı çocukların sözlü rızası, 7-10 yaş sağlıklı çocukların yazılı rızası alındı (Ek-4).

3.1. Örneklem

Çalışmaya Ekim ve Aralık 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran spastik SP tanılı 68 çocuk dahil edildi. SP grubunun dahil edilme kriterlerini 3-10 yaş aralığında olmak ve bir pediatrik nörolog tarafından doğrulanmış spastik SP tanısına sahip olmak ölçütleri oluşturdu. Diskinetik, ataksik veya miks tip SP'li çocuklar, SP dışı nöromusküler bozukluğu olan çocuklar ve beslenme tüpü ve/veya trakeostomisi olan çocuklar çalışmadan dışlandı. Kontrol grubu Sağlam Çocuk polikliniğine rutin izlem amacıyla başvuran, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu 70 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Veri Toplanması

Sosyodemografik özelliklerin, çevre öyküsünün ve BPA ve ftalatlarla olası temas kaynaklarının sorgulanması amacıyla SP ve kontrol grupları için ayrı veri toplama formları oluşturuldu (Ek-5, Ek-6). Veri toplama formları anneler ile yüz yüze yapılan görüşmeler ile dolduruldu. Her iki grupta yaş, cinsiyet, doğuma ait bilgiler, doğum sırası, bakımveren, annesütü alma, emzik ve biberon kullanımı, ebeveyn

yaşları ve eğitim düzeyleri, aile yapısı, ailedeki çocuk ve birey sayısı, ailenin gelir düzeyi ve yerleşim tipi (kırsal/kentsel) demografik veriler olarak toplandı. Ebeveynlerin eğitim düzeyi ortaokuldan daha düşük (<8 yıl) ve ortaokul veya daha yüksek (≥8 yıl) şeklinde gruplandı. Gelir düzeyi Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan Gelir ve Yaşam Koşulları Araştırmaları'ndan elde edilen verilere dayanarak düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı (145). Annelerin çalışma ve sağlık durumu ile ebeveynlerin sigara içme alışkanlığı kaydedildi. Vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı (kg/m^2). DSÖ standartları (146,147) kullanılarak hesaplanan yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre VKİ z-skorları antropometrik verileri oluşturdu. Antropometrik veriler veri toplama formuna kaydedildi. SP grubunda SP'nin topografik tipi, KMFSS seviyesi (148), eşlik eden ikincil hastalıklar, düzenli ilaç kullanımı, enteral beslenme ürünü tüketimi ve botoks tedavisi öyküsü klinik verileri oluşturdu.

Pediyatrik Çevre Öyküsü Tarama Formu (149) kaynak alınarak hazırlanan sorular ile detaylı çevre öyküsü alındı. Genel konut özellikleri, kapalı ortam ve dış ortam çevresi; kişisel hijyen-bakım, besin ve su tüketim özellikleri; toksik kimyasal maruziyeti; sağlıkla ilişkili özellikler ve annede gebelik dönemi toksik kimyasal teması başlıkları altında sorgulanan çevresel özellikler ile BPA ve ftalatlarla temasın olası kaynakları kaydedildi.

3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Mersin Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Kan Alma Birimi'nde SP ve kontrol grubundaki çocuklardan 5 ml venöz kan örnekleri, arka ucunda plastik parça bulunmayan steril iğne ucu ile damlatma yöntemiyle özel hazırlanmış heparinli cam tüplere alındı. Kan örnekleri alındıktan hemen sonra 3500 rpm'de (x800 g) 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri deplastize amber vialler içinde Mersin Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yer alan -80 °C soğutucu dolaba konarak transfer gününe kadar saklandı. 1 Ekim – 30 Aralık 2020 tarihleri arasında toplanan kan örneklerinden elde edilen plazmalar 4 Ocak 2021 tarihinde strafor köpük kutulu kuru buz içinde Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik

Toksikoloji Laboratuvarı'na transfer edildi ve analiz gününe kadar -80 °C soğutucu dolapta saklandı.

3.2.3. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizlerden Arındırılması ve Saklanması

Tüm deneyler boyunca plastik materyalle kirlenmeyi önlemek için sadece cam malzeme kullanıldı. Kullanılan tüm cam malzemeler (erlen, beher, cam tüp vb.) deterjanlı su ile temizlendikten sonra %10'luk nitrik asit çözeltisinde 24 saat bekletildi ve daha sonra bidistile deiyonize su ile 4 kez durulandı. Takiben cam malzemelerin içine n-hekzan: tetrahidrofuran (1:1, v/v) konuldu, 4 saat bekledi ve 37°C'lik inkübatörde kurutuldu. Deney boyunca kullanılan diğer cam malzemeler (vial, küçük tüp, cam Pasteur pipetleri vb.) 400°C'de 4 saat bekletilerek plastizlerden arındırıldı.

Tüm cam malzemeler plastik temasını önlemek için ağzı alüminyum folyo ile kapatılarak saklandı.

3.2.4. Plazma Bisfenol A (BPA) Düzeylerinin Tayini

Yöntemin Esası:

Plazma örneklerinde BPA tayini, BPA'nın plazmadan amonyum asetat tamponu ve n-hekzan:dietileter ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile yapıldı (150).

Ekstraksiyon:

1. Total BPA analizi (konjuge + serbest) için 500 µl plazma örneğine 50 µl 100 mg/ml BPA eklendi.
2. Sonrasında karışım üzerine 2.0 M amonyum asetat tamponu (pH 5.0) ve 10 µl glukuronidaz/aril sülfataz (*Helix pomatia*) eklenerek karıştırıldı ve karışım 3 saat boyunca 37°C'lik su banyosunda inkübe edildi.
3. Karışım 50 ml n-hekzan:dietileter (70:30) ile ekstre edildi ve 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.
4. Süpernatanın 3 ml'si başka bir cam tübe alınarak azot altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C'de saklandı.

Kromatografik sistem:

Analiz, HPLC (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanarak yapıldı. Kromatografik sistemin özellikleri aşağıda sunulmuştur:

1. HPLC sisteminde floresans dedektör (eksitasyon $\lambda=230$ nm, eksitasyon $\lambda=315$ nm), Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5 μm , 25 cm; 4,6 mm i.d.) (Waters, Milford, MA) kullanıldı.

2. Mobil faz: Asetonitril ve %2.5 (v/v, suda) tetrahidrofur; Gradyan elüsyon 60:40-5:95 olarak uygulandı.

3. Mobil faz akış hızı: 0,4 ml/dak

4. Enjeksiyon hacmi: 100 μl

5. Kolon ısı: 25°C

Yöntemin Uygulanışı ve Özellikleri:

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20°C'de saklanan örnekler 300 μl %60'lık asetonitrilde çözüldü.

2. Her bir standart ve örnek 100 μl olarak HPLC'ye enjekte edildi.

3. BPA için alıkonma (retansiyon) zamanı 18,1 dakika olarak bulundu.

4. Hesaplamalarda BPA standartları kullanıldı ve eğri altından kalan yükseklik kullanılarak hesaplama yapıldı.

5. Gerikazanım çalışmalarında 10 farklı analiz sonucu BPA için gerikazanım (ortalama \pm SD) %97,37 \pm 1,23 olarak bulundu.

6. Gün içi fark [varyasyon katsayısı (CV) olarak] %2,76 \pm 0,24 ve günler arası fark %2,63 \pm 1,23 olarak bulundu.

7. LOD (deteksiyon limiti/gözlenebilme sınırı) 1 ng/ml, LOQ (kuantifikasyon limiti/tayin sınırı) ise 2,5 ng/ml'dir.

3.2.5. Plazma Dibutil ftalat (DBP), Di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP) ve Mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEHP) Düzeylerinin Tayini

Yöntemin Esası:

Plazma örneklerinde DBP, DEHP ve MEHP tayini, bu maddelerin plazmadan ortofosforik asit ve asetonitril ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile yapıldı (151).

Ekstraksiyon (DBP):

1. 200 µl plazma örneğine 20 µl 20 ppm DBP (nihai konsantrasyon 1 ppm) eklendi.
2. Bu karışımın üzerine 400 µl NaOH (1 N), 100 µl %50 H₃PO₄ ve 800 µl asetonitril ilave edildi ve 1 dakika süreyle vorteks ile karıştırıldı.
3. Karışım 5000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi, 600 µl süpernatant başka bir tüpe alındı ve azot altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C'de saklandı.

Ekstraksiyon (DEHP ve MEHP):

1. 200 µl plazma örneğine 20 µl 20 ppm DEHP (nihai konsantrasyon 1 ppm) ve 20 µl 20 ppm MEHP (nihai konsantrasyon 1 ppm) eklendi.
2. Bu karışımın üzerine 400 µl NaOH (1 N), 100 µl %50 H₃PO₄ ve 800 µl asetonitril ilave edildi ve 1 dakika süreyle vorteks ile karıştırıldı.
3. Karışım 5000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi, 600 µl süpernatant başka bir tüpe alındı ve azot altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C'de saklandı.

Kromatografik Sistem:

Analiz, HPLC (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanılarak yapıldı. Kromatografik sistemin özellikleri aşağıda sunulmuştur:

1. UV dedektör ($\lambda=230$ nm), Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5 μm , 25 cm; 4,6 mm i.d.) (Waters, Milford, MA) ve HPLC prekolon (ODS C18) (4 cm) (Waters, Milford, MA) kullanıldı.

2. Mobil Faz: %0.1 ortofosforik asit ve asetonitrilden [pH 3.0, 80:20 (v/v)]

3. Mobil faz akış hızı: 1,0 ml/dk

4. Enjeksiyon hacmi: 100 μl

Yöntemin Uygulanışı ve Özellikleri:

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20°C 'de saklanan örnekler 300 μl %60'lık asetonitrilde çözüldü.

2. Her bir standart ve örnek 100 μl olarak HPLC'ye enjekte edildi.

3. DEHP ve MEHP için alıkonma (retansiyon) zamanları sırası ile 32,5 dakika ve 4,5 dakika olarak bulundu. DBP için alıkonma (retansiyon) zamanı 5 dakika olarak bulundu. Analizler DEHP ve MEHP için tek seferde, DBP için ayrı okumalarla yapıldı.

4. Hesaplamalarda DEHP, MEHP ve DBP standartları kullanıldı ve eğri altından kalan alan kullanılarak hesaplama yapıldı.

5. Geri kazanım çalışmaları 7,5 $\mu\text{g/ml}$ DEHP ve 1,25 $\mu\text{g/ml}$ MEHP kullanılarak yapıldı. 10 farklı analiz sonucu DEHP ve MEHP için geri kazanımları sırasıyla (ortalama \pm SD) %93,41 \pm 23,41 ve %82,65 \pm 0,97 olarak bulundu. Geri kazanım çalışmaları DBP için 9,8 $\mu\text{g/ml}$ DBP kullanarak yapıldı. 10 farklı analiz sonucu DBP için geri kazanımı (ortalama \pm SD) %90,11 \pm 10,38 olarak bulundu.

6. Gün içi farklar DEHP, MEHP ve DBP için sırasıyla [varyasyon katsayısı (CV) olarak] %1,12 \pm 0,56, %4,15 \pm 1,73 ve %0,71 \pm 0,40 olarak bulundu.

7. Günler arası farklar (CV olarak) DEHP için %10,31 \pm 16,09 ve MEHP için %8,42 \pm 4,42; DBP için %1,06 \pm 0,56 olarak bulundu.

8. Hem DEHP hem de MEHP için LOD 0,05 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Hem DEHP hem de MEHP için LOQ 0,1 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. DBP için LOD 0,38 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. DBP için LOQ 1,15 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.

3.3. Verilerin Analizi

İstatiksel analizler IBM SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram kullanılarak test edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (25.–75. persentiller) şeklinde sunuldu. İki parametrik değer Student t-test ile, iki parametrik olmayan değer Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. BPA ve ftalat konsantrasyonları, en düşük üçlükten en yüksek üçlüğe olacak şekilde 3 gruba bölündü. SP ve en yüksek üçlükte BPA ve ftalat konsantrasyonları arasındaki ilişki binary (ikili) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sağlıklı olmak ve en yüksek üçlükte BPA ve ftalat konsantrasyonuna sahip olmak riski arasındaki ilişki için Odds oranı (OR) hesaplandı. Demografik, antropometrik ve çevresel değişkenler ile en yüksek üçlükte BPA ve ftalat konsantrasyonları arasındaki ilişki, tek değişkenli lojistik regresyon kullanılarak SP ve kontrol gruplarında ayrı ayrı analiz edildi. Kontrol grubunun en düşük üçlükteki BPA ve ftalat konsantrasyonları referans olarak alındı. Yaş ve cinsiyet, potansiyel karıştırıcılar olarak kabul edildi.

Demografik, antropometrik ve çevresel değişkenler ile en yüksek üçlükte BPA ve ftalat konsantrasyonları arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığı, çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanılarak analiz edildi. SP ve kontrol grupları için ayrı ayrı modeller kuruldu ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,2$ bulunan değişkenler bağımsız değişkenleri oluşturdu. En yüksek üçlükte BPA ve ftalat konsantrasyonlarına sahip olmanın düzeltilmiş OR'leri ve %95 güven aralıkları (%95 CI) hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Serebral palsi grubunun klinik özellikleri

Topografik sınıflamaya göre 37 vakada (%54,5) kuadriplejik, 19 vakada (%27,9) diplejik ve 12 vakada (%17,7) hemiplejik tip spastik SP tanısı mevcuttu. KMFSS'ye göre 16 vaka (%23,5) seviye II, 8 vaka (%11,8) seviye III, 13 vaka (%19,1) seviye IV ve 31 vaka (%45,6) seviye V motor hareket kapasitesine sahip idi. SP tanısının konduğu ortanca (min-max) yaş 9,5 (2-36) ay idi. Elli dört vakada (%79,4) en az 1 tane SP'ye eşlik eden ikincil hastalık olduğu ve en sık eşlik eden ikincil sorunun 32 vakada (%47,1) mevcut olan epilepsi olduğu görüldü. 6 vakada (%8,8) hidrosefali, 4 vakada (%5,9) ürolitiazis, 4 vakada (%5,9) atopi, 2 vakada (%2,9) görme kusuru, 2 vakada (%2,9) psikiyatrik bozukluk, 1 vakada (%1,5) vezikoüreteral reflü, 1 vakada (%1,5) nefropati, 1 vakada (%1,5) peptik ülser ve 1 vakada (%1,5) hipotiroidizm mevcut idi.

4.2. Serebral palsi ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve antropometrik özellikleri

SP grubunda 68 spastik SP'li çocuk, kontrol grubunda 70 sağlıklı çocuk yer aldı. SP grubunun %55,9'u erkek cinsiyette olup, yaş ortalaması $6,6 \pm 1,7$ yıl (%61,8'i 3-6 yaş ve %38,2'si 7-10 yaş); kontrol grubunun %48,6'sı erkek cinsiyette olup yaş ortalaması $6,5 \pm 2,1$ yıl (%54,3'ü 3-6 yaş ve %45,7'si 7-10 yaş) idi. SP ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. SP ve kontrol grupları yaş, cinsiyet, doğum sırası, anne ve baba yaşı, baba eğitim düzeyi, kardeş ve ailedeki birey sayısı, aile yapısı, gelir düzeyi ve yerleşim tipi açısından benzer bulundu ($p>0,05$). Annede kronik hastalık ve annede ve babada sigara içme sıklığı gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda anne eğitim düzeyinin ve çalışan anne sıklığının daha yüksek olduğu (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,008$), SP grubunda ise anne bakımı sıklığının daha yüksek olduğu ($p=0,016$) görüldü. SP grubunda sezaryenle doğum ve prematüre doğum sıklığı daha yüksek (sırasıyla $p=0,027$ ve $p<0,001$); doğum ağırlığı, sadece annesütü ve toplam annesütü alma süresi daha düşük (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,026$ ve $p=0,004$) bulundu. Kontrol grubunda prematüre doğan çocuğa

rastlanmadı. Gruplar gebelik yaşına göre doğum ağırlığı ile emzik ve biberon kullanımı açısından farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

	Serebral palsi (n=68)	Sağlıklı kontrol (n=70)	<i>p</i>
Çocuğa ait özellikler			
Yaş, yıl	6,6 ± 1,7	6,5 ± 2,1	0,917
Cinsiyet, erkek	38 (55,9)	34 (48,6)	0,390
Doğum şekli	51 (75,0)	40 (57,1)	0,027
Gebelik süresi, ≥37 hafta	26 (38,2)	70 (100,0)	< 0,001
Doğum ağırlığı, kg	2,3 ± 1,0	3,2 ± 0,5	< 0,001
Doğum sırası			
1.	24 (35,3)	31 (44,3)	0,367
2.	25 (36,8)	26 (37,1)	
≥3.	19 (27,9)	13 (18,6)	
Kardeşe sahip olma	56 (82,4)	59 (84,3)	0,761
Toplam annesütü alma süresi, ay	6 (1,1-18)	12 (5,8-18)	0,004
≥12 ay	26 (38,2)	41 (58,6)	0,017
Sadece annesütü alma süresi, ay	1,2 (0-6)	5,5 (1-6)	0,026
Emzik kullanımı	28 (41,2)	27 (38,6)	0,755
Biberon kullanımı	68 (100,0)	70 (100,0)	-
Bakımveren			
Anne	65 (95,6)	58 (82,9)	0,016
Büyükanne, bakıcı veya kreş	3 (4,4)	12 (17,1)	
Hanehalkı özellikleri			
Anne yaşı, yıl	34,6 ± 5,2	33,1 ± 5,6	0,100
Baba yaşı, yıl	39,2 ± 5,9	38,1 ± 5,9	0,298
Anne eğitim düzeyi, ≥ 8 yıl*	19 (27,9)	31 (44,3)	0,046
Baba eğitim düzeyi, ≥ 8 yıl*	29 (42,6)	38 (54,3)	0,171
Anne çalışma durumu			
Ev hanımı	64 (94,1)	55 (78,6)	0,008
Çalışan	4 (5,9)	15 (21,4)	
Annede kronik hastalık	17 (25,0)	16 (22,9)	0,768
Anne, sigara kullanan	12 (17,6)	15 (21,4)	0,576
Baba, sigara kullanan	35 (51,5)	35 (50,0)	0,863
Ailedeki çocuk sayısı	2 (2-3)	2 (2-3)	0,329
Ailedeki birey sayısı	4 (4-5)	5 (4-6)	0,154
Aile yapısı			
Çekirdek	58 (85,3)	58 (82,9)	0,696
Tek ebeveyn veya geniş	10 (14,7)	12 (17,1)	
Gelir durumu			
Yüksek	10 (14,7)	20 (28,6)	0,141
Orta	25 (36,8)	21 (30,0)	
Düşük	33 (48,5)	29 (41,4)	
Yerleşim			
Kentsel / yarı kentsel	63 (92,6)	62 (88,6)	0,413
Kırsal	5 (7,4)	8 (11,4)	

*Ortaokul veya daha yüksek eğitim düzeyi.

Yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre VKİ z-skorları ortalaması SP grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,020$). VKİ z-skoru (-1) - (+1) arasında olan (normal kilolu) çocuk sıklığı gruplar arasında benzer idi ($p=0,154$). Boya göre ağırlık z-skoru -1'den düşük olan çocuk sıklığı SP grubunda daha yüksek idi ($p=0,041$). Antropometrik özellikler Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Antropometrik özelliklerin karşılaştırılması

	Serebral palsy (n=68)	Sağlıklı kontrol (n=70)	<i>p</i>
Z-skor			
Yaşa göre ağırlık	-0,9 ± 1,9	0,2 ± 1,3	<0,001
Yaşa göre boy	-1,1 ± 1,7	-0,1 ± 1,1	<0,001
Vücut kitle indeksi	-0,3 ± 2,0	0,3 ± 1,4	0,020
Vücut kitle indeksi			
< -1 z skoru	22 (32,4)	14 (20,0)	
(-1) – (+1) z skoru	30 (44,1)	31 (44,3)	0,154
≥ +1 z skoru	16 (23,5)	25 (35,7)	
Yaşa göre boy			
< -1 z skoru	33 (48,5)	20 (28,6)	
(-1) – (+1) z skoru	29 (42,7)	38 (54,3)	0,041
≥ +1 z skoru	6 (8,8)	12 (17,1)	

4.3. Serebral palsy ve kontrol gruplarının çevresel özellikleri

SP ve kontrol gruplarının kişisel hijyen-bakım özellikleri, besin ve su tüketim özellikleri, sağlıkla ilişkili özellikleri Tablo 4.3'te gösterildi. Günlük sabunla el yıkama sayısı, günlük ağız bakımı/diş fırçalama sıklığı ve tuvalet ihtiyacını tuvalette giderme sıklığı SP grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla 3'e karşı 5 kez, $p<0,001$; %51,5'e karşı %77,1, $p=0,002$ ve %26,5'e karşı %100, $p<0,001$). Kırk vakanın (%58,8) tek kullanımlık alt bez, 9 vakanın (%13,2) klozetli oturak ve 1 vakanın (%1,5) sürgü/lazımlık kullanarak tuvalet ihtiyacını giderdiği öğrenildi. SP grubunun %32,4'ünün ve kontrol grubunun %48,6'sının günde en az 6 kez sabunla el yıkadığı ($p=0,052$); SP grubunun haftada 3 (2-3) kez ve kontrol grubunun haftada 3 (2-3) kez banyo yaptığı öğrenildi ($p=0,472$). Vücut losyonu kullanma sıklığının SP grubunda %73,5 ve kontrol grubunda %57,1 olduğu öğrenildi ($p=0,043$).

Elli vakanın (%73,5) ve 56 sağlıklı çocuğun (%80) şehir şebeke suyu, 18 vakanın (%26,5) ve 14 sağlıklı çocuğun (%20) şişelenmiş su tükettiği görüldü ($p=0,368$). Tüketilen şişelenmiş suların cam şişe değil, damacana su veya pet şişe su olduğu öğrenildi. Tüketilen gıdalar sorgulandığında, sadece işlenmemiş veya minimal işlenmiş gıda tüketim sıklığı SP grubunda %20,6, kontrol grubunda %25,7; hem işlenmemiş/minimal işlenmiş gıda hem işlenmiş gıda tüketim sıklığı SP grubunda %26,5, kontrol grubunda %31,4; sadece işlenmiş gıda tüketimi SP grubunda %52,9, kontrol grubunda %42,9 saptandı ($p=0,492$). Toplamda 54 vakanın (%79,4) ve 52 sağlıklı çocuğun (%74,3) işlenmiş gıda tükettiği görüldü ($p=0,476$). Otuz vakanın (%44,1) ve 21 sağlıklı çocuğun (%30,3) hiç balık tüketmediği öğrenildi; hiç balık tüketmeme, ayda 1-2 kez balık tüketme ve ayda 3-4 kez balık tüketme sıklıklarının gruplar arasında benzer olduğu saptandı ($p=0,228$). SP ve kontrol gruplarında, plastik kaplardan yiyecek ve içecek tüketme (%30,9'a karşı %42,9, $p=0,145$), plastik kaplarda veya poşetlerde gıda saklama (%63,2'ye karşı %67,1, $p=0,630$) ve ebeveynlerde işten eve döndüğünde ellerini yıkayıp kıyafetlerini değiştirme (%98,5'a karşı %97,1, $p=1,00$) sıklıkları benzer bulundu. Plastikleri bulaşık makinesinde yıkama sıklığı SP grubunda daha düşük (%13,2'ye karşı %31,4, $p=0,010$), her zaman yıkanmış meyve/sebze tüketme sıklığı ve annelerde yemek yapmadan önce her zaman el yıkama sıklığı SP grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla %97,1'e karşı %77,1, $p=0,001$ ve %97,1'e karşı %77,1, $p=0,001$).

Üç sağlıklı çocuğun hastane yatışı (grip veya apandisit nedeniyle) ve 6 sağlıklı çocuğun cerrahi işlem (tonsillektomi, adenoidektomi veya apendektomi) uygulanma öyküsü mevcuttu. Hastane yatışı ve cerrahi işlem öyküsü SP grubunda daha yüksek sıklıkta idi ($p<0,001$). Besin desteği (vitamin ve/veya balık yağı) kullanımının gruplar arasında benzer sıklıkta olduğu görüldü ($p=0,421$). Otuz altı vakanın (%52,9) spastisiteye yönelik botoks tedavisi aldığı, 38 vakanın (%55,9) günlük en az 1 reçeteli ilaç kullandığı ve 26 vakanın (%38,2) enteral beslenme solüsyonu tükettiği öğrenildi.

Tablo 4.3. Kişisel hijyen-bakım özelliklerinin, besin ve su tüketim özelliklerinin ve sağlıkla ilişkili özelliklerin karşılaştırılması

	Serebral palsy (n=68)	Sağlıklı kontrol (n=70)	<i>p</i>
Sabunla el yıkama sayısı / gün	3 (2-6)	5 (4-8)	< 0,001
<6 kez /gün	46 (67,6)	36 (51,4)	0,052
≥6 kez /gün	22 (32,4)	34 (48,6)	
Banyo yapma / hafta	3 (2-3)	3 (2-3)	0,472
Vücut losyonu kullanımı	50 (73,5)	40 (57,1)	0,043
Günlük ağız bakımı / diş fırçalama	35 (51,5)	54 (77,1)	0,002
Doğal yoldan tuvalet ihtiyacı giderme	18 (26,5)	70 (100,0)	< 0,001
Tuvalet ihtiyacı giderme			
Sürgü / lazımlık	1 (1,5)	-	-
Klozetli oturak	9 (13,2)	-	-
Tek kullanımlık alt bez	40 (58,8)	-	-
İçme suyu kaynağı			
Şehir şebeke suyu	50 (73,5)	56 (80,0)	0,368
Damacana su veya pet şişe su	18 (26,5)	14 (20,0)	
Tüketilen gıdalar*			
İşlenmemiş veya minimal işlenmiş gıda	14 (20,6)	18 (25,7)	
Hem işlenmemiş/minimal işlenmiş hem işlenmiş gıda	18 (26,5)	22 (31,4)	0,492
İşlenmiş gıda	36 (52,9)	30 (42,9)	
İşlenmiş gıda tüketme	54 (79,4)	52 (74,3)	0,476
Balık tüketimi			
Tüketmiyor	30 (44,1)	21 (30,3)	
1-2 kez /ay	25 (36,8)	32 (45,7)	0,228
3-4 kez /ay	13 (19,1)	17 (24,3)	
Plastik kaplardan yiyecek ve içecek tüketme	21 (30,9)	30 (42,9)	0,145
Plastik kapta/poşette gıda saklama	43 (63,2)	47 (67,1)	0,630
Plastikleri bulaşık makinesinde yıkama	9 (13,2)	22 (31,4)	0,010
Meyve ve sebzeleri tüketmeden önce yıkama, her zaman	66 (97,1)	54 (77,1)	0,001
Annede yemek yapmadan önce el yıkama, her zaman	66 (97,1)	54 (77,1)	0,001
Hastane yatışı öyküsü	59 (86,8)	3 (4,3)	< 0,001
Cerrahi işlem öyküsü	39 (57,4)	6 (8,6)	< 0,001
Botoks tedavisi öyküsü	36 (52,9)	-	-
Günlük en az 1 reçeteli ilaç kullanımı	38 (55,9)	-	-
Enteral beslenme solüsyonu tüketimi	26 (38,2)	-	-
Besin desteği kullanımı	19 (27,9)	24 (34,3)	0,421
Vitamin	8 (11,8)	16 (22,9)	0,201
Balık yağı	11 (16,1)	8 (11,4)	

*İşlenmemiş (doğal) gıdalar: bitkilerin yenilebilen kısımları (meyve, yaprak, gövde, tohum, kök vb.) veya hayvanların yenilebilen kısımları (et, sakatat, yumurta, süt vb.). Minimal işlenmiş gıdalar: ev mutfağında pişirildikten/hazırlandıktan sonra dondurulmuş veya kurutulmuş gıdalar. İşlenmiş gıdalar: paketlenmiş, konserve, şişelenmiş veya endüstriyel olarak üretilmiş tüketime hazır gıdalar (152). Bu tez çalışmasında, enteral beslenme solüsyonları da işlenmiş gıda olarak kabul edildi.

SP ve kontrol gruplarının genel konut, ev içi ve dış ortam, toksik kimyasal maruziyeti özellikleri Tablo 4.4'te gösterildi. Vakaların %55,9'u ve sağlıklı kontrollerin %60'ı apartman dairesinde yaşıyor idi; mustakil ev veya apartman dairesinde yaşama

sıklıkları gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0,624$). Yaşanılan ev SP grubunda 20 (10-30) yıllık, kontrol grubunda 15 (10-25) yıllık idi ($p=0,112$). Yaşadığı yerin yakınında endüstri, bacalı kirletici kuruluş, rafineri, inşaat alanı, zararlı atık yok etme alanı veya maden arıtım tesisi varlığı SP grubunda %17,6 ve kontrol grubunda %10 sıklıkta saptandı ($p=0,192$). Yaşadığı yerin yakınında otoban veya yoğun trafikli yol varlığı SP grubunda %33,8 ve kontrol grubunda %34,3 sıklıkta saptandı ($p=0,954$). Yaşadığı yerin yakınında pestisit kullanılan tarım alanı varlığı SP grubunda %30,9 ve kontrol grubunda %15,7 sıklıkta saptandı ($p=0,035$). Ev içi sigara dumanı teması SP grubunda %19,1 ve kontrol grubunda %37,1 sıklıkta saptandı ($p=0,019$). Son bir yıl içinde evde tadilat yapımı veya eve yeni halı, mobilya alımı SP grubunda %33,8 ve kontrol grubunda %31,4 sıklıkta saptandı ($p=0,764$). Çocuğun uyuduğu odada halı bulundurma SP grubunda %89,7 ve kontrol grubunda %87,1 sıklıkta saptandı ($p=0,638$). Evde rutubet, nem ve küf varlığı SP grubunda %20,6 ve kontrol grubunda %17,1 sıklıkta saptandı ($p=0,605$). Son bir yıl içinde evde haşere varlığı SP grubunda %17,6 ve kontrol grubunda %22,9 sıklıkta saptandı ($p=0,447$). Evdeki ısınma sistemi sorgulandığında, odun/kömür sobası ile ısınma SP grubunda %60,3 ve kontrol grubunda %40; doğalgaz, elektrikli ısıtıcı veya klima ile ısınma SP grubunda %39,7 ve kontrol grubunda %60 sıklıkta saptandı ($p=0,017$). Her gün açık havada (balkon, bahçe, çocuk parkı vb.) zaman geçirme sıklığı ve açık havada geçirilen süre gruplar arasında benzer idi (sırasıyla $p=0,116$ ve $p=0,782$).

Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı SP grubunda %48,5 ve kontrol grubunda %57,1 sıklıkta saptandı ($p=0,311$). Evde temizlik ürünleri (çamaşır suyu veya yağ ve kireç çözücü) kullanımı SP grubunda %95,6 ve kontrol grubunda %100 sıklıkta saptandı ($p=0,117$). Evde laminant yer döşeme sıklığı SP grubunda %44,1 ve kontrol grubunda %74,3; seramik yer döşeme sıklığı SP grubunda %55,9 ve kontrol grubunda %25,7 bulundu ($p<0,001$). Evde PVC kapı ve/veya pencere varlığı SP grubunda %94,1 ve kontrol grubunda %91,4 sıklıkta saptandı ($p=0,745$). Evde açıkta duran termal kağıt (fiş, fatura vb.) varlığı SP grubunda %14,7 ve kontrol grubunda %14,3 sıklıkta saptandı ($p=0,944$). Son bir yıl içinde evde yalıtım malzemesi kullanımı SP grubunda %1,5 ve kontrol grubunda %7,1 sıklıkta saptandı ($p=0,209$). Son bir yıl

içinde sivrisinek kovucu ürün kullanımı SP grubunda %8,8 ve kontrol grubunda %22,9 sıklıkta saptandı ($p=0,024$). Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanımı ve/veya plastik oyuncaklarla oynama SP grubunda %55,9 ve kontrol grubunda %87,1 sıklıkta saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Genel konut özelliklerinin, ev içi ve dış ortam özelliklerinin ve toksik kimyasal maruziyeti özelliklerin karşılaştırılması

	Serebral palsi (n=68)	Sağlıklı kontrol (n=70)	<i>p</i>
Konut			
Mustakil ev	30 (44,1)	28 (40,0)	0,624
Apartman dairesi	38 (55,9)	42 (60,0)	
Bina (konut) yaşı, yıl	20 (10-30)	15 (10-25)	0,112
Konuttaki oda sayısı	3 (3-4)	3 (3-4)	0,571
Yaşadığı yerin yakınında endüstri, bacalı kirlenici kuruluş, rafineri, inşaat alanı, zararlı atık yok etme alanı veya maden arıtım tesisi varlığı	12 (17,6)	7 (10,0)	0,192
Yaşadığı yerin yakınında otoban veya yoğun trafikli yol varlığı	23 (33,8)	24 (34,3)	0,954
Yaşadığı yerin yakınında pestisit kullanılan tarım alanı varlığı	21 (30,9)	11 (15,7)	0,035
Sigara dumanı teması	13 (19,1)	26 (37,1)	0,019
Son bir yıl içinde evde tadilat yapımı veya eve yeni halı, mobilya alımı	23 (33,8)	22 (31,4)	0,764
Evde rutubet, nem veya küf varlığı	14 (20,6)	12 (17,1)	0,605
Son bir yıl içinde evde haşere varlığı	12 (17,6)	16 (22,9)	0,447
Isınma			
Odun/kömür sobası	41 (60,3)	28 (40,0)	0,017
Doğalgaz, elektrikli ısıtıcı veya klima	27 (39,7)	42 (60,0)	
Günlük açık havada zaman geçirme	67 (98,5)	64 (91,4)	0,116
Günlük açık havada zaman geçirme, saat	1 (0,5-2)	1 (0,5-2)	0,782
Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı	33 (48,5)	40 (57,1)	0,311
Evde temizlik ürünleri kullanımı	65 (95,6)	70 (100,0)	0,117
Çamaşır suyu	56 (82,4)	57 (81,4)	0,888
Kireç / yağ çözücü	9 (13,2)	13 (18,6)	0,392
Evde yer döşemesi			
Laminant parke	30 (44,1)	52 (74,3)	<0,001
Karo, fayans	38 (55,9)	18 (25,7)	
Evde PVC kapı ve/veya pencere varlığı	64 (94,1)	64 (91,4)	0,745
Evde termal kağıt (fiş, fatura vb.) varlığı	10 (14,7)	10 (14,3)	0,944
Son bir yıl içinde evde yalıtım malzemesi kullanımı	1 (1,5)	5 (7,1)	0,209
Son bir yıl içinde sivrisinek kovucu ürün kullanımı	6 (8,8)	16 (22,9)	0,024
Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanımı veya plastik oyuncaklarla oynama	38 (55,9)	61 (87,1)	<0,001

PVC; polivinil klorid.

SP ve kontrol gruplarının annelerinin gebeliklerinde potansiyel BPA ve ftalat kaynakları ile temas özellikleri Tablo 4.5'te gösterildi. Gebelikte kozmetik ve kişisel

bakım ürünü kullanımı SP grubu annelerinde %35,3 ve kontrol grubu annelerinde %35,7 sıklıkta saptandı (p=0,959). Gebelikte sıvı deterjan ve yumuşatıcı kullanımı SP grubu annelerinde %85,3 ve kontrol grubu annelerinde %90 sıklıkta saptandı (p=0,400). Gebelikte plastik mutfak malzemesi kullanımı SP grubu annelerinde %69,1 ve kontrol grubu annelerinde %60 sıklıkta saptandı (p=0,263). Gebelikte işlenmiş gıda (konserve ve ambalajlı gıda) tüketimi SP grubu annelerinde %11,8 ve kontrol grubu annelerinde %22,9 sıklıkta saptandı (p=0,086). Gebelikte sigara kullanımı SP grubu annelerinde %10,3 ve kontrol grubu annelerinde %15,7 sıklıkta saptandı (p=0,345). Gebelikte, doğum hariç, hastaneye yatış öyküsü SP grubu annelerinde %32,4 ve kontrol grubu annelerinde %21,4 sıklıkta saptandı (p=0,148).

Tablo 4.5. Annelerin gebeliklerinde potansiyel BPA ve ftalat kaynakları ile temas özelliklerinin karşılaştırılması

	Serebral palsi (n=68)	Sağlıklı kontrol (n=70)	p
Kozmetik ve kişisel bakım ürünü kullanımı	24 (35,3)	25 (35,7)	0,959
Sıvı deterjan ve yumuşatıcı kullanımı	58 (85,3)	63 (90,0)	0,400
Plastik mutfak malzemesi kullanımı	47 (69,1)	42 (60,0)	0,263
İşlenmiş gıda tüketimi	8 (11,8)	16 (22,9)	0,086
Sigara kullanımı	7 (10,3)	11 (15,7)	0,345
Hastaneye yatış öyküsü, doğum hariç	22 (32,4)	15 (21,4)	0,148

4.4. Serebral palsi ve kontrol gruplarının plazma BPA, DBP, DEHP ve MEHP düzeyleri

SP ve kontrol gruplarının plazma BPA ve ftalat düzeylerine ait bulgular Tablo 4.6'da sunuldu. SP vakalarının %85,3'ünün ve sağlıklı çocukların %92,9'unun plazma örneklerinde BPA; SP vakalarının %33,8'inin ve sağlıklı çocukların %35,7'sinin plazma örneklerinde DBP; SP vakalarının %76,5'inin ve sağlıklı çocukların %81,4'ünün plazma örneklerinde DEHP; SP vakalarının %75'inin ve sağlıklı çocukların %84,3'ünün plazma örneklerinde MEHP tespit edildi. Plazma ortanca BPA ve DBP konsantrasyonları gruplar arasında farklı bulunmadı (sırasıyla 10,68'e karşı 17,64 ng/ml, p=0,050 ve 0,25'e karşı 0,26 µg/ml, p=0,855). Plazma ortanca DEHP ve MEHP düzeyleri SP grubunda istatistiksel anlamlılıkta düşük saptandı (sırasıyla 0,33'e karşı 0,42 µg/ml, p=0,035 ve 0,24'e karşı 0,52 µg/ml, p<0,001).

Tablo 4.6. Plazma BPA ve ftalat düzeylerinin karşılaştırılması

	LOD	LOQ	Grup	N	≥DL, %	spike ile, %	min	Persentil değerleri					max	p
								10	25	50	75	90		
BPA, ng/ml	1,00	2,50	Serebral palsy	68	85,3	1,5	ND	ND	4,31	10,68	21,98	33,39	59,01	0,050
			Sağlıklı kontrol	70	92,9	0,0	ND	5,86	10,97	17,64	21,52	27,67	76,15	
DBP, µg/ml	0,38	1,15	Serebral palsy	68	33,8	38,2	ND	ND	ND	0,25	0,51	0,65	1,19	0,855
			Sağlıklı kontrol	70	35,7	34,3	ND	ND	ND	0,26	0,47	0,67	1,95	
DEHP, µg/ml	0,05	0,10	Serebral palsy	68	76,5	0,0	ND	ND	0,14	0,33	0,51	0,72	1,29	0,035
			Sağlıklı kontrol	70	81,4	0,0	ND	ND	0,22	0,42	0,69	1,01	1,78	
MEHP, µg/ml	0,05	0,10	Serebral palsy	68	75,0	7,4	ND	ND	0,04	0,24	0,44	0,75	1,13	<0,001
			Sağlıklı kontrol	70	84,3	1,4	ND	ND	0,23	0,52	0,87	1,33	1,84	

LOD; deteksiyon limiti/gözlenebilme sınırı, LOQ; kuantifikasyon limiti/tayin sınırı, DL; deteksiyon limiti, BPA; Bisfenol A, DBP; Dibutil ftalat, DEHP; Di-(2-etilhekzil) ftalat, MEHP; Mono-(2-etilhekzil) ftalat.

4.5. En yüksek üçlükteki BPA ve ftalat düzeylerinin yordayıcıları

Sağlıklı çocuk olmak ile en yüksek üçlükte DEHP ve MEHP düzeylerine sahip olmak arasında anlamlı ilişki bulundu; sağlıklı olmanın SP'li olmaya göre, en yüksek üçlükte DEHP düzeyine sahip olma riskini 2,3 kat [OR (%95 GA): 2,3 (1,1-4,8), p=0,026] ve en yüksek üçlükte MEHP düzeyine sahip olma riskini 3,1 kat [OR (%95 GA): 3,1 (1,4-6,5), p=0,004] artırdığı saptandı. Sağlıklı çocuk olmak ile en yüksek üçlükte BPA düzeyine sahip olmak arasında anlamlı ilişki saptanmadı [OR (%95 GA): 1,0 (0,5-2,1), p=0,950]. Sağlıklı çocuk olmak ile en yüksek üçlükte DBP düzeyine sahip olmak arasında anlamlı ilişki saptanmadı [OR (%95 GA): 0,9 (0,4-1,8), p=0,764] (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serebral palsi vakalarında en yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeylerine sahip olma riski, binary (ikili) lojistik regresyon

	Serebral palsi	Sağlıklı Kontrol	<i>p</i>
BPA-T3 olma durumu	1,0	1,0 (0,5-2,1)	0,950
DBP-T3 olma durumu	1,0	0,9 (0,4-1,8)	0,764
DEHP-T3 olma durumu	1,0	2,3 (1,1-4,8)	0,026
MEHP-T3 olma durumu	1,0	3,1 (1,4-6,5)	0,004

BPA; Bisfenol A, DBP; Dibutil ftalat, DEHP; Di-(2-etilhekzil) ftalat, MEHP; Mono-(2-etilhekzil) ftalat, T3; en yüksek üçlük.

En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizine ait bulgular Tablo 4.8'de gösterildi. SP grubunda, plastik kaptan/poşette gıda saklama ve ev içinde temizlik ürünlerini 5-7 kez/hafta kullanma, en yüksek üçlükte BPA düzeyi için artmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 3,8 (1,1-12,9), p=0,034 ve 5,0 (1,2-21,2), p=0,029]. Sağlıklı kontrol grubunda, her zaman yıkanmış meyve/sebze tüketme ve evde laminant yer döşemesi varlığı, en yüksek üçlükte DEHP düzeyi için azalmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 0,2 (0,1-0,9), p=0,045 ve 0,2 (0,1-0,8), p=0,015]. SP grubunda, boya göre ağırlık z-skorunun -1'in altında olması, en yüksek üçlükte MEHP düzeyi için azalmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 0,2 (0,1-0,9), p=0,031]. SP grubunda, odun/kömür sobası ile ısınma ve günlük ağız bakımı/diş fırçalama, en yüksek üçlükte MEHP düzeyi için artmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 12,1 (1,5-98,9), p=0,020 ve 4,6 (1,2-18,3), p=0,031].

Tablo 4.8. En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizleri

	BPA-T3 olma durumu		DBP-T3 olma durumu		DEHP-T3 olma durumu		MEHP-T3 olma durumu	
	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)
	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)
Yaş 3-6 yıl'a karşı 7-10 yıl	2,1 (0,7-5,8)#	2,5 (0,9-7,0)#	1,4 (0,5-3,9)	2,2 (0,8-6,2)#	1,9 (0,6-5,9)	1,9 (0,7-5,0) #	1,8 (0,6-6,0)	1,0 (0,4-2,5)
Cinsiyet Kız'a karşı Erkek	2,1 (0,7-6,2)#	0,7 (0,3-2,0)	1,0 (0,4-2,9)	0,8 (0,3-2,3)	1,4 (0,5-4,5)	0,6 (0,2-1,6)	1,1 (0,3-3,5)	1,0 (0,4-2,5)
Yaşa göre boy z-skoru ≥ -1 z'ye karşı < -1 z	0,8 (0,3-2,3)	0,8 (0,3-2,6)	0,7 (0,3-2,0)	0,4 (0,1-1,5)#	0,8 (0,2-2,4)	0,5 (0,2-1,5)	0,2 (0,1-0,9)¶	0,8 (0,3-2,2)
Yaşa göre VKİ z-skoru ≥ -1 z'ye karşı < -1 z	1,3 (0,5-3,8)	1,2 (0,3-4,0)	0,6 (0,2-1,9)	1,3 (0,4-4,4)	1,4 (0,4-4,4)	0,7 (0,2-2,5)	0,8 (0,2-2,9)	0,4 (0,1-1,5)#
Annesütü alma süresi ≥12 ay'a karşı < 12 ay	1,5 (0,5-4,4)	0,7 (0,2-1,9)	2,3 (0,8-6,8)#	2,2 (0,8-6,1)#	2,2 (0,6-7,7)	0,8 (0,3-2,1)	0,8 (0,2-2,6)	0,5 (0,2-1,3)#
Doğum ağırlığı AGA'ya karşı SGA	1,4 (0,2-9,3)	0,2 (0,0-1,6)#	3,2 (0,5-20,8)	1,6 (0,4-6,2)	2,3 (0,4-15,4)	0,9 (0,2-3,7)	-	1,3 (0,3-5,0)
Doğum haftası Matür'e karşı prematür	0,6 (0,2-1,8)	-	1,3 (0,4-3,6)	-	1,0 (0,3-3,3)	-	1,1 (0,3-3,9)	-
Anne eğitim düzeyi <8 yıl'a karşı ≥8 yıl*	1,1 (0,3-3,3)	1,8 (0,6-5,0)	1,6 (0,5-5,3)	1,6 (0,6-4,5)	0,8 (0,2-2,7)	2,0 (0,7-5,3)#	6,5 (0,8-53,7)#	0,7 (0,3-1,9)
Anne çalışma durumu Çalışmayan'a karşı çalışan	-	0,4 (0,1-1,7)	-	0,5 (0,1-1,9)	3,6 (0,5-27,7)	0,6 (0,2-2,1)	-	0,8 (0,3-2,6)
Sigara dumanı teması Hayır'a karşı evet	1,4 (0,4-4,9)	1,1 (0,4-3,2)	0,5 (0,1-2,1)	2,2 (0,8-6,2)#	0,5 (0,1-2,7)	0,6 (0,2-1,7)	0,3 (0,0-2,3)	1,4 (0,5-3,8)
Yaşadığı yerin yakınında pestisit kullanılan tarım alanı varlığı Hayır'a karşı evet	0,8 (0,3-2,4)	1,9 (0,5-7,0)	1,0 (0,3-2,9)	0,8 (0,2-3,3)	1,5 (0,5-4,8)	1,2 (0,3-4,4)	0,9 (0,2-3,2)	0,7 (0,2-2,6)
Isınma Diğer**'e karşı odun/kömür sobası	0,7 (0,3-2,0)	2,1 (0,8-5,8)#	1,4 (0,5-3,9)	1,4 (0,5-3,9)	1,1 (0,4-3,6)	0,9 (0,3-2,3)	12,1 (1,5-98,9)¶	0,9 (0,3-2,4)
Sabunla el yıkama /gün <6 kez'e karşı ≥6 kez	2,4 (0,8-6,9)#	0,6 (0,2-1,6)	1,6 (0,6-4,6)	0,8 (0,3-2,3)	0,9 (0,3-3,1)	0,8 (0,3-2,0)	1,8 (0,5-6,0)	0,6 (0,2-1,6)

Tablo 4.8. (Devam) En yüksek üçlükte BPA ve fitalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizleri

	BPA-T3 olma durumu		DBP-T3 olma durumu		DEHP-T3 olma durumu		MEHP-T3 olma durumu	
	Serebral palsy (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsy (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsy (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsy (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)
	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)
Vücut losyonu kullanımı Hayır'a karşı evet	2,0 (0,6-6,9)	1,3 (0,5-3,5)	0,4 (0,1-1,2)#	1,1 (0,4-3,1)	1,1 (0,3-4,0)	0,7 (0,3-1,8)	6,0 (0,7-49,4)#	1,4 (0,5-3,5)
Banyo yapma /hafta 1-2 kez'e karşı 3 kez 1-2 kez'e karşı 4-7 kez	1,7 (0,6-5,2) 0,9 (0,1-10,7)	0,7 (0,2-2,2) 1,6 (0,4-5,4)	1,1 (0,4-3,3) 7,1 (0,6-79,3)#	0,8 (0,3-2,6) 0,9 (0,2-3,3)	1,4 (0,4-4,8) 4,4 (0,5-39,2)#	0,6 (0,2-1,8) 0,5 (0,1-1,6)	0,7 (0,2-2,2) -	1,0 (0,3-2,8) 0,7 (0,2-2,4)
Tuvalet ihtiyacı giderme Diğer****e karşı normal yol	0,9 (0,3-3,0)	-	0,7 (0,2-2,3)	-	1,1 (0,3-4,0)	-	0,6 (0,2-2,0)	-
Günlük ağız bakımı/diş fırçalama Hayır'a karşı evet	1,2 (0,4-3,3)	0,8 (0,2-2,4)	0,8 (0,3-2,2)	1,0 (0,3-3,4)	0,9 (0,3-2,8)	0,5 (0,1-1,4)#	4,6 (1,2-18,3)¶	1,4 (0,5-4,5)
İçme suyu kaynağı Şebeke suyu'na karşı şişe suyu	2,1 (0,7-6,3)	0,5 (0,1-2,0)	0,7 (0,2-2,2)	0,5 (0,1-2,1)	0,6 (0,1-2,3)	0,7 (0,2-2,5)	0,2 (0,0-1,4)#	1,3 (0,4-4,3)
İşlenmiş gıda tüketimi Hayır'a karşı evet	0,8 (0,2-2,8)	0,4 (0,1-1,1)#	0,6 (0,2-2,0)	1,9 (0,5-6,5)	2,1 (0,4-10,6)	1,6 (0,5-4,9)	4,1 (0,5-34,6)#	1,3 (0,5-4,0)
Meyve ve sebzeleri tüketmeden önce yıkama, her zaman Hayır'a karşı evet	2,1 (0,1-35,9)	0,9 (0,3-3,0)	2,0 (0,1-33,5)	1,0 (0,3-3,3)	3,4 (0,2-57,7)	0,2 (0,1-0,9)¶	4,1 (0,2-69,6)	2,6 (0,8-8,3)#
Annede yemek yapmadan önce el yıkama, her zaman Hayır'a karşı evet	2,1 (0,1-35,9)	0,9 (0,3-3,0)	2,0 (0,1-33,5)	1,4 (0,4-4,6)	3,4 (0,2-57,7)	0,6 (0,2-1,9)	4,1 (0,2-69,6)	1,9 (0,6-5,8)
Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanımı veya plastik oyuncaklarla oynama Hayır'a karşı evet	0,5 (0,2-1,5)	1,0 (0,2-4,3)	1,0 (0,4-2,9)	1,7 (0,3-9,0)	3,0 (0,9-10,5)#	1,5 (0,3-6,5)	1,6 (0,5-5,2)	0,6 (0,1-2,4)
Plastik kaplardan yiyecek ve içecek tüketme Hayır'a karşı evet	1,5 (0,5-4,3)	1,0 (0,4-2,8)	0,5 (0,2-1,6)	1,2 (0,4-3,2)	0,4 (0,1-1,7)	1,1 (0,4-3,0)	1,3 (0,4-4,6)	0,5 (0,2-1,2)#
Plastikleri bulaşık makinesinde yıkama Hayır'a karşı evet	3,1 (0,7-12,9)#	0,5 (0,2-1,6)	0,5 (0,1-2,7)	1,0 (0,3-3,0)	0,4 (0,0-3,2)	0,6 (0,2-1,6)	0,4 (0,1-3,9)	0,8 (0,3-2,3)

Tablo 4.8. (Devam) En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizleri

	BPA-T3 olma durumu		DBP-T3 olma durumu		DEHP-T3 olma durumu		MEHP-T3 olma durumu	
	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)	Serebral palsi (n=22)	Sağlıklı kontrol (n=23)
	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)	OR (%95 CI)
Plastik kapta/poşette gıda saklama								
Hayır'a karşı evet	3,8 (1,1-12,9) [¶]	0,5 (0,2-1,4) [#]	0,4 (0,1-1,1) [#]	0,6 (0,2-1,7)	1,0 (0,3-3,1)	0,9 (0,3-2,4)	0,5 (0,2-1,6)	0,8 (0,3-2,2)
Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı								
Hayır'a karşı evet	1,1 (0,4-3,0)	1,6 (0,6-4,6)	0,6 (0,2-1,6)	0,7 (0,2-1,8)	1,5 (0,5-4,6)	0,9 (0,3-2,3)	3,4 (0,9-12,1) [#]	1,4 (0,5-3,5)
Evde temizlik ürünü kullanımı								
0-2 kez'e karşı 3-4 kez/hft	1,5 (0,3-7,2)	1,9 (0,6-6,3)	1,1 (0,3-4,2)	0,4 (0,1-1,4) [#]	1,1 (0,2-5,8)	0,5 (0,1-1,6)	0,8 (0,1-4,5)	1,6 (0,5-5,2)
0-2 kez'e karşı 5-7 kez/hft	5,0 (1,2-21,2) [¶]	0,5 (0,1-1,9)	1,0 (0,3-3,3)	1,2 (0,4-4,0)	2,4 (0,5-10,3)	0,5 (0,2-1,7)	2,0 (0,4-8,8)	1,8 (0,6-5,7)
Sivrisinek kovucu ürün kullanımı								
Hayır'a karşı evet	1,1 (0,2-6,2)	0,9 (0,3-3,0)	0,4 (0,0-3,3)	1,0 (0,3-3,3)	0,6 (0,1-5,8)	0,4 (0,1-1,4) [#]	-	1,3 (0,4-4,1)
Evde yer döşemesi								
Seramik'e karşı laminant	1,1 (0,4-3,0)	1,0 (0,3-3,0)	1,3 (0,5-3,4)	0,5 (0,1-1,4) [#]	1,4 (0,4-4,2)	0,2 (0,1-0,8) [¶]	0,4 (0,1-1,5) [#]	1,3 (0,5-4,0)
Evde termal kağıt bulundurma								
Hayır'a karşı evet	2,4 (0,6-9,4)	0,9 (0,2-3,7)	2,2 (0,6-8,6)	0,5 (0,1-2,6)	2,6 (0,6-10,5) [#]	0,3 (0,1-1,6) [#]	3,2 (0,8-13,5) [#]	1,3 (0,3-5,0)
Evde PVC kapı-pencere varlığı								
Hayır'a karşı evet	1,5 (0,1-14,9)	1,0 (0,2-5,8)	1,6 (0,1-16,0)	0,9 (0,1-5,4)	-	1,5 (0,2-8,6)	0,8 (0,1-8,0)	0,4 (0,1-2,1)
Hastaneye yatış öyküsü								
Hayır'a karşı evet	0,9 (0,2-4,2)	1,0 (0,1-11,9)	1,9 (0,4-10,2)	-	2,7 (0,3-23,6)	0,7 (0,1-8,1)	2,3 (0,3-19,8)	0,6 (0,1-7,1)
Cerrahi işlem öyküsü								
Hayır'a karşı evet	0,8 (0,3-2,4)	1,0 (0,2-6,0)	1,6 (0,6-4,6)	0,4 (0,0-3,7)	1,3 (0,4-4,2)	3,1 (0,5-18,3)	1,4 (0,4-4,9)	1,3 (0,2-6,9)

*Ortaokul veya daha yüksek eğitim düzeyi. **Doğalgaz, elektrikli ısıtıcı veya klima. ***Sürgü/lazımlık, klozetli oturak veya tek kullanımlık alt bezi. VKİ; vücut kitle indeksi, AGA; gebelik yaşına göre uygun, SGA; gebelik yaşına göre küçük, PVC; polivinil klorid, BPA; Bisfenol A, DBP; Dibutil ftalat, DEHP; Di-(2-etilhekzil) ftalat, MEHP; Mono-(2-etilhekzil) ftalat, T3; en yüksek üçlük.

p < 0,2, çok değişkenli analize dahil edildi. ¶ p < 0,05.

En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin çok değişkenli analizine ait bulgular Tablo 4.9'da gösterildi. SP grubunda, erkek cinsiyet, ≥ 6 kez/gün sabunla el yıkama, plastik kapta/poşette gıda saklama ve ev içinde temizlik ürünlerini 5-7 kez/hafta kullanma, en yüksek üçlükte BPA düzeyi için artmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 3,85 (1,02-14,55), $p=0,047$; 4,28 (1,08-16,91), $p=0,038$; 4,54 (1,09-18,88), $p=0,037$; 5,36 (1,01-28,57), $p=0,049$]. Sağlıklı kontrol grubunda, <12 ay annesütü alma, en yüksek üçlükte DBP düzeyi için artmış risk ile ilişkili bulundu [OR (%95 GA): 4,53 (1,25-16,42), $p=0,022$]. Sağlıklı kontrol grubunda, evde laminant yer döşemesi varlığı, en yüksek üçlükte DBP ve DEHP düzeyi için azalmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 0,27 (0,07-0,99), $p=0,049$ ve 0,25 (0,08-0,80), $p=0,020$]. SP grubunda, odun/kömür sobası ile ısınma ve günlük ağız bakımı/diş fırçalama, en yüksek üçlükte MEHP düzeyi için artmış risk ile ilişkili bulundu [sırasıyla OR (%95 GA): 12,46 (1,33-117,5), $p=0,027$ ve 8,10 (1,60-41,0), $p=0,011$]. SP grubunda, şişelenmiş su tüketimi, en yüksek üçlükte MEHP düzeyi için azalmış risk ile ilişkili bulundu [OR (%95 GA): 0,08 (0,01-0,91), $p=0,042$]. Sağlıklı kontrol grubunda, <12 ay annesütü alma, en yüksek üçlükte MEHP düzeyi için azalmış risk ile ilişkili bulundu [OR (%95 GA): 0,33 (0,11-0,98), $p=0,046$].

Tablo 4.9. En yüksek üçlükte BPA ve ftalat düzeyleri ile demografik, antropometrik ve çevresel özellikler arasındaki ilişkilerin çok değişkenli analizleri

Serebral palsi	AOR (%95 CI)	Sağlıklı kontroller	AOR (%95 CI)
BPA-T3 olma durumu¹		BPA-T3 olma durumu²	
Yaş, 3-6 yıl'a karşı 7-10 yıl	2,95 (0,83-10,56)	Yaş, 3-6 yıl'a karşı 7-10 yıl	2,92 (0,99-8,58)
Cinsiyet, Kız'a karşı Erkek	3,85 (1,02-14,55)	İşlenmiş gıda tüketimi, Hayır'a karşı Evet	0,31 (0,10-1,00)
Sabunla el yıkama /gün, <6 kez'e karşı ≥6 kez	4,28 (1,08-16,91)		
Plastik kapta/poşette gıda saklama, Hayır'a karşı Evet	4,54 (1,09-18,88)		
Evde temizlik ürünü kullanımı / hafta, 0-2 kez'e karşı 5-7 kez	5,36 (1,01-28,57)		
DBP-T3 olma durumu³		DBP-T3 olma durumu⁴	
Plastik kapta/poşette gıda saklama, Hayır'a karşı Evet	0,37 (0,13-1,06)	Yaş, 3-6 yıl'a karşı 7-10 yıl	3,24 (0,98-10,73)
		Yaşa göre boy z-skoru, ≥-1 z'ye karşı <-1 z	0,26 (0,06-1,11)
		Annesütü alma süresi, ≥12 ay'a karşı <12 ay	4,53 (1,25-16,42)
		Sigara dumanı teması, Hayır'a karşı Evet	2,79 (0,85-9,16)
		Evde yer döşemesi, Seramik'e karşı Laminant	0,27 (0,07-0,99)
DEHP-T3 olma durumu⁵		DEHP-T3 olma durumu⁶	
Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanımı veya plastik oyuncaklarla oynama, Hayır'a karşı Evet	3,00 (0,86-10,53)	Her zaman yıkanmış meyve ve sebze tüketme, Hayır'a karşı Evet	0,25 (0,06-1,05)
		Evde yer döşemesi, Seramik'e karşı Laminant	0,25 (0,08-0,80)
MEHP-T3 olma durumu⁷		MEHP-T3 olma durumu⁸	
Odun/kömür sobası ile ısınma, Hayır'a karşı Evet	12,46 (1,33-117,5)	Yaşa göre VKİ z-skoru, ≥-1 z'ye karşı <-1 z	0,27 (0,07-1,1)
Günlük ağız bakımı/diş fırçalama, Hayır'a karşı Evet	8,10 (1,60-41,00)	Annesütü alma süresi, ≥12 ay'a karşı <12 ay	0,33 (0,11-0,98)
İçme suyu kaynağı, Şebeke suyu'na karşı şişe suyu	0,08 (0,01-0,91)	Plastik kaplardan yiyecek ve içecek tüketme, Hayır'a karşı Evet	0,38 (0,13-1,08)
Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı, Hayır'a karşı Evet	4,05 (0,87-18,91)		

¹Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, sabunla el yıkama sayısı /gün, plastikleri bulaşık makinesinde yıkama, plastik kapta/poşette gıda saklama, evde temizlik ürünü kullanımı sayısı /hafta. ²Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, odun/kömür sobası ile ısınma, işlenmiş gıda tüketme, plastik kapta/poşette gıda saklama. ³Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, annesütü alma süresi, vücut losyonu kullanımı, banyo yapma sayısı /hafta, plastik kapta/poşette gıda saklama. ⁴Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, yaşa göre boy z-skoru, annesütü alma süresi, sigara dumanı teması, evde temizlik ürünü kullanımı sayısı /hafta, evde yer döşemesi. ⁵Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, banyo yapma sayısı /hafta, plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanımı veya plastik oyuncaklarla oynama, evde termal kağıt bulundurma. ⁶Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, anne eğitim düzeyi, günlük ağız bakımı/diş fırçalama, her zaman yıkanmış meyve ve sebze tüketme, sivrisinek kovucu ürün kullanımı, evde yer döşemesi, evde termal kağıt bulundurma. ⁷Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, yaşa göre boy z-skoru, anne eğitim düzeyi, odun/kömür sobası ile ısınma, vücut losyonu kullanımı, günlük ağız bakımı/diş fırçalama, içme suyu kaynağı, işlenmiş gıda tüketme, ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı, evde yer döşemesi, evde termal kağıt bulundurma. ⁸Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler (Metot: Forward): yaş, cinsiyet, yaşa göre VKİ z-skoru, annesütü alma süresi, her zaman yıkanmış meyve ve sebze tüketme, plastik kaplardan yiyecek ve içecek tüketme. BPA; Bisfenol A, DBP; Dibutil ftalat, DEHP; Di-(2-etilhekzil) ftalat, MEHP; Mono-(2-etilhekzil) ftalat, T3; en yüksek üçlük.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, SP'li çocukların ve sağlıklı yaşlılarının plazma BPA ve ftalat düzeyleri ile bu kimyasalların potensiyel kaynakları ile olası temasları karşılaştırmalı olarak incelendi. Yıkanmamış meyve ve sebze tüketme, annelerin yemek hazırlamadan önce el yıkamaması ve plastik mutfak eşyalarını bulaşık makinesinde yıkaması, pasif sigara dumanına maruz kalma, sivrisinek kovucu sprey kullanımı, plastik ayakkabı, terlik veya kıyafet kullanımı ve plastik oyuncaklarla oynama gibi BPA ve ftalatlarla önlenemez temasların çoğunun sağlıklı çocuklarda daha yaygın olduğu görüldü. Sağlıklı kontrol grubunun daha yüksek plazma DEHP ve MEHP düzeylerine sahip olduğu saptandı. Yüksek BPA ve ftalat düzeyleri ile ilişkili olan çevresel faktörlerin, SP'li ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık gösterdiği tespit edildi.

İnsanların BPA ve ftalatlarla başlıca temas kaynakları, plastikler ve kişisel bakım hijyen ürünleridir (153). İyi tanımlanmış bu kaynaklara ek olarak, bu çalışmada, cinsiyetin, nutrisyon durumunun, evdeki ısınma sisteminin, şebeke suyunun ve ev temizlik ürünlerinin de SP'li çocuklarda yüksek BPA ve ftalat düzeyleri ile ilişkili çevresel faktörler olduğu gösterildi.

Çalışmamızda, erkek cinsiyet ve yüksek BPA düzeyleri SP grubunda ilişkili bulundu. Kemirgenlerden insanlara, cinsiyetler arasında serum BPA konsantrasyonlarının farklılık gösterdiği ve bu farklılığın androjen-ilişkili enzim aktivite düzeylerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabileceği raporlanmıştır. Eşit derecede teması olduğu bilinen dişilere göre, erkek fetüslerde ve erişkin erkeklerde daha yüksek BPA düzeyleri bildirilmiştir (154). Hem SP'li çocuklarda hem sağlıklı çocuklarda, cinsiyet ve yüksek BPA düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturacak epidemiyolojik ve istatistiksel geçerlilikte çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

SP grubunda daha düşük antropometrik z-skorumları ve daha yüksek sıklıkta bodurluğu gösteren bulgularımız, SP'li çocuklarda kötü nutrisyonel duruma yatkınlığa işaret etmektedir. Bilindiği üzere, yetersiz beslenme, diyetle yetersiz alım anlamına gelir ve bu durumda SP'li çocuklarda gıda kaynaklı ftalat temasının daha az olduğu düşünülebilir. SP'li çocuklarda, bodurluk ve yüksek MEHP konsantrasyonları arasında

bulduğumuz tek değişkenli ters ilişki bu çıkarımı desteklemektedir. Öte yandan, SP'li çocukların potansiyel DEHP kaynakları olan tıbbi cihazlarla ve ilaçlarla temasları, sağlıklı çocukların DEHP ve MEHP düzeylerinden daha yüksek DEHP ve MEHP düzeylerine sahip olmalarına yol açabilir. Bu da, antropometrik z-skorlar ve yüksek MEHP düzeyleri arasında tek değişkenli analizlerde bulunan ilişkinin çok değişkenli analizlerde kalıcı olmamasını açıklayabilir. Antropometrik özellikler ve ftalat düzeyleri arasındaki ilişki daha geniş örneklem büyüklüklerinde tekrar gözden geçirilmelidir.

Çalışmamızda, SP grubunda, odun/kömür sobası ile ısınma ve yüksek MEHP düzeyleri arasında hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde pozitif ilişki bulundu. Bu bulguya dayanarak, odun sobası ile ısıtılan evlerde yaşayan SP'li hastaların içinde yaşadığı kapalı ortamın hava kalitesinin önemsenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Isınma ya da yemek pişirme gibi nedenlerle odun yakılması kapalı ortam hava kirliliği kaynağıdır ve özellikle ftalat içeren partikül madde yayarak ev içi hava kirliliğine yol açar (155,156). Sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında, KMFSS seviyesi IV ve V olanlar (yürüyemeyenler) başta olmak üzere SP'li çocuklar odun/kömür sobasıyla ısıtılan odada daha uzun süre zaman geçirmek ve kapalı ortam havasını daha uzun süre solumak durumunda kalabilirler. Böylelikle, kapalı ortam havasındaki partikül maddeler yoluyla daha fazla ftalata maruz kalıyor olabilirler. SP'li çocukların bakımverenlerine kapalı ortam hava kalitesinin geliştirilmesi konusunda danışmanlık verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, SP grubunda şişelenmiş su (damacana veya PET-şişe) tüketimi ve yüksek MEHP konsantrasyonları arasında ters ilişki saptandı. Ancak, aynı şehirde yaşayan ve benzer yerleşim tipine sahip sağlıklı çocuklarda aynı ilişki saptanmadı. Şişelenmiş su tüketimi yoluyla gerçekleşen ftalat temasının çok düşük olduğu tahmin edilmektedir ve PET-şişe su tüketiminin güvenli olduğu raporlanmıştır (157). Farklı ülkelerden çalışmalar, musluktan alınan içme sularının ftalat içerdiğini bildirmiştir. Şebeke sularının düzenli izlemi ile zararlı kimyasal içerikleri kontrol edilse de, musluk suyu tüketimi ftalat teması riski oluşturmaktadır (158-160). Kimyasal fabrikalarından sızıntı, biyokatıların uygulandığı alanlardan akış ve su şebekesinin pompa ve borularından geçiş yoluyla DEHP musluk suyuna karışabilmektedir (161). Bizim

çalışmamızda da şebeke suyu tüketimine kıyasla şişelenmiş su tüketiminin ftalat teması açısından daha az riskli olabileceği görüldü. Bulgularımız, Türkiye’de şehir sularının kontaminasyonunun önlenmesi amacıyla ftalat içeren boru ve pompa kullanımından kaçınılması gerektiğine dikkat çekmektedir.

DEHP ve DBP, çeşitli yer döşemesi materyallerinin yapısında ve yer döşemesi üzerindeki tozda bulunabilmektedir (162). SP’li çocukların aksine, sağlıklı çocuklar hareket etmelerini kısıtlayan engelleri olmadığı için yürüyerek, oturarak veya dokunarak yer döşemesine ve yer döşemesi üzerindeki toza daha fazla temas edebilirler ve dermal yolla ev içi yer döşemesinden yayılan ftalatlara daha fazla maruz kalıyor olabilirler. Bu da, çalışmamızda, ev içi yer döşemesi tipi ve yüksek DEHP ve yüksek DBP düzeyleri arasında sağlıklı kontrol grubunda bulunan, ama SP grubunda bulunmayan ilişkiyi açıklayabilir. Seramik formülasyonu ve endüstriyel kullanımı sırasında DEHP kullanılmaktadır, laminant yer döşemesi ise ftalat teması açısından değil, sıklıkla formaldehit kirliliği açısından kaygı uyandırmaktadır (163). Bulgularımız göz önünde bulundurulduğunda, kapalı ortam yer döşemesi için seramik yerine toksik olmayan laminant tercih etmek çocukların çevre sağlığı açısından daha akılcı olabilir.

Temizlik ürünleri ile sanitizer ve dezenfektan ürünler, kapalı ortam kirliliğinin kaynakları arasında yer alır. Bu ürünlerin kullanımıyla, ürünlerin plastik kaplarından (kutu, şişe vb.) yayılma ve partikül maddelere karışma sonucu BPA kapalı ortam havasında sürekli olarak bulunur ve taşınır. Ayrıca, temizlikten sonra yer/tabana yüzeyinden alınan sürüntü örneklerinde yüksek konsantrasyonda BPA varlığı gösterilmiştir (164,165). Bu durumda, temizlik ürünlerinin sık kullanımı, BPA-tozunu soluyarak ve/veya cilt ve ağız yoluyla alarak BPA temasının artmasına yol açabilir. Çalışmamızda da, SP grubunda, hemen her gün ev içi temizlik ürünü kullanılması ve yüksek BPA düzeyleri arasında hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde pozitif ilişki gösterildi. SP’li çocuklar, bağımsız hareket edebilen sağlıklı çocukların aksine, ev temizliği sırasında ev içi kapalı mikroçevrede daha uzun vakit geçirmek durumunda kalabilir ve BPA temasları artıyor olabilir. Bu nedenle, SP’li çocukların aile bireylerinin özellikle ev temizliği sırasında olmak üzere ev içini havalandırma ve

kullanılan temizlik ürünlerini iyice durulama konularında bilgilendirilmelerini önermekteyiz.

BPA'nın ve DEHP'nin kozmetiklerde ve kişisel bakım ürünlerinde kullanımı yasaklanmış olsa da DBP gibi bazı diğer ftalatlar bu ürünlerde halen kullanılmaktadır. Dahası BPA ve ftalatlar bu ürünlerin plastik kaplarının yapımında kullanılmakta ve ürüne geçebilmektedir (166). Çalışmamızda, SP grubunda, diş macunu kullanarak günlük ağız bakımı yapmak ve yüksek MEHP konsantrasyonları arasında hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde pozitif ilişki bulundu. Diş macunlarının plastik kaplarının ftalat teması için kaynak oluşturabileceğini ve SP'li çocukların diş macununu yutarak daha fazla ftalata maruz kalabileceğini düşünmekteyiz. Halihazırda, çoğu küçük çocuğun (yaklaşık %96) diş macununu yutma alışkanlığına sahip olduğu bilinmektedir (167). Alışkanlığın ötesinde, SP'li çocuklar oromotor disfonksiyona ve bilişsel geriliğe bağlı olarak da diş macununu yutabilirler ve sağlıklı çocuklara kıyasla daha fazla kimyasala maruz kalabilirler. Ayrıca, diş fırçalarının PVC plastik kısımları önemli konsantrasyonda DEHP içerir (168) ve motor becerilerdeki kısıtlılık nedeniyle SP'li çocukların diş fırçasını ağız içlerinde ve ellerinde tutarak diş fırçalamaları sağlıklı çocuklara kıyasla daha uzun sürebilir, bu da ftalat temaslarını artırabilir. Dolayısıyla, ağız ve diş bakımını kendi başına yapabilen veya yapamayan tüm SP'li çocukların ağız ve diş bakımı, artmış kimyasal teması riski göz önünde bulundurularak yönetilmelidir.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda, her zaman yıkanmış meyve-sebze tüketmek ve yüksek DEHP konsantrasyonu arasında tek değişkenli ters ilişki bulundu, ancak bu ilişki çok değişkenli analizlerde kalıcı olmadı. Daha önceki yayınlarda, meyvelerden alınan örneklerde pestisit, ftalat ve ağır metal artıkları bulunduğu ve gıdalarda en yaygın bulunan ftalatın DEHP olduğu bildirilmiştir (169,170). Suyla yıkama işlemi çok az miktarda DEHP uzaklaştırılabilir (171), bu nedenle meyve ve sebzeleri suyla yıkama ftalatların uzaklaştırılmasında yetersiz kalabilir. Ayrıca, ftalatlar suda hidrolize olmadığı için meyvelerin ve sebzelerin suyla yıkanmasıyla ftalat temasının tamamen yok olmasını beklemek akılcı değildir.

BPA temasının başlıca kaynağı gıdalardır, ancak diyetle BPA teması gıdanın kendisinden çok gıda paketinden kaynaklanır (166). Taze sebze ve meyvelere yapıştırılan etiketler ve bantlar ftalat içerir ve DEHP dahil bu ftalatlar meyveye ve sebzeye geçebilir ve insanların gıda yoluyla ftalat teması riskini artırır (172). İşleme ve saklama süreçleri gıda ürününün mikroçevresini etkiler; eğer bir gıda, işlenmiş olsun olmasın, plastik kapta veya poşette saklanırsa BPA ile kontamine olacaktır. Çalışmamızda, SP grubunda veya kontrol grubunda, işlenmiş gıda (ambalajlı, konserve veya şişelenmiş) tüketmek ve yüksek BPA konsantrasyonu arasında ilişki bulunmadı. Ancak, SP grubunda, plastik kapta veya poşette gıda saklamak ve yüksek BPA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgunun, SP grubunda görülürken sağlıklı kontrol grubunda görülmemesi ana temas kaynaklarının ve temas düzeylerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. SP'li çocukların annelerine plastik gıda kaplarını ve poşetlerini kullanmaktan kaçınmaları konusunda tavsiye verilmesini önermekteyiz.

Sabunla el yıkamanın ellerdeki kimyasalları uzaklaştırdığı ve ellerini sık yıkayanların daha düşük kimyasal temasına sahip oldukları bildirilmiştir (171,173). Öte yandan çoğu sabun BPA içermektedir (174), bu durumda, sabunla yıkandıktan sonra ellerin yeterince durulanmaması BPA temasını artırabilir. Nöromuskuler ve muskuloskeletal bozukluklara bağlı olarak becerileri kısıtlanan SP'li çocuklar, sabunla yıkadıktan sonra akan suyun altında ellerini yeterince durulayamama sonucu dermal yolla ve daha sonra ellerini ağızlarına götürerek ağız yoluyla artmış BPA temasına maruz kalıyor olabilirler. Bulgularımızın gösterdiği üzere, SP'li çocuklarda sabunla sık el yıkama (≥ 6 kez/gün), yüksek BPA düzeyleri ile ilişkili olabilir. SP'li çocukların bakımverenleri, çocukların kullandığı sabunların kimyasal içeriklerini kontrol etmeli ve çocukların sabunla yıkadıktan sonra ellerini yeterince duruladıklarından emin olmalıdır.

Önceki çalışmalar annesütünde ftalatların yaygın olarak bulunduğunu raporlamıştır (120,175,176). Annesütü yoluyla çeşitli ftalatlara maruz kalma, yenidoğan ve bebeklik dönemini ilgilendiren bir endişedir. Çalışmamızın örneklemini 3 yaş ve üzeri çocuklardan oluşmaktaydı ve SP ve kontrol gruplarının annesütü alma süreleri benzer idi. Çalışmamızda, annesütü alma süresi ve yüksek DBP düzeyi

arasında ters ilişki, yüksek MEHP düzeyi ile pozitif ilişki saptandı. Bu çelişkili bulgularımız annesütü alma süresi ile kimyasal teması arasındaki ilişkiyi bebeklik döneminden sonra, çocukluk döneminde araştırmanın uygun bir analiz tasarımı olmadığını düşündürmüştür.

SP'nin doğum öncesi risk faktörleri teratojenik ajanları ve toksinlerle teması içerse de doğum öncesi çevresel kimyasallarla temas ve SP arasındaki ilişkilerin kohort çalışmalarla tanımlanmasına ihtiyaç devam etmektedir (143). Çalışmamızda, annelerin gebeliklerinde potansiyel BPA ve ftalat kaynaklarıyla temas sıklıkları SP ve kontrol gruplarında benzer bulundu. Dikkat çekici olan, her iki grupta da temas öykülerinin endişe verici sıklıkta olmasıdır. Ülkemizde gebe ve ana-çocuk sağlığını geliştirmeye yönelik yapılan girişimlerde çevre sağlığı danışmanlığına geniş yer verilmesini önermekteyiz. Endokrin bozucu kimyasallar anneden fetüse geçebilir ve istenmeyen nörogelişimsel sonuçlara (psikomotor ve bilişsel gelişim bozuklukları, davranış ve görsel çalışma belleği sorunları, cinsiyet davranışlarında bozulma, dikkat eksikliği ve otizm gibi) yol açabilir (177). BPA ve/veya ftalatların SP etyolojisindeki rolleri açısından gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası erken dönemi kapsayacak şekilde anne-bebek çiftlerinin izlendiği ileriye dönük biyoizlem çalışmaları yürütülmelidir. Prematüritenin SP'nin en sık nedenlerinden biri olduğu ve yüksek BPA temasının gebelik süresini kısalttığı ve preterm doğum riskini artırdığı (178) akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın yürütüldüğü Mersin ilinde 2012 yılında idrar örnekleri toplanarak yürütülen ve 6 yaş üstü çocukları ve erişkinleri içeren çalışmada katılımcıların tamamının idrar örneğinde BPA saptanmıştır (117). Ankara'da okul öncesi çağıdaki sağlıklı çocukların %76,8'inin idrar örneğinde BPA saptanmıştır (118). Çalışmamızda, daha önce raporlanmış bu sıklıklara yakın şekilde, sağlıklı çocukların %93'ünün, SP'li çocukların %85'inin plazma örneğinde BPA tespit edildi. Her iki grupta, DEHP ve MEHP saptanma sıklıkları \geq %75 bulundu. DBP ise iki grupta da yaklaşık her üç çocuktan birinde tespit edildi. İspanya'da hem kentsel hem kırsal yerleşim bölgesinden anne-çocuk çifti içeren bir çalışmada, katılımcıların %96'sından fazlasının idrar örneğinde sekiz ftalat metabolitine ve BPA'ya rastlanmıştır (179).

BPA ve ftalat düzeyleri çeşitli kronik hastalıklarda araştırılmıştır. Türkiye’de endokrin bozucu kimyasalların araştırıldığı pediatrik hasta gruplarına tiroid hastalıkları, allerjik rinit, tip 1 diyabet, hipertansiyon, otizm, primer over yetmezliği, polikistik over sendromu, prematür telarş ve puberte bozuklukları örnek verilebilir. Yalçın ve ark. (122) adolesanlarda BPA ve kan basıncı profilleri arasında ilişki saptamamış, ancak MBzP ve hipertansiyon arasında ilişki raporlamıştır. Kardaş ve ark. (123) otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre serum BPA, DEHP ve MEHP düzeylerini anlamlı yüksek bulmuştur. Kondolot ve ark. (124) ise tipik otizm veya başka şekilde sınıflandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanısı olan çocuklar ile sağlıklı çocukları karşılaştırdığında, plazma BPA, DEHP ve MEHP düzeylerini benzer bulmuştur, ancak başka şekilde sınıflandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanılı çocukların plazma BPA düzeylerinin hem tipik otizmli hem sağlıklı çocuklardan yüksek olduğunu bildirmiştir. Buluş ve ark. (125) santral puberte prekoks tanılı kız çocuklarında plazma DEHP ve MEHP düzeylerinin sağlıklı yaşlılarından ve periferik puberte prekoks tanılı kız çocuklarından daha yüksek olduğunu bildirmiştir; periferik puberte prekoks grubunda, plazma DEHP düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulmuştur; santral ve periferik puberte prekoks grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında BPA düzeylerinde fark saptamamıştır. İnce ve ark. (126) çocuklarda, tip 1 diyabet ve idrar BPA düzeyi arasında ilişki saptamamıştır. Akgül ve ark. (127) polikistik over sendromu tanılı adolesanlarda, sağlıklı adolesanlara göre idrar BPA düzeyini anlamlı yüksek bulmuş, DEHP ve MEHP düzeylerinde farklılık saptamamıştır. Sur ve ark. (128) Hashimoto tiroiditi tanılı çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre idrar MEHP düzeyini anlamlı yüksek bulmuş, idrar BPA ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamıştır. Nalbantoğlu ve ark. (129) allerjik rinit tanılı çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre serum BPA düzeyini anlamlı yüksek bulmuş, serum BPA düzeyi ve toplam nazal semptom skorları arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Bulguları kısaca özetlenen bu hastalık gruplarında, plastik mutfak araç gereçleri (çaydanlık/su ısıtıcı, kaşık, tabak, gıda saklama kabı, bardak/şişe, streç film), işlenmiş gıdalar (dondurulmuş, konserve, hazır yoğurt, cips) ve hazır içecekler, balık tüketimi, sigara dumanı, evde PVC varlığı, plastik oyuncaklar,

kişisel bakım ürünleri (banyo yağı, şampuan vb.), diş kaşıcılar, emzik ve tıbbi öykü (hastane yatışı, mekanik ventilasyon, diyaliz, cerrehi girişim, kan transfüzyonu vb.) potansiyel temas kaynakları olarak sorgulanmıştır. Çalışmamız, bu önceki çalışmalara kıyasla, daha kapsamlı bir çevre öyküsüne yer verdi.

Kronik hasta gruplarında endokrin bozucu kimyasalların düzeylerini ve temas kaynaklarını inceleyen araştırmalardan biri olan bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın hastane temelli ve tek merkez araştırması olması başlıca kısıtlılık olarak söylenebilir. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcı sayıları yeterli görünse de BPA ve ftalat düzeylerinin karşılaştırılmasıyla elde ettiğimiz bulgulara göre yapılan güç analizinde, çalışmanın gücü BPA için %55, DBP için %7, DEHP için %76 ve MEHP için %99,8 bulundu. İstatistiksel gücü artırmak için bu çalışma daha geniş örneklemeler ile çok merkezli olarak tekrarlanmalıdır. KMFSS seviye II'den V'e kadar değişen, diğer bir ifadeyle hem yürüeyebilen hem yürüyemeyen SP'li çocukların dahil edilmiş olması hasta grubunun homojenitesinin bozmuş olabilir. Bu nedenle, çevresel kirlenici düzeylerini araştırarak ileriki çalışmalar SP'li çocukların fonksiyonel düzeylerini ve komorbiditelerini göz önünde bulundurmalıdır. SP ve sağlıklı kontrol gruplarında açıklaması belirsiz kalmış bazı bulgularımız mevcuttur. Gelecekte yürütülecek çalışmalar, SP'li hastaların ve sağlıklı çocukların dış ortam çevrelerindeki, metabolik ve detoksifikasyon kapasitelerindeki ve doğal defanslarındaki farklılıkları göz önünde bulundurarak çalışmamızın belirsiz kalmış bulgularına açıklama getirmelidir. Son olarak, kısa yarı ömre sahip endokrin bozucu kimyasallarla ev ortamında teması eksiksiz sorgulamayı sağlayan geçerli bir çevre öyküsü anketi bulunmamaktadır (180). Çalışmamızda kapsamlı bir çevre öyküsü anketi kullanıldı, ancak yine de ev ortamındaki bazı BPA ve ftalat temas yollarını değerlendirememiş olabiliriz. Ayrıca, çevre anketimiz yanıtlanırken yanıt yanlılığı (bias) gösterilmiş olabilir. Çalışmamızın en güçlü yanı, SP'li çocuklarda ve sağlıklı yaşlılarında, BPA ve ftalat düzeylerini karşılaştırmalı olarak inceleyen ilk araştırma olmasıdır. Çalışmamızda, yüksek duyarlılığa ve güvenilirliğe sahip analiz teknikleri kullanarak dolaşan BPA ve ftalat düzeyleri ölçüldü. DEHP ve DBP, insanlarda saptanabilen ve çocuk sağlığı üzerine etkileri iyi tanımlanmış olan ftalatlar olduğu için

seçildi. Ayrıca PVC tıbbi malzemelerde kullanılan tek ftalat DEHP'tir; bu nedenle tetkik ve tedavi süreçlerinde yoğun şekilde tıbbi malzemelere temas eden SP'li çocuklarda DEHP ve ana metaboliti MEHP düzeyleri çalışıldı. Bu endokrin bozucu kimyasalların plazma düzeylerine etki eden çevresel faktörler hem SP grubunda hem sağlıklı kontrol grubunda kapsamlı şekilde incelendi.

Sonuç olarak, SP yüksek BPA veya ftalat düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. Çalışmamızda tanımlanan BPA ve ftalat kaynaklarıyla temasın azaltılması SP'li çocukların mevcut motor, mental ve bilişsel fonksiyonlarını koruyucu bir girişim olabilir. Buradan hareketle, klinisyenlerin SP'li çocukların çevre sağlığına özel önem vermeleri gerekmektedir. Çalışmamız klinisyenlerin çocuk ve çevre sağlığı konusundaki farkındalıklarını artırmak açısından yol göstericidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 3-10 yaş arasındaki spastik SP'li çocukların ve sağlıklı çocukların plazma BPA, DBP, DEHP ve MEHP düzeyleri incelendi, ayrıca her iki gruba çevresel kimyasallarla temas yollarını sorgulayan anket uygulandı. Araştırmanın sonuçları şunlardır:

1. Çoğu önlenemez BPA ve ftalat temasının sağlıklı çocuklarda daha yaygın olduğu görüldü. Plastik terlik, ayakkabı, kıyafet kullanımı ve plastik oyuncaklarla oynama, sigara dumanına maruziyet, plastik mutfak eşyalarının bulaşık makinesinde yıkanması, meyve ve sebzeleri yıkamadan tüketme ve annelerde yemek hazırlamadan önce el yıkamama yoluyla sağlıklı çocukların SP'li çocuklara göre daha yaygın BPA ve/veya ftalat teması olabileceği saptandı. SP'li çocuklarda ise kişisel bakım ve temizlik ürünlerinin kullanımı ve beklendiği üzere, tıbbi işlemler yoluyla daha yaygın BPA ve/veya ftalat teması olabileceği saptandı.

Hem sağlam çocuk ve akut hasta çocuk vizitlerinde hem de kronik hasta çocuk izlemi vizitlerinde, ailelere çevre sağlığı danışmanlığı verilmesi çocukların çevresel kirlenmelerle temaslarını azaltabilir ve bu kirlenmelerin uzun dönem istenmeyen sağlık etkilerinden çocukları koruyabilir. Sağlıklı çocukların bakımverenlerine çevre sağlığı danışmanlığı verirken, plastik kullanımının ve sigara dumanının zararları ve gıda güvenliği konuları özellikle vurgulanmalıdır. SP'li çocukların ailelerine ise çocuğun ihtiyaç duyduğu tıbbi işlemlerden kaynaklanacak kimyasal temasının kaçınılmaz olduğu, ancak diğer önlenemez temasların azaltılabileceği anlatılmalıdır.

2. Plazma ortanca BPA ve DBP konsantrasyonları SP ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla 10,68'e karşı 17,64 ng/ml, $p=0,050$ ve 0,25'e karşı 0,26 $\mu\text{g/ml}$, $p=0,855$). SP ile yüksek BPA veya yüksek DBP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı [sırasıyla OR (%95 GA): 1,0 (0,5-2,1), $p=0,950$ ve 0,9 (0,4-1,8), $p=0,764$].

Tüm SP tiplerinde ve KMFSS seviyelerinde, SP'li çocukların yüksek BPA ve DBP düzeyleri açısından artmış veya azalmış risk taşımadığını net olarak söylemek zordur.

Daha geniş örneklemlerle çalışmaları klinik özellikleri göz önünde bulundurularak SP'li çocukların BPA ve DBP temas riskleri ortaya konabilir.

3. Plazma ortanca DEHP ve MEHP düzeyleri SP grubunda istatistiksel anlamlılıkta düşük saptandı (sırasıyla 0,33'e karşı 0,42 µg/ml, p=0,035 ve 0,24'e karşı 0,52 µg/ml, p<0,001). Sağlıklı olmanın SP'li olmaya göre, yüksek DEHP düzeyi riskini 2,3 kat [OR (%95 GA): 2,3 (1,1-4,8), p=0,026] ve yüksek MEHP düzeyi riskini 3,1 kat [OR (%95 GA): 3,1 (1,4-6,5), p=0,004] artırdığı saptandı.

Tıbbi işlemler yoluyla DEHP temasının artacağı bilinmesine rağmen, sağlıklı çocuklarda SP'li çocuklardan daha yüksek DEHP ve DEHP'in ana metaboliti olan MEHP düzeylerinin bulunması, sağlıklı çocukların çevrelerindeki diğer DEHP kaynaklarının gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmelidir.

4. Yüksek BPA ve ftalat konsantrasyonlarının çevresel yordayıcıları, SP ve sağlıklı kontrol gruplarında farklılık gösterdi. SP'li çocukların endokrin bozucu kimyasallarla temasını azaltmaya yönelik girişimlerde, kişisel bakım ve hijyen ürünleri ile ev temizlik ürünlerinin uygun kullanımı, içme suyu kaynağının kontrolü, plastik gıda saklama kabı kullanımından ve kapalı ortam hava kalitesini bozan ısınma sistemlerinden kaçınma konularının üzerinde özellikle durulmalıdır. Sağlıklı çocukların endokrin bozucu kimyasallarla temasını azaltmaya yönelik girişimlerde ise yer döşemesi gibi ev içi temas kaynaklarının üzerinde durulmalıdır.

Bu çalışma, ülkemizde çevresel kirleticilerin denetimi ve izlemi yapılmasına rağmen, hem sağlıklı çocukların hem kronik hastalığı olan çocukların ölçülebilir düzeyde BPA ve ftalat temasları olabileceğini gösterdi. Bu nedenle çocukların çevre sağlığını geliştirecek girişimler artırılmalıdır. Kronik hastalığı olan çocukların hastalıklarının tıbbi izlemi, çevre sağlıklarının izlemi ile birlikte yürütülmelidir. SP'ye bütüncül yaklaşımda çevre sağlığı da önemsenmelidir. SP'li çocukların fiziksel çevre özellikleri, çevresel kirleticilerle temas durumları ve çevresel kimyasalların SP etyolojisindeki rolleri ile SP klinik seyri üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, Jacobsson B, Damiano D. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571–6.
2. El Ö. Serebral palsy rehabilitasyonundaki yenilikler. *TOTBİD Dergisi.* 2021;20:308–13.
3. Sears ME, Genus SJ. Environmental Determinants of Chronic Disease and Medical Approaches: Recognition, Avoidance, Supportive Therapy, and Detoxification. *J Environ Public Health.* 2012;2012:356798.
4. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(4):214-22.
5. Ashford N, Miller C. *Chemical Exposure. Low Levels and High Stakes*, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 2. baskı, 1998.
6. Genius SJ. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ.* 2010;408(24):6047-61.
7. Akay C. *Biyomarkörlerin Toksikolojide Kullanımı.* Gülhane Tıp Dergisi. 2004;46(1):73-83.
8. Genus SJ, Birkholz D, Rodushkin I, Beesoon S. Blood, urine, and sweat (BUS) study: monitoring and elimination of bioaccumulated toxic elements. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2011;61(2):344-57.
9. Yıldırım Y, Ertaş Onmaz N, Gönülalan Z, Hızlısoy H, Al S, Candemir Güngör C ve ark. Bisfenoller ve Fitalatların Halk Sağlığı Üzerine Etkileri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2020;17(1): 68-75.
10. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and metaanalysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:509–519,2013.
11. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Clin Orthop Relat Res.* 1966;46:7–22.
12. Brandenburg JE, Fogarty MJ, Sieck GC. A Critical Evaluation of Current Concepts in Cerebral Palsy. *Physiology.* 2019;34:216–29.
13. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Cerebral palsy: Aetiology, pathophysiology and therapeutic interventions. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(12):1891-901.
14. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:21.
15. Chen D, Huang M, Yin Y, et al. Risk factors of cerebral palsy in children: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr.* 2022;11(4):556-564.
16. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J ve ark. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171:897–907.

17. Hubermann L, Boychuck Z, Shevell M, Majnemer A. Age at referral of children for initial diagnosis of cerebral palsy and rehabilitation: current practices. *J Child Neurol.* 2016;31:364–9.
18. Karahan N, Orak MM. Serebral palside güncel sınıflandırma sistemleri. *TOTBİD Dergisi.* 2021;20:288–96.
19. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician.* 2020;15:101(4):213-20.
20. DiGregorio BE. Biobased performance bioplastic: Mirel. *Chem Biol.* 2009;16(1):1-2.
21. US EPA. National Overview: Facts and Figures on Materials, Wastes and Recycling [Internet] 2017 [Erişim Tarihi 28 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/facts-and-figures-about-materials-waste-and-recycling/national-overview-facts-and-figures-materials>.
22. Plastic Pollution Coalition. Plastic Pollution Facts [Internet] 2019 [Erişim Tarihi 28 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://www.plasticpollutioncoalition.org/learn/plastic-pollution-facts>.
23. Solleiro-Villavicencio H, Gomez-De León CT, Del Río-Araiza VH, Morales-Montor J. The detrimental effect of microplastics on critical periods of development in the neuroendocrine system. *Birth Defects Res.* 2020;112(17):1326-1340.
24. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1212.
25. Arizona State University Biodesign Institute. Environment [Internet] 2022 [Erişim Tarihi 28 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://biodesign.asu.edu/research-areas/environment/>.
26. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and Children’s Health. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):233-9.
27. Experts I. Bisphenol-A – a global market overview [Internet] 2016 [Erişim Tarihi 28 Ağustos 2022]. Erişim adresi: https://www.researchandmarkets.com/research/4xx8j9/bisphenola_a.
28. Staples C, van der Hoeven N, Clark K, Mihaich E, Woelz J, Hentges S. Distributions of concentrations of bisphenol A in North American and European surface waters and sediments determined from 19 years of monitoring data. *Chemosphere.* 2018;201:448–58.
29. Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B ve ark. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int.* 2012;42(1):91–9.
30. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006;226(2–3):79–89.
31. Corrales J, Kristofco LA, Baylor Steele W, Yates BS, Breed CS, Spencer Williams E ve ark. Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-Response.* 2015;13(3):1–29.
32. Staples CA, Dom PB, Klecka GM, Sandra TO, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere.* 1998;36(10):2149–73.

33. Agency USEP. Bisphenol A fact sheet. EPA. 2011:1–2
34. Sangai N, Pandya HA, Singh R. Critical review on bisphenol A: invisible pollution. *Int J Pharma Res Heal Sci*. 2016;4(2):1043–9.
35. Canesi L, Fabbri E. Environmental effects of BPA: focus on aquatic species. *Dose-Response*. 2015;13(3):1–14.
36. Li D, Suh S. Health risks of chemicals in consumer products : a review. *Environ Int*. 2019;123:580–7.
37. Chung YH, Han JH, Lee SB, Lee YH. Inhalation toxicity of bisphenol A and its effect on estrous cycle, spatial learning, and memory in rats upon whole-body exposure. *Toxicol Res*. 2017;33(2):165–71.
38. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health*. 2020;35(2):201-10.
39. Ghazali FM, Johari WLW. The occurrence and analysis of bisphenol A (BPA) in environmental samples – a review. *J Biochem Microbiol Biotechnol*. 2015;3(2):30–8.
40. Mohapatra DP, Brar SK, Tyagi RD, Surampalli RY. Physicochemical pre-treatment and biotransformation of wastewater and wastewater Sludge – fate of bisphenol A. *Chemosphere*. 2010;78(8):923–41.
41. Fu P, Kawamura K. Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environ Pollut* 2010;158(10):3138–43.
42. Taylor P, Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW ve ark. Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J Air Waste Manag Assoc*. 2001;51:499–513.
43. Hines CJ, Jackson MV, Christianson AL, Clark JC, Arnold JE, Pretty JR ve ark. Air, hand wipe, and surface wipe sampling for Bisphenol A (BPA) among workers in industries that manufacture and use BPA in the United States. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(11):882–97.
44. Yonghua HE, lao MM, Chunhua WU, Uan WY, Ao EG, Hou ZZ. Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*. 2009;51:432–6.
45. Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: a review. *J Environ Sci Health C: Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2006;24(2):225–55.
46. Morin N, Arp HPH, Hale SE. Bisphenol A in solid waste materials, leachate water, and air particles from Norwegian waste-handling facilities: presence and partitioning behavior. *Environ Sci Technol*. 2015;49(13):7675–83.
47. Chakraborty P, Sampath S, Mukhopadhyay M. Baseline investigation on plasticizers, bisphenol A, polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals in the surface soil of the informal electronic waste recycling workshops and nearby open dumpsites in Indian metropolitan cities. *Environ Pollut*. 2019;248:1036–45.
48. Zhang X, Gao Y, Li Q. Estrogenic compounds and estrogenicity in surface water, sediments, and organisms from Yundang Lagoon in Xiamen, China. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011;61(1):93–100.
49. Chakraborty P, Mukhopadhyay M, Sampath S. Organic micropollutants in the surface riverine sediment along the lower stretch of the transboundary river

- Ganga: occurrences, sources and ecological risk assessment. *Environ Pollut.* 2019;249:1071–80.
50. Xue J, Kannan K. Mass flows and removal of eight bisphenol analogs, bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives in two wastewater treatment plants in New York State, USA. *Sci Total Environ.* 2019;648:442–9.
 51. Santhi VA, Sakai N, Ahmad ED, Mustafa AM. Occurrence of bisphenol A in surface water, drinking water and plasma from Malaysia with exposure assessment from consumption of drinking water. *Sci Total Environ.* 2012;427–428:332–8.
 52. Waters G. Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil. *J Braz Chem Soc.* 2019;30(3):614–32.
 53. Rodriguez-Mozaz S, López De Alda MJ, Barceló D. Monitoring of estrogens, pesticides and bisphenol A in natural waters and drinking water treatment plants by solid-phase extraction/liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2004;1045(1–2):85–92.
 54. Yan Z, Liu Y, Yan K, Wu S, Han Z, Guo R ve ark. Bisphenol analogues in surface water and sediment from the shallow Chinese freshwater lakes: occurrence, distribution, source apportionment, and ecological and human health risk. *Chemosphere.* 2017;184:318–28.
 55. Elobeid MA, Almarhoon ZM, Virk P, Hassan ZK, Omer SA, ElAmin M ve ark. Bisphenol a detection in various brands of drinking bottled water in Riyadh, Saudi Arabia using gas chromatography/mass spectrometer. *Trop J Pharm Res.* 2012;11(3):455–9.
 56. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Estlander T, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from bisphenol A in PVC gloves. *Contact Dermatitis.* 2003;49(4):202–5.
 57. Bangsgaard N, Thyssen JP, Menné T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E ve ark. Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. *Contact Dermatitis.* 2012;67(2):73–7.
 58. Heinälä M, Ylinen K, Tuomi T, Santonen T. Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland. *Ann Work Expo Heal.* 2017;61(1):44–55.
 59. Pascal F, Manfo T, Jubendradass R, Nantia EA, Moundipa PF, Mathur PP. Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *Environ Contam Toxicol.* 2014;228:57–82.
 60. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB ve ark. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *J Am Med Assoc.* 2008;300(11):1303–10.
 61. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R ve ark. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human. *Environ Health Perspect.* 2014;122(8):2007–13.
 62. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, Pocar P, Fischer B ve ark. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):231–9.

63. Junge KM, Leppert B, Jahreis S, Wissenbach DK, Feltens R, Grützmann K ve ark. MEST mediates the impact of prenatal bisphenol A exposure on long-term body weight development. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):1–12.
64. Chin KY, Pang KL, Mark-Lee WF. A review on the effects of bisphenol A and its derivatives on skeletal health. *Int J Med Sci*. 2018;15(10):1043–50.
65. Ahmad R, Rah B, Bastola D, Dhawan P, Singh AB. Obesity-induces organ and tissue specific tight junction restructuring and barrier deregulation by claudin switching. *Sci Rep*. 2017;7:5125.
66. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep*. 2018;5:76–84
67. Nachman RM, Hartle JC, Lees PS, Groopman JD. Early life metabolism of bisphenol A: a systematic review of the literature. *Curr Environ Health Rep*. 2014;1:90–100.
68. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect*. 2008;116:39–44.
69. Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Rep*. 2010;21(3):7–18.
70. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrinedisrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127:204–15.
71. Menard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S ve ark. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. *PLoS One*. 2014;9:e112752.
72. Liang Q, Gao X, Chen Y, Hong K, Wang HS. Cellular mechanism of the nonmonotonic dose response of bisphenol A in rat cardiac myocytes. *Environ Health Perspect*. 2014;122:601–8.
73. Zulkifli S, Rahman AA, Kadir SHSA, Nor NSM. Bisphenol A and its effects on the systemic organs of children. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3111-27.
74. Rogers K. Bisphenol A (BPA). Biomonitoring. America's children and the environment. Third edition, Washington, DC: USEPA 2013; A Report of US-EPA. 2016(1–19).
75. Covaci A, Den Hond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H ve ark. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: overall results and determinants of exposure. *Environ Res*. 2015;141:77–85.
76. Adoamnei E, Mendiola J, Vela-Soria F, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N ve ark. Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environ Res*. 2018;161:122–8.
77. Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environ Res*. 2011;111(1):143–8.
78. Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 2008;179(3):155–62.

79. Liao C, Kannan K. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environ Sci Technol*. 2012;46:5003–9.
80. Lee J, Choi K, Park J, Moon HB, Choi G, Lee JJ ve ark. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother-neonate pairs. *Sci Total Environ*. 2018;626:1494–501.
81. Latini, G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta*. 2005;361:20–9.
82. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:899–911.
83. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuehler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal*. 2006;26:803–24.
84. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49:4019–35.
85. Gimeno P, Thomas S, Bousquet C, Maggio AF, Civade C, Brenier C ve ark. Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC–MS. *J Chromatogr B*. 2014;949–950:99–108.
86. Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44:467–98.
87. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*. 2019;7(2):21.
88. Höglberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM ve ark. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect*. 2008;116:334–9.
89. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater*. 2017;340:360–83.
90. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM ve ark. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1267–77.
91. Tranfo G, Caporossi L, Pignini D, Capanna S, Papaleo B, Paci E. Temporal Trends of Urinary Phthalate Concentrations in Two Populations: Effects of REACH Authorization after Five Years. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):1950.
92. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates—The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:7–31.
93. Sapozhnikova Y, Hoh E. Suspect screening of chemicals in food packaging film by comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry. *LCGC N Am*. 2019;37:52–60.
94. Tran TM, Kannan K. Occurrence of phthalate diesters in particulate and vapor phases in indoor air and implications for human exposure in Albany, New York, USA. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2015;68:489–99.

95. Moreta C, Tena MT, Kannan K. Analytical method for the determination and a survey of parabens and its derivatives in pharmaceuticals. *Environ Res.* 2015;142:452–60.
96. Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E ve ark. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12:225–49.
97. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:135–62.
98. Gray LE, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate in the Male CRL:CD(SD) Rat: Added Value of Assessing Multiple Offspring per Litter. *Toxicol Sci.* 2009;110:411–25.
99. Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Eliassen AH, Franke AA ve ark. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ Health Perspect.* 2014;122(6):616-23.
100. Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007–2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217:687–94.
101. Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP ve ark. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: Results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1129–34.
102. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R ve ark. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res.* 2013;126:91–7.
103. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology.* 2006;17:682–91.
104. Lee HC, Yamanouchi K, Nishihara M. Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *J Reprod Dev.* 2006;52(3):343–52.
105. Kostka G, Urbanek-Olejniki K, Wiadrowska B. Di-butyl phthalate—induced hypomethylation of the c-myc gene in rat liver. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(7):407–16.
106. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One.* 2013;8(1):e55387.
107. Rajesh P, Balasubramanian K. Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling. *J Endocrinol.* 2014;223(1):47–66.
108. Li L, Zhang T, Qin XS, Ge W, Ma HG, Sun LL ve ark. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Mol Biol Rep.* 2014;41(3):1227–35.
109. EPA. Phthalates [Internet] 2015 [Erişim Tarihi 4 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/ace/biomonitoring-phthalates>.
110. Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM., Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children

- and adolescents: estimation of daily phthalate intake. *Environ Res.* 2011;111(5):656–63.
111. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW ve ark. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry.* 2009;66(10):958–63.
 112. Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH ve ark. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):1495.
 113. Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U. Exposure to phthalates in 5–6 years old primary school starters in Germany—a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(3):188–95.
 114. Choi J, Knudsen LE, Mizrak S, Joas A. Identification of exposure to environmental chemicals in children and older adults using human biomonitoring data sorted by age: Results from a literature review. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220:282–98.
 115. Ozhan K, Kocaman E. Temporal and Spatial Distributions of Bisphenol A in Marine and Freshwaters in Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2019;76:246-54.
 116. Kocaman E, Ozhan K. Degradation of Bisphenol A in Natural and Artificial Marine and Freshwaters in Turkey. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2019;103(3):496-500.
 117. Battal, D, Cok I, Unlusayin I, Aktas A, Tunctan B. Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population. *Environ Monit Assess.* 2014;186:8443–52.
 118. Çok İ, Toprak İkidağ Ö, Battal D, Aktaş A. Assessment of Bisphenol A Levels in Preschool Children: Results of a Human Biomonitoring Study in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):86-94.
 119. Sayıcı IU, Simsek Orhon F, Topçu S, Ulukol B, Baskan S. Preliminary study on bisphenol A levels and possible exposure history of mother and exclusively breastfed infant pairs. *Eur J Pediatr.* 2019;178:541-50.
 120. Çiftçi S, Yalçın SS, Samur G. Bisphenol A Exposure in Exclusively Breastfed Infants and Lactating Women: An Observational Cross-sectional Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(4):375-83.
 121. Özel Ş, Tokmak A, Aykut O, Aktulay A, Hançerlioğulları N, Engin Ustun Y. Serum levels of phthalates and bisphenol-A in patients with primary ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(4):364-7.
 122. Yalçın SS, Erdal İ, Oğuz B, Duzova A. Association of urine phthalate metabolites, bisphenol A levels and serum electrolytes with 24-h blood pressure profile in adolescents. *BMC Nephrology.* 2022;23:141.
 123. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M ve ark. Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A Concentrations in Children With Autism Spectrum Disorder: The Role of Endocrine Disruptors in Autism Etiopathogenesis. *J Child Neurol.* 2016;31(5):629-35.

124. Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, Erkekoglu P, Oztop DB, Gumus H ve ark. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;43:149-58.
125. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods.* 2016;26(7):493-500.
126. İnce T, Balci A, Yalçın SS, Özkemahlı G, Erkekoglu P, Kocer-Gumusel B ve ark. Urinary bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(8):829-36.
127. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balci A, Kızılkın MP, Kanbur N ve ark. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(12):1084-7.
128. Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods.* 2019;29(9):633-43.
129. Nalbantoğlu A, Çelikkol A, Samancı N, Günaydın NC, Nalbantoğlu B. Bisphenol A as a risk factor for allergic rhinitis in children. *Hum Exp Toxicol.* 2021;40(3):395-402.
130. Aktağ E, Yurdakök K, Yalçın SS, Kandemir N. Urinary bisphenol A levels in prepubertal children with exogenous obesity according to presence of metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(4):495-502.
131. Milićević M. Functional and environmental predictors of health-related quality of life of school-age children with cerebral palsy: A cross-sectional study of caregiver perspective. *Child Care Health Dev.* 2022;1–11. doi: 10.1111/cch.13007.
132. Aliksson-Schmidt AI, Jeglinsky I, Jonsdottir G, Kedir Seid A, Klevberg G, Buschmann E ve ark. Living life with cerebral palsy? A description of the social safety nets for individuals with cerebral palsy in the Nordic countries. *Scand J Public Health.* 2021;49(6):653-65.
133. Oskoui M, Messerlian C. How socio-economic disadvantage modifies health outcomes in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(5):509.
134. National Research Council. *Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment.* Washington, DC: National Academy Press; 2000.
135. Goldman LR, Koduru S. *Chemicals in the Environment and Developmental Toxicity to Children: A Public Health and Policy Perspective.* *Environ Health Perspect.* 2000;108(3):443-8.
136. Myers GJ, Davidson PW. Does methylmercury have a role in causing developmental disabilities in children?. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3(Suppl 3):413-20.
137. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):188-97.
138. Weis IM. Mercury concentrations in fish from Canadian Great Lakes areas of concern: an analysis of data from the Canadian Department of Environment database. *Environ Res.* 2004;95(3):341-50.

139. Liew Z, Ritz B, Bonefeld-Jørgensen EC, Henriksen TB, Nohr EA, Bech BH ve ark. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children. *Am J Epidemiol*. 2014;180(6):574-81.
140. Hong J, Wang Y, McDermott S, Cai B, Aelion CM, Lead J. The use of a physiologically-based extraction test to assess relationships between bioaccessible metals in urban soil and neurodevelopmental conditions in children. *Environ Pollut*. 2016;212:9-17.
141. Bansal N, Aggarwal A, Faridi MMA, Sharma T, Baneerjee BD. Association of Lead Levels and Cerebral Palsy. *Glob Pediatr Health*.;4:2333794X17696681.
142. Kumar A, Dey PK, Singla PN, Ambasht RS, Upadhyay SK. Blood lead levels in children with neurological disorders. *J Trop Pediatr*. 1998;44:320-2.
143. Vandal VB, Noorani H, Shivaprakash PK, Walikar BN. Salivary lead concentration in dental caries among normal and children with cerebral palsy. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2018;36(4):381-5.
144. Gündoğdu Z, Keskindemirci G, Tuğrul Aksakal M, Özbörü Aşkan Ö, Gökçay G. Fiziksel Çevre Kirliliğinin Çocuk Sağlığına Etkileri. *Çocuk Dergisi*. 2016;16(3-4):60-6.
145. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistik Veri Portalı [Internet] 2019 [Erişim Tarihi 16 Mayıs 2020]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Gelir,-Yasam,-Tuketim-ve-Yoksulluk-107>.
146. WHO. Child growth standards [Internet] 2009 [Erişim Tarihi 1 Ekim 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.
147. WHO. Growth reference data for 5-19 [Internet] 2007 [Erişim Tarihi 1 Ekim 2020]. Erişim adresi: [yearshttps://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years](https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years).
148. Kerem Gunel M, Mutlu A, Livanelioglu A, El Ö, Baydar M, Peker Ö ve ark. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (Genişletilmiş ve Yeniden Düzenlenmiş Şekli) [Internet] 2007 [Erişim Tarihi 1 Ekim 2020]. Erişim adresi: https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/083/original/GMFC-ER_Translation-Turksih.pdf?license=yes.
149. NEEF. Pediatric Environmental History (0-18 Years of Age) [Internet] 2008 [Erişim Tarihi 1 Mayıs 2020]. Erişim adresi: file:///C:/Users/aidata/Downloads/PedEnvHistoryForm_complete.pdf.
150. Yang M, Kim SY, Lee SM, Chang S-S, Kawamoto T, Jang J-Y ve ark. Biological monitoring of bisphenol A in a Korean population. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2003;44:546-51.
151. Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Carlucci G. Simultaneous determination of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl)-phthalate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Anal Lett*. 2003;36:2649-58.
152. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML, Pereira Machado P. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO [Internet] 2019 [Erişim Tarihi 15 Ekim 2020]. Erişim adresi: <https://www.fao.org/3/ca5644en/ca5644en.pdf>.

153. Myridakis A, Fthenou E, Balaska E, Vakinti M, Kogevinas M, Stephanou EG. Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort). *Environ Int.* 2015;83:1-10.
154. Caporossi L, Papaleo B. Exposure to Bisphenol A and Gender Differences: From Rodents to Humans Evidences and Hypothesis about the Health Effects. *J Xenobiot.* 2015;5(1):5264. doi: 10.4081/xeno.2015.5264.
155. Wang Y, Ding D, Shu M, Wei Z, Wang T, Zhang Q ve ark. Characteristics of Indoor and Outdoor Fine Phthalates during Different Seasons and Haze Periods in Beijing. *Aerosol Air Qual Res.* 2019;19:364–74.
156. Vicente ED, Vicente AM, Evtugina M, Oduber FI, Amato F, Querol X ve ark. Impact of wood combustion on indoor air quality. *Sci Total Environ.* 2020;705:135769.
157. Jeddiab MZ, Rastkaric N, Ahmadkhanihad R, Yunesianac M. Concentrations of phthalates in bottled water under common storage conditions: Do they pose a health risk to children?. *Food Res Int.* 2015;69:256-65.
158. Domínguez-Morueco N, González-Alonso S, Valcárcel Y. Phthalate occurrence in rivers and tap water from central Spain. *Sci Total Environ.* 2014;500-501:139-146.
159. Liu X, Shi J, Bo T, Li H, Crittenden JC. Occurrence and risk assessment of selected phthalates in drinking water from waterworks in China. *Environ Sci Pollut Res.* 2015;22:10690–8.
160. Dada EO, Ikeh RK. Phthalate and Metal Concentrations in Drinking Water in Lagos, Nigeria. *J Health Pollution.* 2018;18:180603.
161. Cao XL. Phthalate esters in foods: sources, occurrence, and analytical methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2010;9:21-43.
162. Lin WT, Chen CY, Lee CC, Chen CC, Lo SH. Air Phthalate Emitted from Flooring Building Material by the Micro-Chamber Method: Two-Stage Emission Evaluation and Comparison. *Toxics.* 2021;9(9):216.
163. U.S.Consumer Product Safety Commission. Toxicity Review of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) [Internet] [Erişim Tarihi 1 Mayıs 2022]. Erişim adresi: file:///C:/Users/Acer/Desktop/ToxicityReviewOfDEHP.pdf.
164. Clifton MS, Wargo JP, Weathers WS, Colón M, Bennett DH, Tulve NS. Quantitative analysis of organophosphate and pyrethroid insecticides, pyrethroid transformation products, polybrominated diphenyl ethers and bisphenol A in residential surface wipe samples. *J Chromatogr A.* 2013;1273:1-11.
165. Vasiljevic T, Harner T. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Sci Total Environ.* 2021;789:148013.
166. Larsson K, Ljung Björklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int.* 2014;73:323-33.
167. Reddy BA, Ganapathy D, Kumar PK. Prevalence of toothpaste swallowing habit in children between the age group of 3 and 5 years. *Drug Invention Today.* 2019;12(7):1452-5.

168. Sadeghi G, Ghaderian E, O'Connor A. Determination of Dioctyl phthalate (DEHP) concentration in polyvinyl chloride (PVC) plastic parts of toothbrushes. *The Downtown Review*. 2015;1(2):Art 2.
169. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A, Haroon Khan H, Reale M. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5655.
170. Shao AC, Zang YY, Ma HY, Ling Y, Kai ZP. Concentrations and Related Health Risk Assessment of Pesticides, Phthalates, and Heavy Metals in Strawberries from Shanghai, China. *J Food Prot*. 2021;84(12):2116–22.
171. Lin PD, Wu CF, Kou HS, Huang TY, Shiea J, Wu MT. Removal of Diethylhexyl Phthalate from Hands by Handwashing: Evidence from Experimental N-of-1 and Crossover Designs. *Scientific Reports*. 2017;7:454.
172. Haonan H, Min Y, Liu X, Wang Z, Zhou Z, Liu D. Occurrence and migration of phthalates in adhesive materials to fruits and vegetables. *J Hazard Mater*. 2021;418(25):126277.
173. Watkins DJ, McClean MD, Fraser AJ, Weinberg J, Stapleton HM, Sjödin A ve ark. Exposure to PBDEs in the office environment: evaluating the relationships between dust, handwipes, and serum. *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1247–52.
174. Hormann AM, vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR ve ark. Holding Thermal Receipt Paper and Eating Food after Using Hand Sanitizer Results in High Serum Bioactive and Urine Total Levels of Bisphenol A (BPA). *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110509.
175. Arletti M, Maione D, Fioretti E, Panciroli G, Predieri G, Pinetti D ve ark. Lactational exposure to phthalate monoesters among breastfed infants in Italy. *Eur J Public Health*. 2020;30 (Supplement 5):ckaa166.955.
176. Hung SC, Lin TI, Suen JL, Liu HK, Wu PL, Wu CY ve ark. Phthalate Exposure Pattern in Breast Milk within a Six-Month Postpartum Time in Southern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5726.
177. Engel SM, Patisaul HB, Brody C, Hauser R, Zota AR, Bennet DH ve ark. Neurotoxicity of orthophthalates: Recommendations for critical policy reforms to protect brain development in children. *Am J Public Health*. 2021;111:687–95.
178. Namat A, Xia W, Xiong C, Xu S, Wu C, Wang A ve ark. Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis and systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;220:112400.
179. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A. Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(1):47-57.
180. English K, Healy B, Jagals P, Sly PD. Assessing exposure of young children to common endocrine-disrupting chemicals in the home environment: a review and commentary of the questionnaire-based approach. *Rev Environ Health*. 2015;30(1):25-49.

8. EKLER

EK-1

T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
30/09/2020	20	671

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sıddika Songül YALÇIN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Fitalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 16/09/2020 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına** yayınlanan "**COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler**" kapsamında gönüllüler ve araştırmacıların güvenliği açısından alınması gereken önlemler (sürekli olarak bir risk değerlendirmesi yapılması, COVID-19 kaynaklı öncelikler ve aciliyetin göz önünde bulundurulması, araştırma merkezinin yükünün azaltılması, sosyal izolasyon kurallarına uyulmasının sağlanması, araştırma ekibinin iş yükünün azaltılması vb.) doğrultusunda ve araştırmanın yapılabilmesi için izin alınması durumunda gereken izin yazısının başvuru dosyasına eklenmesi, araştırmanın yürürlükte olan yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan

İmza
Prof. Dr. Selma ÜNAL
Başkan Yardımcısı

İmza
Prof. Dr. F. Özlem KANDEMİR
Üye

İmza
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU
KILINÇ
Üye

İmza
Prof. Dr. Murat BOZLU
Üye

İmza
Prof. Dr. M. Sami SERİN
Üye

İmza
Prof. Dr. İsmail ÜN
Üye

(Katılmadı)
Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE
Üye

İmza
Doç. Dr. Ataman KÖSE
Üye

İmza
Doç. Dr. Gülhan TEMEL
Üye


İmza
Dr. Öğr. Üyesi M. Türkan IŞIK
Üye

İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AZİZOĞLU
Üye

İmza
Dr. Öğr. Üyesi Özge KURMUŞ
Üye

(Katılmadı)
H. Betül LEVENT ERDAL
Üye

(Katılmadı)
Lale DAĞLI
Üye


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan
ASLI GİBİDİR

EK-2

Araştırmanın Açık Adı : Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Ftalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacı : Prof.Dr. S. Songül YALÇIN
Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(PEDIATRİK HASTA GÖNÜLLÜLERİN YASAL TEMSİLCİSİ İÇİN)**

Bu çalışmada, serebral palsili (beyin felci olan) çocukların vücutlarında ortaya çıkan zararlı çevresel kimyasal maddeler hakkında bilgi toplamak amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 18 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya çocuğunuzla birlikte yaklaşık 140 çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun da katılmasını istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Çocuğunuza öncelikle bu araştırma hakkında anlayacağı biçimde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır. Size söylenen herşeyi anladıktan sonra çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasına "evet" dersiniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılabilmesi için çocuğunuzun da kabul etmesi ve ona yönelik olarak hazırlanmış formu işaretlemesi/imzalaması istenecektir. Çocuğunuzun çalışmaya katılmasını ya da katılmamasını seçebilirsiniz. Siz ve/veya çocuğunuz istemediğiniz zaman çocuğunuz çalışmadan ayrılabilir.

Çalışmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak çocuğunuz açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse çocuğunuza ve size hemen haber verilecektir. O zaman da yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a çocuğunuzun çalışmadan ayrılmak istediğini söyleyebilirsiniz. Kimse sizi veya çocuğunuzu zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden çocuğum seçildi?

Çocuğunuzda serebral palsy (beyin felci) olduğu için bu çalışmaya katılması istenmektedir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının yararları nelerdir?

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması durumunda serebral palsisi (beyin felci) olan çocukların çevresel özelliklerinin ve sağlık durumlarının iyileştirilmesine yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada çocuğuma ne olacak?

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kabul ederseniz, çocuğunuza fizik muayene ve kan alma işlemi uygulanacaktır. Her kontrolünde olduğu gibi doktoru çocuğunuzu muayene edecek, sonra çocuğunuzdan en fazla 5 ml (yaklaşık 1 çorba kaşığı kadar) kan vermesini isteyecektir. Alınan kanlar vücuttaki bazı zararlı kimyasal maddelerin ölçümü için kullanılacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanlar 12 ay saklandıktan sonra kurallara uygun olarak imha edilecektir. Bu çalışmada uygulanacak işlemlerin istenmeyen etkileri veya riskleri yoktur. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a sorabilirsiniz.

Çocuğum bu çalışmaya katılmak zorunda mı?

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmaması size ve/veya çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, çocuğunuzun bu araştırmaya katıldığı için size veya çocuğunuza para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman siz ve/veya çocuğunuz "istemiyorum" diyerek çocuğunuzu bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca yardımcı araştırmacıya söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya çocuğumun katıldığını başkaları da bilecek mi?

Çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Siz ve çocuğunuz dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) çocuğunuzun bu çalışmaya katıldığını bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile çocuğunuzun bütün bilgilerin gizli tutulacaktır. Bu formu imzaladığınızda, çocuğunuzla ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya çocuğunuzun katıldığını çocuğunuzun özel doktoruna söyleyebilirsiniz.

Çocuğum ne yapmak zorunda?

Çocuğunuza yapılacak herşeyi anladıysanız şimdi sizden çocuğunuzun bu araştırmaya katılmayı istiyorsanız aşağıya imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çocuğunuzun bu çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. İmzaladığınız bu formun bir kopyası da sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa Dr.Özlem TEZOL'u siz veya çocuğunuz arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Dr.Özlem TEZOL adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada çocuğuma ne olacağını, benim ve/veya çocuğumun istediği zaman, gerekçeli veya gerekçesiz olarak çocuğumun araştırmadan ayrılacağını, çocuğumun kimlik bilgilerinin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun gönüllü olarak katıldığını kabul ediyorum.

Annenin ve babanın veya yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bu çalışmada çocuğumdan alınan biyolojik materyalin/verinin:

- Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi 1. Kat
Etik Kurullar Odası 33343, Yenişehir, Mersin

EK-3

Araştırmanın Açık Adı : Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Ftalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacı : Prof.Dr. S. Songül YALÇIN

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (PEDIATRİK SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERİN YASAL TEMSİLCİSİ İÇİN)

Bu çalışmada, serebral palsili (beyin felci olan) çocukların vücutlarında ortaya çıkan zararlı çevresel kimyasal maddeler hakkında bilgi toplamak amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 12 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya çocuğunuzla birlikte yaklaşık 140 çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun da katılmasını istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Çocuğunuza öncelikle bu araştırma hakkında anlayacağı biçimde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır. Size söylenen herşeyi anladıktan sonra çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasına "evet" dersiniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılabilmesi için çocuğunuzun da kabul etmesi ve ona yönelik olarak hazırlanmış formu işaretlemesi/imzalaması istenecektir. Çocuğunuzun çalışmaya katılmasını ya da katılmamasını seçebilirsiniz. Siz ve/veya çocuğunuz istemediğiniz zaman çocuğunuz çalışmadan ayrılabilir.

Çalışmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak çocuğunuz açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse çocuğunuza ve size hemen haber verilecektir. O zaman da yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a çocuğunuzun çalışmadan ayrılmak istediğini söyleyebilirsiniz. Kimse sizi veya çocuğunuzu zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden çocuğum seçildi?

Çocuğunuzda serebral palsi (beyin felci) dahil herhangi bir hastalık olmadığı yani çocuğunuz sağlıklı çocuk olduğu için bu çalışmaya katılması istenmektedir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının yararları nelerdir?

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması durumunda hem serebral palsisi (beyin felci) olan hem de sağlıklı çocukların çevresel özelliklerinin ve sağlık durumlarının iyileştirilmesine yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada çocuğuma ne olacak?

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kabul ederseniz, çocuğunuza fizik muayene ve kan alma işlemi uygulanacaktır. Her kontrolünde olduğu gibi doktoru çocuğunuzu muayene edecek, sonra çocuğunuzdan en fazla 5 ml (yaklaşık 1 çorba kaşığı kadar) kan vermesini isteyecektir. Alınan kanlar vücuttaki bazı zararlı kimyasal maddelerin ölçümü için kullanılacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanlar 12 ay saklandıktan sonra kurallara uygun olarak imha edilecektir. Bu çalışmada uygulanacak işlemlerin istenmeyen etkileri veya riskleri yoktur. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a sorabilirsiniz.

Çocuğum bu çalışmaya katılmak zorunda mı?

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmaması size ve/veya çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, çocuğunuzun bu araştırmaya katıldığı için size veya çocuğunuza para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman siz ve/veya çocuğunuz "istemiyorum" diyerek çocuğunuzu bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca yardımcı araştırmacıya söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya çocuğumun katıldığını başkaları da bilecek mi?

Çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Siz ve çocuğunuz dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) çocuğunuzun bu çalışmaya katıldığını bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile çocuğunuzun bütün bilgilerin gizli tutulacaktır. Bu formu imzaladığınızda, çocuğunuzla ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya çocuğunuzun katıldığını çocuğunuzun özel doktoruna söyleyebilirsiniz.

Çocuğum ne yapmak zorunda?

Çocuğunuza yapılacak herşeyi anladıysanız şimdi sizden çocuğunuzun bu araştırmaya katılmayı istiyorsanız aşağıya imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çocuğunuzun bu çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. İmzaladığınız bu formun bir kopyası da sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa Dr.Özlem TEZOL'u siz veya çocuğunuz arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Dr.Özlem TEZOL adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmacının amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada çocuğuma ne olacağını, benim ve/veya çocuğumun istediği zaman, gerekçeli veya gerekçesiz olarak çocuğumun araştırmadan ayrılabilceğini, çocuğumun kimlik bilgilerinin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun gönüllü olarak katıldığını kabul ediyorum.

Annenin ve babanın veya yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bu çalışmada çocuğumdan alınan biyolojik materyalin/verinin:

- Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi 1. Kat
Etik Kurullar Odası 33343, Yenişehir, Mersin

EK-4

Araştırmanın Açık Adı : Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Ftalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması

Sorumlu Araştırmacı : Prof.Dr. S. Songül YALÇIN

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**YAZILI RIZA FORMU
(PEDIATRİK SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN / 7-10 YAŞ)**

Bu çalışmada, serebral palsili (beyin felci olan) çocukların vücutlarında ortaya çıkan zararlı çevresel kimyasal maddeler hakkında bilgi toplamak amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 18 ay sürecek. Ayrıca, bu çalışmaya seninle birlikte yaklaşık 140 çocuk daha katılacaktır.

Bu çalışmaya senin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmen ve anlamaman gerekiyor. Sana öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Sana söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisin.

Annen/baban/yasal temsilcin sana bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Eğer anlamadığın bir şey olursa annene/babana/yasal temsilcine veya yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a istediğin kadar sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersen ve istersen bu forma bir işaret koyabilir veya imza atabilirsin. Çalışmaya katılabilmen için annenin/babanın/yasal temsilcinin de kabul etmesi ve bu formu imzalaması istenecektir. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsin. İstemediğin zaman çalışmadan ayrılabilirsin.

Çalışmadan senin açıdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, ayrıca eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse sana ve annene/babana/yasal temsilcine hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinde yardımcı araştırmacıya veya annene/babana/yasal temsilcine "ben bunları istemiyorum" diyebilirsin. Kimse seni zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Senden beyin felci dahil herhangi bir hastalık olmadığı için yani sen sağlıklı çocuk olduğun için bu çalışmaya katılman istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın yararları nelerdir?

Bu çalışmaya katılman durumunda hem beyin felci olan çocukların hem sağlıklı çocukların çevresel özelliklerinin ve sağlık durumlarının iyileştirilmesine yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul edersen, sana fizik muayene ve kan alma işlemi uygulanacaktır. Her kontrolünde olduğu gibi doktorun seni muayene edecek, boyunu ve kilonu ölçecek, sonra senden en fazla 5 ml (yaklaşık 1 çorba kaşığı kadar) kan vermeni isteyecektir. Alınan kanlar vücudundaki bazı zararlı kimyasal maddelerin ölçümü için kullanılacaktır. Senden alınan kanlar 12 ay süreyle saklandıktan sonra kurallara uygun olarak imha (yok) edilecektir. Bu çalışmada uygulanacak işlemlerin istenmeyen etkileri veya riskleri yoktur. Sadece kan alınırken birkaç saniye sinek ısırığı kadar acı duyabilirsin, bu acı kendiliğinden hemen geçecektir. Anlamadığın bir şey olursa tekrar tekrar yardımcı araştırmacı Dr.Özlem TEZOL'a sorabilirsin.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak senin ve annenin/babanın/yasal temsilcinin isteğine bağlıdır. Çalışmaya katılmak istemezsen sana hiç kimse kızmayacaktır. Ayrıca, kararını vermeden önce, bu araştırmaya katıldığın için sana para veya hediye verilmeyeceğini bilmen gerekir. Şimdi "evet" desen de, istediğin zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsin. Bunu yalnızca yardımcı araştırmacıya veya annene/babana/yasal temsilcine söylemen yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Senin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Senin annen/baban/yasal temsilcin dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığını bilecek. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgilerin gizli tutulacak. Bu form sen ve annen/baban/yasal temsilcin tarafından işaretlendiğinde/imzalandığında, seninle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığını kendi özel doktoruna sen veya annen/baban/yasal temsilcin söyleyebilir.

Ne yapmak zorundayım?

Sana yapılacak herşeyi anladıysan şimdi senden bu araştırmaya katılmak istiyorsan aşağıya bir işaret koymak veya imza atman istenecektir. Bu sana açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. Bu işaret koyduğun veya imzaladığın bu formun bir kopyası da sende kalacaktır.

Canını sıkın veya merak ettiğiniz bir şey olursa Dr.Özlem TEZOL'u sen ya da annen/baban/yasal temsilcin arayabilir ve istediklerini sorabilirsin.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları annem/babam/yasal temsilcim bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Dr.Özlem TEZOL adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve işaretlediğim/imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Çocuğun

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Annenin ve babanın veya yasal temsilcinin

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bu çalışmada benden alınan biyolojik materyalin/verinin:

- Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
 İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
 İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Dr.Özlem TEZOL
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Hastanesi 1.kat Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi 1. Kat Etik Kurullar Odası 33343, Yenişehir, Mersin

EK-5

VERİ TOPLAMA FORMU / SEREBRAL PALSİ GRUBU

Sayın katılımcı,

Bu anket " Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Fitalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması "adlı araştırma kapsamında serebral palsili (beyin felci olan) çocukların fiziksel çevreleri hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Araştırmanın sonuçları, serebral palsili çocukların zararlı çevresel kimyasal maddelerle temas durumlarını belirlemeye yardımcı olacaktır. Ankette 75 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 15-20 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Çalışmanın her aşamasında sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak her türlü kayıt ve bilgi gizli tutulacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.
Dr. Özlem TEZOL

I. Genel özellikler

Hasta grubu /Anket no:	Cinsiyet: <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E	Vücut ağırlığı:.....kg	Boy:.....cm
	Doğum haftası:	Doğum ağırlığı:	Sadece Annesütü alımı:....ay
Doğum tarihi:	Doğum sırası:	SP tanı yaşı:	Annesütü alımı:.....ay
Aile yapısı: <input type="checkbox"/> çekirdek aile (.....kişi) <input type="checkbox"/> tek ebeveyn (± kardeş) (.....kişi) <input type="checkbox"/> geniş aile (.....kişi)	Özel eğitim ve/veya fizik tedavi-rehabilitasyon: <input type="checkbox"/> almıyor <input type="checkbox"/> alıyor,..... Sürekli kullandığı ilaç: <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var	Emzik kullanımı <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var	Biberon kullanımı <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
SP'ye eşlik eden hastalık: <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var	Vaktinin çoğunu geçirdiği yer <input type="checkbox"/> ev <input type="checkbox"/> özel eğitim ve rehabilitasyon merkezi	Yerleşim: <input type="checkbox"/> kırsal <input type="checkbox"/> kentsel <input type="checkbox"/> yarı kentsel	Aylık gelir:TL
Bakımveren: <input type="checkbox"/> anne <input type="checkbox"/> büyükanne <input type="checkbox"/> bakıcı <input type="checkbox"/> kreş <input type="checkbox"/> diğer:			

	Yaş	Eğitim düzeyi	Çalışma durumu (meslek)	Sağlık durumu	Sigara kullanımı	Hobiler (seramik, cam.....)
Anne						
Baba						

II. Genel konut özellikleri, kapalı ortam ve dış ortam çevresi

Konut özelliği: <input type="checkbox"/> mustakil ev <input type="checkbox"/> apartman dairesi <input type="checkbox"/> gecekondur	Binanın yaşı:.....yıl	Oda sayısı:
--	-----------------------	-------------

	Hayır	Evet
Yaşadığı yerin yakınında herhangi bir endüstri, bacalı kirletici kuruluş, rafineri, inşaat alanı, zararlı atık yok etme alanı, maden artım tesisi varlığı		
Yaşadığı yerin yakınında otoban veya yoğun trafikli yol varlığı		
Yaşadığı yerin yakınında sık sık pestisit kullanılan tarım alanı varlığı		
Sigara dumanına maruziyet		
Son 1 yıl içinde evde tadilat yapımı veya eve yeni halı-mobilya alımı		
Hastanın uyuduğu odada halı varlığı		
Evde rutubet, nem ve küf varlığı		
Son 1 yıl içinde evde haşere (hamamböceği) veya fare/sıçan varlığı		
Isınma: <input type="checkbox"/> odun/kömür sobası <input type="checkbox"/> doğalgaz/kalorifer <input type="checkbox"/> elektrikli soba/ufo <input type="checkbox"/> klima <input type="checkbox"/> gaz sobası		

III. Kişisel hijyen-bakım, besin ve su tüketim özellikleri

Sabunla el yıkama/yıkama kez/gün	Vücut losyonu kullanma: <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Banyo yapma kez/hafta	Ağız ve diş bakımı: <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet,.....kez/gün

Tuvalet ihtiyacı giderme	<input type="checkbox"/> sürgü lazımlık <input type="checkbox"/> klozetli oturak (WC sandalye) <input type="checkbox"/> hasta alt bezi <input type="checkbox"/> normal yol
İçme suyu kaynağı	<input type="checkbox"/> musluk suyu <input type="checkbox"/> şişe suyu <input type="checkbox"/> kuyu suyu
Tüketilen gıdalar	<input type="checkbox"/> endüstriyel hazır gıda: [<input type="checkbox"/> ambalajlı <input type="checkbox"/> paketlenmiş <input type="checkbox"/> şişelenmiş <input type="checkbox"/> konserve <input type="checkbox"/> dondurulmuş] <input type="checkbox"/> evde pişirilmiş ve hazırlanmış gıda [<input type="checkbox"/> dondurulmuş <input type="checkbox"/> kurutulmuş <input type="checkbox"/> konserve] <input type="checkbox"/> doğal gıda [<input type="checkbox"/> bitkisel (meyve, sebze, kök vb.) <input type="checkbox"/> hayvansal (et, yumurta, sakatat, süt vb.)]
Balık ve/veya kabuklu deniz ürünleri tüketme	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var,.....kez/hafta veyakez/ay
Meyve ve sebzeleri tüketmeden önce her zaman yıkama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Yemek hazırlamadan önce her zaman el yıkama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Enteral beslenme çözümü tüketme	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet,.....kutu/gün
Plastik tabak, kaşık, çatal, bardak, suluk, kesme tahtası vb. kullanma	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Plastikleri bulaşık makinesinde yıkama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Plastik kaplarda gıda saklama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet

IV. Toksik kimyasal maruziyet özellikler

Açık havada zaman geçirmedk/gün veyast/hafta
Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var,.....kez/yıl
Evde temizlik ürünleri/dezenfektan/çözücü kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var,.....kez/hafta – kullanılan ürün:
Son 1 yıl içinde evde yalıtım malzemesi kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Son 1 yılda sivrisinek kovucu ürün kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Evde yer döşemesi	<input type="checkbox"/> seramik <input type="checkbox"/> muşamba <input type="checkbox"/> laminant <input type="checkbox"/> diğer:
Kapı, pencere ve yer döşemesinde PVC kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Evde termal kağıt (fiş, fatura vb.)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanma ve/veya plastik oyuncaklarla oynama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet

V. Sağlıkla ilişkili özellikler

Ebeveynlerde, işten eve döndüğünde hastaya dokunmadan önce el yıkama ve kıyafetleri değiştirme alışkanlığı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Son 1 yılda hastaneye yatış veya acil servise başvuru öyküsü	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> varkez
Cerrahi işlem öyküsü	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> varkez
Botoks tedavisi öyküsü	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var, sürekli <input type="checkbox"/> var, aralıklı (.....saat/gün)
Günlük en az 1 reçeteli ilaç kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (.....kez/gün)
Besin desteği kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> vitamin <input type="checkbox"/> balık yağı <input type="checkbox"/> diğer:

VI. Annede gebelik döneminde çevresel kirlenmelerle temas özellikleri

Kozmetik, kişisel bakım ürünü kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Deterjan, yumuşatıcı kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Plastik mutfak malzemesi kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
İşlenmiş gıda tüketimi (hazır konserve, dondurulmuş gıda, ambalajlı gıda vb.)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Sigara kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Hastaneye yatış öyküsü (doğum hariç)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var, kez

EK-6

VERİ TOPLAMA FORMU / SAĞLIKLI KONTROL GRUBU

Sayın katılımcı,

Bu anket " Serebral Palsili Çocuklarda Plazma Ftalat ve Bisfenol A Düzeylerinin Araştırılması "adlı araştırma kapsamında serebral palsili (beyin felci olan) çocukların fiziksel çevreleri hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Araştırmanın sonuçları, serebral palsili çocukların zararlı çevresel kimyasal maddelerle temas durumlarını belirlemeye yardımcı olacaktır. Ankette 70 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 15-20 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Çalışmanın her aşamasında sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak her türlü kayıt ve bilgi gizli tutulacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz. Dr. Özlem TEZOL

I. Genel özellikler

Anket no:	Cinsiyet: <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E	Vücut ağırlığı:.....kg	Boy:.....cm	
	Doğum haftası:	Doğum ağırlığı:	Sadece Annesütü alımı:.....ay	
Doğum tarihi:	Doğum sırası:	Aylık gelir:TL	Annesütü alımı:.....ay	
Aile yapısı: <input type="checkbox"/> çekirdek aile (.....kişi) <input type="checkbox"/> tek ebeveyn (± kardeş) ...kişi) <input type="checkbox"/> geniş aile (.....kişi)	Yerleşim: <input type="checkbox"/> kırsal <input type="checkbox"/> kentsel <input type="checkbox"/> yarı kentsel	Bakımveren: <input checked="" type="checkbox"/> anne <input checked="" type="checkbox"/> büyükanne <input type="checkbox"/> bakıcı <input checked="" type="checkbox"/> kreş <input type="checkbox"/> diğer:	Emzik kullanımı <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var	Biberon kullanımı <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var

	Yaş	Eğitim düzeyi	Çalışma durumu (meslek)	Sağlık durumu	Sigara kullanımı	Hobiler (seramik, cam.....)
Anne						
Baba						

II. Genel konut özellikleri, kapalı ortam ve dış ortam çevresi

Konut özelliği: <input type="checkbox"/> mustakil ev <input type="checkbox"/> apartman dairesi <input type="checkbox"/> gecekondu	Binanın yaşı:.....yıl	Oda sayısı:
---	-----------------------	-------------

	Hayır	Evet
Yaşadığı yerin yakınında herhangi bir endüstri, bacalı kirletici kuruluş, rafineri, inşaat alanı, zararlı atık yok etme alanı, maden arıtım tesisi varlığı		
Yaşadığı yerin yakınında otoban veya yoğun trafikli yol varlığı		
Yaşadığı yerin yakınında sık sık pestisit kullanılan tarım alanı varlığı		
Sigara dumanına maruziyet		
Son 1 yıl içinde evde tadilat yapımı veya eve yeni halı-mobilya alımı		
Hastanın uyuduğu odada halı varlığı		
Evde rutubet, nem ve küf varlığı		
Son 1 yıl içinde evde haşere (hamamböceği) veya fare/sıçan varlığı		
Isınma: <input type="checkbox"/> odun/kömür sobası <input type="checkbox"/> doğalgaz/kalorifer <input type="checkbox"/> elektrikli soba/ufo <input type="checkbox"/> klima <input type="checkbox"/> gaz sobası		

III. Kişisel hijyen-bakım, besin ve su tüketim özellikleri

Sabunla el yıkama/yıkama kez/gün	Vücut losyonu kullanma: <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet
Banyo yapma kez/hafta	Ağız ve diş bakımı: <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet,.....kez/gün
Tuvalet ihtiyacı giderme	<input type="checkbox"/> normal yol <input type="checkbox"/> bez	
İçme suyu kaynağı	<input type="checkbox"/> musluk suyu <input type="checkbox"/> şişe suyu <input type="checkbox"/> kuyu suyu	

Tüketilen gıdalar	<input type="checkbox"/> endüstriyel hazır gıda: [<input type="checkbox"/> ambalajlı <input type="checkbox"/> paketlenmiş <input type="checkbox"/> şişelenmiş <input type="checkbox"/> konserve <input type="checkbox"/> dondurulmuş] <input type="checkbox"/> evde pişirilmiş ve hazırlanmış gıda [<input type="checkbox"/> dondurulmuş <input type="checkbox"/> kurutulmuş <input type="checkbox"/> konserve] <input type="checkbox"/> doğal gıda [<input type="checkbox"/> bitkisel (meyve, sebze, kök vb.) <input type="checkbox"/> hayvansal (et, yumurta, sakatat, süt vb.)	
Balık ve/veya kabuklu deniz ürünleri tüketme	<input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> var,.....kez/hafta veyakez/ay
Meyve ve sebzeleri tüketmeden önce her zaman yıkama	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> evet
Yemek hazırlamadan önce her zaman el yıkama	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> evet
Plastik tabak, kaşık, çatal, bardak, suluk, kesme tahtası vb. kullanma	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> evet
Plastikleri bulaşık makinesinde yıkama	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> evet
Plastik kaplarda gıda saklama	<input type="checkbox"/> hayır	<input type="checkbox"/> evet

IV. Toksik kimyasal maruziyet özellikleri

Açık havada zaman geçirmedk/gün veyast/hafta
Ev içinde ve/veya çevresinde pestisit kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var,.....kez/yıl
Evde temizlik ürünleri/dezenfektan/çözücü kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var,.....kez/hafta – kullanılan ürün:..
Son 1 yıl içinde evde yalıtım malzemesi kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Son 1 yılda sıvrisinek kovucu ürün kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Evde yer döşemesi	<input type="checkbox"/> seramik <input type="checkbox"/> muşamba <input type="checkbox"/> laminant <input type="checkbox"/> diğer:..
Kapı, pencere ve yer döşemesinde PVC kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Evde termal kağıt (fiş, fatura vb.)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Plastik terlik, ayakkabı, baskılı kıyafet kullanma ve/veya plastik oyuncaklarla oynama	<input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> evet

V. Sağlıkla ilişkili özellikler

Ebeveynlerde, işten eve döndüğünde hastaya dokunmadan önce el yıkama ve kıyafetleri değiştirme alışkanlığı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Son 1 yılda hastaneye yatış veya acil servise başvuru öyküsü	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> varkez
Cerrahi işlem öyküsü	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> varkez
Besin desteği kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> vitamin <input type="checkbox"/> balık yağı <input type="checkbox"/> diğer:

VI. Annede gebelik döneminde çevresel kirlenmelerle temas özellikleri

Kozmetik, kişisel bakım ürünü kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Deterjan, yumuşatıcı kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Plastik mutfak malzemesi kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
İşlenmiş gıda tüketimi (hazır konserve, dondurulmuş gıda, ambalajlı gıda vb.)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Sigara kullanımı	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Hastaneye yatış öyküsü (doğum hariç)	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var, kez

EK-7

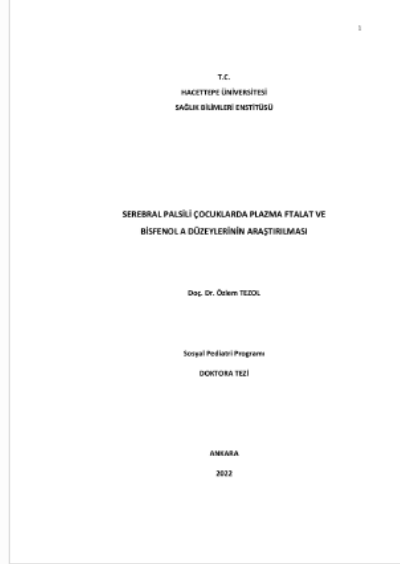


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Özlem Tezol
Ödev başlığı: SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE BİSFENO...
Gönderi Başlığı: SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE BİSFENO...
Dosya adı: tez_29_kas_m.docx
Dosya boyutu: 2.24M
Sayfa sayısı: 66
Kelime sayısı: 16,235
Karakter sayısı: 107,909
Gönderim Tarihi: 30-Kas-2022 06:52ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1966890591



TEZİN TAM BAŞLIĞI: SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA FTALAT VE BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: ÖZLEM TEZOL

DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI: 66

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%2

3

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%1

4

id.nii.ac.jp

İnternet Kaynağı

<%1

5

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<%1

7

annetteskreativiter.blogspot.com

İnternet Kaynağı

<%1

8

ekutuphane.tusak.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

demo2.pleksus.com.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9. ÖZGEÇMİŞ



Akademik
Özgeçmiş

Mersin
Üniversitesi

Adı ve Soyadı : Özlem TEZOL