

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

**FENİLALANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN
TEDAVİ REJİMLERİNE GÖRE SERUM BİSFENOL A, BİSFENOL F,
FTALAT VE BAZI AĞIR METALLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Uzm. Dr. İzzet ERDAL

**Sosyal Pediatri Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2024

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

**FENİLALANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN
TEDAVİ REJİMLERİNE GÖRE SERUM BİSFENOL A, BİSFENOL F,
FTALAT VE BAZI AĞIR METALLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Uzm. Dr. İzzet ERDAL

Sosyal Pediatri Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. S. Songül YALÇIN

ANKARA

2024

**FENİLANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN TEDAVİ
REJİMLERİNE GÖRE SERUM BİSFENOL A, BİSFENOL F, FTALAT VE BAZI AĞIR
METALLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. İzzet Erdal

Danışman: Prof. Dr. S. Songül Yalçın

Bu tez çalışması 16.10.2024 tarihinde jürimiz tarafından "Sosyal Pediatri Doktora Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

- Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Ali Dursun*
Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- Üye:** *Prof. Dr. Meda Kondolot*
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- Üye:** *Doç. Dr. Yılmaz Yıldız*
Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- Üye:** *Doç. Dr. Atilla Çiftçi*
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- Üye:** *Doç. Dr. Nihal Durmaz*
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

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

21 Ekim 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/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, tezin 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 tezin 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 tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

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

...../...../.....

Uzm. Dr. İzzet ERDAL

1“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 danışmanının 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 internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının 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 danışmanının 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, grsel, 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 zgn olduğunu, Prof. Dr. S. Songül YALÇIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Dr. İzzet ERDAL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen, özveri ve sabırla yaklaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. S. Songül Yalçın'a,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Yılmaz Yıldız'a,

Tez süresince çalışmalarımnda bana destek olan Çocuk Metabolizma Bilim Dalı ve Sosyal Pediatri Bilim Dalı çalışanlarına,

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman iyiliğimi düşünen, her koşulda destek olan, hakkını ödeyemeyeceğim sevgili anneme,

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren çok sevgili eşim Meltem ve varlığıyla yaşamıma ışık saçan kızım Almila'ya

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Erdal İ. Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu Olan Hastaların Tedavi Rejimlerine Göre Serum Bisfenol A, Bisfenol F, Ftalat Ve Bazı Ağır Metaller Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024. Fenilketonüri (FKU), en yaygın amino asit metabolizması bozukluğudur. Kan fenilalanin (FA) seviyeleri 6 mg/dl üzerinde olan hastalarda bilinen en eski tedavi FA kısıtlı diyetdir. Çevre kirleticileri, insan aktivitelerinden kaynaklanan ve çevreyi kirleten, doğrudan veya dolaylı olarak akut veya kronik sağlık sorunlarına neden olan maddelerdir. Bu çevre kirleticilere başlıca maruz kalma yollarından biri gastrointestinal sistemdir. FKU tanısı almış hastalarda (n=105, 2-6 yaş) çevresel kirleticilere maruz kalınan kaynakları değerlendirmeyi ve plazma bisfenol A (BPA), bisfenol F, di-bütül ftalat, di-(2-etilhekzil) ftalat, mono-(2-etilhekzil) ftalat, kurşun (Pb), arsenik (As), kadmiyum, civa ve eser element düzeyleri ile diyet rejimleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi planladık. Bu hastaların 34'ü FA-kısıtlı diyet uygularken, kalan 71'inin diyet kısıtlaması yoktu. Temel özellikleri kontrol altına alındığında, plazma BPA düzeyinin üst üçte birlik dilimde olma olasılığı serbest diyet grubunda 3.34 kat daha yüksekti (%95 GA = 1.09-10.25). Plastiklere maruz kalma kaynaklarını da ayrıca kontrol altına aldığımızda, BPA için odds oranının 18.64 (%95 GA = 2.09-166.42) olduğu görüldü. Pb düzeyinin üst üçte birlik dilimde yer alma olasılığı konserve gıda tüketenlerde 3.47 kat (%95 GA = 1.07-11.29), kaynak suyu kullananlarda 7.29 kat (%95 GA = 1.21-44.03) fazla idi. Dört yaş altı bireylerde üst üçte birlik dilimdeki As grubunda olma olasılığı 7.26 kat (%95 GA = 2.09-25.28) daha yüksekti. Konserve gıda kullananlarda plazma As düzeyinin üst üçte birlik dilimde bulunma sıklığı 8.17 kat (%95 GA = 2.13-31.27) idi. Sonuçlarımız çevre kirleticilerine maruz kalmanın diyet tedavisine göre değiştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: fenilketonüri, çevresel kirleticiler, ağır metal, bisfenol, ftalat.

ABSTRACT

Erdal İ. Relationship Between Plasma Bisphenol A, Bisphenol F, Phthalate and Some Heavy Metals According to the Treatment Regimens of Patients with Phenylalanine Metabolism Disorders. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Social Pediatrics Program, Ankara, 2024. Phenylketonuria (PKU) is the most common amino acid metabolism disorder. Patients with blood phenylalanine (Phe) levels of ≥ 6 mg/dl require treatment, and the most definitive treatment is the Phe-restricted diet. Environmental pollutants are substances that result from human activities and contaminate the environment, causing acute or chronic health problems. One of the major routes of exposure to these environmental pollutants is through the gastrointestinal system. We planned to evaluate the possible routes of exposure to these environmental pollutants in patients with PKU (n=105, 2-6 years of age) and determined the relationship between the plasma levels of bisphenol A (BPA), bisphenol F, di-butyl phthalate, di-(2-ethylhexyl) phthalate, mono-(2ethylhexyl) phthalate, lead (Pb), arsenic (As), cadmium, mercury, trace elements and dietary regimens. Thirty-four of these patients were on a Phe-restricted diet, while the remaining 71 had no dietary restrictions. After adjustment for baseline characteristics, the odds of having a plasma BPA level in the upper tertile were 3.34 times higher in the free diet group (95% CI=1.09-10.25). When we additionally adjusted for plastic exposure resources, the odds ratio was found to be 18.64 (95% CI=2.09-166.42) for BPA. Individuals in the upper tertile of Pb levels was present 3.47 times (95% CI = 1.07-11.29) in those who consumed canned food and 7.29 times (95% CI = 1.21-44.03) in those who consumed spring water. Individuals under four years of age had 7.26 times higher odds for As levels in the upper tertile (95% CI = 2.09-25.28). Canned food users had 8.17 times higher odds for As levels in the upper tertile (95% CI = 2.13-31.27). Our results indicate that exposure to environmental pollutants varies with dietary treatment.

Key Words: phenylketonuria, environmental pollutants, heavy metal, bisphenol, phthalate.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	İV
ETİK BEYAN	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR	XI
ŞEKİLLER	XII
TABLolar	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Fenilketonuri	5
2.2 Bisfenol A	6
2.3 Bisfenol F	7
2.4 Ftalat ve Metabolitleri	7
2.4.1 Dibütil Ftalat	8
2.4.2 Di-etilhekzil Ftalat	8
2.4.3 Mono-etilhekzil Ftalat	9
2.5 Ağır Metaller	9
2.5.1 Kurşun	10
2.5.2 Arsenik	10
2.5.3 Kadmiyum	11
2.5.4 Cıva	11
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	12
3.1. Örnekleme	12
3.2. Çalışma Kapsamında Değerlendirilen Değişkenler	12
3.1.1 Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması	13
3.2 Verilerin Analizi	17
3.3 Etik Kurul Onayı	18
4. BULGULAR	19

4.1	Katılımcıların Genel Özellikleri	19
4.2	Çevresel Kirlenici Maruz Kalma Kaynaklarının Durumu	20
4.3	Çevresel Kirleniciler ve Eser Element Düzeyleri	21
4.3.1	Bisfenol A ve Bisfenol F	21
4.3.2	Ftalatlar	22
4.3.3	Ağır Metaller	22
4.3.4	Eser Elementler	22
4.4	Çevresel Kirleniciler ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki	23
4.4.1	BPA, BPF ve Ftalatlar ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki	23
4.4.2	Ağır Metaller ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki	30
4.4.3	Ağır Metaller ile Eser Elementler Arasındaki İlişki	41
5.	TARTIŞMA	42
5.1	Plastik Yapıcılar	42
5.1.1	BPA ve BPF	42
5.1.2	Ftalatlar	43
5.2	Ağır Metaller ve Eser Elementler	44
5.2.1	Kurşun	44
5.2.2	Arsenik	47
5.2.3	Kadmiyum	47
5.2.4	Cıva	48
5.2.5	Eser Elementler	49
5.2.6	Beslenme Durumuna Göre Ağır Metaller ve Eser Elementler Arasındaki İlişki	50
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7.	KAYNAKLAR	53
8.	EKLER	64
	Ek-1: Etik kurul onayı	
	Ek-2: Çevresel kirlenicilere maruz kalma anketi	
	Ek-3: Orjinallik Raporu	
	Ek-4: Dijital Makbuz	
9.	ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACN	: Asetonitril
AOR	: Düzeltilmiş odds oranı
As	: Arsenik
BAZ	: Yaşa göre vücut kitle indeksi z skoru
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
BPA	: Bisfenol A
BPF	: Bisfenol F
C/S	: Sezaryen sectio
Cd	: Kadmiyum
CDC	: U.S. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
Cu	: Bakır
CV	: Varyasyon katsayısı
ÇA	: Çeyrekler açıklığı
DBP	: Di-bütil ftalat
DEBP	: Di-etilhekzil ftalat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Fenilalanin
FAH	: Fenilalanin hidroksilaz enzimi
FKU	: Fenilketonüri
GA	: Güven aralığı
HFA	: Hiperfenilalaninemi
Hg	: Cıva
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ICP-MS	: İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi
LOD	: Tespit limiti
LOQ	: Tayin limiti
MEHP	: Mono-etilhekzil ftalat
Mn	: Manganez
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PAH	: Fenilalanin hidroksilaz geni
Pb	: Kurşun
PVC	: Polivinil klorür
SD	: Standart sapma
Se	: Selenyum
EPA	: Environmental Protection Agency
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Fenilketonüri tarama algoritması	6

TABLULAR

Tablo	Sayfa
4.1. Katılımcıların genel özellikleri.	19
4.2. Çevresel kirleticilere maruz kalma kaynaklarının durumu, (n, %).	20
4.3. Plazma BPA, BPF, MEHP, DEHP ve DBP düzeylerinin dağılımları.	21
4.4. Plazma DBP, DEHP ve MEHP düzeylerinin dağılımları.	22
4.5. Plazma Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin dağılımları.	22
4.6. Plazma Mn, Se, Cu ve Zn düzeylerinin dağılımları.	23
4.7. Katılımcı özellikleri ile plazma BPA, BPF, DBP, DEHP ve MEHP düzeyleri arasındaki ilişki.	23
4.8. Diyet durumlarına göre katılımcı özellikleri ve plastik yapıcılar arasında ilişki.	29
4.9. Katılımcı özellikleri ile ağır metaller ile arasındaki ilişki, (n,%).	32
4.10. Katılımcı özellikleri ile ağır metal düzeylerinin üst üçte birlik dilimde olma durumları arasındaki ilişki, çok değişkenli regresyon analizi.	36
4.11. Eser elementler ile katılımcı özellikleri arasındaki ilişki.	38
4.12. Diyet durumuna göre ağır metaller ve eser elementler arasındaki ilişki.	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fenilketonüri (FKU), fenilalanin hidroksilaz genindeki (*PAH*) mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve en sık görülen aminoasit metabolizması bozukluğudur. *PAH* genindeki patojenik mutasyonlar sonucunda kan fenilalanin (FA) düzeyi normal aralığın üzerinde seyrederek özellikle santral sinir sisteminde toksik etkilere neden olmaktadır (1). Türkiye’de yaklaşık 1:4000 sıklığında görülmekte olup otozomal resesif kalıtım özelliği nedeniyle akraba evliliği oranının yüksek olduğu bölgelerde sıklığı daha da artmaktadır (2). Yüksek kan FA düzeyi özellikle beyinde toksik etkilere neden olur ve tedavi edilmemiş hastalarda IQ düşüklüğü, bilişsel fonksiyonlarda gerilik, duygusal ve psikiyatrik sorunlar, egzema, otizm, nöbet ve motor kayıp gibi problemler görülebilmektedir (1). Dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de yenidoğan tarama programları sayesinde hastalar yenidoğan döneminde tanı almakta ve hastalığın bulguları ortaya çıkmadan tedaviye başlanmaktadır (3). En iyi bilinen ve en uzun süredir uygulanan tedavi yöntemi düşük FA içeren diyet tedavisidir. Tetrahidrobiopterine (BH4) (fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü) yanıt veren hastalarda BH4 tedavisi bir diğer tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Hala geliştirilmekte olan fenilalanin ammonia liyaz tedavisi ilerleyen dönemlerde alternatif bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkabilecektir (4). Diyet tedavisinde FA içermeyen aminoasit karışımları kullanılmaktadır. Bu karışımlar toz mama halinde ya da kullanıma hazır sıvı mama halinde bulunmaktadır (1).

Bisfenol A (BPA) dünyada en sık maruz kalınan çevresel kimyasallardan birisi olup günümüzde yılda 2 milyon tondan fazla üretilmektedir. Polikarbonatlı plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde kullanılan başlıca monomerdur. Polikarbonatlı plastikler; biberon, yiyecek saklama kapları, su şişeleri ve şişe kapakları, gözlük camları, CD, DVD ve elektronik cihazların yapımında kullanılır (5). Erken dönemde BPA maruz kalmanın hormon aracılı nörogelişimsel olumsuz etkileri olduğu, kalp hastalığı, diyabet, yüksek karaciğer enzimleri ve bozulmuş tiroid fonksiyonları ile ilişkisi de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6-9). Özellikle nörogelişimin çok hızlı olması, BPA’ya maruz kalmanın erişkinlere kıyasla daha fazla olması ve detoksifikasyon mekanizmalarının yeterince gelişmemiş olması

nedeniyle BPA içeren biberonların 3 yaşın altındaki bebeklerde kullanılması Avrupa'da yasaklanmıştır (10). Ülkemizde de bebek ve küçük çocukların beslenmesinde kullanılacak plastiklerin BPA içeren malzemelerden yapılması yasaktır (11).

BPA'ya karşı artan farkındalık ile kullanımına kısıtlamalar gelmiştir (12). BPA içermeyen (BPA-free) şekilde lanse edilen malzemelerin bir kısmında diğer bisfenol analogları kullanılmaktadır ve bunların başında da BPF gelmektedir. BPA'nın kullanımının kısıtlandığı neredeyse tüm alanlarda kullanılabilir. Bebek formulalarında ve kaplarının iç yüzey kaplamasında, bebeklerin ve küçük çocukların beslenmesinde kullanılacak kapların yapımında BPA kullanımı yasaklanmıştır ancak bisfenol analogları için herhangi bir düzenleme bulunmamaktadır (12, 13).

Ftalatlar günümüzde tüketim malları ve kişisel bakım ürünlerinde oldukça fazla oranda kullanılan çevresel kimyasallardır. Ftalatlar kimyasal olarak yan zincirlerindeki karbon sayısına göre düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı olarak iki gruba ayrılır. Düşük moleküler ağırlıklı ftalatlar di-metil, di-etil, di-bütil ve di-izobütil ftalat; yüksek moleküler ağırlıklı ftalatlar ise di-etilheksil, di-oktil ve di-izononil ftalattır (14). Düşük moleküler ağırlıklı ftalatlar sıklıkla kokuyu muhafaza etmek için kişisel bakım ürünlerine eklenirken yüksek moleküler ağırlıklı ftalatlar esnekliği artırmak için polivinil klorür (PVC) plastik yapıcılarını kullanılır ve bu ftalatlara döşeme, gıda paketleri ve intravenöz girişim malzemeleri gibi çok çeşitli alanlarda rastlanabilir. Tıbbi ürünlerde kullanılan ftalat çeşitleri de vardır. Plastik yapımında kullanılan bu maddeler, polimere kovalent bağ ile bağlanmadığından çeşitli yollarla atmosfere, besine veya doğrudan vücut sıvılarına karışarak çevreyi ve insanı etkileyebilir. Gıda ambalajı sanayisinde çok kullanılan bir kimyasal olan ftalat normal koşullar altında polimerlerden ayrılarak yiyecek ve suya karışarak insan vücuduna alınmaktadır (15).

Dibütil ftalat (DBP) kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde, ilaç ve gıda takviyelerinde, selüloz plastiklerde plastikleştirici olarak kullanılmaktadır (15). Yapılan çalışmalarda DBP'nin genital ve pubertal gelişim bozukluklarına, nörogelişimsel sorunlara yol açabildiği, ayrıca oksidatif hasara neden olarak birçok

doku ve organ üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir (16-18). Di-etilhekzil ftalat (DEHP) PVC plastiklere plastikleştirici olarak eklenir ve medikal ürünlerde, gıda paketlerinde, plastik oyuncaklarda ve paket/kutu filmlerinde kullanılır. DEHP ve metaboliti olan mono-etilhekzil ftalatın (MEHP) nörogelişimsel ve ürogenital bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir (15, 17, 19).

Ağır toksik metaller doğada kendiliğinden bulunan ancak insan aktiviteleri sonucunda doğal döngülerinde bozulmalar meydana gelerek canlılarda toksik etkilere neden olabilen kimyasallardır (20). Demir, bakır (Cu), krom, çinko (Zn), nikel, selenyum (Se), manganez (Mn) gibi bazı metallere insan vücudunda ihtiyaç varken kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), cıva (Hg), arsenik (As) gibi elementlerin insan üzerindeki faydalı etkileri olup olmadığı bilinmemektedir (21). Bununla birlikte, insan için gerekli olduğu bilinen elementlerin hem gereğinden az hem de gereğinden fazla olması da insan vücudunda olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir (22).

Günümüzde çevresel kirleticilere daha fazla maruz kalınmaktadır. Bu çevresel kirleticilere maruz kalmanın temel yollarından birisi gastrointestinal sistemdir (15, 23-25). Çalışmaya dahil edilecek grubun altta yatan metabolik hastalıkları nedeniyle özel beslenme rejimleri ve dolayısıyla özel beslenme ürünleri kullanıyor olması hastaların bahsi geçen kimyasallara maruz kalma durumlarını da etkileyebilir (20, 26-28). Bu kimyasalların insan çalışmalarında ve hayvan deneylerinde olası toksik etkilerinin gösterilmiş olması ve her ne kadar bebek beslenmesinde kullanılacak ürünlerde bazılarının kullanılması yasaklanmış olsa da başka olası yollarla maruz kalınabileceği gerçeği üzerine bu çalışmayı yapmayı planladık.

Bu çalışmada, FKU (hiperfenilalaninemi, BH4 yanıtı FKU ve klasik FKU) tanısıyla takip edilen katılımcıların kan ftalat metabolitleri, BPA, BPF, Pb, Cd, Hg, As, ve bu ağır metal düzeyleri ile ilişkili olabilecekleri sebebiyle Mn, Se, Cu ve Zn düzeyleri incelenecek ve diyet durumlarına göre gruplar arasında karşılaştırma yapılacaktır (28).

Daha önce bu hasta grubunda bahsedilen çevresel kirleticilerin maruz kalma durumu ve bu durumun beslenmeye göre değişikliği çalışmamıştır. Çalışma sonunda

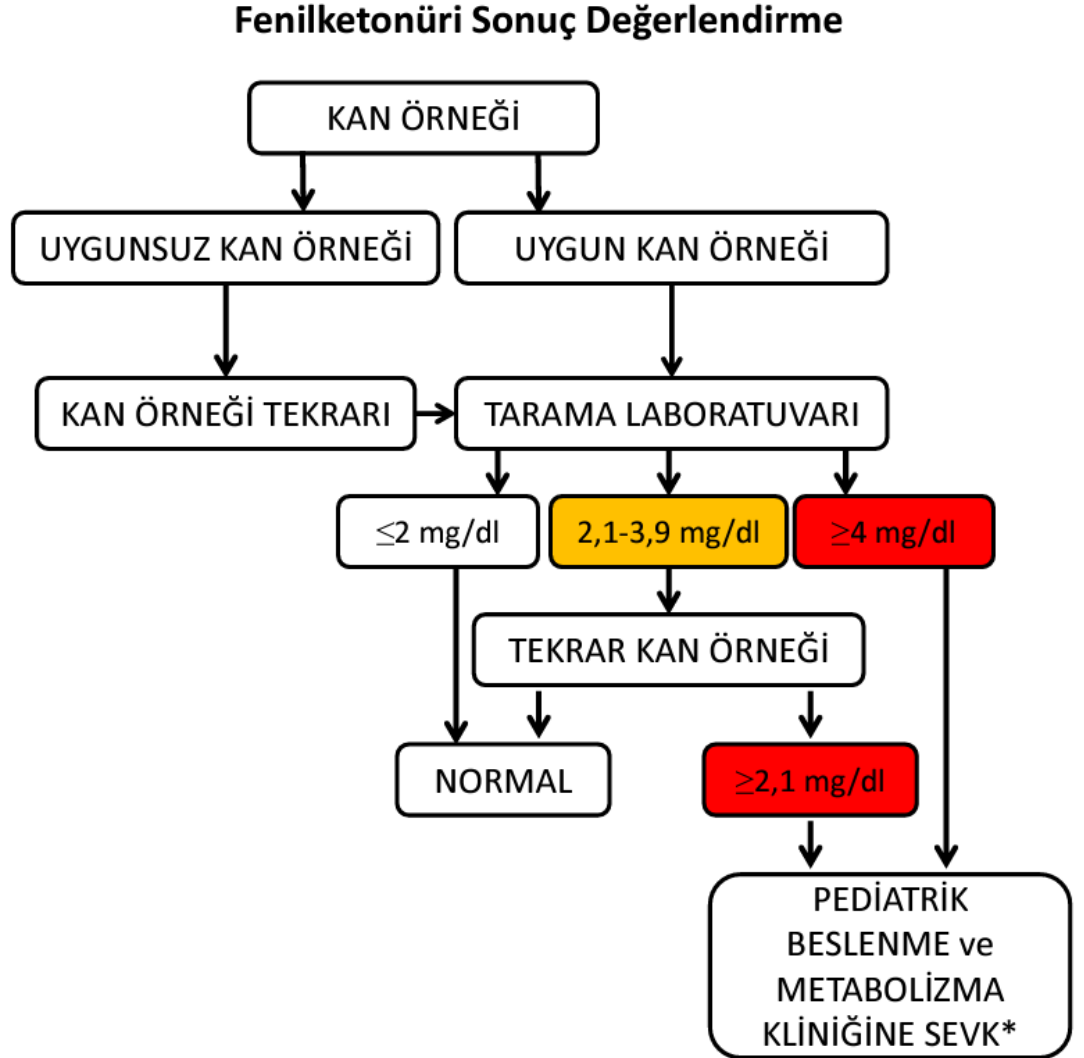
gruplar arasında çevresel kirleticiler ve eser elementler açısından fark saptanırsa ailelere çevre düzenlemesi konusunda bilgilendirme yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fenilketonuri

Fenilketonuri, FA metabolizmasında görev alan fenilalanin hidrosilaz (FAH) enziminin tam veya kısmi eksikliği sonucu ortaya çıkan ve en sık görülen aminoasit metabolizması bozukluğudur (3). FAH enzimi, kofaktörü olan BH4 ile birlikte oksijen ve demir (Fe^{+2}) varlığında FA'yı tirozine çevirir (29). Yaşamın ilk 48-72. saatlerinde yenidoğanlarda topuktan alınan kan örnekleri değerlendirilerek kuru kan örneğinde FA düzeyi 2 mg/dl ve üzerinde saptanan hastalar Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen algoritmaya göre yönlendirilir (Şekil 1.) (30). Her ne kadar uluslararası rehberlerde kuru kan örneklerinin doğumdan 72 saat ve sonrasında alınması önerilse de ülkemizde hastanelerin doluluk oranı gibi sebeplerle yenidoğanların erken taburcu edilmeleri nedeniyle bu örnekler ilk 24 saatte dahi alınabilmektedir. Bu durumda 5 ila 7. günler arasında ikinci bir topuk kanı alınmalıdır (31). FKU hastalarında hem tanısal sınıflandırma hem de tedavi gereksinimi kan FA düzeyine göre belirlenmektedir. Sağlıklı insanda kan FA düzeyi 0.8-1.99 mg/dl arasında seyredir. FA düzeyine göre hastalık sınıflandırmasında uluslararası bir uzlaşma ve ortak karar bulunmamakla birlikte 2022 yılında Coşkun ve ark.'ları 2-6 mg/dl arasında hiperfenilalaninemi (HFA); 6-10 mg/dl arasında hafif FKU; 10-20 mg/dl arasında orta FKU; 20 mg/dl ve üzerinde ise klasik FKU olarak sınıflandırılmıştır. Yukarıdaki sınıflandırma temel alınarak hastaları gruplandırıldığında; HFA hastalarında herhangi bir tedavi gereksinimi yoktur. Kan FA düzeyi 6 mg/dl ve üzeri olan vakalarda tedavi gereksinimi olup bu tedavilerden en uzun süredir uygulanan ve etkisi kesin olarak bilineni FA-kısıtlı diyet tedavisidir. Bunun dışında FAH enziminin kofaktörü olan BH4 tedavisi ile herhangi bir diyet gereksinimi olmadan FA düzeyleri 6 mg/dl altında seyreden hastalar sadece BH4 tedavisi ile izlenebilmektedir (29, 31-33). FA-kısıtlı diyet tedavisi alan hastaların alabileceği doğal protein miktarı hastanın kendi FA toleransına göre değişmektedir. Yeterli büyüme ve gelişme için gerekli olan protein miktarının geri kalan kısmı FA ve tirozin içermeyen aminoasit karışımlarından karşılanmaktadır. Bu aminoasit karışımları toz veya sıvı formda özel paketler içerisinde (genellikle sıvı formlar için plastik bazlı, toz formlar için metal bazlı paketleme kullanılmaktadır ancak her iki

paketlenmede de paketlerin/kutuların içerisinde plastik bazlı kaplama mevcuttur) kullanıma sunulmaktadır (1).



Şekil 1.1. Fenilketonüri tarama algoritması

2.2 Bisfenol A

Bisfenol A oda ısısında katı halde bulunan beyaz renkli kristalize yapıda bir maddedir. İlk olarak 1891 yılında Rus kimyacı Aleksander P. Dianin tarafından üretilmiş olup nemlenmeye ve ısıya dayanıklılık gibi uygun mekanik özellikleri nedeniyle plastik yapıcı olarak çok yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

BPA polikarbonat, epoksi reçineler ve termal kağıtların sentezinde kullanıldığı için hemen her gün oyuncaklar, kağıtlar, elektronik ürünler, su şişeleri ve diğer plastik malzemeler aracılığıyla BPA'ya maruz kalınmaktadır. Gıda ambalajlama ve saklama malzemelerinde sıkça kullanılmaları nedeniyle besinler kaynaklı olarak gastrointestinal sistem aracılığıyla maruz kalma önemli bir maruz kalma yolu olarak karşımıza çıkmaktadır (12, 34-36). Kimyasal yapısı östrojene benzeyen ve iyi bilinen bir endokrin bozucu olan BPA'nın hormonal sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin yanında davranış değişiklikleri, nöro-gelişimsel olumsuz etkiler, oksidatif hasar ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi de gösterilmiştir (37-42).

2.3 Bisfenol F

Bisfenol-F veya bis(4-hidroksifenil)metan, yapısal olarak metilen aracılığıyla birbirine bağlanmış iki fenol halkasına sahiptir. Kimyasal yapısından kaynaklanan BPA'ya göre azalmış akışkanlığı ve çözücülere karşı daha dirençli olması nedeniyle özellikle epoksi reçinelerde tercih edilmektedir (43). BPA'ya karşı artan farkındalık ve tepkiler nedeniyle BPF'in de içinde bulunduğu bisfenol analogları daha fazla üretilmeye ve BPA'nın yerine kullanılmaya başlamıştır (12, 44). BPA'ya benzer şekilde gıda paketlerinde, konservelerde, kutu içeceklerde, hazır yemeklerde, paket sütlerde, besinlerle temas eden geri dönüşüm ürünü kağıtlarda, kişisel bakım ürünlerinde, kaplama ve yapıstırıcılarda ve evde kullanılan diğer kağıt ürünlerde bulunmaktadır (43). Güncel çalışmalarda BPF'in gıdalarda en fazla saptanan bisfenol analogu olduğuna dair bilgiler mevcuttur (45). Hormonal sistem ve üreme sistem üzerinde olumsuz sağlık etkileri olduğu, obezite, oksidatif hasar ve genotoksisite açısından risk oluşturulduğu bildirilmektedir (12, 46, 47).

2.4 Ftalat ve Metabolitleri

Ftalatlar, ftalik asitin dialkil veya alkil/aril esterleri olup farklı amaçlara yönelik farklı kimyasal ve fiziksel yapıları bulunmaktadır (48). Oda ısısında renksiz ve kokusuz olup kimyasal yapısındaki zincir uzunluğuna bağlı olarak artan oranlarda lipofilik özellik göstermektedir (49). Ftalatlar ilk olarak 1930'larda plastik yapıcı olarak kullanılmış olup günümüzde en büyük plastik yapıcı grup olarak kullanılmaya devam edilmektedir (50). Ftalatların insan sağlığı üzerine zararlı etkilerini gösteren

literatürde fazla sayıda çalışma olmakla birlikte hala kullanımına devam edilmektedir. Bilinen önemli endokrin bozucu kimyasallardan olan ftalatların metabolik sendrom, nörogelişimsel bozukluklar, ürogenital değişiklikler / malformasyonlar, embriyogenezde değişiklikler, tiroid hormonu bozuklukları, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi bildirilmiştir (48, 51-56).

2.4.1 Dibütil Ftalat

Dibütil ftalat (DBP) normal şartlar altında renksiz- sarı arası bir renge ve akıcı bir yapıya sahip kokusuz sıvı bir bileşiktir (57). Düşük moleküler ağırlıklı ftalatlar içerisinde yer alan DBP genellikle tıbbi ekipmanlarda, boyalarda, gıda paketlerinde, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde, ilaç ve gıda takviyelerinde ve çeşitli yapıştırıcılarda kullanılır (15, 58). PVC ürünlerde ve plastik oyuncaklarda diğer ftalat esterlerine göre daha az oranda tercih edilir. Gıdanın işlenmesi ve/veya saklanması esnasında gıdalara bulaşır. Küçük çocuklarda temel olarak gıdalar aracılığıyla maruz kalırken adölesanlarda kişisel bakım ürünleri ve kozmetik ürünler diğer önemli kaynaklarıdır (59, 60). Bununla birlikte, su kaynaklarında da ölçülebilir düzeyde DBP bulunduğu bildirilmiştir (61). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) DBP'nin kanserojen etkisi "olası riskler" olarak bildirilmiştir (62). Ayrıca nörogelişimsel olumsuz etkileri ve endokrin bozucu etkileri olduğu da birçok çalışmada belirtilmiştir (19, 63-65).

2.4.2 Di-etilhekzil Ftalat

Yüksek moleküler ağırlıklı ftalat esterlerinden olan DEHP oda sıklığında kokusuz, renksiz, yağ kıvamında bir sıvı olarak bulunur (59). Özellikle plastiklere esneklik ve yumuşaklık sağlaması nedeniyle gıda paketleri, tıbbi ürünler, plastik oyuncaklar, plastik örtüler ve duş perdeleri gibi PVC ürünlerde en sık kullanılan ftalatlardan birisidir. DEHP plastiklere non-kovalent bağ ile bağlandığı için DEHP içeren plastiklerin kullanımını esnasında çevreye kolayca yayılabilir ve gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve cilt yoluyla insanlar DEHP'ye maruz kalırlar (66). Ayrıca medikal ürünlerde kullanıldığı için diyalize giren, kan transfüzyonu yapılan hastalar da belirli oranlarda maruz kalabilmektedirler (67). Besinler önemli bir maruz kalma

yolu olup besinler aracılığıyla maruz kalınan ftalatların başında DEHP gelmektedir (68). Önemli bir endokrin bozucu olarak kabul edilen DEHP'nin endokrin sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin yanında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem hastalıkları riskini artırdığı, artmış obezite riski ile ilişkili olduğu, nörogelişimsel sistem üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmiştir (15).

2.4.3 Mono-etilhekzil Ftalat

Di-etilhekzil ftalat vücuda alındıktan sonra hızlıca birincil metaboliti olan MEHP'ye okside olur. Önceleri maruz kalınan DEHP'nin değerlendirmesinde kullanılan bir metabolit olan MEHP'nin zaman içerisinde DEHP'den daha toksik olabileceği ve insan vücudunda güçlü bir endokrin bozucu olarak anti-androjenik aktivitelere yol açabileceği anlaşılmıştır (68). Bunun yanında oksidatif hasara, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna, genitoüriner sistem bozukluklarına ve tiroid bezi hasarına da neden olabileceği bildirilmiştir (69-71). Bu nedenle Avrupa'da ve Türkiye'de DEHP ile birlikte MEHP'nin içerisinde bulunduğu bir grup ftalatın 3 yaşında altındaki çocuklar için üretilen plastiklerde kullanılması yasaklanmıştır (10, 11).

2.5 Ağır Metaller

Ağır metaller olarak adlandırılan elementler, doğal olarak yeryüzünde var olan bir grup metal ve metalloiddir (20). Mn, Cu, Zn ve Se gibi eser elementler normal büyüme, metabolizma ve gelişme için gerekliyken; Pb, Cd, As, Hg gibi ağır metaller Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre halk sağlığını tehdit eden ilk on kimyasaldan dördünü oluşturmaktadır (21, 72). As ve Cd “insanlar için kanserojen (Grup 1)”; inorganik kurşun ve kurşun bileşikleri “insanlar için muhtemelen kanserojen (Grup 2A)”; metilciva bileşikleri “insanlar için muhtemelen kanserojen (Grup 2B)” ve metalik civa ve inorganik civa bileşikleri IARC tarafından “insanlar için kanserojenlik açısından sınıflandırılmaz (Grup 3)” olarak sınıflandırılmıştır (73-76). ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA) tarafından Cd “insanda olası kanserojen (Grup B)”, As “insanda kanserojen (Grup A)”, elementer Hg “insanda kanserojen etki açısından sınıflandırılmaz (Grup D)” ve metilciva ve civa klorür “insanda olası kanserojen (Grup C)” olarak sınıflandırılmıştır (73-75).

Çocuklarda ağır metallere maruz kalmanın nörobilişsel ve davranışsal bozukluklar, solunum sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76, 77). Çeşitli ülkelerde yapılan çok sayıda araştırma toprakta ve meyve, sebze, et, süt, süt ürünleri ve bunların konserveleri de dahil olmak üzere çeşitli gıda ürünlerinde tespit edilebilir düzeyde ağır metallerin varlığını göstermiştir (78-81). Bu nedenle ağır metallere maruz kalmada başlıca yolun oral alım olduğu düşünüldüğünde, diyetin içeriği ve kalitesi hem ağır metal alımını hem de toksisiteyi etkileyebilmektedir (82, 83).

2.5.1 Kurşun

Kurşun yeryüzünde doğal olarak var olan, düşük erime ısı ve kolay şekil verilebilme özelliği sayesinde sanayide oldukça fazla kullanılmış olan bir ağır metaldir. Pb'nin en fazla kullanıldığı yer akü sanayi olup bunun dışında boyalarda, borularda, macun ve seramik sırlarında kullanılmıştır. Benzinin oktanını artırmak amacıyla çoğu ülkede uzun süreler kullanılmıştır (84, 85). Günümüzde toksisitesi nedeniyle kullanım alanı azalmıştır ancak uzun yıllar boyunca yaygın kullanımı nedeniyle su, toprak ve hava Pb ile kontamine olmuştur. Bununla birlikte Pb'ye maruz kalmada besinler ana kaynaklarından birisidir (86-88). Pb insan vücudunda en yüksek düzeyde böbrek, karaciğer, beyin ve kalpte bulunur ancak vücuttaki toplam Pb'nin önemli bir kısmı kemiklerde depolanır (89). Kemik dokudaki Pb'nin yarılanma ömrü 10-30 yıl arasında olmakla birlikte yaş, maruz kalmanın yoğunluğu, gebelik gibi fizyolojik farklılıklar bu süreyi değiştirebilmektedir (90, 91). Kronik maruz kalma durumunda santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem ve genitoüriner sistem üzerinde olumsuz etkiler görülmektedir (92-94).

2.5.2 Arsenik

Arsenik periyodik tabloda 33. sırada yer alan bir element olup yarı metal olarak sınıflandırılmaktadır. Yani hem metal hem de ametal özellikleri taşımaktadır. Ancak toksikoloji çalışmalarında ağır metaller içerisinde değerlendirilmektedir. As doğada tek başına farklı renklerde (sarı, yeşil, gri) bulunsa da 200'den fazla mineralle yaptığı çoğu arsenik bileşikleri renksiz ve kokusuz oldukları için

bulaştıkları gıdada, suda ya da havada görünmezler (95, 96). As'ye maruz kalmanın farklı yollarla oksidatif hasara yol açtığı gösterilmiştir (95). Ayrıca farklı kanser türleriyle, kardiyovasküler, dermal ve nörolojik hastalıklarla ilişki bildirilmiştir (97-101). Besinler diğer çevresel kirleticilerin çoğunda olduğu gibi As'ye maruz kalmada da önemli bir yer tutmaktadır (102, 103).

2.5.3 Kadmiyum

Kadmiyum ilk olarak 1817 yılında keşfedilmiştir. Yeryüzünde doğal olarak bulunan bu ağır metal bazen volkanik faaliyetler gibi doğa olaylarıyla çevreye yayılsa da çoğunlukla insan faaliyetlerinin sonucu olarak çevre Cd ile kirlenmektedir (104). Keşfinin üzerinden bu kadar uzun süre geçmesine rağmen insan vücudunda biyolojik bir fonksiyonu bilinmemektedir ancak toksik etkileri oldukça iyi bilinmektedir (105-107). Pillerde, boyalarda ve PVC ürünlerde Cd kullanılabilir (106). Bunun dışında Cd ile kontamine olmuş toprakta yetişen tütün, ayçiçeği, yer fıstığı ve keten tohumu gibi bitkiler / tohumlar topraktan yoğun bir şekilde Cd çekip depolayabilirler. Besinler Cd'ye maruz kalma kaynakları açısından oldukça önemli bir kaynak olarak öne çıkmaktadır (104, 108, 109).

2.5.4 Cıva

Cıva parlak gümüş renginde, oda ısısında sıvı halde bulunan bir ağır metaldir. Yüzyıllar boyunca farklı ticari ve tıbbi amaçlarla kullanılmıştır. Doğal süreçler sonrası Hg doğaya salınabilmektedir ancak insan aktiviteleri de salınım açısından oldukça önemlidir. Kömürle çalışan termik santrallerde, madencilik faaliyetlerinde, çimento, pestisit, ayna ve tıbbi aletlerin yapımında, diş dolgusunda Hg kullanılmıştır (110, 111). Gıdalardan balık ve balıklardan yapılan diğer besin ürünleri Hg'ye maruz kalmada özel bir öneme sahiptir (112). Bunun dışında diğer gıdalarda Hg'ye maruz kalmada rol oynamaktadırlar (111). Hg'nin toksik etkisi temel olarak sinir sistemi üzerinde olup özellikle sinir sisteminin hızlı geliştiği ve daha korumasız olduğu yaşamın erken dönemlerinde bu etki daha belirgindir (110). Ayrıca genitöüriner sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve cilt üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (112-115)

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında Temmuz 2022 ile Ocak 2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya yenidoğan tarama programı kapsamında FKU tanısı alan ve düzenli olarak poliklinikte takip edilen 2-6 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmadan önce ebeveynler ile görüşülerek çalışma hakkında bilgi verilmiş, kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alınmıştır.

Katılımcılar:

Dahil Olma Kriterleri:

- Hastanın 2-6 yaş arasında olması,
- Yenidoğan tarama programı kapsamında FKU tanısı almış olmak,
- Takiplerine belirtilen poliklinikte devam ediyor olmak.

Dışlama Kriterleri:

- FKU dışında altta yatan başka bir kronik hastalığının olması
- FKU tedavisi kapsamında uygulanan diyet dışında özel bir diyet programı uyguluyor olmak.

3.2. Çalışma Kapsamında Değerlendirilen Değişkenler

Çevresel kirleticiler konusunda mevcut literatür taranarak bisfenol, ftalat ve ağır metallere mazur kalmada rol oynayabileceği bildirilen etkenleri kapsayacak bir anket oluşturuldu (116-120). (Ek-2)

Katılımcıların;

- Sosyodemografik özellikleri: Doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum sırası, doğum şekli, toplam çocuk sayısı, toplam emzirme süresi, anne yaşı ve eğitim düzeyi, baba

yaşı ve eğitim düzeyi, anne ve babada kronik hastalık varlığı, ebeveyn sigara kullanma durumu, yaşanılan yer (kırsal/kentsel), aile yapısı (çekirdek/geniş) ve ekonomik düzey algısı

-Tıbbi bilgileri: Tanı, tanı zamanı, tanı FA düzeyleri ve aldıkları tedaviler

-Çevresel kirleticiler için olası maruz kalma kaynakları: Cam ve plastik biberon, bebek şampuanı, plastik saklama kabı, plastik su ısıtıcı, donmuş gıda, konserve gıda, teneke kutu içecek, PVC, plastik duş örtüsü, plastik masa örtüsü, kartuşlu yazıcı ve oda spreyi kullanımı ile son 1 yıl içerisinde yeni mobilya ya da halı alınması, yemek/içmek için kullanılan kap (cam, porselen, plastik, metal) ve su (çeşme suyu, kaynak suyu, kaynatılmış çeşme suyu, şişe/damacana su, arıtılmış su), oyuncak (plastik, boyalı tahta, boyasız tahta, pelüş) varlığı sorgulanarak kaydedildi.

3.1.1 Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması

Ebeveynleri çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların rutin muayene için çocuk metabolizma polikliniğine başvuruları esnasında sabah alınan rutin kanlarına ek olarak BPA, BPF ve ftalatları çalışmak üzere cam tüpe 3 ml, ağır metal ve eser elementler çalışması için ETDA'lı tüpe 3 ml fazladan kan alındı. Örnekler alınmadan önce bisfenol ve ftalatlar için kullanılacak tüm cam tüpler temizlendi, 24 saat boyunca %10 nitrik asit solüsyonunda tutuldu ve ardından 4 kez damıtılmış deiyonize suyla durulandı. Cam tüpler 4 saat boyunca 400 °C'de tutularak plastikleştiricilerden arındırıldı. Çalışma sırasında tüm cam malzemelerin, kapaklarındaki plastik malzemeyle teması önlemek için alüminyum folyo kullanıldı. Kan örnekleri 10 dakika boyunca 3500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri, plastiksizleştirilmiş koyu renkli amber şişelerde -80 °C'ye aktarıldı ve analiz gününe kadar saklandı. Ağır metal ve eser elementlerin analizi için alınan örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri elde edildi. Plazma örnekleri daha sonra Pb, As, Cd, Hg, Mn, Se, Cu ve Zn analizleri yapılabildiği kadar -20 °C'de saklandı.

Bisfenol A ve Bisfenol F Ölçümü

Tüm kimyasallar Sigma-Aldrich'ten (St. Louis) satın alındı. Glukuronidaz/aryl sülfataz enzimi (Helix pomatia'dan) Roche Diagnostic GMBH'den (Lot No: 55244423, Ref: 10127698001, Mannheim, Almanya) alındı. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ekipmanı Agilent 1260 Quat Pompasından (Seri No: DEAB818844, Santa Clara, CA) elde edildi.

Plazma örneklerindeki BPA ve BPF seviyeleri, plazmadan amonyum asetat tamponu ve n-heksan: dietil eter ile bisfenollerin çıkarılmasına ve ardından azot gazı altında buharlaştırılmasına dayanan bir yöntemle ölçüldü. Kalıntı, mobil fazda çözüldü ve HPLC ile kantifize edildi (121). BPA için tespit limitleri (LOD) 3.05 ng/ml ve BPF için 3.24 ng/ml idi. Tayin limitleri (LOQ) BPA için 13.1 ng/mL ve BPF için 7.0 ng/mL idi. Ekstraksiyondan sonra, -20°C'de saklanan örnekler 300 µL %60 asetonitril (ACN) içinde çözüldü. Standartlar ve örnekler 100 µL olarak HPLC'ye enjekte edildi. Hareketli faz asetonitril ve %2.5 (v/v, suda) tetrahidrofurandan oluşuyordu. Akış hızı 0,4 mL/dakika idi. Gradyan elüsyonu 60:40 ila 5:95 olarak uygulandı. BPA ve BPF için alıkonma süreleri sırasıyla 18.4-18.7 dakika ve 10.4-11.2 dakika idi. Geri kazanım çalışmaları, 10 µg/ml BPA ve BPF seviyeleri ile güçlendirilmiş plazmanın boş örnekleri üzerinde gerçekleştirildi. Gün içi hassasiyet, BPA için %4.87 ± 3.02 varyasyon katsayısı (CV) ve BPF için %5.65 ± 1.20 CV idi. Çalışmalar arası hassasiyet, BPA için %9,15 ± 2,58 CV ve BPF için %9.84 ± 3.14 CV idi. Geri kazanım çalışmalarında yapılan 10 farklı analiz sonucunda, geri kazanım BPA için %81.64 ± 2.48 ve BPF için %86.9 ± 1.87 olarak belirlendi.

Ftalat Ölçümü

Plazma DEHP, DBP ve MEHP seviyelerinin analizleri için Paris ve ark. tarafından bildirilen yöntem bazı değişikliklerle kullanıldı (122). Kısaca, plazmaya (200 µL) ftalat (son hacimde 1 ppm) eklendikten sonra, NAOH (1N, 400 µL), fosforik asit (H₃PO₄, %50, 100 µL) ve ACN (800 µL) eklendi ve karıştırıldı. Karışım vortekslendi ve santrifüj edildi. Üst sıvı (600 µL) başka bir tüpe alındı ve azot akımı altında kuruyana kadar buharlaştırıldı. Kalıntılar -20°C'de saklandı.

Analiz tarihinde, kalıntılar %60 ACN'de (300 µl) çözüldü. Standartlar (DEHP için 0.2, 0.5, 1, 2 ve 5 ppm; DBP için 0.2, 0.5, 1, 2 ve 5 ppm; MEHP için 0.2, 0.5, 1, 2.5 ve 5 ppm) ve örnekler (100 µl) HPLC'ye (Agilent 1100 serisi, Santa Clara) enjekte edildi. HPLC kolonları Spherisorb C18 ODS2 kolonu (25 cm x 5 µm x 4,6 mm iç çap) (Waters, Milford, MA) ve ODS C18 ön kolonuydu (4 cm) (Waters, Milford, MA). Hareketli faz %0.1 H₃PO₄ ve ACN idi [pH 3.0, 80:20 (h/h)]. Akış hızı 1 ml/dakika idi. DBP, DEHP ve MEHP için tutulma süreleri sırasıyla 4,1 dakika, 32.5 dakika ve 4.5 dakikaydı. DBP ve MEHP'nin tutulma sürelerinin yakın olması nedeniyle analizleri ayrı ayrı gerçekleştirildi. DBP, DEHP ve MEHP'nin plazma konsantrasyonları standartlardan hesaplandı ve pik alanları ölçüm için kullanıldı. LOD değerleri DBP için 0.38 µg/ml, DEHP için 0.09 µg/ml ve MEHP için 1.41 µg/ml idi. LOQ değerleri DBP için 1.15 µg/ml, DEHP için 0.27 µg/ml ve MEHP için 4.26 µg/ml idi. 9.1 µg/ml DBP, 9.8 µg/ml DEHP ve 10.1 µg/ml MEHP seviyeleri ile zenginleştirilmiş plazmanın boş örnekleri üzerinde kurtarma çalışmaları gerçekleştirildi. Gün içi hassasiyetler DBP için %0.71±0.40 CV, DEHP için %3.09±1.29 CV ve MEHP için %3.27±1.05 CV idi. Çalışmalar arası hassasiyetler DBP için %1.06±0.56 CV, DEHP için %9.21±1.19 CV ve MEHP için %7.92±2.11 CV idi.

Ağır Metaller ve Eser Elementlerin Ölçümü

Nitrik asit (%65–69, TraceMetal Sınıfı), Hidrojen peroksit (%30–32, TraceMetal Sınıfı), hidroklorik asit (%35–37, TraceMetal Sınıfı) Fisher Chemical'dan (Hampton, NH) temin edildi. Tek element standart çözeltileri (çalışılan tüm elementler için, her biri 1000 µg/L) Inorganic Ventures'dan (Christiansburg, VA) temin edildi. Altın indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometre (ICP-MS) standardı (%3 HCl'de 1000 ppm Au) Fisher Chemical'dan (Hampton, NH) temin edildi. Her metal için tüm standart çözeltiler (1000 µg/mL) Inorganic Ventures'dan (Christiansburg, VA) satın alındı. Dahili standartlar da kullanıldı. Bireysel kalibrasyon standartları, doğrusalılık için uygun konsantrasyon aralıklarında beş farklı karışık çalışma standardı grubunu seyrelterek seri seyreltme yoluyla hazırlandı. Tüm numunelere 20 µg/L konsantrasyonda dahili bir standart karışımı eklendi. Cıvanın yıkanmasını kolaylaştırmak için tüm standartlara ve durulama çözeltilerine altın (200

$\mu\text{g/L}$) eklendi. Deiyonize su ($18.20 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$) Thermo Scientific Barnstead MicroPure Su Arıtma Sisteminden (Waltham MA) elde edildi.

Dahili standartlar:

Pb: Kurşun (Pb) 208 (kütle) Bizmut (Bi) 209 (kütle)

Hg: Cıva (Hg) 202 (kütle) Bizmut (Bi) 209 (kütle)

As: Arsenik (As) 75 (kütle) Germanyum (Ge) 72 (kütle)

Cd: Kadmiyum (Cd) 111 (kütle) Rodyum (Rh) 103 (kütle)

Mn: Manganez (Mn) 55 (kütle) Skandiyum (Sc) 45 (kütle)

Se: Selenyum (Se) 76 (kütle) Gadolinyum (Gd) (152) (kütle)

Cu: Bakır (Cu) 65 (kütle) Skandiyum (Sc) 45 (kütle)

Zn: Çinko (Zn) 66 (kütle) skandiyum (Sc) 45 (kütle)

Örnekler (100 μl) önceden temizlenmiş, kuru bir mikrodalga sindirim kabına alındı. Cıvayı stabilize etmek için örnek çözeltisinde son konsantrasyon olarak 200 $\mu\text{g/L}$ 'de altın eklendi. Örneğe deiyonize su (2 ml), nitrik asit (2 ml), hidrojen peroksit (1 ml) ve hidroklorik asit (0.2 ml) eklendi ve bir davlumbazda ön sindirim için 10 dakika bekletildi. Mikrodalga sindirim kapları kapatıldı ve mikrodalga sindirim işlemi belirli bir sıcaklık programı ile başlatıldı (Rampa süresi: 40 dk, Tutma süresi: 30 dk; 190°C , 1500 W). Mikrodalga sindirimi gerçekleştirmek için bir CEM MARSTTM 6 tek dokunuşlu mikrodalga sindirim sistemi (CEM Corporation, Matthews, NC) kullanıldı. Sindirim işleminden sonra rotor 15 dakika boyunca 25°C 'de tutularak mikrodalga sindirim kapları soğutuldu. Kaplar yavaşça açıldı ve basınçlı asit dumanları buharlaşabileceğinden dikkatlice bir duman dolabına konuldu. Sindirilen örnek çözeltisi, deiyonize suyla çoklu durulamalarla önceden temizlenmiş hacimsel şişeye kantitatif olarak aktarıldı. Dahili standartlar, her bir elementten 10 mg/L içeren bir stok çözeltisinden eklendi (son konsantrasyon 30 $\mu\text{g/L}$ 'dir) ve toplam hacim deiyonize suyla belirli bir hacme ayarlandı. Hazırlanan örnek çözeltileri kuvvetlice vortekslendi. Örnek matrisi olmadan bir prosedürel boşluk hazırlandı. Pb, As, Cd, Hg, Mn, Se, Cu ve Zn seviyeleri ICP-MS ile ölçüldü. Plazma örneklerindeki

çoklu element analizi iCAP RQ ICP-MS (Thermo Fischer Scientific, Waltham MA) kullanılarak gerçekleştirildi. Yüksek verimli analizi mümkün kılmak için bir Teledyne otomatik örnekleyici (Teledyne CETAC Technologies, Omaha, NE) kullanıldı. Tüm analitler, poliatomik girişim parametrelerinin, örnek bilgilerinin ve uygulanabilir kalite kontrol testlerinin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamak için kinetik enerji ayrımı kullanılarak ölçüldü. Veri toplama işlemi tamamlandıktan sonra ICP-MS programı, standartlardan gelen verileri kullanarak bilinmeyen örneklerin sonuçlarını hesaplamak için kullanıldı. Doğrusallık, altı noktalı bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak gösterildi. LOD değerleri: Pb: 0.008 ppb; As: 0.07 ppb; Cd: 0.09 ppb; Hg: 0.11 ppb; Mn: 0.02 ppb; Se: 0.012 ppb; Cu: 0.025 ppb ve Zn 0.013 ppb. Geri kazanım deneyleri yapıldığında, numuneler bir ekstraksiyon çözütüsü eklenmeden önce analitlerle desteklendi. Geri kazanım değerleri: Pb: %99; As: %103; Cd: %99; Hg: %90; Mn: %101; Se: %102; Cu: %97 ve Zn: %101.

3.2 Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 23.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin dağılımı çarpıklık, basıklık, histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler uygunluğuna göre ortalama ve standart sapma (SD), ortanca ve çeyrekler açıklığı (ÇA) ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için, her bağımsız grup en az 10 vakayı (toplam örneklem büyüklüğünün yaklaşık %10'u) içermesi halinde analiz edildi. BPA, BPF, ftalatlar ve ağır metaller normal dağılıma uymadığından iki alt grubu olan değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla alt grubu olan değişkenler için Kruskal-Wallis/tek yönlü ANOVA kullanılarak farklılıklar açısından test edildi. Eser element düzeyleri normal dağılıma uyduğu için bağımsız örnekler t-testi ve ANOVA kullanılarak analiz edildi.

Kategorik bağımsız değişkene göre BPA, BPF ve ftalat seviyelerindeki farklılıklar iki alt grup için Mann-Whitney U testi ve üç veya daha fazla alt grup için Kruskal-Wallis/ANOVA testi kullanılarak analiz edildi. İki den fazla gruba sahip değişkenlerde anlamlı farklılıklar bulunduğu durumlarda, Bonferroni düzeltmesi kullanılarak post-hoc alt grup analizi yapıldı.

Diyet durumu ile BPA, BPF ve ftalat seviyeleri (üst üçte birlik ve diğerleri) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare testleri kullanıldı. Herhangi bir ağır metalle ilişkili p değeri < 0.2 olan bağımsız değişkenler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi. BPA, BPF, ftalat seviyelerinin üst üçte birinde olma sıklığı ile diyet durumu (serbest diyet ile FA-kısıtlı diyet) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çoklu lojistik regresyon kullanıldı. Model 1'de yaş, cinsiyet (kız/erkek), vücut kitle indeksi (VKİ) için yaşa göre VKİ z-skoru (BAZ), doğum sırası ve toplam emzirme süresi kontrol edilerek analiz yapıldı. Model 2, Model 1'de kontrol edilen değişkenlere çevresel kirleticilere maruz kalma kaynakları (bebek şişeleri, şampuan, yiyecek kapları, su ısıtıcıları, dondurulmuş gıda, konserve gıda, paketlenmiş gıda, konserve içecekler, PVC, duş perdeleri, masa örtüleri, kartuş yazıcılar, oda spreylere, yakın zamanda satın alınan halı veya mobilya, gıda hazırlama ve/veya tüketimi sırasında plastik kullanımı, su ve oyuncaklar) dahil edilerek genişletildi. Ağır metallerle eser elementler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testleri kullanılarak incelendi. Odds oranlar ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.07.2022 tarihinde yapılan değerlendirme sonrasında tıbbi etik açıdan uygun bulundu (Karar No: 2022/12-33). Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2022-20276 numarasıyla desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Genel Özellikleri

Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edildi. Bunlardan 38'i hiperfenilalaninemi (HFA, herhangi bir tedavi almaksızın kan FA düzeyleri 2-6 mg/dL arasında olan), 37'si BH4-yanıtlı FKU ve 30'u FKU (FA-kısıtlı diyet uygulayanlar) tanısıyla izlenmekteydi. Katılımcıların ortalama yaşı 45.3 ay olup, %46.7'si erkekti. Bu hastalardan 34'ü FA-kısıtlı diyet uygularken, kalan 71'inin herhangi bir diyet kısıtlaması yoktu. Tanı anındaki ortalama yaş 18 gün, ortalama FA düzeyi 6.2 mg/dL idi. Hastaların son üç FA ölçümünün ortalaması 3.06 mg/dL idi ve bu ortalamaların %91.4'ü (n=96) 6 mg/dL olan tedavi hedefinin altındaydı. Toplam emzirme süresi 24 ay ve üzerinde olanların oranı %28.6'ydı. Altı ay ve daha uzun süre sadece anne sütü alanlar katılımcıların %49.5'ini oluşturuyordu. 8 yıldan daha fazla eğitim gören anne ve babaların yüzdesi daha düşüktü (sırasıyla anne ve babalar için %42 ve %41). Ailelerin %91.4'ü kentsel bölgede yaşamaktaydı ve %84.8'i çekirdek aile yapısındaydı. Katılımcıların %50.5'i gelirlerinin giderlerini karşılamaya yettiğini belirtmiştir. Çalışmaya katılan çocukların ve ebeveynlerinin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1.'de verildi.

Tablo 4.1. Katılımcıların genel özellikleri.

<i>Cinsiyet, erkek*</i>	49 (46.7)	<i>Toplam emzirme süresi, ay***</i>	16.0 (6.0-24.0)
<i>Yaş ortalaması, ay**</i>	45.3 ± 13.4	<i>Toplam emzirme süresi*</i>	
<i>Yaş, <4 yıl*</i>	59 (56.2)	0-5 ay	24 (22.9)
<i>BAZ*</i>		6-11	22 (21.0)
≤-1	11 (10.5)	12-23	29 (27.6)
-1 < <1	64 (61.0)	24 ay ve üzeri	39 (28.6)
≥1 SDS	30 (28.6)	<i>Sadece anne sütü, ay***</i>	5.5 (0.0-6.0)
<i>Doğum haftası*</i>		<i>Sadece anne sütü*</i>	
Preterm	11 (10.5)	0-1 ay	41 (39.0)
Term	94 (89.5)	1-5 ay	12 (11.4)
<i>Doğum ağırlığı, g**</i>	3218 ± 570.2	6 ay ve üzeri	52 (49.5)
<i>Doğum şekli*</i>		<i>Anne yaşı, yıl**</i>	32.1 ± 5,1
NSVY	35 (33.3)	<i>Anne eğitim düzeyi*</i>	
C/S	70 (66.7)	≤8 yıl	63 (60.0)
<i>Tanı*</i>		>8 yıl	42 (40.0)
HFA	38 (36.2)	<i>Annede kronik hastalık*</i>	17 (16.2)

FKU	30 (28.6)	Baba yaşı, yıl**	35.4 ± 4.9
BH ₄	37 (35.2)	Baba eğitim düzeyi*	
Tanı yaşı, gün***	18 (11.0-25.5)	≤8 yıl	64 (61.0)
Tedavi*		>8 yıl	41 (39.0)
Diyet	34 (32.4)	Babada kronik hastalık*	12 (11.4)
Serbest	71 (67.6)	Ebeveyn sigara kullanımı*	
Tanı FAD***	6.2 (3.25-20.94)	En az birisi	65 (61.9)
Ortalama FAD***	3.06 (2.36-4.10)	Yok	40 (38.1)
Ortalama FAD*		Yerleşim*	
<6 mg/dL	96 (91.4)	Kırsal	9 (8.6)
≥6 mg/dL	9 (8.6)	Kentsel	96 (91.4)
Doğum sırası*		Aile yapısı*	
İlk çocuk	50 (47.6)	Çekirdek/tek ebeveyn	89 (84.8)
≥2. Çocuk	55 (52.4)	Geniş	16 (15.2)
Toplam çocuk sayısı*		Ekonomik algı*	
1	43 (41.0)	Gelirim giderimden az	33 (31.4)
2	38 (36.2)	Gelirim giderime denk	53 (50.5)
3 ve daha fazla	24 (22.9)	Gelirim giderimden fazla	19 (18.1)

*n,%; **Ortalama±SD; ***Ortanca (ÇA)

4.2 Çevresel Kirletici Maruz Kalma Kaynaklarının Durumu

Hastaların %20'si plastik biberon kullanıyordu. Plastik saklama kabı kullananların oranı %70.4 iken plastik su ısıtıcı kullananlar katılımcıların %18.1'ini oluşturuyordu. Katılımcıların dondurulmuş gıda ve konserve gıda kullanım oranları sırasıyla %18.1 ve %41.9'du. Yemek hazırlanırken/yerken kullanılan kapların oranı plastik, cam, porselen ve metal için sırasıyla %53.3, %44.8, %83.8 ve %100'dü. Katılımcıların %61'i yemek hazırlamak/içmek için çeşme suyu kullanırken bu oran kaynak suyu için %13.3, şişe/damacana su için %37.1, artırmış su için %28.6'ydı. Çevresel kirleticilere maruz kalma kaynaklarının durumu Tablo 4.2.'de verildi.

Tablo 4.2. Çevresel kirleticilere maruz kalma kaynaklarının durumu, (n, %).

Cam biberon kullanımı	14 (13.3)	Kartuşlu yazıcı	9 (8.6)
Plastik biberon kullanımı	21 (20.0)	Oda parfümü/ sprey kullanımı	49 (46.7)
Bebek şampuanı	94 (89.5)	Son 1 yılda yeni halı alan	18 (17.1)
Bebek yağı kullanımı	3 (2.9)	Son 1 yılda yeni mobilya alan	24 (22.9)
Yoğun bakım yatışı	10 (9.5)	Yemek hazırlanırken/yerken kullanılan kap	

<i>Mekanik ventilatör</i>	0 (0.0)	Plastik	56 (53.3)
<i>Diyaliz</i>	0 (0.0)	Cam	47 (44.8)
<i>Ameliyat</i>	8 (7.6)	Porselen	88 (83.8)
<i>Kan ve kan ürünleri</i>	0 (0.0)	Metal	105 (100.0)
<i>Plastik saklama kabı kullanımı</i>	74 (70.5)	İçmek/yemek hazırlamak için kullanılan su	
<i>Plastik su ısıtıcı kullanımı</i>	19 (18.1)	Çeşme suyu	64 (61.0)
<i>Dondurulmuş gıda</i>	44 (41.9)	Kaynak su	14 (13.3)
<i>Konserve gıda</i>	57 (54.3)	Şişe/damacana su	39 (37.1)
<i>Ambalajlı gıda</i>	101 (96.2)	Aritilmiş su	30 (28.6)
<i>Teneke kutu içecek</i>	40 (38.1)	Oyuncak	
<i>PVC</i>	95 (90.5)	Plastik	103 (98.1)
<i>Ev içerisinde sigara kullanımı</i>	24 (22.9)	Boyalı tahta	44 (41.9)
<i>Plastik kapta yemek ısıtma</i>	5 (4.8)	Boyasız tahta	59 (56.2)
<i>Plastik duş perdesi/duşakabin</i>	31 (29.5)	Pelüş	88 (83.8)
<i>Plastik masa örtüsü kullanımı</i>	72 (68.6)		

4.3 Çevresel Kirlenmeler ve Eser Element Düzeyleri

4.3.1 Bisfenol A ve Bisfenol F

Katılımcıların ortanca BPA değeri 20.13 ng/mL, ortanca BPF değeri 6.06 ng/mL olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Plazma BPA, BPF, MEHP, DEHP ve DBP düzeylerinin dağılımları.

	Yüzdeler					
	GM	10	25	50	75	90
BPA. ng/mL	20.68	8.35	12.97	20.13	38.79	50.00
BPF, ng/mL	4.80	1.00	3.04	6.06	8.87	17.89

BPA: bisfenol A, BPF: bisfenol F, LOD: Tespit limiti, GM: Geometrik ortalama

*BPA düzeyleri vakaların %26.7'sinde, BPF düzeyleri vakaların %7.6'sında spike ile saptanmıştır.

4.3.2 Ftalatlar

Tüm katılımcıların ortanca ftalat düzeyi DBP için 0.23 ng/mL, DEHP için 0.48 ng/mL ve MEHP için 0.52 ng/mL idi. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Plazma DBP, DEHP ve MEHP düzeylerinin dağılımları.

	Yüzelikler					
	GM	10	25	50	75	90
DBP, ng/mL	0.21	0.04	0.09	0.23	0.49	0.81
DEHP, ng/mL	0.46	0.24	0.31	0.48	0.73	0.97
MEHP, ng/mL	0.46	0.12	0.33	0.52	0.82	1.30

DBP: di-bütıl ftalat, DEHP: di-etilhekzil ftalat, MEHP: mono-etilhekzil ftalat, GM: Geometrik ortalama

* DBP düzeyleri vakaların %66.7'sinde, DEHP düzeyleri vakaların %1.9'unda, MEHP düzeyleri vakaların %93.3'ünde spike ile saptanmıştır.

4.3.3 Ağır Metaller

Ağır metal düzeylerinin ortancaları Pb için 1.62 µg/dL, As için 0.42 µg/dL, Cd için 1.45 µg/L ve Hg için 3.68 µg/L idi. (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Plazma Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin dağılımları.

	Yüzelikler					
	GM	10	25	50	75	90
Pb, µg/dL	1.50	0.88	1.08	1.62	2.11	2.38
As, µg/dL	0.42	0.27	0.33	0.42	0.51	0.57
Cd, µg/L	1.44	1.06	1.27	1.45	1.66	1.87
Hg, µg/L	3.86	3.23	3.48	3.68	4.27	4.87

Pb: Kurşun, As: Arsenik, Cd: Kadmiyum, Hg: Cıva, GM: Geometrik ortalama.

4.3.4 Eser Elementler

Eser element düzeylerinin ortancaları Mn için 9.74 µg/L, Se için 130.2 µg/L, Cu için 105.2 µg/dL ve Zn için 89.4 µg/dL idi. Laboratuvarımızda eser elementler için kullanılan referans aralıkları: Mn için 4-15 µg/L, Se için 70-150 µg/L, Cu ve Zn için 70-160 µg/dL ve Zn için 63-118 µg/dL olup Mn, Se, Cu ve Zn için kan düzeyleri

normal aralıkta olan katılımcıların yüzdeleri sırasıyla %100, %91, %98 ve %93'tür. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Plazma Mn, Se, Cu ve Zn düzeylerinin dağılımları.

	Yüzdeler					
	GM	10	25	50	75	90
Mn, µg/L	9.78	8.28	8.86	9.74	10.67	11.64
Se, µg/L	127.1	102.9	116.3	130.5	140.0	149.8
Cu, µg/dL	105.2	88.3	95.4	105.2	114.7	126.8
Zn, µg/dL	88.4	67.3	76.9	89.41	103.70	110.31

Mn: Manganez, Se: Selenyum, Cu: Bakır, Zn: Çinko, GM: Geometrik ortalama.

4.4 Çevresel Kirleticiler ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki

4.4.1 BPA, BPF ve Ftalatlar ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki

Katılımcı özelliklerine göre BPA düzeyleri arasında fark görülmedi. Plazma BPA düzeyleri serbest diyet grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (25.51 vs 17.71 ng/mL, $p=0.267$). Plastik duş perdesi kullananların plazma BPF düzeyleri kullanmayanlara göre daha düşüktü ($p=0.013$). Plastik masa örtüsü kullananlarda DBP ve DEHP seviyeleri daha yüksekti (sırasıyla $p=0.049$ ve $p=0.040$). Ayrıca, şişe/damacana su kullananlarda plazma DBP seviyeleri daha yüksekti ($p=0.01$). Dört yaşından küçük olmak, plastik saklama kabı kullanmak ve plastik duş perdesi kullanmak daha yüksek MEHP seviyeleri ile ilişkili özelliklerdi (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.019$ ve $p=0.014$). (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Katılımcı özellikleri ile plazma BPA, BPF, DBP, DEHP ve MEHP düzeyleri arasındaki ilişki.

	BPA (ng/mL)	BPF (ng/mL)	DBP (ng/mL)	DEHP (ng/mL)	MEHP (ng/mL)
<i>Cinsiyet</i>					
Kız (n=56)	17.41 (12.86-30.59)	5.79 (1.76-8.26)	0.28 (0.11-0.52)	0.50 (0.31-0.75)	0.54 (0.32-0.77)
Erkek (n=49)	25.97 (12.97-41.84)	6.67 (3.50-10.42)	0.22 (0.08-0.43)	0.46 (0.31-0.72)	0.50 (0.33-0.95)
<i>p</i>	0.144	0.179	0.268	0.676	0.792

Yaş					
<4 yıl (n=59)	17.46 (10.71-32.65)	5.78 (2.32-13.06)	0.32 (0.11-0.62)	0.50 (0.38- 0.73)	0.56 (0.36-0.95)
≥4 yıl (n=46)	24.96 (16.08-42.52)	6.17 (3.51-7.79)	0.19 (0.09-0.39)	0.46 (0.28-0.74)	0.43 (0.17-0.70)
<i>p</i>	0.084	0.696	0.065	0.349	0.027
BAZ					
≤-1 (n=11)	25.97 (14.49-41.33)	4.33 (1.20-8.97)	0.34 (0.21-0.77)	0.51 (0.40-0.75)	0.57 (0.50-0.78)
-1 < <1 (n=64)	20.07 (12.85-32.35)	5.89 (3.03-9.28)	0.26 (0.09-0.46)	0.50 (0.31-0.72)	0.52 (0.26-0.74)
≥1 SDS (n=30)	17.07 (11.36-46.69)	6.67 (3.35-8.10)	0.19 (0.09-0.50)	0.43 (0.28-0.74)	0.43 (0.34-1.13)
<i>p</i>	0.323	0.456	0.277	0.635	0.158
Tanı					
HFA (n=38)	23.05 (12.96-40.36)	6.16 (2.16-12.87)	0.22 (0.08-0.49)	0.46 (0.36-0.72)	0.55 (0.34-0.99)
FKU (n=30)	16.97 (11.33-30.07)	6.85 (4.11-7.82)	0.20 (0.11-0.50)	0.41 (0.30-0.63)	0.42 (0.20-0.74)
BH ₄ yanıtılı FKU (n=37)	25.90 (15.12-40.97)	5.12 (3.04-8.92)	0.28 (0.11-0.50)	0.56 (0.30-0.76)	0.54 (0.38-0.77)
<i>p</i>	0.270	0.743	0.744	0.277	0.286
Diyet tedavisi					
Var (n=34)	17.71 (11.33-30.70)	6.85 (4.93-8.12)	0.20 (0.11-0.40)	0.41 (0.30-0.55)	0.42 (0.20-0.74)
Yok (n=71)	25.51 (13.53-40.35)	5.44 (2.32-10.81)	0.28 (0.09-0.49)	0.56 (0.32-0.77)	0.54 (0.38-0.88)
<i>p</i>	0.267	0.413	0.489	0.086	0.092
Doğum sırası					
İlk çocuk (n=50)	16.91 (12.46-31.09)	5.79 (2.28-8.10)	0.23 (0.09-0.49)	0.48 (0.30-0.81)	0.55 (0.33-0.91)
≥2. çocuk (n=55)	22.88 (13.20-40.61)	6.67 (3.31-9.24)	0.22 (0.09-0.49)	0.48 (0.32-0.68)	0.50 (0.32-0.74)
<i>p</i>	0.203	0.468	0.944	0.775	0.294
Toplam çocuk sayısı					
1 (n=43)	16.57 (11.39-30.69)	5.24 (1.97-7.45)	0.23 (0.09-0.49)	0.45 (0.30-0.81)	0.56 (0.34-0.93)
2 (n=38)	23.02 (14.17-40.36)	6.16 (3.71-9.28)	0.21 (0.10-0.47)	0.47 (0.27-0.67)	0.54 (0.34-0.78)
3 ve daha fazla (n=24)	20.86 (12.67-41.37)	6.93 (3.54-9.07)	0.28 (0.12-0.53)	0.53 (0.40-0.70)	0.40 (0.15-0.59)
<i>p</i>	0.425	0.384	0.716	0.607	0.144
Aile yapısı					

Çekirdek (n=89)	18.88 (11.37-37.48)	6.07 (3.19-8.50)	0.22 (0.09-0.46)	0.47 (0.31-0.75)	0.51 (0.28-0.84)
Geniş (n=16)	29.92 (17.21-40.83)	4.46 (1.64-11.99)	0.39 (0.15-0.77)	0.50 (0.33-0.56)	0.57 (0.41-0.73)
<i>p</i>	0.126	0.748	0.132	0.786	0.535
<i>Ekonomik düzey algısı</i>					
Gelirim giderimden az (n=33)	21.37 (13.49 -36.49)	6.83 (2.38-10.04)	0.21 (0.10-0.40)	0.53 (0.32-0.71)	0.54 (0.34-0.80)
Gelirim giderime denk (n=53)	18.88 (12.41-39.75)	5.79 (3.53-8.39)	0.27 (0.09-0.67)	0.48 (0.37-0.74)	0.43 (0.20-0.83)
Gelirim giderimden fazla (n=19)	20.00 (13.53-34.79)	5.80 (1.38-7.79)	0.22 (0.09-0.46)	0.32 (0.28-0.71)	0.60 (0.46-0.86)
<i>p</i>	0.878	0.616	0.624	0.627	0.230
<i>Toplam emzirme süresi, ay</i>					
0-5 (n=24)	25.12 (16.40-38.17)	6.81 (1.95-7.96)	0.24 (0.15-0.49)	0.48 (0.33-0.70)	0.52 (0.35-0.75)
6-11 (n=22)	16.99 (11.05-30.50)	6.27 (4.19-7.72)	0.28 (0.11-0.64)	0.53 (0.35-0.82)	0.50 (0.31-0.65)
12-23 (n=29)	25.51 (14.24-44.81)	4.65 (1.39-9.01)	0.27 (0.11-0.49)	0.48 (0.28-0.74)	0.50 (0.35-0.85)
24 ve daha fazla (n=39)	20.95 (13.00-31.44)	6.28 (2.96-13.49)	0.19 (0.06-0.44)	0.47 (0.26-0.74)	0.57 (0.15-0.97)
<i>p</i>	0.406	0.654	0.531	0.768	0.921
<i>Anne eğitim düzeyi</i>					
≤8 yıl (n=64)	21.37 (12.98-39.16)	6.07 (3.56-8.55)	0.23 (0.11-0.46)	0.50 (0.32-0.73)	0.50 (0.34-0.69)
>8 yıl (n=41)	17.07 (12.72-36.18)	5.91 (1.83-9.04)	0.22 (0.09-0.53)	0.46 (0.29-0.78)	0.53 (0.31-1.13)
<i>P</i>	0.649	0.587	0.761	0.771	0.147
<i>Annede kronik hastalık</i>					
Var (n=17)	16.81 (12.04- 30.28)	6.07 (1.20-7.91)	0.18 (0.09-0.34)	0.43 (0.29-0.70)	0.51 (0.33-0.92)
Yok (n=88)	20.44 (12.99-40.05)	6.05 (3.33-9.17)	0.27 (0.09-0.53)	0.50 (0.31-0.73)	0.53 (0.32-0.78)
<i>P</i>	0.441	0.523	0.237	0.495	0.852
<i>Baba eğitim düzeyi</i>					
≤8 yıl (n=64)	22.12 (12.85-40.05)	6.61 (3.86-8.92)	0.23 (0.10-0.48)	0.50 (0.32-0.75)	0.53 (0.34-0.73)
>8 yıl (n=41)	17.46 (13.08-33.72)	5.24 (1.37-8.95)	0.23 (0.09-0.51)	0.46 (0.29-0.72)	0.52 (0.32-1.06)
<i>P</i>	0.966	0.136	0.987	0.625	0.273
<i>Babada kronik hastalık</i>					
Var (n=12)	18.90	6.17	0.18	0.49	0.51

	(12.40-38.12)	(1.80-11.56)	(0.08-0.29)	(0.30-0.63)	(0.25-0.71)
Yok (n=93)	20.13	6.05	0.25	0.48	0.53
	(12.97-38.79)	(3.19-8.65)	(0.09-0.51)	(0.31-0.76)	(0.33-0.85)
<i>p</i>	0.793	0.948	0.295	0.478	0.669
Maruz kalma kaynakları					
Plastik biberon					
Var (n=21)	17.12	6.06	0.29	0.46	0.54
	(9.75-44.00)	(2.24-8.25)	(0.13-0.48)	(0.34-0.69)	(0.30-1.13)
Yok (n=84)	20.44	6.06	0.22	0.49	0.51
	(13.28-37.95)	(3.13-8.92)	(0.09-0.49)	(0.30-0.75)	(0.32-0.77)
<i>p</i>	0.718	0.823	0.671	0.997	0.662
Bebek şampuanı					
Var (n=94)	19.81	6.05	0.26	0.50	0.52
	(12.61-38.60)	(2.96-8.58)	(0.09-0.53)	(0.33-0.75)	(0.34-0.89)
Yok (n=11)	20.13	6.95	0.16	0.29	0.53
	(15.54-40.35)	(3.07-9.07)	(0.08-0.27)	(0.21-0.48)	(0.13-0.62)
<i>p</i>	0.762	0.818	0.225	0.014	0.303
Plastik saklama kabı					
Var (n=74)	21.61	5.79	0.24	0.49	0.56
	(13.00-40.79)	(2.80-8.81)	(0.10-0.51)	(0.30-0.74)	(0.38-0.91)
Yok (n=31)	18.88	6.67	0.22	0.45	0.39
	(10.71-30.38)	(3.07-10.81)	(0.09-0.46)	(0.32-0.71)	(0.25-0.57)
<i>p</i>	0.209	0.276	0.511	0.952	0.019
Plastik su ısıtıcı					
Var (n=19)	17.12	5.24	0.22	0.45	0.60
	(12.81-41.33)	(3.37-7.25)	(0.10-0.49)	(0.30-0.75)	(0.26-0.91)
Yok (n=86)	20.44	6.18	0.24	0.49	0.51
	(12.97-38.60)	(2.69-9.28)	(0.09-0.49)	(0.31-0.73)	(0.34-0.76)
<i>p</i>	0.752	0.375	0.662	0.768	0.641
Dondurulmuş gıda					
Var (n=44)	25.73	6.17	0.26	0.52	0.52
	(12.97-38.62)	(3.37-8.42)	(0.10-0.60)	(0.32-0.70)	(0.26-0.88)
Yok (n=61)	18.88	5.80	0.21	0.47	0.53
	(12.50-38.79)	(2.91-9.02)	(0.08-0.45)	(0.30-0.79)	(0.34-0.76)
<i>p</i>	0.568	0.738	0.268	0.961	0.997
Konserve gıda					
Var (n=57)	20.35	6.05	0.23	0.50	0.56
	(13.00-39.76)	(3.46-9.21)	(0.09-0.48)	(0.30-0.72)	(0.40-0.84)
Yok (n=48)	19.63	6.29	0.22	0.46	0.40
	(12.25-37.95)	(1.59-8.42)	(0.09-0.52)	(0.31-0.75)	(0.21-0.76)
<i>p</i>	0.967	0.545	0.918	0.817	0.099
Teneke kutu içecek					
Var (n=40)	20.44	6.05	0.22	0.49	0.48

	(12.85-47.32)	(2.39-8.68)	(0.10-0.43)	(0.30-0.66)	(0.25-0.61)
Yok (n=65)	20.00	6.07	0.27	0.47	0.56
	(13.00-2.33)	(3.19-9.02)	(0.09-0.53)	(0.31-0.81)	(0.34-0.91)
<i>p</i>	0.245	0.864	0.682	0.598	0.147
PVC					
Var (n=95)	21.37	5.99	0.22	0.50	0.54
	(12.98-40.35)	(3.01-9.07)	(0.09-0.49)	(0.30-0.75)	(0.34-0.86)
Yok (n=10)	16.83	6.69	0.28	0.43	0.37
	(11.83-22.64)	(4.35-8.47)	(0.10-0.69)	(0.31-0.58)	(0.20-0.75)
<i>p</i>	0.221	0.836	0.552	0.499	0.300
Plastik duş perdesi					
Var (n=31)	25.90	4.07	0.11	0.53	0.57
	(13.20-41.33)	(1.25-6.83)	(0.05-0.62)	(0.30-0.75)	(0.40-1.11)
Yok (n=74)	20.07	6.67	0.26	0.46	0.47
	(11.38-37.01)	(4.14-9.11)	(0.12-0.46)	(0.31-0.71)	(0.25-0.75)
<i>p</i>	0.399	0.013	0.261	0.684	0.014
Plastik masa örtüsü					
Var (n=72)	19.63	6.02	0.29	0.51	0.55
	(12.22-40.05)	(2.86-8.50)	(0.12-0.54)	(0.39-0.75)	(0.32-0.95)
Yok (n=33)	21.37	6.27	0.11	0.32	0.46
	(15.13-35.39)	(3.19-9.17)	(0.08-0.31)	(0.26-0.72)	(0.31-0.63)
<i>p</i>	0.622	0.691	0.040	0.049	0.166
Oda spreyi					
Var (n=49)	18.29	6.27	0.22	0.45	0.56
	(12.89-41.00)	(3.62-8.87)	(0.11-0.51)	(0.32-0.67)	(0.28-0.90)
Yok (n=56)	20.24	6.03	0.24	0.53	0.51
	(13.02-34.25)	(2.20-9.07)	(0.07-0.48)	(0.28-0.79)	(0.34-0.75)
<i>p</i>	0.780	0.632	0.428	0.502	0.908
Son 1 yılda yeni halı					
Var (n=18)	22.22	5.14	0.24	0.43	0.63
	(15.32-33.62)	(1.11-7.97)	(0.09-0.45)	(0.37-0.76)	(0.32-0.97)
Yok (n=87)	20.13	6.28	0.23	0.50	0.51
	(12.81-40.35)	(3.07-9.07)	(0.09-0.49)	(0.30-0.73)	(0.32-0.78)
<i>p</i>	0.915	0.296	0.747	0.848	0.454
Son 1 yılda yeni mobilya					
Var (n=24)	19.70	6.05	0.23	0.43	0.68
	(12.23-39.41)	(4.65-9.02)	(0.12-0.35)	(0.32-0.77)	(0.38-1.04)
Yok (n=81)	20.35	6.07	0.23	0.50	0.45
	(12.97-38.79)	(2.24-8.87)	(0.09-0.54)	(0.30-0.73)	(0.32-0.75)
<i>p</i>	0.991	0.332	0.480	0.879	0.068
Yemek hazırlarken ve/veya yerken plastik kap kullanma					
Var (n=56)	17.41	6.39	0.27	0.47	0.44

	(13.03-36.10)	(3.96-8.71)	(0.11-0.46)	(0.30-0.66)	(0.21-0.75)
Yok (n=49)	25.90	5.24	0.21	0.52	0.56
	(12.18-41.71)	(1.93-9.94)	(0.08-0.49)	(0.31-0.77)	(0.39-0.94)
<i>p</i>	0.362	0.450	0.639	0.409	0.077
Yemek ve/veya içmek için kullanılan su					
Çeşme suyu					
Var (n=64)	20.33	6.41	0.25	0.47	0.53
	(13.28-38.50)	(1.81-12.16)	(0.09-0.54)	(0.30-0.76)	(0.38-0.90)
Yok (n=41)	19.26	5.99	0.22	0.50	0.46
	(11.70-39.87)	(3.76-7.23)	(0.10-0.45)	(0.31-0.68)	(0.15-0.75)
<i>p</i>	0.785	0.468	0.484	0.698	0.167
Kaynak suyu					
Var (n=14)	36.97	8.09	0.22	0.53	0.45
	(16.34-44.70)	(2.79-15.63)	(0.08-0.56)	(0.38-0.74)	(0.14-0.69)
Yok (n=91)	18.88	6.05	0.23	0.47	0.53
	(12.02-32.37)	(3.01-8.35)	(0.09-0.46)	(0.30-0.73)	(0.34-0.88)
<i>p</i>	0.053	0.272	0.959	0.749	0.327
Şişe/damacana su					
Var (n=39)	18.88	6.05	0.33	0.52	0.52
	(12.02-30.84)	(2.32-7.81)	(0.18-0.75)	(0.40-0.77)	(0.34-1.03)
Yok (n=66)	20.44	6.17	0.16	0.47	0.51
	(13.15-41.34)	(3.05-9.25)	(0.08-0.41)	(0.29-0.73)	(0.27-0.74)
<i>p</i>	0.442	0.850	0.010	0.143	0.171
Artırılmış su					
Var (n=30)	20.86	6.03	0.18	0.46	0.48
	(10.63-39.15)	(3.05-7.57)	(0.06-0.36)	(0.28-0.80)	(0.15-0.71)
Yok (n=75)	20.00	6.06	0.27	0.50	0.53
	(13.20-39.16)	(2.32-9.24)	(0.11-0.54)	(0.33-0.71)	(0.34-0.86)
<i>p</i>	0.831	0.681	0.082	0.804	0.297
Oyuncak					
Boyalı tahta					
Var (n=44)	17.07	5.78	0.19	0.44	0.48
	(11.29-32.56)	(2.44-7.96)	(0.07-0.52)	(0.32-0.75)	(0.28-0.93)
Yok (n=61)	25.51	6.51	0.27	0.50	0.54
	(13.49-40.49)	(3.34-9.25)	(0.11-0.48)	(0.30-0.71)	(0.35-0.75)
<i>p</i>	0.268	0.473	0.320	0.979	0.738
Boyasız tahta					
Var (n=59)	21.37	6.05	0.21	0.50	0.56
	(14.73-41.33)	(3.07-8.55)	(0.09-0.49)	(0.30-0.73)	(0.28-0.86)
Yok (n=46)	19.07	6.06	0.26	0.45	0.50
	(9.98-32.39)	(2.61-9.63)	(0.11-0.44)	(0.31-0.71)	(0.34-0.70)
<i>p</i>	0.174	0.923	0.647	0.654	0.642

Pelüş					
Var (n=88)	18.77 (12.96-36.10)	6.06 (3.14-9.20)	0.27 (0.10-0.53)	0.50 (0.31-0.75)	0.53 (0.32-0.81)
Yok (n=17)	29.90 (13.81-45.90)	6.05 (1.85-8.13)	0.15 (0.08-0.31)	0.43 (0.26-0.70)	0.39 (0.33-1.01)
<i>p</i>	0.283	0.617	0.093	0.478	0.572

BAZ: yaşa göre vücut kitle indeksi z skoru, HFA: hiperfenilalaninemi, FKU: fenilketonüri, BH₄: Tetrahidrobiyopterin, FA: Fenilalanin, PVC: polivinil klorür.
0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Katılımcıların temel özellikleri kontrol altına alınarak yapılan çok değişkenli regresyon analizinde (Model 1), plazma BPA seviyesinin üst üçte birlik dilimde olma olasılığının serbest diyet grubunda 3.34 kat daha fazla (%95 GA = 1.09-10.25) olduğu görüldü. Plastiklere maruz kalma kaynakları da ek olarak kontrol altına alındığında (Model 2) odds oranının 18.64 (%95 GA = 2.09-166.42) olduğu görüldü. Plazma DEHP seviyelerinin üst üçte birlik dilimde olma olasılığı serbest diyet grubunda Model 1'de 3.01 kat (%95 GA = 1.06-8.60) daha fazlaydı. Ancak, plastiklere maruz kalma kaynakları da kontrol altına alındığında (Model 2) bu farklılık anlamlılığını yitirdi. (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Diyet durumlarına göre katılımcı özellikleri ve plastik yapıcılar arasında ilişki.

	%*	<i>p</i> [§]	Model 1 ^{&}		Model 2 [#]	
			AOR	%95 GA	AOR	%95 GA
Bağımlı değişken: BPA>31 ng/mL		0.098				
FA-kısıtlı diyet	20.6		1.00		1.00	
Serbest diyet	36.6		3.34	1.09-10.25	18.64	2.09-166.42
Bağımlı değişken: BPF>7.5		0.345				
FA-kısıtlı diyet	32.4		1.00		1.00	
Serbest diyet	33.8		0.93	0.34-2.52	0.57	0.12-2.79
Bağımlı değişken: DBP>0.70 ng/mL		0.180				
FA-kısıtlı diyet	23.5		1.00		1.00	
Serbest diyet	36.6		2.52	0.88-7.20	5.06	0.88-29.04
Bağımlı değişken: DEHP>0.65 ng/mL		0.055				
FA-kısıtlı diyet	20.6		1.00		1.00	
Serbest diyet	39.4		3.01	1.06-8.60	2.82	0.79-10.16
Bağımlı değişken: MEHP>0.40 ng/mL		0.449				

FA-kısıtlı diyet	26.5	1.00	1.00		
Serbest diyet	33.8	1.00	0.35-2.83	1.48	0.22-10.06

*sadır yüzdesi; [§]Ki-kare testi

[&]Model 1: yaş, cinsiyet, yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru (BAZ), doğum sırası ve toplam emzirme süresi kontrol altına alınarak; #Model 2: Model 1'e ek olarak maruz kalma kaynakları kontrol altına alınarak yapılan analiz

AOR: düzeltilmiş odds oranı, BPA: bisfenol A, BPF: bisfenol F, GA: güven aralığı, DBP: di-bütill ftalat, DEHP: di-etilhekzil ftalat, MEHP: mono-etilhekzil ftalat, FA: fenilalanin.

4.4.2 Ağır Metaller ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki

Kurşun

Tek değişkenli analizlerde katılımcıların diyet rejimlerine veya incelenen diğer katılımcı özelliklerine göre Pb seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.9.). Ancak, ileri analizlerde katılımcıların temel özellikleri kontrol altına alındığında (Model 1), 12-23 ay emzirilen çocukların plazma Pb düzeylerinin üst üçte birlik dilimde olma sıklığının 7.61 kat (%95 GA = 1.73-33.52) daha fazla olduğu, olası maruz kalma kaynakları da ek olarak kontrol altına alındığında (Model 2) 6.20 kat (%95 GA = 1.19-32.34) fazla olduğu görüldü. Plazma Pb seviyeleri, konserve gıda tüketenlerde tüketmeyenlere göre daha yüksekti (p=0.016). Çok değişkenli regresyon analizinde, model 1'de, konserve gıda tüketenlerde Pb düzeylerinin üst üçte birlik dilimde yer alma sıklığı 3.47 kat (%95 GA 1.07-11.29) fazlaydı. Teneke kutu içecek kullanmanın plazma Pb düzeyinin üst üçte birlik dilimde yer olması üzerinde 0.25 odds (%95 GA = 0.07-0.89) etkisi olduğu gözlemlendi (Tablo 4.10.).

Arsenik

Plazma As seviyeleri ile katılımcıların temel özellikleri arasında bir ilişki yoktu. Konserve yiyecek tükettiğini bildiren (0.46 vs 0.39 µg/dL, p = 0.004) ve yemek hazırlarken veya yerken porselen/seramik kullanan (0.44 vs 0.36 µg/dL, p = 0.044) katılımcılarda ortanca plazma As düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4.9.). Model 1'de, plazma As seviyesi üst üçte birlik kısımda bulunan dört yaş altı katılımcıların sıklığı, dört yaş üstü katılımcılara kıyasla 5.43 kat (%95 GA = 1.84-16.04) daha fazlaydı. Orta gelir düzeyinde bulunmanın yüksek gelir

düzeyindekilerle karşılaştırıldığında, plazma As düzeylerinin üst üçte birlik kısımda bulunması üzerinde 0.22 odds (%95 GA = 0.06-0.84) etkisi olduğu tespit edildi. Analize maruz kalma kaynaklarının da dahil edilmesiyle (Model 2), 4 yaş altındaki katılımcılarda As düzeylerinin üst üçte birlik kısımda yer alma sıklığının 7.26 (%95 GA = 2.09-25.28) kat fazla olduğu görüldü. Model 2'de ekonomik düzeyin anlamlılığı kayboldu. Ayrıca Model 2'de konserve gıda kullananların plazma As düzeylerinin üst üçte birlik kısımda bulunma sıklığı 8.17 kat (%95 GA = 2.13-31.27) fazlaydı (Tablo 4.10.).

Kadmiyum

Plazma ortanca Cd düzeyleri arıtılmış su kullanan grupta daha düşüktü (1.53 vs 1.37 $\mu\text{g/L}$, $p=0.02$) (Tablo 4.9.). Temel analizlerde plazma Cd düzeyleri ile katılımcıların özellikleri arasında bir ilişki bulunmasa da, ileri analizlerde emzirme süresi ile ekonomik durum arasında bir ilişki saptandı. Model 1'de, plazma Cd düzeylerinin üst üçte birde olma sıklığı üzerine, 0-5 ay ile karşılaştırıldığında 6-11 ay boyunca emzirilmenin 0.05 odds (%95 GA = 0.01-0.49) etkisi olduğu görüldü. Bu etki Model 2'de de devam ediyordu (AOR = 0.09, %95 GA = 0.01-0.96). Ayrıca, yüksek ekonomik seviye ile karşılaştırıldığında orta ekonomik seviyede bulunmanın katılımcıların plazma Cd düzeylerinin üst üçte birlik kısımda olma sıklığı üzerinde Model 1'de 0.26 odds (%95 GA = 0.07-0.99), Model 2'de 0.22 odds (%95 GA = 0.05-0.98) etkisi olduğu saptandı. (Tablo 4.10.)

Cıva

Son bir yılda yeni mobilya satın alınan evlerde yaşayan katılımcıların ortanca plazma Hg düzeyi daha yüksekti (4.02 vs 3.65 $\mu\text{g/L}$, $p=0.017$) (Tablo 4.9.) ancak bu artış ileri analizlerde anlamlı değildi. BAZ SDS'si -1 ile 1 arasında olanlarda Hg seviyelerinin üst üçte birinde olma sıklığı Model 1'de BAZ SDS ≥ 1 olanlara kıyasla 3.30 kat daha fazlaydı (%95 GA = 1.18-9.23), Model 2'de ise 3.10 kat daha fazlaydı (%95 GA = 1.00-9.62) (Tablo 4.10.).

Table 4.9. Katılımcı özellikleri ile ağır metaller ile arasındaki ilişki, (n,%).

	Pb	p	As	p	Cd	p	Hg	p
<i>Diyet tedavisi</i>								
Var (n=34)	1.33 (1.06-1.99)	0.059	0.42 (0.33-0.48)	0.498	1.48 (1.25-1.65)	0.761	3.88 (3.56-4.54)	0.120
Yok (n=71)	1.66 (1.09-2.17)		0.42 (0.33-0.52)		1.42 (1.27-1.66)		3.65 (3.45-4.04)	
<i>Cinsiyet</i>								
Kız (n=56)	1.65 (1.19-2.12)	0.555	0.44 (0.33-0.51)	0.729	1.47 (1.30-1.66)	0.230	3.66 (3.42-4.18)	0.439
Erkek (n=49)	1.46 (1.08-2.1)		0.41 (0.33-0.52)		1.41 (1.21-1.66)		3.84 (3.54-4.40)	
<i>Yaş</i>								
<4 yıl (n=59)	1.66 (1.08-2.21)	0.099	0.44 (0.35-0.54)	0.058	1.45 (1.26-1.67)	0.646	3.65 (3.39-4.27)	0.385
≥4 yıl (n=46)	1.38 (1.06-1.99)		0.41 (0.32-0.46)		1.44 (1.26-1.63)		3.86 (3.51-4.33)	
<i>BAZ</i>								
≤-1 (n=11)	1.46 (1.01-2.21)	0.333	0.44 (0.36-0.57)	0.110	1.42 (1.23-1.48)	0.057	3.56 (3.26-3.65)	0.102
-1 < <1 (n=64)	1.66 (1.15-2.13)		0.43 (0.34-0.52)		1.45 (1.25-1.64)		3.89 (3.51-4.36)	
≥1 SDS (n=30)	1.22 (1.04-2.06)		0.39 (0.31-0.51)		1.58 (1.34-1.73)		3.67 (3.47-4.04)	
<i>Tanı</i>								
HFA (n=38)	1.67 (1.08-2.23)	0.146	0.42 (0.34-0.55)	0.516	1.44 (1.29-1.67)	0.638	3.75 (3.48-4.20)	0.317
FKU (n=30)	1.33 (1.07-1.95)		0.40 (0.33-0.46)		1.51 (1.28-1.70)		3.88 (3.55-4.57)	
BH ₄ yanıtı FKU (n=37)	1.66 (1.09-2.13)		0.44 (0.33-0.52)		1.42 (1.23-1.64)		3.65 (3.43-4.04)	
<i>Doğum sırası</i>								
İlk çocuk (n=50)	1.56 (1.09-2.06)	0.805	0.42 (0.31-0.51)	0.211	1.46 (1.33-1.68)	0.240	3.86 (3.54-4.37)	0.214
≥2. çocuk (n=55)	1.64 (1.06-2.14)		0.44 (0.36-0.52)		1.42 (1.24-1.65)		3.65 (3.41-4.16)	
<i>Toplam çocuk sayısı</i>								
1 (n=43)	1.65 (1.14-2.07)	0.666	0.42 (0.31-0.51)	0.718	1.46 (1.27-1.69)	0.497	3.95 (3.53-4.53)	0.423
2 (n=38)	1.59 (1.01-2.09)		0.45 (0.33-0.56)		1.43 (1.25-1.64)		3.67 (3.47-4.02)	

3 ve daha fazla (n=24)	1.56 (1.07-2.16)		0.44 (0.36-0.51)		1.45 (1.30-1.66)		3.66 (3.28-4.35)		
Aile yapısı									
Çekirdek (n=89)	1.62 (1.10-2.11)		0.42 (0.33-0.51)		1.45 (1.29-1.67)		3.84 (3.47-4.30)		
Geniş (n=16)	1.59 (1.01-2.17)	0.524	0.42 (0.37-0.55)	0.614	1.40 (1.16-1.65)	0.301	3.65 (3.54-4.11)	0.636	
Ekonomik düzey algısı									
Gelirim giderimden az (n=33)	1.66 (1.09-2.10)		0.44 (0.36-0.52)		1.45 (1.31-1.64)		3.65 (3.34-4.23)		
Gelirim giderime denk (n=53)	1.41 (1.07-2.10)	0.330	0.39 (0.32-0.47)	0.062	1.42 (1.23-1.65)	0.107	3.69 (3.52-4.30)	0.605	
Gelirim giderimden fazla (n=19)	1.67 (1.28-2.14)		0.48 (0.39-0.56)		1.62 (1.38-1.74)		3.88 (3.51-4.48)		
Toplam emzirme süresi, ay									
0-5 (n=24)	1.56 (1.05-1.85)		0.45 (0.38-0.51)		1.57 (1.36-1.71)		3.97 (3.56-4.32)		
6-11 (n=22)	1.50 (1.11-2.12)		0.40 (0.35-0.48)		1.36 (1.25-1.47)		3.85 (3.55-4.60)		
12-23 (n=29)	2.03 (1.13-2.21)	0.425	0.44 (0.33-0.57)	0.573	1.54 (1.29-1.66)	0.069	3.62 (3.31-4.51)	0.385	
24 ve daha fazla (n=39)	1.64 (1.05-2.09)		0.42 (0.31-0.51)		1.47 (1.21-1.68)		3.65 (3.45-4.00)		
Anne eğitim düzeyi									
≤8 yıl (n=64)	1.56 (1.05-2.13)		0.42 (0.33-0.52)		1.45 (1.26-1.64)		3.67 (3.45-4.28)		
>8 yıl (n=41)	1.67 (1.17-2.10)	0.458	0.45 (0.33-0.51)	0.589	1.47 (1.28-1.68)	0.346	3.76 (3.51-4.17)	0.875	
Baba eğitim düzeyi									
≤8 yıl (n=64)	1.56 (1.03-2.13)		0.42 (0.33-0.52)		1.45 (1.27-1.64)		3.68 (3.48-4.25)		
>8 yıl (n=41)	1.64 (1.13-2.08)	0.503	0.42 (0.33-0.51)	0.793	1.46 (1.26-1.72)	0.349	3.68 (3.47-4.30)	0.730	
Sigara kullanan ebeveyn									
En az biri (n=65)	1.56 (1.08-2.07)		0.42 (0.33-0.52)		1.42 (1.27-1.67)		3.67 (3.48-4.30)		
Hiçbiri (n=40)	1.67 (1.12-2.20)	0.450	0.43 (0.33-0.51)	0.611	1.46 (1.26-1.65)	0.984	3.69 (3.48-4.25)	0.877	
Dondurulmuş gıda									

Var (n=44)	1.50 (1.10-2.07)	0.671	0.42 (0.31-0.51)	0.245	1.47 (1.23-1.69)	0.514	3.68 (3.46-4.44)	0.652
Yok (n=61)	1.65 (1.05-2.15)		0.43 (0.34-0.54)		1.45 (1.31-1.64)		3.69 (3.49-4.11)	
Konserve gıda								
Var (n=57)	1.67 (1.16-2.21)	0.016	0.46 (0.38-0.55)	0.004	1.56 (1.32-1.69)	0.007	3.88 (3.55-4.48)	0.028
Yok (n=48)	1.30 (1.04-2.02)		0.39 (0.33-0.45)		1.39 (1.22-1.58)		3.60 (3.28-4.07)	
Teneke kutu içecek								
Var (n=40)	1.30 (1.07-1.98)	0.178	0.40 (0.33-0.51)	0.607	1.54 (1.34-1.69)	0.110	3.89 (3.60-4.35)	0.096
Yok (n=65)	1.66 (1.14-2.16)		0.43 (0.33-0.52)		1.41 (1.25-1.64)		3.64 (3.46-4.17)	
Son 1 yılda yeni mobilya								
Var (n=24)	1.66 (1.14-2.12)	0.633	0.44 (0.32-0.51)	0.725	1.56 (1.31-1.69)	0.219	4.02 (3.69-4.58)	0.017
Yok (n=81)	1.54 (1.07-2.11)		0.42 (0.33-0.52)		1.42 (1.26-1.64)		3.65 (3.42-4.15)	
Yemek hazırlarken ve/veya yerken kullanılan kap								
Cam								
Var (n=47)	1.65 (1.09-2.13)	0.345	0.42 (0.36-0.52)	0.706	1.45 (1.26-1.65)	0.767	3.67 (3.51-4.16)	0.857
Yok (n=58)	1.56 (1.06-2.09)		0.42 (0.33-0.51)		1.45 (1.28-1.67)		3.86 (3.47-4.27)	
Porselen/seramik								
Var (n=88)	1.65 (1.10-2.13)	0.210	0.44 (0.34-0.52)	0.044	1.45 (1.26-1.67)	0.689	3.77 (3.48-4.31)	0.240
Yok (n=17)	1.14 (1.00-1.99)		0.36 (0.26-0.47)		1.45 (1.31-1.63)		3.66 (3.38-3.95)	
Yemek ve/veya içmek için kullanılan su								
Çeşme suyu								
Var (n=64)	1.60 (1.07-2.14)	0.916	0.42 (0.34-0.51)	0.579	1.47 (1.28-1.68)	0.181	3.67 (3.47-4.24)	0.745
Yok (n=41)	1.64 (1.12-2.06)		0.43 (0.30-0.52)		1.39 (1.23-1.64)		3.88 (3.52-4.33)	
Kaynak suyu								
Var (n=14)	2.03 (1.07-2.25)	0.439	0.43 (0.35-0.58)	0.555	1.64 (1.35-1.74)	0.157	3.78 (3.49-4.70)	0.360
Yok (n=91)	1.57 (1.09-2.07)		0.42 (0.33-0.51)		1.42 (1.26-1.64)		3.68 (3.47-4.16)	
Şişe/damacana su								

Var (n=39)	1.56 (1.11-2.09)	0.743	0.43 (0.33-0.51)	0.760	1.45 (1.26-1.66)	0.887	3.68 (3.51-4.28)	0.950
Yok (n=66)	1.66 (1.07-2.13)		0.42 (0.33-0.52)		1.45 (1.28-1.66)		3.68 (3.47-4.27)	
Aritılmış su								
Var (n=30)	1.66 (1.09-2.09)	0.766	0.38 (0.26-0.53)	0.307	1.37 (1.17-1.52)	0.020	3.88 (3.47-4.10)	0.927
Yok (n=75)	1.57 (1.08-2.13)		0.43 (0.36-0.51)		1.53 (1.28-1.67)		3.67 (3.48-4.28)	
Oyuncak								
Boyalı tahta								
Var (n=44)	1.65 (1.10-2.12)	0.654	0.43 (0.33-0.51)	0.748	1.46 (1.30-1.69)	0.213	3.66 (3.46-4.04)	0.187
Yok (n=61)	1.57 (1.07-2.11)		0.41 (0.32-0.52)		1.45 (1.26-1.64)		3.84 (3.49-4.51)	
Boyasız tahta								
Var (n=59)	1.65 (1.08- 2.13)	0.396	0.43 (0.33-0.52)	0.567	1.41 (1.26-1.67)	0.465	3.64 (3.47-4.16)	0.346
Yok (n=46)	1.55 (1.06-2.07)		0.42 (0.33-0.51)		1.51 (1.33-1.65)		3.89 (3.54-4.36)	
Pelüş								
Var (n=88)	1.63 (1.09-2.13)	0.317	0.44 (0.33-0.52)	0.278	1.46 (1.27-1.66)	0.476	3.68 (3.47-4.16)	0.486
Yok (n=17)	1.56 (0.99-2.03)		0.39 (0.34-0.44)		1.38 (1.23-1.66)		3.84 (3.50-4.60)	

*Ortanca (ÇA) olarak verilmiştir.

BAZ: yaşa göre VKI z skoru, HFA: hiperfenilalaninemi, FKU: fenilketonüri, BH₄: Tetrahidrobiopterin, FA: Fenilalanin

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.10. Katılımcı özellikleri ile ağır metal düzeylerinin üst üçte birlik dilimde olma durumları arasındaki ilişki, çok değişkenli regresyon analizi.

	Bağımlı değişkenler							
	Pb>2 µg/dL		As>0.48 µg/dL		Cd>1.6 µg/L		Hg>4 µg/L	
	AOR (95%CI)		AOR (95%CI)		AOR (95%CI)		AOR (95%CI)	
	Model 1 ^{&}	Model 2 [#]	Model 1 ^{&}	Model 2 [#]	Model 1 ^{&}	Model 2 [#]	Model 1 ^{&}	Model 2 [#]
Katılımcı özellikleri								
<i>Diyet</i>								
Serbest diyet	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
FA-kısıtlı diyet	0.48 (0.16-1.43)	0.63 (0.18-2.23)	0.38 (0.13-1.19)	0.50 (0.14-1.79)	1.06 (0.36-3.13)	0.90 (0.26-3.12)	1.56 (0.60-4.08)	2.09 (0.68-6.38)
<i>Yaş</i>								
≥4 yıl	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<4 yıl	2.48 (0.93-6.59)	2.78 (0.93-8.34)	5.43 (1.84-16.04)	7.26 (2.09-25.28)	2.10 (0.81-5.47)	2.26 (0.76-6.73)	0.80 (0.32-2.02)	0.82 (0.29-2.28)
<i>BAZ</i>								
≥1 SDS	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≤-1 SDS	0.61 (0.11-3.31)	0.43 (0.05-3.68)	1.24 (0.24-6.56)	0.69 (0.08-5.84)	0.24 (0.04-1.45)	0.19 (0.03-1.42)	0.87 (0.14-5.32)	0.75 (0.11-5.12)
-1< <1 SDS	1.36 (0.48-3.86)	1.85 (0.57-6.05)	0.90 (0.30-2.68)	0.67 (0.20-2.27)	0.49 (0.18-1.35)	0.45 (0.14-1.51)	3.30 (1.18-9.23)	3.10 (1.00-9.62)
<i>Ekonomik düzey algısı</i>								
Gelirim giderimden fazla	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Gelirim giderimden az	1.29 (0.34-4.88)	1.81 (0.39-8.41)	0.65 (0.18-2.34)	1.07 (0.24-4.77)	0.47 (0.13-1.72)	0.72 (0.16-3.25)	1.03 (0.30-3.60)	1.07 (0.27-4.21)
Gelirim giderime denk	0.57 (0.16-2.05)	0.72 (0.18-2.89)	0.22 (0.06-0.84)	0.34 (0.08-1.43)	0.26 (0.07-0.99)	0.22 (0.05-0.98)	1.55 (0.46-5.25)	1.69 (0.45-6.32)
<i>Toplam emzirme süresi, ay</i>								
0-5	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
6-11	1.70 (0.34-8.41)	1.74 (0.29-10.38)	0.28 (0.06-1.39)	0.27 (0.04-1.71)	0.05 (0.01-0.49)	0.09 (0.01-0.96)	1.04 (0.26-4.12)	1.71 (0.35-8.38)
12-23	7.61 (1.73-33.52)	6.20 (1.19-32.34)	1.32 (0.33-5.36)	1.53 (0.28-8.37)	1.55 (0.43-5.58)	3.41 (0.70-16.60)	0.60 (0.17-2.15)	0.49 (0.12-2.06)
24 ve daha fazla	2.64 (0.54-11.23)	1.17 (0.22-6.36)	0.38 (0.09-1.65)	0.26 (0.05-1.51)	1.01 (0.26-3.98)	2.08 (0.39-11.26)	0.37 (0.09-1.53)	0.39 (0.08-1.93)
<i>Konserve gıda</i>								
Yok		1.00		1.00		1.00		1.00
Var		3.47 (1.07-11.29)		8.17 (2.13-31.27)		2.79 (0.87-8.96)		1.84 (0.66-5.12)
<i>Teneke kutu içecek</i>								
Yok		1.00		1.00		1.00		1.00
Var		0.25 (0.07-0.89)		0.68 (0.20-2.34)		2.45 (0.73-8.20)		0.93 (0.33-2.65)

Son 1 yılda yeni mobilya

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	1.09 (0.28-4.20)	1.60 (0.43-5.96)	3.12 (0.88-11.01)	2.36 (0.78-7.13)

*Yemek hazırlarken ve/veya yerken**porselen/seramik kap kullanma*

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	2.41 (0.48-11.98)	1.89 (0.37-9.66)	0.63 (0.12-3.41)	4.80 (1.02-22.67)

Yemek ve/veya içmek için çeşme suyu

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	1.74 (0.40-7.59)	0.86 (0.20-3.74)	0.60 (0.14-2.56)	1.10 (0.32-3.80)

*Yemek ve/veya içmek için kaynak**suyu*

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	7.29 (1.21-44.03)	1.55 (0.25-9.49)	1.97 (0.37-10.48)	2.37 (0.49-11.50)

*Yemek ve/veya içmek için arıtılmış**suyu*

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	3.77 (0.74-19.22)	3.09 (0.60-16.02)	0.23 (0.04-1.23)	1.42 (0.35-5.68)

Boyalı tahta oyuncak

Yok	1.00	1.00	1.00	1.00
Var	1.62 (0.55-4.78)	1.43 (0.46-4.51)	1.89 (0.63-5.68)	0.55 (0.20-1.51)

& Model 1: FA-kısıtlı diyet tedavisi alma durumu, yaş, yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru (BAZ), ekonomik düzey algısı ve toplam emzirme süresi kontrol altına alınarak;

#Model 2: Model 1'e ek olarak maruz kalma kaynakları kontrol altına alınarak yapılan analiz.

AOR: düzeltilmiş odds oranı, As: arsenik, Cd: kadmiyum, Hg: cıva, Pb: kurşun

4.1.1. Eser Elementler ile Katılımcı Özellikleri Arasındaki İlişki

Plazma Mn seviyeleri ile katılımcı özellikleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ortalama Cu seviyesi dört yaşından küçük katılımcılarda (108.4 vs 101.5 µg/dL, p=0.033) ve dondurulmuş gıda tüketenlerde (109.2 vs 102.6 µg/dL, p=0.047) daha yüksek, yemek hazırlamak ve/veya yemek için porselen/seramik kullananlarda (103.8 vs 113.4 µg/dL, p=0.029) daha düşüktü. Ortalama Zn düzeyi FA-kısıtlı diyet tedavisi alanlarda herhangi bir diyet uygulamayanlara göre daha düşüktü (93.0 vs 83.6 µg/dL, p=0.008). Dondurulmuş gıda kullandığını belirten katılımcılarda ortalama plazma Cu düzeyi, kullanmayanlara kıyasla daha yüksek (109.2 vs 102.6 µg/dL, p=0.047) ve yiyecek hazırlamak ve/veya yemek için porselen/seramik kap kullananlarda kullanmayanlara kıyasla daha düşüktü (103.8 vs 113.4 µg/dL, p=0.029). Ortalama plazma Zn düzeyi, içmek/yemek hazırlamak için şişe/damacana su kullananlarda daha yüksekti (94.4 vs 87.3, p=0.038) (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Eser elementler ile katılımcı özellikleri arasındaki ilişki.

	Mn [§]	<i>p</i>	Se [§]	<i>p</i>	Cu [§]	<i>p</i>	Zn [§]	<i>p</i>
<i>Diyet tedavisi</i>								
Var (n=34)	9.69±1.25	0.345	133.8±11.6	0.067	107.0±17.4	0.490	83.6±15.5	0.008
Yok (n=71)	9.97±1.43		128.7±16.2		104.6±16.3		93.0±17.0	
<i>Cinsiyet</i>								
Kız (n=56)	9.69±1.35	0.136	132.0±15.0	0.221	103.37±16.38	0.191	90.8±17.6	0.559
Erkek (n=49)	10.09±1.38		128.4±15.0		107.64±16.85		88.9±16.4	
<i>Yaş</i>								
<4 yıl (n=59)	10.02±1.32	0.215	128.4±15.9	0.139	108.4±17.9	0.033	92.7±16.9	0.063
≥4 yıl (n=46)	9.69±1.44		132.8±13.7		101.5±14.2		86.4±16.7	
<i>BAZ</i>								
≤-1 (n=11)	10.23±1.62	0.662	127.0±15.9	0.548	104.2±16.3	0.713	98.4±17.3	0.144
-1<<1 (n=64)	9.82±1.26		129.9±12.6		104.6±17.6		90.0±17.3	
≥1 SDS (n=30)	9.87±1.54		132.5±19.2		107.5±14.9		86.7±15.7	
<i>Tanı</i>								
HFA (n=38)	10.11±1.28	0.423	128.8±18.0	0.618	103.5±14.4	0.662	92.9±18.3	0.113
FKU (n=30)	9.72±1.19		132.4±11.5		107.2±17.0		84.6±16.0	
BH ₄ yanıtlı FKU (n=37)	9.76±1.60		130.2±14.4		105.8±18.7		91.3±15.9	
<i>Doğum sırası</i>								
İlk çocuk (n=50)	9.97±1.18	0.506	130.5±15.5	0.942	102.8±17.3	0.137	91.4±16.1	0.391
≥2. çocuk (n=55)	9.79±1.54		130.2±14.8		107.7±15.9		88.6±17.8	

Toplam çocuk sayısı								
1 (n=43)	9.88±1.17		131.9±15.8		104.4±17.5		91.7±16.1	
2 (n=38)	9.68±1.48	0.390	127.1±14.1	0.258	104.1±15.4	0.471	88.7±18.1	0.668
3 ve daha fazla (n=24)	10.18±1.54		132.6±14.9		109.0±17.3		88.7±17.2	
Aile yapısı								
Çekirdek (n=89)	9.92±1.40	0.479	130.1±14.6	0.646	105.2±16.9	0.771	89.3±16.8	0.333
Geniş (n=16)	9.65±1.23		131.9±17.9		106.5±15.9		93.7±18.2	
Ekonomik düzey algısı								
Gelirim giderimden az (n=33)	9.52±1.50		130.3±14.3		103.7±16.4		86.1±18.8	
Gelirim giderime denk (n=53)	10.0±1.44	0.187	132.5±16.6	0.144	105.1±16.8	0.540	91.1±16.0	0.265
Gelirim giderimden fazla (n=19)	10.16±0.73		124.6±9.8		109.0±17.1		93.3±16.2	
Toplam emzirme süresi, ay								
0-5 (n=24)	9.52±1.03		130.7±14.0		107.8±15.2		87.8±19.3	
6-11 (n=22)	9.52±1.35	0.102	132.8±14.0	0.362	108.6±18.1	0.370	87.3±13.3	0.661
12-23 (n=29)	10.04±1.62		132.4±17.8		105.1±18.3		92.3±16.7	
≥24 (n=39)	10.28±1.31		126.3±13.5		101.3±15.0		91.3±18.1	
Anne eğitim düzeyi								
≤8 yıl (n=64)	9.84±1.46	0.730	131.8±15.3	0.242	105.3±17.6	0.988	90.6±17.1	0.637
>8 yıl (n=41)	9.93±1.26		128.2±14.6		105.4±15.3		89.0±17.0	
Baba eğitim düzeyi								
≤8 yıl (n=64)	9.76±1.45	0.285	131.8±15.0	0.226	104.9±16.9	0.751	89.5±17.5	0.745
>8 yıl (n=41)	10.06±1.25		128.1±15.0		106.0±16.5		90.6±16.4	
Sigara kullanan ebeveyn								
En az biri (n=65)	9.82±1.45	0.587	130.6±14.3	0.829	107.1±16.4	0.175	89.5±16.9	0.655
Hiçbiri (n=40)	9.97±1.26		129.9±16.3		102.5±16.9		90.9±17.4	
Dondurulmuş gıda								
Var (n=44)	9.97±1.49	0.565	129.8±16.2	0.647	102.6±16.0	0.047	86.5±15.1	0.079
Yok (n=61)	9.81±1.30		131.1±13.4		109.2±17.0		92.4±18.0	
Konserve gıda								
Var (n=57)	10.07±1.31	0.109	132.1±14.6	0.278	104.6±16.4	0.678	92.7±15.5	0.074
Yok (n=48)	9.64±1.43		128.9±15.4		106.0±17.0		86.7±18.3	
Teneke kutu içecek								
Var (n=40)	9.84±1.39	0.847	130.6±15.2	0.799	103.3±16.6	0.109	88.6±17.8	0.532
Yok (n=65)	9.90±1.38		129.86±15.0		108.7±16.5		90.8±16.6	
Son 1 yılda yeni mobilya								
Var (n=24)	10.19±1.42	0.212	130.8±14.7	0.553	105.2±16.0	0.876	89.9±16.8	0.983

Yok (n=81)	9.79±1.36		128.7±16.4		105.8±19.1		90.0±17.2	
Yemek hazırlarken								
ve/veya yerken								
kullanılan kap								
Cam								
Var (n=47)	10.02±1.40	0.347	130.0±14.2	0.820	104.1±17.3	0.372	91.4±17.1	0.419
Yok (n=58)	9.76±1.36		130.7±16.2		107.0±15.9		88.7±16.9	
Porselen/seramik								
Var (n=88)	9.81±1.27	0.266	127.9±13.9	0.470	113.4±17.1	0.029	90.1±17.6	0.822
Yok (n=17)	10.22±1.83		130.8±15.3		103.8±16.2		89.1±14.0	
Yemek ve/veya içmek								
için kullanılan su								
Çeşme suyu								
Var (n=64)	10.03±1.19	0.187	131.5±13.1	0.550	105.5±17.2	0.932	91.5±18.4	0.249
Yok (n=41)	9.64±1.62		129.6±16.2		105.3±16.4		87.5±14.3	
Kaynak suyu								
Var (n=14)	10.38±1.63	0.139	129.6±14.3	0.174	104.9±16.4	0.479	94.3±15.4	0.305
Yok (n=91)	9.80±1.33		135.4±19.2		108.3±18.4		89.3±17.2	
Şişe/damacana su								
Var (n=39)	9.75±1.22	0.455	131.3±15.8	0.406	106.4±16.1	0.397	94.4±18.1	0.038
Yok (n=66)	9.95±1.46		128.7±13.7		103.6±17.6		87.3±15.8	
Aritilmiş su								
Var (n=30)	9.60±1.64	0.190	131.5±15.5	0.201	104.6±17.4	0.467	87.3±17.9	0.310
Yok (n=75)	9.99±1.25		127.4±13.7		107.2±14.7		91.0±16.6	
Oyuncak								
Boyalı tahta								
Var (n=44)	10.18±1.31	0.054	131.5±14.1	0.365	104.6±16.3	0.562	89.0±18.7	0.641
Yok (n=61)	9.66±1.39		128.8±16.2		106.5±17.2		90.6±15.8	
Boyasız tahta								
Var (n=59)	9.80±1.35	0.501	130.6±16.0	0.860	106.7±18.7	0.461	91.1±17.9	0.414
Yok (n=46)	9.98±1.41		130.1±14.3		104.3±14.9		88.4±15.9	
Pelüş								
Var (n=88)	9.95±1.38	0.235	134.4±15.1	0.230	111.5±15.3	0.098	90.4±17.3	0.502
Yok (n=17)	9.51±1.34		129.6±15.0		104.2±16.7		87.4±15.7	

‡ Ortalama (SD) olarak verilmiştir.

BAZ: Yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru, BH₄: Tetrahidrobiopterin, Cu: bakır, FKU: Fenilketonüri, FA: fenilalanin, HFA: hiperfenilalaninemi, Mn: manganez, Se: selenyum, Zn: Çinko.
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.4.3 Ağır Metaller ile Eser Elementler Arasındaki İlişki

Ağır metaller ile eser elementler arasındaki ilişki diyet durumlarına göre ayrılan alt gruplarda değerlendirildi. FA-kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda Pb ile As arasında orta güçlülükte pozitif ilişki ($r_s=0.43$) gözlenirken, Pb ile Mn ($r_s=0.39$) ve Cd ile Hg ($r_s=0.39$) arasında zayıf pozitif ilişki olduğu görüldü. Serbest diyet grubunda, Pb ile As arasında orta güçlülükte ilişki ($r_s=0.43$) gözlenirken, P ile Mn arasında ilişki saptanmadı. Bu grupta, Zn ile As ($r_s=0.45$), Mn ile Cd ($r_s=0.28$) ve Zn ile Pb ($r_s=0.31$) arasında da orta güçlülükte pozitif ilişki saptandı. Ayrıca, Se ile Mn ($r_s=-0.45$) arasında orta güçlülükte negatif ilişki, Se ile As ($r_s=-0.28$), Cd ($r_s=-0.24$) ve Zn ($r_s=-0.33$) arasında zayıf negatif ilişki gözlemlendi. (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Diyet durumuna göre ağır metaller ve eser elementler arasındaki ilişki.

			FA-kısıtlı diyet							
			Pb	As	Cd	Hg	Mn	Se	Cu	Zn
Serbest diyet	Pb	r_s		0.43	0.21	0.04	0.39	-0.02	-0.03	-0.14
		p		0.010	0.227	0.837	0.023	0.893	0.861	0.424
	As	r_s	0.43		-0.07	-0.10	0.23	0.11	-0.20	0.07
		p	0.010		0.686	0.565	0.186	0.530	0.268	0.702
	Cd	r_s	-0.01	0.18		0.39	0.24	-0.13	0.05	0.18
		p	0.938	0.131		0.021	0.172	0.473	0.771	0.308
	Hg	r_s	0.14	-0.02	0.14		0.20	0.07	-0.08	0.27
		p	0.230	0.883	0.230		0.261	0.691	0.654	0.126
	Mn	r_s	0.14	0.22	0.28	-0.02		-0.18	0.27	0.06
		p	0.256	0.066	0.018	0.900		0.297	0.122	0.745
	Se	r_s	-0.04	-0.28	-0.24	0.06	-0.45		-0.08	0.16
		p	0.737	0.019	0.049	0.624	<0.01		0.675	0.363
	Cu	r_s	0.09	0.20	0.16	0.01	-0.18	0.08		0.02
		p	0.456	0.091	0.184	0.926	0.142	0.519		0.900
	Zn	r_s	0.31	0.45	0.20	-0.02	0.13	-0.33	0.19	
		p	0.009	<0.01	0.091	0.898	0.297	0.004	0.119	

As: arsenik, Cd: kadmiyum, Cu: bakır, FA: fenilalanin, Hg: civa, Mn: manganez, Pb: kurşun, Se: selenyum, Zn: çinko.

5. TARTIŞMA

5.1 Plastik Yapıcılar

5.1.1 BPA ve BPF

Çalışmamızda katılımcıların ortanca plazma BPA düzeyi 20.13 ng/mL olarak hesaplandı. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 13-19 yaş aralığındaki sağlıklı bireylerde serum BPA düzeyinin ortalaması 0.8 ng/mL olarak bildirilmiş olup, bu değer çalışmamızda saptadığımız düzeyden daha düşüktü (123). Kondolot ve ark., yaş ortalaması 5.6 yıl olan 50 sağlıklı çocuğun ortanca plazma BPA düzeyini 1.12 ng/mL olarak bildirmiştir. (118). 2001-2002 NHANES verilerini değerlendiren bir çalışmada, havuzlanmış numunelerin BPA düzeylerinin 10-20 ng/mL arasında değiştiği bildirilmiştir (124). 1-4 yaş arası kriptorşidizmi olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubunda ortanca BPA ve BPF düzeylerinin sırasıyla 5.54 ng/mL ve 1.83 ng/mL olduğu bildirilmiştir (125). Çalışmamızda katılımcıların plazma BPA düzeyleri hem Türkiye'de hem de diğer ülkelerde yapılan çalışmalara kıyasla daha yüksek bulundu. Çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu bulunmadığından, bu yüksek düzeyin nedeninin hastalıkla ilişkili olup olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Ancak literatürde fenilalanin metabolizması ile BPA metabolizması arasında bir ilişki bildirilmemiştir.

Temel analizlerde katılımcı özellikleri ile plazma BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 4.7.). Ancak ileri analizlerde (çok değişkenli regresyon analizi), serbest diyetle beslenen kişilerin BPA seviyelerinin üst üste bir oranında olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulduk (Tablo 4.8.). Bu hastalar, özellikle et ve et ürünleri, süt, yumurta ve balık olmak üzere protein açısından zengin gıdaların tüketiminde hiçbir kısıtlama olmaksızın serbest diyet ile beslenen hastalardı. Aynı zamanda, bu hastalarda sebze tüketiminde de herhangi bir kısıtlama yoktu. Ancak, FA-kısıtlı diyet grubundaki hastalar, et ve et ürünleri, balık, süt, yumurta vb. neredeyse hiç tüketemezler ve çoğu sebzenin tüketiminde kısıtlama olmasa da bazı sebzeleri sınırlı bir ölçüde tüketebilirler (1, 29). Hayvansal gıdalardaki BPA içeriği, insanların maruz kaldıkları BPA'nın %10-50'sinden sorumludur (126). Santonicola ve ark. tarafından ambalajlanmamış, taze sağılmış

sütün bile ölçülebilir seviyelerde BPA içerdiği gösterilmiştir (127). Sebzelerde ve yüksek proteinli hayvansal gıdalarda benzer veya daha yüksek BPA seviyeleri bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13, 128-130). FA-kısıtlı diyet grubundaki hastalar doğal proteinden kısıtlı beslenmeleri nedeniyle hayvansal gıdalardaki BPA'ya maruz kalmamış olacaklardır. Dahası, sebze tüketseler dahi sınırlı miktarda tükettikleri için sebzeler aracılığıyla maruz kaldıkları BPA sınırlı olacaktır. Bu nedenlerden dolayı, FA-kısıtlı diyet grubundaki hastaların BPA daha az maruz kaldıkları varsayılabilir.

Bilim dünyasında ve toplumda BPA ile ilgili artan endişeler ve düzenleyicilerin bu endişeye dahil olmasıyla birlikte plastik endüstrisi, BPF de dahil olmak üzere "bisfenol analogları" adı verilen bir dizi bisfenol türevini BPA'ya alternatif olarak kullanmaya başladı. BPF, plastiklerde yaygın olarak güçlendirme amacıyla kullanılır, ancak kişisel bakım ürünleri, kaplamalar ve birçok gıdada da bulunmaktadır (12). Çalışmalarda en sık tespit edilen bisfenol türevinin hala BPA olmasına rağmen, bisfenol analoglarının tespit edilme sıklığı artmaktadır (131, 132). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak BPF katılımcıların sadece %7.6'sında spike ile tespit edilmiş olup geri kalanlarda spike yöntemi kullanılmadan tespit edilebildi ve spike ile düzey ölçümü yapılmadığı durumu BPA'ya göre daha düşüktü. Katılımcı özelliklerinin BPF düzeyleri ile ilişkisini incelediğimizde, plastik duş perdesi kullananlarda daha düşük olduğu bulundu ($p=0.013$). Bu beklenenin tam tersiydi. Bunun dışında katılımcı özellikleri ile BPF arasında bir ilişki gözlemlenemedi.

5.1.2 Ftalatlar

Çalışmamızda katılımcıların ortanca ftalat düzeyleri DBP, DEHP ve MEHP için sırasıyla 0.23 ng/mL, 0.48 ng/mL, 0.52 ng/mL olarak ölçülmüştü. Türkiye'de Kardas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 7.5 yıl olan sağlıklı çocuklarda plazma DEHP ve MEHP değerlerinin ortalaması sırasıyla 1.62 µg/mL ve 0.29 µg/mL olarak ölçülmüştür (133). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da benzer değerler bildirilmiştir (117, 118).

Çocuklarda maruz kalınan ftalatın başlıca kaynağı besinler olup, 3-11 yaş arasındaki çocuklarda maruz kalınan ftalatın yaklaşık %90'ı besin kaynaklıdır (15). Hastaların diyet tedavisi durumlarına göre ftalat düzeyleri, özellikle DEHP ve MEHP

düzeylerini incelediğimizde, diyet tedavisi almayanlarda DEHP ve MEHP düzeyleri daha yüksekti (FA-kısıtlı diyet ve serbest diyet grubu için sırasıyla DEHP: 0.41 ng/mL vs 0.56 ng/mL, $p=0.086$, MEHP: 0.42 ng/mL vs 0.54 ng/mL, $p=0.092$) ancak bu durum muhtemelen vaka sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha önce tartışılan nedenlerden dolayı, küçük çocuklar çevresel kirleticilere daha fazla maruz kalmaktadır. Bu bilgilerle tutarlı olarak çalışmamızda 4 yaşından küçük çocukların plazma MEHP düzeyleri daha yüksekti ($p=0.027$) ve maruz kalınan DBP düzeyleri ile sınırda bir ilişki vardı (<4 yaş için 0.32 ng/mL'ye vs ≥ 4 yaş için 0.19 ng/mL, $p=0.065$). Plastik saklama kabı ve plastik duş perdesi kullananların MEHP düzeyleri daha yüksekti ve bu beklenen bir sonuçtu. Plastik masa örtüsü kullanımı DBP ve DEHP'de artışa neden olurken, şişe/damacana su kullanımı sadece yüksek DBP' düzeyi ile ilişkiliydi. DEHP ve DBP'nin esneklik özellikleri farklı olduğundan, şişe/damacana su, masa örtüsü ve duş perdesi yapımında kullanılan plastiklerde kullanılan ftalat miktarları istenilen esneklik derecesine göre değişmektedir (15, 134). Bu durum farklı plastik türlerine göre maruz kalınan ftalatların değişmesini açıklamaktadır. Türkiye, 2015 yılında Avrupa Birliği düzenlemelerine uygun olarak oyuncaklarda DBP ve DEHP dahil olmak üzere bazı ftalatların kullanımını kısıtladı (30, 135). Sonuç olarak plastik oyuncaklar ile bisfenol ve ftalatlar arasında bir ilişki saptamadık.

5.2 Ağır Metaller ve Eser Elementler

5.2.1 Kurşun

U.S. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 2021 yılı itibarıyla 1-5 yaş arası çocuklarda kan Pb düzeyleri için üst sınırı 3.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak belirlemiştir (136). Çalışmamızda katılımcıların kan Pb düzeyleri maksimum 3.02 olarak ölçülmüş olup belirtilen üst limitin altındadır. Bu çalışmada ölçülen kan Pb düzeyleri Türkiye'de daha önce sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda bildirilen düzeylerle benzerdir (137, 138).

U.S. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından içinde konserve gıdaların da bulunduğu 3276 gıda örneği üzerinde yapılan bir dizi incelemede, örneklerin %86'sında Pb, %57'sinde As, %39'unda Cd ve %93'ünde Hg varlığı tespit edildiği

bildirilmiştir (139). Japonya'da besinlerle ağır metallere maruz kalma durumlarının değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada, incelenen 14 gıda grubunun 12'sinin tüm örneklerinde As, 10'unda Cd ve 8'inde Pb tespit edilmiştir (140). Brhane ve ark. tarafından yapılan literatür taramasında konserve gıdalardaki Pb varlığının tolere edilebilir seviyelerinin üzerinde olduğu bildirilmiştir (141). Ürdün'de yapılan bir diğer çalışmada konserve gıdalarda ağır metallerin varlığının tespit edildiği ve ağır metal düzeylerinin çeşitli sağlık örgütlerinin belirlediği limitleri aştığı gösterilmiştir (79). Literatürde et, et ürünleri, balık, süt ve süt ürünleri gibi proteinden zengin besinler ile konserve sebzelerde tespit edilebilir düzeyde ağır metallerin bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (142-144). Mevcut literatürle uyumlu olarak, çalışmamız konserve gıda tüketen bireylerin ağır metallere daha yüksek seviyelerde maruz kaldıklarını tespit ettik. Bu maruz kalmanın diyet durumuna göre değişmediği göz önüne alındığında, ağır metallere hem konserve et ve et ürünleri hem de konserve sebzeler yoluyla maruz kalınmış olabileceği varsayılabilir. Bununla birlikte, çalışmanın tasarımı nedeniyle kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir.

Çalışmamızın sonuçları, toplamda 12-24 ay arasında emzirilen bebeklerin kan Pb düzeylerinin, daha kısa süre emzirilen bebeklerin kan Pb düzeylerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. İnsan vücudundaki Pb'nin %90'ından fazlası kemiklerde depolanır (145). Pb kemik dokusunda apatit kristallerinin oluşumunda Ca ile rekabet eder. Pb, Ca'nın yerini aldıkça, oluşan kemik dokusu osteoporotik hale gelir. (146-148). Emzirme döneminde kalsiyum ihtiyacının artması ve diğer hormonal değişiklikler nedeniyle kemik metabolizması artar (149). Emzirme döneminde fizyolojik ve hormonal değişiklikler sonucu artan kemik metabolizmasına ek olarak, annenin Pb'ye maruz kalması sonucu mineral içeriği azalmış kemik dokusunun yapım/yıkım döngüsü artan Ca ihtiyacını karşılamak için daha da artar. Sonuç olarak, annenin kanına ve ardından anne sütüne daha fazla Pb salınır. Bu salınım emzirme döneminde gebelikten daha fazla olmaktadır (150, 151). Bununla birlikte, bir çalışmada, anne sütündeki Pb düzeylerinin bebek kanındaki Pb düzeylerinde gözlenen değişimin yalnızca %12'sini açıkladığını gösterilmiştir (152). Kordon kanı, anne sütü ve bebek saçındaki Pb düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği ayrı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

(120). Ayrıca, Pb seviyelerindeki fark yalnızca 12-24 aya kadar emzirenlerde görüldü. Belirtilen yaş aralığında, bebekler anne sütüne ek olarak tamamlayıcı besinler tüketiyordu. Bu, diyet tedavisinden ziyade kişisel yiyecek tercihleri kaynaklı olarak maruz kalınan Pb'ye atfedilebilir. Bununla birlikte Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu yorumumuzu desteklemeyecek bir şekilde 12 ay veya daha uzun süre emzirilen bebekler arasında tamamlayıcı besin alım kalıpları benzer bulunduğu bildirilmiştir (153). Mevcut kanıtlar, uzun süre emzirilen çocuklarda gözlenen yüksek kan Pb düzeylerinin doğrudan anne sütünden kaynaklanmadığını, bunun yerine annelerin Pb'ye maruz kalmasının bir sonucu olduğunu göstermektedir. Ayrıca CDC, anne kanındaki Pb seviyelerinin 5 ile 39 µg/dL arasında olduğu durumlarda bebek kanındaki Pb seviyelerinin izlenmesini ve bebek kanındaki Pb seviyelerinin <5 µg/dL olduğu durumlarda emzirmeye devam edilmesini önermektedir. Hastalarımızın emzirme dönemindeki kanındaki Pb seviyeleri bilinmemektedir. Ancak çalışmamızda ölçülen düzeylerin çocukların erken dönem kan Pb düzeylerinin bir yansıması olduğunu kabul edersek, tüm hastalarımızın kan Pb düzeylerinin yaklaşık 5 µg/dL olduğunu ve dolayısıyla emzirme konusunda herhangi bir değişikliğe gerek kalmayacağını varsayabiliriz.

Teneke kutu içecek tüketenlerin plazma Pb düzeylerinin tüketmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu beklediğimiz bir sonuç değildi. Türkiye'de Yüksel ve ark. ve Bingöl ve ark. tarafından yürütülen iki ayrı çalışmada alkolsüz kutu içeceklerdeki Pb düzeyinin izin verilen maksimum düzeyin altında olduğu gösterilmiştir (154, 155). Ayrıca çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda, kutu içeceklerde bulunan Pb düzeylerinin oldukça düşük olduğu ortaya konmuştur (156-158). Ancak sonuçlarımızı desteklemeyecek şekilde kutu içeceklerde yüksek Pb seviyelerinin tespit edildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur (159, 160).

Kaynak suyu kullanımı ile plazma Pb düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptamıştık. Türkiye'de yapılan ve doğal su Pb düzeylerinin içme suyu için izin verilen sınırları aştığını ortaya koyan çalışmalar elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir (161-163).

5.2.2 Arsenik

Hastaların ortanca kan As düzeyi (0.42 µg/dL), Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından bildirilen üst limit olan 1 µg/dL'nin altındaydı (164). Mevcut literatürde Türkiye'de belirtilen yaş grubunda kan As düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Çin'de ortalama yaşı 5 yıl olan çocuklarda kan As düzeyleri 0.10 µg/L olarak bildirilirken, 3-24 aylık 60 Perulu çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada kan As düzeyleri 1.36 µg/L olarak bildirilmiştir (165, 166).

Çok değişkenli regresyon analizinde (Model 2) plazma As düzeyleri ile yaş ve konserve gıda tüketimi arasında korelasyon saptanmıştır. Çocuklar, keşfetme davranışı olarak oyuncak vb. şeyleri ağızlarına götürmeleri, yetişkinlere göre daha büyük yüzey alanı/hacim oranına sahip olmaları, yaşam alanlarının yere daha yakın olması ve hızlı büyüme hızları nedeniyle gastrointestinal emilimin artması gibi nedenlerle ağır metaller de dahil olmak üzere çevre kirleticilere daha fazla maruz kalmaktadırlar ve bu riskler küçük çocuklarda yaşla birlikte artmaktadır (167, 168). Dört yaşından küçük hastalarda plazma As düzeylerinin düşük olması yukarıda saydığımız sebeplerden kaynaklanıyor olabilir.

5.2.3 Kadmiyum

NHANES verilerine göre 1-5 yaş arası çocuklarda kan Cd düzeyinin %95'lik persentil değeri yaşa bağlı olarak 0.2-0.4 µg/L arasında değişse de çocuklarda kan Cd düzeyi için güvenli seviye genellikle ≤ 0.5 µg/L olarak kabul edilmektedir (169). Çalışmamızda hastaların ortanca kan Cd düzeyinin 1.44 µg/L ile bu değer üzerinde olduğunu saptadık. Bayhan ve ark. Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 16.8 yıl olan sağlıklı bireylerde ortalama kan Cd düzeyini 0.58 µg/L olarak bildirmiştir (170). Yalçın ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada yaş ortalaması 8.2 yıl olan çocukların ortalama kan Cd değeri 0.18 µg/L, ortalama kan Hg değeri ise 0.16 µg/L olarak bulunmuştur (171).

Temel analizlerde plazma Cd düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunan maruz kalma kaynakları, ileri analizlerde anlamlı değildi. Çok değişkenli regresyon analizinde sadece ekonomik durum ve emzirme süresiyle anlamlı bir ilişki bulundu.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda Gürbay ve ark. analiz ettikleri 64 anne sütü örneğinin yalnızca birinde Cd tespit edildiğini bildirirken, Örün ve ark. inceledikleri anne sütlerinde ortanca Cd düzeyinin 0.67 µg/L olduğunu bildirmişlerdir (172, 173). Rebelo ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında 28 çalışmada anne sütünde Cd düzeyleri incelenmiş ve bu çalışmalarda tespit edilen anne sütü Cd düzeylerinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (174). Bassil ve ark. (2018) tarafından yürütülen ve anne sütündeki ağır metallerin varlığını değerlendiren bir çalışmada, tespit edilen en düşük ağır metal konsantrasyonunun Cd olduğu bildirilmiştir (175). Tüm bu literatür ışığında anne sütünün Cd'ye maruz kalınması açısından bir risk oluşturmadığı sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, daha kısa süre emzirilen bebekler, potansiyel Cd kaynağı olabilecek gıdalara veya Cd ile kontamine olmuş suyla hazırlanan bebek mamalarına daha erken yaşta maruz kalacaktır (176). Bu bilgiler uzun süreli emzirmenin Cd'ye maruz kalınmasına karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu etki 12 aydan daha fazla anne sütü alan katılımcılarda gözlenmemiştir. Altı ila 12 ay arasında bebekler günlük enerji ihtiyaçlarının yaklaşık yarısını anne sütünden alabilirler. 12 aydan sonra günlük enerji ihtiyaçlarının sadece 1/3'ü anne sütünden gelir ve bu oran zamanla azalır. Altıncı aydan itibaren tamamlayıcı beslenmeye başlanır ve günlük alınan anne sütü dışındaki gıda miktarı kademeli olarak artırılır (177). Muhtemelen yukarıda tartışılan nedenlerden dolayı, bebekler büyüdükçe besinler, oyuncaklar gibi potansiyel Cd kaynaklarına daha fazla maruz kalmakta ve emzirmenin Cd'ye maruz kalma durumu üzerindeki avantajlı etkisi ortadan kalkmaktadır.

5.2.4 Cıva

Çalışmamızda katılımcıların ortanca kan Hg değeri 3.68 µg/L olarak bulundu. 2005-2006 NHANES verilerine göre 1-5 yaş arası çocukların kan Hg düzeyleri için %95 p değeri 1.43 µg/dL (14.3 µg/L) olup bu değer yaşla birlikte artmaktadır (178). Çalışmamızda saptadığımız değerler bu değerlerin üzerindedir.

Kan Hg seviyeleri ile BAZ arasında negatif bir ilişki tespit edilmişti. Bazı çalışmalar kan Hg seviyeleri ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterse de (179-181) Hg'ye maruz kalmanın yağ dokusunda bir azalmaya yol açabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (182-184). Ayrıca, yemek hazırlanmasında ve/veya

tüketiminde porselen/seramik kapların kullanılması ile kan Hg düzeyleri arasında pozitif bir ilişki gözlenmişti. Mevcut literatürde bu ilişkiye dair veri bulunmaması nedeniyle bir karşılaştırma ya da yorum yapmak mümkün değildir.

5.2.5 Eser Elementler

Plazma Zn düzeyleri FA-kısıtlı diyet alan kişilerde daha düşüktü (93.0 vs 83.6 $\mu\text{g/dL}$, $p=0.008$). Hayvansal gıdalar Zn açısından oldukça zengindir ve hayvansal gıdaları sınırlı tüketen kişilerde Zn eksikliği yaygın rastlanılan bir durumdur (185). FA-kısıtlı diyet tedavisi alan hastalara, ideal büyüme ve gelişme için gereken protein ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla FA içermeyen aminoasit karışımları verilir. Ana kaynağı hayvansal gıdalar olan bazı mikro besinler de amino asit karışımları ile sağlanır. Ancak bu hastalar yeterli amino asit karışımı kullanmamak, diyete uymayıp aynı zamanda proteinden zengin besinleri de tüketmemek veya hastalığın hafif formlarında sadece doğal proteinden kısıtlı bir diyet uygulamak gibi nedenlerle mikro besin eksikliklerine daha yatkındır (186). Diyet tedavisi alan FKU hastalarında çinko eksikliği uzun yıllardır bildirilmektedir (187, 188). Yeterli miktarda aminoasit karışımı alan (günlük ihtiyacını karşılayacak miktarda Zn içeren) bazı hastalarda yine de Zn eksikliği geliştiği bildirilmiştir. (189). Bu durum büyük olasılıkla aminoasit karışımlarıyla birlikte alınan Zn'nin biyoyararlanımının doğal proteinlerle birlikte alınanlara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır (186).

Plazma Se düzeyleri, FA-kısıtlı diyet tedavisi alanlarda serbest diyetle beslenenlere göre daha yüksekti. Se, insan vücudundaki oksidatif ve anti-oksidatif sistemde çok önemli işlevleri olan bir elementtir (190). Ayrıca bağışıklık sistemi, tiroid hormonu üretimi ve üreme sistemi de dahil olmak üzere pek çok biyolojik süreçte rol oynar (191, 192). Selenyumun ana kaynağı besinler olup bu mineralin gıdalardaki konsantrasyonu büyük ölçüde yetiştirildikleri toprağın Se içeriğine bağlıdır. Sebzelerin Se içeriği genellikle hayvansal gıdalardan daha düşük olsa da soğan, patates, biber, bezelye ve sarımsak gibi bazı bitkisel gıdalar önemli düzeyde Se içerebilir (193, 194). Başlangıçta plazma Se düzeylerinin hayvansal ürünlerin daha fazla tüketilmesi nedeniyle serbest diyet grubunda daha yüksek olacağını bekliyorduk ancak çalışmamızın sonuçları bu beklenti ile uyumlu değildi. Bu

tutarsızlığın olası bir açıklaması, hastaların Se açısından zengin daha fazla sebze tüketmesidir. Ancak hastaların ayrıntılı besin içeriği sorgulanmadığından, bu fikri destekleyecek herhangi bir veri sağlayamıyoruz.

5.2.6 Beslenme Durumuna Göre Ağır Metaller ve Eser Elementler Arasındaki İlişki

Fenilalanin-kısıtlı diyet grubunda Pb ile As, Pb ile Mn ve Cd ile Hg arasında ilişki olduğu görülmüştü. Serbest diyet grubunda da Pb ve As arasında benzer bir ilişki vardı. Başka bir bakış açısıyla FA-kısıtlı diyet varlığı Pb ve As arasındaki ilişkide bir fark yaratmadı. Özellikle serbest diyet grubunda gözlenen Se ve ağır metaller arasındaki negatif ilişkiyi vurgulamak istiyoruz. Serbest diyet grubunda As ve Cd ile negatif bir korelasyon gözlendi, yani bu toksik elementlerin yüksek seviyeleri düşük Se seviyeleriyle ilişkiliydi. Bu hastalar As'ye ve Cd'ye daha fazla maruz kaldıkça, bu toksik elementlerin potansiyel zararlarının yanında düşük Se seviyeleri nedeniyle ek potansiyel sağlık riskleriyle karşı karşıya kalacaklardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya toplam 105 fenilketonuri tanısı ile izlenen hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 34'ü fenilalaniniden kısıtlı diyet almakta, 71'i serbest diyet ile beslenmekteydi.
2. Katılımcıların çoğunun kan örneklerinde çevresel kirleticiler tespit edilebilir düzeydeydi.
3. Hastaların plazma BPA düzeyleri literatürde bildirilen düzeylere göre daha yüksekti, çevresel kirleticilere daha fazla maruz kalınmaktadır.
4. Serbest diyetle beslenenler BPA'ya daha fazla maruz kalmaktaydı. Çevresel kirleticilere maruz kalma yolları içerisinde gıdaların önemine dikkat çeken bir sonuçtu.
5. Ftalat düzeyleri serbest beslenen hastalarda daha yüksekti ancak muhtemelen vaka sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı.
6. Dört yaşından küçük olanlarda MEHP düzeyi daha yüksekti.
7. Plastik masa örtüsü hem DBP hem de DEHP düzeyinde yükseklikle, şişe/damacana su kullanımı sadece yüksek DBP düzeyi ile ilişkiliydi. Farklı plastiklerle farklı çevresel kirleticilere maruz kalınmaktadır.
8. Çalışmamızda tespit ettiğimiz ağır metal düzeyleri çeşitli sağlık otoritelerinde belirlenmiş üst limitin altındaydı.
9. Konserve gıda kullananlarda Pb ve As daha yüksek bulundu.
10. Diyet tedavisi alan hastaların plazma Zn düzeyleri serbest diyetle beslenenlere göre daha düşüktü.
11. Serbest diyet grubunda Se ile As ve Cd düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak serbest diyetle beslenen FKU hastaları bazı plastik yapıcılara daha fazla maruz kalmaktadır. Genel hasta grubunda konserve gıda kullanımı ağır metallerle maruz kalmak açısından önemli bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların temel özellikler ve maruz kalma kaynaklarından bazıları farklı çevresel kirleticiler açısından risk oluşturmaktadır. Ayrıca bazı çevresel kirleticilere önceki yıllara göre daha fazla maruz kalınmaktadır. Fenilketonüri hastalarının çevresel kirleticilere maruz kalmasında besinler önemli yer tutmaktadır ve bu hastaların

Çevresel kirleticilerden korunması / daha az maruz kalmaları konusunda yapılacak girişimlerde diyet ve gıda tercihleri ana etkenlerden birisi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-27.
2. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu H, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*. 2001;43(2):97-101.
3. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):1-19.
4. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79(5):495-500.
5. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*. 2011;59(3):296-305.
6. FDA U. Update on bisphenol A for use in food contact applications. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. 2010.
7. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray Jr LE, Hayward SW, Lees PS, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B: Dev Reprod Toxicol*. 2008;83(3):157-395.
8. Hengstler J, Foth H, Gebel T, Kramer P-J, Lilienblum W, Schweinfurth H, et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol*. 2011;41(4):263-91.
9. Sriphrapadang C, Chailurkit L-o, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men. *Endocrine*. 2013;44(2):441-7.
10. Barroso J. Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Off J Eur Union*. 2011;26:11-4.
11. Resmî Gazete (2.7.2019/30819, Tebliğ No:2019/14), Türk Gıda Kodeksi Bebek Formülleri ve Devam Formülleri Tebliği; 2019 [Erişim Tarihi 6 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/07/20190702-5.htm>.
12. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ Health Perspect*. 2015;123(7):643-50.
13. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013;61(19):4655-62.
14. National Research Council, Division on Earth, Life Studies, Board on Environmental Studies, & Committee on the Health Risks of Phthalates. (2009). *Phthalates and cumulative risk assessment: the tasks ahead*.
15. Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R. Phthalate exposure and children's health. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):247.
16. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1056-61.
17. Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse R, Wang C, Redmon JB, et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl*. 2010;33(2):259-69.

18. Yavaşoğlu NÜK, Köksal Ç, Dağdeviren M, Aktuğ H, Yavaşoğlu A. Induction of oxidative stress and histological changes in liver by subacute doses of butyl cyclohexyl phthalate. *Environ Toxicol*. 2014;29(3):345-53.
19. Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, et al. 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):1495-500.
20. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30(3):167-76.
21. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):157-84.
22. Asubiojo O, Nkono N, Ogunsua A, Oluwole A, Ward N, Akanle O, et al. Trace elements in drinking and groundwater samples in Southern Nigeria. *Sci Total Environ*. 1997;208(1-2):1-8.
23. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):139-77.
24. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 2006;226(2-3):79-89.
25. Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *BioMetals*. 2019;32(4):563-73.
26. Gurdemir G, Erkekoglu P, Balci A, Sur U, Ozkemahli G, Tutkun E, et al. Oxidative stress parameters, selenium levels, DNA damage, and phthalate levels in plastic workers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2019;38(3).
27. Bono R, Bellisario V, Tassinari R, Squillacioti G, Manetta T, Bugiani M, et al. Bisphenol a, tobacco smoke, and age as predictors of oxidative stress in children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):2025.
28. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
29. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:1-56.
30. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) [Erişim Tarihi 6 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>.
31. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2022;64(3):413-34.
32. Lindner M. Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft mbH. 2006;18087.
33. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104:S2-S9.
34. Michałowicz J. Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(2):738-58.
35. Li D, Suh S. Health risks of chemicals in consumer products: A review. *Environ Int*. 2019;123:580-7.
36. Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, Williams ES, et al. Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. Dose-response. 2015;13(3):1559325815598308.
37. Rochester JR, Bolden AL, Kwiatkowski CF. Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2018;114:343-56.

38. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* 2009;117(12):1945-52.
39. Freire C, Molina-Molina J-M, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Mustieles V, et al. Concentrations of bisphenol A and parabens in socks for infants and young children in Spain and their hormone-like activities. *Environ Int.* 2019;127:592-600.
40. Lv Y, Rui C, Dai Y, Pang Q, Li Y, Fan R, et al. Exposure of children to BPA through dust and the association of urinary BPA and triclosan with oxidative stress in Guangzhou, China. *Environ Sci Process Impacts.* 2016;18(12):1492-9.
41. Sanders AP, Saland JM, Wright RO, Satlin L. Perinatal and childhood exposure to environmental chemicals and blood pressure in children: a review of literature 2007–2017. *Pediatr Res.* 2018;84(2):165-80.
42. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health.* 2020;35(2):201-10.
43. Usman A, Ikhlas S, Ahmad M. Occurrence, toxicity and endocrine disrupting potential of Bisphenol-B and Bisphenol-F: A mini-review. *Toxicol Lett.* 2019;312:222-7.
44. Lee S, Liao C, Song G-J, Ra K, Kannan K, Moon H-B. Emission of bisphenol analogues including bisphenol A and bisphenol F from wastewater treatment plants in Korea. *Chemosphere.* 2015;119:1000-6.
45. Liao C, Kannan K. A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014;31(2):319-29.
46. Mokra K, Woźniak K, Bukowska B, Sicińska P, Michałowicz J. Low-concentration exposure to BPA, BPF and BPAF induces oxidative DNA bases lesions in human peripheral blood mononuclear cells. *Chemosphere.* 2018;201:119-26.
47. Michałowicz J, Mokra K, Bąk A. Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Toxicol In Vitro.* 2015;29(7):1464-72.
48. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A, 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(16):5655.
49. Haji Harunarashid NZI, Lim LH, Harunsani MH. Phthalate sample preparation methods and analysis in food and food packaging: a review. *Food Anal Method.* 2017;10:3790-814.
50. Vieira MGA, Da Silva MA, Dos Santos LO, Beppu MM. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *Eur. Polym. J.* 2011;47(3):254-63.
51. Yalçın SS, Erdal İ, Çetinkaya S, Oğuz B. Urinary levels of phthalate esters and heavy metals in adolescents with thyroid colloid cysts. *Int J Environ Health Res.* 2022;32(6):1359-72.
52. 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 Nephrol.* 2022;23(1):141.
53. Muscogiuri G, Colao A. Phthalates: new cardiovascular health disruptors? *Arch Toxicol.* 2017;91:1513-7.
54. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environ Health.* 2008;7:1-15.

55. Ventrice P, Ventrice D, Russo E, De Sarro G. Phthalates: European regulation, chemistry, pharmacokinetic and related toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(1):88-96.
56. Savoca D, Barreca S, Lo Coco R, Punginelli D, Orecchio S, Maccotta A. Environmental Aspect Concerning Phthalates Contamination: Analytical Approaches and Assessment of Biomonitoring in the Aquatic Environment. *Environments.* 2023;10(6):99.
57. Czubacka E, Czerczak S, Kupczewska-Dobecka M. The overview of current evidence on the reproductive toxicity of dibutyl phthalate. *Int J Occup Med Environ Health.* 2021;34(1).
58. Chang W-H, Herianto S, Lee C-C, Hung H, Chen H-L. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Sci Total Environ.* 2021;786:147371.
59. Prasad B. Phthalate pollution: environmental fate and cumulative human exposure index using the multivariate analysis approach. *Environ Sci Process Impacts.* 2021;23(3):389-99.
60. Kamrin MA. Phthalate risks, phthalate regulation, and public health: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(2):157-74.
61. Vasseghian Y, Alimohamadi M, Dragoi E-N, Sonne C. A global meta-analysis of phthalate esters in drinking water sources and associated health risks. *Sci Total Environ.* 2023:166846.
62. Humans IWGotEoCRt. Di (2-ethylhexyl) phthalate. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-Water: International Agency for Research on Cancer; 2013.
63. Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect.* 2010;118(4):565-71.
64. Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012;120(2):290-5.
65. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int.* 2018;121:764-93.
66. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 2006;26(3):803-24.
67. Luo H, Sun G, Shi Y, Shen Y, Xu K. Evaluation of the Di (2-ethylhexyl) phthalate released from polyvinyl chloride medical devices that contact blood. *Springerplus.* 2014;3(1):58.
68. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014;98:9967-81.
69. Wen Z-J, Wang Z-Y, Zhang Y-F. Adverse cardiovascular effects and potential molecular mechanisms of DEHP and its metabolites—a review. *Sci Total Environ.* 2022;847:157443.
70. Zhang X, Qi W, Xu Q, Li X, Zhou L, Ye L. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and thyroid: biological mechanisms of interference and possible clinical implications. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022:1-11.
71. Chen Y-H, Wu Y-J, Chen W-C, Lee T-S, Tsou T-C, Chang H-C, et al. MEHP interferes with mitochondrial functions and homeostasis in skeletal muscle cells. *Biosci Rep.* 2020;40(4):BSR20194404.

72. World Health Organization. "Ten chemicals of major public health concern." World Health Organization (2010): 1-4.
73. Cadmium Compounds [Erişim Tarihi 8 Eylül 2024].
Erişim adresi: <https://19january2017snapshot.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/-cadmium-compounds.pdf>
74. Arsenic Compounds [Erişim Tarihi 8 Eylül 2024].
Erişim adresi: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/arsenic-compounds.pdf>
75. Inorganic Mercury [Erişim Tarihi 8 Eylül 2024].
Erişim adresi: https://archive.epa.gov/region5/teach/web/pdf/mercury_inorg_summary.pdf
76. Al Osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *BioMetals*. 2019;32:563-73.
77. Yağın SS, Erdal İ, Oğuz B, Duzova A. Associations between toxic elements and blood pressure parameters in adolescents. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;71:126949.
78. Hamouda AF, Felemban S. A bio-indicator pilot study screening selected heavy metals in female hair, nails, and serum from lifestyle cosmetic, canned food, and manufactured drink choices. *Molecules*. 2023;28(14):5582.
79. Massadeh AM, Al-Massaedh AAT. Determination of heavy metals in canned fruits and vegetables sold in Jordan market. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25:1914-20.
80. Boadi N, Mensah J, Twumasi S, Badu M, Osei I. Levels of selected heavy metals in canned tomato paste sold in Ghana. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2012;5(1):50-4.
81. Anual ZF, Ahmad NI, Anak Robun C, Ahmad Suhaimi LR, Surawi NH, Sudin K, et al. Heavy metals in offal and canned food sold in the Malaysian market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2023;40(12):1589-99.
82. Khan A, Khan S, Khan MA, Qamar Z, Waqas M. The uptake and bioaccumulation of heavy metals by food plants, their effects on plants nutrients, and associated health risk: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22:13772-99.
83. Li T, Yu L, Yang Z, Shen P, Lin H, Shui L, et al. Associations of diet quality and heavy metals with obesity in adults: A cross-sectional study from national health and nutrition examination survey (NHANES). *Nutrients*. 2022;14(19):4038.
84. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, Citra M, Quinones A, Bosch SJ, Swarts SG. *Toxicological Profile for Lead*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007 Aug.
85. Howick J, Moscrop A, Mebius A, Fanshawe TR, Lewith G, Bishop FL, et al. Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2018;111(7):240-52.
86. Rahman Z, Singh VP. The relative impact of toxic heavy metals (THMs)(arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environ Monit Assess*. 2019;191:1-21.
87. Kumar A, Kumar A, MMS C-P, Chaturvedi AK, Shabnam AA, Subrahmanyam G, et al. Lead toxicity: health hazards, influence on food chain, and sustainable remediation approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2179.
88. Ros C, Mwanri L. Lead exposure, interactions and toxicity: food for thought. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12(4).
89. Ravipati ES, Mahajan NN, Sharma S, Hatware KV, Patil K. The toxicological effects of lead and its analytical trends: an update from 2000 to 2018. *Crit Rev Anal Chem*. 2021;51(1):87-102.
90. Brito JA, McNeill FE, Webber CE, Wells S, Richard N, Carvalho ML, et al. Evaluation of a novel structural model to describe the endogenous release of lead from bone. *J Environ Monit*. 2002;4(2):194-201.

91. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect.* 1991;91:33-7.
92. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl.* 2012;101:133-64.
93. Assi MA, Hezmee MNM, Sabri MYM, Rajion MA. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Vet world.* 2016;9(6):660.
94. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):47-58.
95. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol.* 2011;31(2):95-107.
96. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta.* 2002;58(1):201-35.
97. Ozturk M, Metin M, Altay V, Bhat RA, Ejaz M, Gul A, et al. Arsenic and human health: genotoxicity, epigenomic effects, and cancer signaling. *Biol Trace Elem Res.* 2022;1-14.
98. Kononenko M, Frishman WH. Association between arsenic exposure and cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2021;29(4):217-21.
99. Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1037-49.
100. Vahidnia A, Van der Voet G, De Wolff F. Arsenic neurotoxicity—a review. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(10):823-32.
101. Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez J, Arellano-Mendoza M, Tamay-Cach F, Valenzuela-Limón O, et al. Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;110:104539.
102. Khan MI, Ahmad MF, Ahmad I, Ashfaq F, Wahab S, Alsayegh AA, et al. Arsenic exposure through dietary intake and associated health hazards in the Middle East. *Nutrients.* 2022;14(10):2136.
103. Upadhyay MK, Shukla A, Yadav P, Srivastava S. A review of arsenic in crops, vegetables, animals and food products. *Food Chem.* 2019;276:608-18.
104. Peana M, Pelucelli A, Chasapis CT, Perlepes SP, Bekiari V, Medici S, et al. Biological effects of human exposure to environmental cadmium. *Biomolecules.* 2022;13(1):36.
105. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem.* 2019;195:120-9.
106. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3782.
107. Maret, W., Moulis, JM. The Bioinorganic Chemistry of Cadmium in the Context of Its Toxicity. In: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R. (eds) *Cadmium: From Toxicity to Essentiality. Metal Ions in Life Sciences*, vol 11. Dordrecht, Springer; 2013
108. Wang R, Sang P, Guo Y, Jin P, Cheng Y, Yu H, et al. Cadmium in food: Source, distribution and removal. *Food Chem.* 2023;405:134666.
109. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Ciencia & saude coletiva.* 2011;16(5):2587-602.
110. World Health Organization. "Preventing disease through healthy environments: exposure to mercury: a major public health concern." (2007).
111. Clifton II JC. Mercury exposure and public health. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54(2):237. e1- e45.
112. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2010;40(8):186-215.
113. Davidson PW, Myers GJ, Weiss B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics.* 2004;113(Supplement_3):1023-9.

114. Kang B, Wang J, Guo S, Yang L. Mercury-induced toxicity: Mechanisms, molecular pathways, and gene regulation. *Sci Total Environ.* 2024;173577.
115. Gribble MO, Cheng A, Berger RD, Rosman L, Guallar E. Mercury exposure and heart rate variability: a systematic review. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2:304-14.
116. Sunman B, Yurdakök K, Kocer-Gumusel B, Özyüncü Ö, Akbıyık F, Balcı A, et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod Toxicol.* 2019;87:146-55.
117. Tezol Ö, Yalçın SS, Yirün A, Balci Özyurt A, Okuyaz Ç, Erkekoğlu P. Plasma bisphenol a and phthalate levels in children with cerebral palsy: a case-control study. *Int J Environ Health Res.* 2024;34(1):499-513.
118. Kondolot M, Ozmert EN, Asçı A, Erkekoglu P, Oztop DB, Gumus H, et al. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;43:149-58.
119. Yalçın SS, Yurdakök K, Yalçın S, Engür-Karasimav D, Coşkun T. Maternal and environmental determinants of breast-milk mercury concentrations. *Turk J Pediatr.* 2010 Jan-Feb;52(1):1-9
120. Dursun A, Yurdakök K, Yalcin SS, Tekinalp G, Aykut O, Orhan G, et al. Maternal risk factors associated with lead, mercury and cadmium levels in umbilical cord blood, breast milk and newborn hair. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):954-61.
121. Yi B, Kim C, Yang M. Biological monitoring of bisphenol A with HLPC/FLD and LC/MS/MS assays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(27):2606-10.
122. 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(12):2649-58.
123. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):e171-e7.
124. Ye X, Zhou X, Wong L-Y, Calafat AM. Concentrations of bisphenol A and seven other phenols in pooled sera from 3–11 year old children: 2001–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Sci Technol.* 2012;46(22):12664-71.
125. Komarowska MD, Grubczak K, Czerniecki J, Hermanowicz A, Hermanowicz JM, Debek W, et al. Identification of the Bisphenol A (BPA) and the Two Analogues BPS and BPF in Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:694669.
126. Siddique MAB, Harrison SM, Monahan FJ, Cummins E, Brunton NP. Bisphenol A and metabolites in meat and meat products: Occurrence, toxicity, and recent development in analytical methods. *Foods.* 2021;10(4):714.
127. Santonicola S, Ferrante MC, Murru N, Gallo P, Mercogliano R. Hot topic: Bisphenol A in cow milk and dietary exposure at the farm level. *J Dairy Sci.* 2019;102(2):1007-13.
128. Gyllenhammar I, Glynn A, Darnerud PO, Lignell S, van Delft R, Aune M. 4-Nonylphenol and bisphenol A in Swedish food and exposure in Swedish nursing women. *Environ Int.* 2012;43:21-8.
129. Gorecki S, Bemrah N, Roudot A-C, Marchioni E, Le Bizec B, Faivre F, et al. Human health risks related to the consumption of foodstuffs of animal origin contaminated by bisphenol A. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:333-9.
130. Bemrah N, Jean J, Rivière G, Sanaa M, Leconte S, Bachelot M, et al. Assessment of dietary exposure to bisphenol A in the French population with a special focus on risk characterisation for pregnant French women. *Food Chem Toxicol.* 2014;72:90-7.
131. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon H-B, et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol.* 2012;46(12):6860-6.

132. Zhou X, Kramer JP, Calafat AM, Ye X. Automated on-line column-switching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry method for the quantification of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, and 11 other phenols in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;944:152-6.
133. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, et al. 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.
134. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics*. 2019;7(2):21.
135. BAZI TÜKETİCİ ÜRÜNLERİNİN TEHLİKELİ KİMYASAL MADDE İÇERİĞİNE YÖNELİK PİYASA GÖZETİMİ VE DENETİMİNE İLİŞKİN TEBLİĞ [Erişim Tarihi 11 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/01/20150114-14.htm>.
136. Ruckart PZ. Update of the blood lead reference value—United States, 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70.
137. Dundar B, Öktem F, Arslan MK, Delibas N, Baykal B, Arslan Ç, et al. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environ Res*. 2006;101(1):140-5.
138. Kirel B, Akşit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):125-31.
139. FDA Total Diet Study (TDS): Results [Erişim Tarihi 11 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/food/fda-total-diet-study-tds/fda-total-diet-study-tds-results>.
140. Watanabe T, Kataoka Y, Hayashi K, Matsuda R, Uneyama C. Dietary exposure of the Japanese general population to elements: Total diet study 2013–2018. *Food Saf (Tokyo)*. 2022;10(3):83-101.
141. Brhane G, Dargo H. Assessment of some heavy metals contamination in some vegetable and canned foods: A Review. *Int J Emerg Trends Sci Technol*. 2014;1(09):1394-403.
142. Mol S. Levels of heavy metals in canned bonito, sardines, and mackerel produced in Turkey. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):974-82.
143. Nasser LA. Molecular identification of isolated fungi, microbial and heavy metal contamination of canned meat products sold in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(5):513-20.
144. Fathabad AE, Shariatifar N, Moazzen M, Nazmara S, Fakhri Y, Alimohammadi M, et al. Determination of heavy metal content of processed fruit products from Tehran's market using ICP-OES: a risk assessment study. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:436-46.
145. World Health Organization, Inorganic lead. 1995 [Erişim Tarihi 15 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37241/9241571659-eng.pdf>
146. Álvarez-Lloret P, Lee CM, Conti MI, Terrizzi AR, González-López S, Martínez MP. Effects of chronic lead exposure on bone mineral properties in femurs of growing rats. *Toxicology*. 2017;377:64-72.
147. Ronis MJ, Aronson J, Gao GG, Hogue W, Skinner RA, Badger TM, et al. Skeletal effects of developmental lead exposure in rats. *Toxicol Sci*. 2001;62(2):321-9.
148. Scimeca M, Feola M, Romano L, Rao C, Gasbarra E, Bonanno E, et al. Heavy metals accumulation affects bone microarchitecture in osteoporotic patients. *Environ Toxicol*. 2017;32(4):1333-42.
149. Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2344-8.


150. Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Mizon K, Korsch M, Cameron M, et al. Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *J Lab Clin Med.* 1998;131(4):324-9.
151. Berglund M, Åkesson A, Bjellerup P, Vahter M. Metal–bone interactions. *Toxicol Lett.* 2000;112:219-25.
152. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Bellinger D, Peterson K, Schwartz J, et al. Effect of breast milk lead on infant blood lead levels at 1 month of age. *Environ Health Perspect.* 2004;112(14):1381-5.
153. Yalçın SS, Yalçın S, Kurtuluş-Yiğit E. Determinants of continued breastfeeding beyond 12 months in Turkey: secondary data analysis of the demographic and health survey. *Turk J Pediatr.* 2014;56(6):581-91.
154. Yüksel B, Ustaoglu F, Yazman MM, Şeker ME, Öncü T. Exposure to potentially toxic elements through ingestion of canned non-alcoholic drinks sold in Istanbul, Türkiye: a health risk assessment study. *J Food Compos Anal.* 2023;121:105361.
155. Bingöl M., Yentür G., Er B., Öktem A.B. (2010): Determination of some heavy metal levels in soft drinks from Turkey using ICP/OES method. *Czech J. Food Sci.*, 28: 213–216
156. Ghuniem MM, Khorshed MA, El-Safty SM, Souaya ER, Khalil MM. Potential human health risk assessment of potentially toxic elements intake via consumption of soft drinks purchased from different Egyptian markets. *Int J Environ Anal Chem.* 2022;102(15):3485-507.
157. Abdel-Rahman GN, Ahmed MB, Sabry BA, Ali SS. Heavy metals content in some non-alcoholic beverages (carbonated drinks, flavored yogurt drinks, and juice drinks) of the Egyptian markets. *Toxicol Rep.* 2019;6:210-4.
158. Alkhatib R, Ataie M. Determination of trace lead and cadmium in canned soft drinks in Syria. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12(3):344-50.
159. Ackah M, Anim AK, Zakaria N, Osei J, Saah-Nyarko E, Gyamfi ET, et al. Determination of some heavy metal levels in soft drinks on the Ghanaian market using atomic absorption spectrometry method. *Environ Monit Assess.* 2014;186:8499-507.
160. Godwill EA, Jane IC, Scholastica IU, Marcellus U, Eugene AL, Gloria OA. Determination of some soft drink constituents and contamination by some heavy metals in Nigeria. *Toxicol Rep.* 2015;2:384-90.
161. Altındağ A, Yiğit S. Assessment of heavy metal concentrations in the food web of lake Beyşehir, Turkey. *Chemosphere.* 2005;60(4):552-6.
162. Yılmaz AB, Doğan M. Heavy metals in water and in tissues of himri (*Carasobarbus luteus*) from Orontes (Asi) River, Turkey. *Environ Monit Assess.* 2008;144:437-44.
163. Kacmaz H. Assessment of heavy metal contamination in natural waters of Dereli, Giresun: an area containing mineral deposits in northeastern Turkey. *Environ Monit Assess.* 2020;192(2):91.
164. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for arsenic. 2007 [Erişim Tarihi 20 Eylül 2024].
Erişim adresi:<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>
165. Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood mercury, arsenic, cadmium, and lead in children with autism spectrum disorder. *Biol Trace Elem Res.* 2018;181:31-7.
166. Linares AM, Unrine JM, Thaxton Wiggings A, Tantalean JC, Radulescu VC. Blood's concentration of lead and arsenic associated with anemia in peruvian children. *J Environ Public Health.* 2021;2021(1):7283514.
167. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1140(1):163-83.
168. Etzel RA. The special vulnerability of children. *Int J Hyg Environ Health.* 2020;227:113516.

169. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for cadmium. 2012 [Erişim Tarihi 20 Eylül 2024].
Erişim adresi: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
170. Bayhan T, Ünal Ş, Çırak E, Erdem O, Akay C, Gürsel O, et al. Heavy metal levels in patients with ineffective erythropoiesis. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):539-43.
171. Yalçın SS, Dönmez Y, Aypar E, Yalçın S. Element profiles in blood and teeth samples of children with congenital heart diseases in comparison with healthy ones. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;63:126662.
172. Gürbay A, Charehsaz M, Eken A, Sayal A, Girgin G, Yurdakök M, et al. Toxic metals in breast milk samples from Ankara, Turkey: assessment of lead, cadmium, nickel, and arsenic levels. *Biol Trace Elem Res.* 2012;149:117-22.
173. Örün E, Yalçın SS, Aykut O, Orhan G, Morgil GK, Yurdakök K, et al. Breast milk lead and cadmium levels from suburban areas of Ankara. *Sci Total Environ.* 2011;409(13):2467-72.
174. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res.* 2016;151:671-88.
175. Bassil M, Daou F, Hassan H, Yamani O, Abi Kharm J, Attieh Z, et al. Lead, cadmium and arsenic in human milk and their socio-demographic and lifestyle determinants in Lebanon. *Chemosphere.* 2018;191:911-21.
176. Ventre S, Desai G, Roberson R, Kordas K. Toxic metal exposures from infant diets: Risk prevention strategies for caregivers and health care professionals. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(10):101276.
177. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals.* World Health Organization. 2009;3.
178. Horton LM, Mortensen ME, Iossifova Y, Wald MM, Burgess P. What do we know of childhood exposures to metals (arsenic, cadmium, lead, and mercury) in emerging market countries? *Int J Pediatr.* 2013;2013(1):872596.
179. Park JS, Ha KH, He K, Kim DJ. Association between blood mercury level and visceral adiposity in adults. *Diabetes Metab J.* 2017;41(2):113-20.
180. Camsari C, Folger JK, Rajput SK, McGee D, Latham KE, Smith GW. Transgenerational effects of periconception heavy metal administration on adipose weight and glucose homeostasis in mice at maturity. *Toxicol Sci.* 2019;168(2):610-9.
181. Zangiabadian M, Jolfayi AG, Nejadghaderi SA, Amirkhosravi L, Sanjari M. The association between heavy metal exposure and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Disord.* 2023:1-16.
182. Rizzetti DA, Corrales P, Piagette JT, Uranga-Ocio JA, Medina-Gomez G, Peçanha FM, et al. Chronic mercury at low doses impairs white adipose tissue plasticity. *Toxicology.* 2019;418:41-50.
183. Kawakami T, Hanao N, Nishiyama K, Kadota Y, Inoue M, Sato M, et al. Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;258(1):32-42.
184. Tinkov AA, Aschner M, Ke T, Ferrer B, Zhou J-C, Chang J-S, et al. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Fac Rev.* 2021;10.
185. Neufingerl N, Eilander A. Nutrient Intake and Status in Children and Adolescents Consuming Plant-Based Diets Compared to Meat-Eaters: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(20):4341.
186. MacDonald A, Rocha J, Van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104:S10-S8.

187. Acosta PB, Fernhoff PM, Warshaw HS, Hambidge KM, Ernest A, McCabe ER, et al. Zinc and copper status of treated children with phenylketonuria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1981;5(5):406-9.
188. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res.* 2008;28(3):208-11.
189. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CE, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. Micronutrients, essential fatty acids and bone health in phenylketonuria. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):111-21.
190. Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013;18(3):3292-311.
191. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients.* 2021;13(9):3256.
192. Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y. The role and mechanism of essential selenoproteins for homeostasis. *Antioxidants.* 2022;11(5):973.
193. Cabañero AI, Madrid Y, Cámara C. Mercury–selenium species ratio in representative fish samples and their bioaccessibility by an in vitro digestion method. *Biol Trace Elem Res.* 2007;119:195-211.
194. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ.* 2008;400(1-3):115-41.

8. EKLER

Ek-1: Etik kurul onayı

		T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
Sayı : 16969557-1224			
Konu :		ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU	
Toplantı Tarihi	: 05 TEMMUZ 2022 SALI		
Toplantı No	: 2022/12		
Proje No	: GO 22/659 (Değerlendirme Tarihi: 05.07.2022)		
Karar No	: 2022/12-33		
<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Songül YALÇIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz YILDIZ, Ecz. Anıl YİRÜN, Ecz. Aylin Balcı ÖZYURT, Doç. Dr. Suna SABUNCUOĞLU, Prof. Dr. Ülfet Pınar ERKEKOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Dr. İzzet ERDAL'ın doktora tezi olan, GO 22/659 kayıt numaralı "Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu Olan Hastaların Tedavi Rejimlerine Göre Serum Bisfenol A, Bisfenol F, Ftalat ve Bazı Ağır Metaller Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 06 Temmuz 2022 - 06 Ocak 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.</p>			
1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
İZİNLİ			
5. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
		İZİNLİ	
6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)
İZİNLİ			
7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)		
Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		Ayrıntılı Bilgi için:	
06100 Sıhhiye-Ankara			
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr			

Ek-2: Çevresel kirleticilere maruz kalma anketi

Katılımcı bilgi ve çevresel kirleticilere maruz kalma anketi

Anket no (Hasta grubu): Yaş:	Cinsiyet: <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E	Vücut ağırlığı:kg	Boy:cm
Doğum haftası: <input type="checkbox"/> miad <input type="checkbox"/> prematür <input type="checkbox"/> postmatür	Doğum ağırlığı:		Doğum şekli:
Tanı: HFA Klasik FKU BH ₄ yanıtı FKU	Tedavi: Diyet BH ₄ Serbest beslenme	Diyet: FA: mg/kg/gün Protein: gr/kg/gün Kalori: kcal/gün	
Tanı FAD: Son 3 kontrol FAD ortalaması:	Diyetinde kullandığı mama, miktarı:		
Doğum sırası: çocuk Evde yaşayan çocuk sayısı: ...	Tanı yaşı: Yerleşim: <input type="checkbox"/> kırsal <input type="checkbox"/> kentsel/yarı kentsel		
Aile: <input type="checkbox"/> çekirdek <input type="checkbox"/> geniş <input type="checkbox"/> tek ebeveyn	Gelir durumu: Gelirim giderimden az Gelirim giderime denk Gelirim giderimden fazla	Emzirilme süresi:ay Sadece annesütü alımı:ay	

Özellik	Yaş	Eğitim düzeyi	Çalışma durumu (meslek)	Sağlık sorunu	Sigara kullanımı	Alkol tüketimi
Anne						
Baba						

Çocukların çevresel kirleticilere maruz kalma durumları

Biberon kullanımı:

Var: Cam
 Plastik

Yok:

Emzik kullanımı

Var:

Yok:

Bebek şampuanı kullanımı

Var:

Yok:

Bebek yağı kullanımı

Var:

- Yok:
- Yoğun bakımda izlem öyküsü Var:
Yok:
- Mekanik ventilasyon öyküsü Var:
Yok:
- Periton diyalizi/Hemodiyaliz öyküsü Var:
Yok:
- Ameliyat/ Cerrahi işlem öyküsü Var:
Yok:
- Kan transfüzyonu Var:
Yok:
- Plastik tabak/ kaşık kullanımı Var:
Yok:
- Plastik saklama kabı Var:
Yok:
- Plastik su ısıtıcı kullanımı Var:
Yok:
- Plastik şişede/damacanada içme suyu Var:
Yok:
- Dondurulmuş gıda tüketimi Var:
Yok:
- Konserve gıda tüketimi Var:

- Yok:
- Ambalajlı yiyecek (cips, şeker..) tüketimi Var:
Yok:
- Teneke kutu içecek tüketimi Var:
Yok:
- Evde/ kreşte PVC kaplama (yer döşeme/pencere/kapı) Var:
Yok:
- Evde sigara içiliyor mu? Evet:
Hayır:
- Yemekleri ısıtmak için plastik kap kullanır mısınız? Evet:
Hayır:
- Sıcak yemekleri plastik kaba koyar mısınız? Evet:
Hayır:
- Plastik duş perdesi Var:
Yok:
- Plastik masa örtüsü Var:
Yok:
- Evde kartuşlu yazıcı Var:
Yok:
- Evde oda parfümü-spreyi kullanımı Var:
Yok:
- Son 1 yıl içerisinde yeni halı aldınız mı? Evet:

- Hayır:
- Son 1 yıl içerisinde yeni mobilya aldınız mı? Evet:
Hayır:
- Çocuğun yemek yerken kullandığı tabak Plastik
 Cam
 Porselen
 Metal (Türü...)
- Çocuğun yemeğini hazırlarken kullanılan kap Plastik
 Cam
 Porselen
 Metal (Türü...)
- Çocuğun içmesi/yemeği için kullanılacak su Şebeke suyu
 Kaynak suyu
 Kaynatılmış şebeke suyu
 Hazır su (damacana/pet şişe)
 Filtreden geçmiş (arıtılmış) şebeke suyu
- Çocuğun yemek/içmek için suyun ısıtıldığı kap Plastik
 Cam
 Porselen
 Metal (Türü...)
- Çocuğunuzun hangi türden yapılmış oyuncakları var? Plastik
 Tahta (Boyalı Boyasız
 Peluş

Ek-3: Orjinallik Raporu

FENİLALANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN TEDAVİ REJİMLERİNE GÖRE SERUM BİSFENOL A, BİSFENOL F, FTALAT VE BAZI AĞIR METALLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%5	%7	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

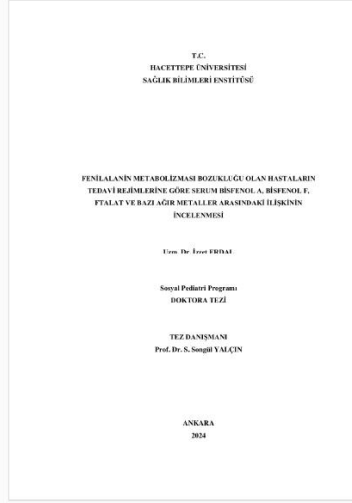
1	İzzet Erdal, Yılmaz Yıldız, Siddika Songül Yalçın, Anıl Yirün, Deniz Arca Çakır, Pınar Erkekoğlu. "Heavy Metal and Trace Element Status and Dietary Determinants in Children with Phenylketonuria", <i>Nutrients</i> , 2024 Yayın	%3
2	İzzet Erdal, Yılmaz Yıldız, Siddika Songül Yalçın, Anıl Yirün, Göksun Demirel, Pınar Erkekoğlu. "Evaluation of Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Phthalates in Patients with Phenylketonuria and Its Differences According to Dietary Status", <i>Nutrients</i> , 2024 Yayın	%1
3	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	%1
4	ro.ecu.edu.au İnternet Kaynağı	%1

Ek-4: Dijital Makbuz**Dijital Makbuz**

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: İzzet Erdal
Ödev başlığı: FENİLALANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALA...
Gönderi Başlığı: FENİLALANİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU OLAN HASTALA...
Dosya adı: zzet_Doktora_Tezi24.10.24.docx
Dosya boyutu: 303.89K
Sayfa sayısı: 53
Kelime sayısı: 12,950
Karakter sayısı: 83,625
Gönderim Tarihi: 25-Eki-2024 09:28ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2496758138



9. ÖZGEÇMİŞ