



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇEVRESEL KİRLETİCİLERİN
ANNE SÜTÜNDEN İZOLE EDİLMİŞ
EPİTEL HÜCRELERİNDEKİ
DNA HASARINA ETKİSİ**

HALE ARIK TAŞYIKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çevre Mühendisliği Bölümü

Çevre Bilimleri Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mete TAYANÇ

İSTANBUL, 2023



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇEVRESEL KİRLETİCİLERİN
ANNE SÜTÜNDEN İZOLE EDİLMİŞ
EPİTEL HÜCRELERİNDEKİ
DNA HASARINA ETKİSİ**

HALE ARIK TAŞYIKAN

(526119004)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çevre Mühendisliği Bölümü

Çevre Bilimleri Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mete TAYANÇ

İSTANBUL, 2023

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Hale Arık Taşykan'ın “Çevresel Kirleticilerin Anne Sütünden İzole Edilmiş Epitel Hücrelerindeki DNA Hasarına Etkisi” başlıklı tez çalışması, 21 Temmuz 2023 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Mete TAYANÇ (Danışman)
Marmara Üniversitesi(İMZA).....

Prof.Dr. Burcu Gemici Başol (Üye)
Marmara Üniversitesi(İMZA).....

Dr. Öğr. Üyesi Habibullah Uzun (Üye)
Marmara Üniversitesi(İMZA).....

ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile Hale Arık Taşykan'ın Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı Çevre Bilimleri Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Bülent Ekici

ÖNSÖZ

Tez çalışmama destek olan, yüksek lisans eğitiminin ve zorlu tez oluşturma sürecimin her aşamasında bilgi birikimi, deneyimi, sabrı ve anlayışı ile yanımda olan danışmanım Prof. Dr. Mete Tayanç'a desteği ve katkısı için teşekkür ederim.

Çalışmanın gerçekleşmesindeki her aşamada katkısı ve emeği olan, yüksek lisans eğitimim boyunca katkısını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Bayram Yılmaz'a teşekkür ederim.

Gösterdikleri anlayış, özen ve ilgiliyle, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Çevre Mühendisliği Bölümü ve Çevre Bilimleri Programı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Çalışırken zorlukların üstesinden birlikte geldiğimiz, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez çalışması boyunca desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Prof. Dr. Burcu Gemicî'ye teşekkür ederim.

Son olarak tez çalışmam sırasında beni sabırla destekleyen ve moral veren sevgili eşim Levent Taşyikan'a ve varlığıyla hayatımda sonsuz neşe ve huzur kaynağım olan kızım Yağmur Taşyikan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SEMBOLLER.....	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Dünyada ve Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi	2
1.1.2. Çevresel Etmenler ve Kanser	5
1.1.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar	10
1.1.4. Plastikler ve Plastikleştiriciler	13
1.1.5. Dünyada ve Türkiye’de Hava Kirliliği ve Sağlık	13
1.2. Araştırmanın Amacı.....	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM	21
2.1. Araştırmanın tipi	21
2.2. Araştırmanın evreni ve örnek büyüklüğü	21
2.3. Araştırmanın değişkenleri	21
2.3.1. Bağımlı değişkenler	21
2.3.2. Bağımsız değişkenler.....	22
2.4. Veri toplama yöntemi.....	23
2.5. Alkali COMET Tekniği ile DNA Hasarının Belirlenmesi	23
2.5.1. Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	24

2.5.2. Yöntemde Kullanılacak Lamaların Agar ile Kaplanması	25
2.5.3. Anne Sütünden Epitel Hücre İzolasyonu	25
2.5.4. Epitel Hücrelerin Parçalanması (Lysis)	26
2.5.5. Elektroforez	26
2.5.6. Nötralizasyon.....	26
2.5.7. Boyama	27
2.5.8. Değerlendirme	27
2.6. İstatistiksel yöntem	29
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	29
4. SONUÇLAR.....	53
5. KAYNAKLAR.....	55

ÖZET

ÇEVRESEL KİRLETİCİLERİN ANNE SÜTÜNDEN İZOLE EDİLMİŞ EPİTEL HÜCRELERİNDEKİ DNA HASARINA ETKİSİ

Günlük yaşantımızda gıda, tüketim ürünleri ve çevresel hava kirliliği gibi nedenlerle maruz kaldığımız çevresel kimyasal kirleticiler, tüm dünyada hem insan sağlığı hem de doğa ve iklim için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkeler, çevresel kirlilik konusunda en fazla hastalık yükünü taşımakla birlikte, bu ülkelerde çevre sağlığı üzerine yapılmış araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu tez araştırmasının genel amacı, emziren annelerin günlük yaşamlarında maruz kaldıkları çevresel kirleticiler ile beden kitle indeksleri ve anne sütünden ayrıştırılan epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki olası ilişkileri ve etkileşimleri incelemektir.

Araştırmaya, İstanbul Beyoğlu 2 No'lu Göçmen Sağlığı Merkezine Ekim-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası 118 sağlıklı emziren anne dahil edilmiştir. Temel bağımsız değişkenler ve tanımlayıcı değişkenler ile ilgili veriler yüz yüze anket yöntemi ile toplanmıştır. Her bir anneden alınan 20 ml süt örneğinden ayrıştırılan epitel hücrelerindeki DNA hasarı Comet Assay yöntemi ile incelenmiştir. Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasındaki dış ortam günlük NO₂, NO_X, NO ve PM₁₀ konsantrasyon düzeyleri, T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nın İstanbul Mecidiyeköy'de bulunan hava kalitesi izleme istasyonu verilerine dayanılarak elde edilmiştir. Araştırmanın istatistiksel çözümlemesinde, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Spearman korelasyon testi ve non-parametrik kısmi korelasyon analizleri kullanılmıştır.

Araştırmada, emziren annelerin PM₁₀ maruziyet düzeylerinin, içme suyu olarak musluk suyu kullanımı, tek kullanımlık kapların özellikle sıcak içecekler ile kullanımı gibi günlük yaşamlarında çevresel kirleticilere maruziyetlerinin ve beden kitle indeksindeki artışın DNA hasarı üzerine etkisi olduğu saptanmış ve anne sütünün çevresel kirleticilere maruz kalma düzeyini ve sağlık üzerindeki etkilerini ölçmek için yararlı bir biyolojik araç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu kimyasallar, plastikler, hava kirliliği, anne sütü, DNA hasarı

ABSTRACT

EFFECT OF ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS ON DNA DAMAGE IN EPITHELIAL CELLS ISOLATED FROM BREAST MILK

Environmental chemical pollutants that we are exposed to in our daily lives due to reasons such as food consumption, consumer products and environmental air pollution pose a great threat to human health, nature and climate all over the world. Although low- and middle-income countries carry the highest burden of disease due to environmental pollution, the number of studies on environmental health in these countries is scarce.

The general purpose of this thesis research is to examine possible relationships and interactions between environmental pollutants that lactating mothers are exposed to in their daily lives, their body mass index and DNA damage in epithelial cells separated from breast milk. 118 healthy breastfeeding mothers between the ages of 18-45 who applied to Istanbul Beyoğlu Immigrant Health Center between October and December 2022 were included in the study. Data on main independent variables and descriptive variables were collected by face-to-face interviews. DNA damage in epithelial cells separated from 20 ml milk sample taken from each mother was examined by Comet Assay method. Outdoor daily NO₂, NO_X, NO and PM₁₀ concentration levels between May 2022–December 2022 was obtained based on the data of the air quality monitoring station located in Mecidiyeköy, Istanbul. In the statistical analysis, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Spearman correlation test and non-parametric partial correlation tests were used.

In the study, it was determined that the PM₁₀ exposure levels of lactating mothers, their exposure to environmental pollutants in their daily lives such as the use of tap water as drinking water, the use of disposable containers, especially with hot drinks, and the increase in body mass index had an effect on DNA damage. It was concluded that breast milk is a useful biological tool to measure the level of exposure to environmental pollutants and their effects on health.

Key words: Endocrine disruptors, plastics, air pollution, breast milk, DNA damage.

SEMBOLLER

CO : Karbonmonoksit

O₃ : Ozon

µg/m³ : 1 metreküpte (m³) bulunan mikrogram partikül (µg) miktarı

NO₂ : Azot Dioksit

NO_x : Azot Oksitler

SO₂ : Sülfür Dioksit

,

KISALTMALAR

BKİ	: Beden kitle indeksi
DALY	: Toplam engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (Disability adjusted life years)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
IQR	: Çeyrekler arası aralık (Interquartile range)
IL-6	: İnterlökin 6
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Ort.	: Ortalama
PM	: Partikül madde
SD	: Standart sapma
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- alfa
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı 2020 yılı verilerine göre Türkiye’de yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı ve mortalite hızları	4
Şekil 1.2. Temel risk etmenlerinin atfedilen kanser riski yaşa göre standardize edilmiş DALY oranları, 2010–2019	7
Şekil 1.3. 2019 yılında cinsiyete ve sosyodemografik indekse göre risk faktörlerine atfedilebilen kanserlerden kaynaklanan küresel ölümler.	8
Şekil 1.4. Çevresel endokrin bozucuların kaynakları ve metabolizma üzerindeki etkileri. .	13
Şekil 2.1. Sperm hücrelerinde DNA hasarını gösteren Comet Assay analizi	28
Şekil 2.2. Comet Assay yöntemi ile elde edilen DNA hasar parametrelerinin tanımı ve hesaplaması.	28
Şekil 3.1. Mayıs–Aralık 2022 tarihleri arasında PM ₁₀ , NO ₂ , NO _x , NO konsantrasyonları, İstanbul Mecidiyeköy hava izlem istasyonu verileri.	36
Şekil 3.2. DNA parametreleri arasındaki korelasyonlar	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Araştırmaya katılan annelerin sosyodemografik özellikleri	29
Tablo 3.2. Katılımcıların tıbbi ve maternal özellikleri.....	30
Tablo 3.3. Araştırmaya katılan annelerin yenidoğan bebeklerinin tıbbi özellikleri.....	31
Tablo 3.4. Katılımcı annelerin beden kitle indeksi ve sigara içme durumları.	32
Tablo 3.5. Katılımcı annelerin beslenme alışkanlıkları ve sıklıkları.....	33
Tablo 3.6. Katılımcı annelerin bazı tüketim ürünlerini kullanma durumu ve sıklığı.	34
Tablo 3.7. Mayıs-Aralık 2022 ayları arasındaki dönemde hava kirliliği parametrelerinin limit aşım sayıları ve aylık konsantrasyon ortalamaları.....	35
Tablo 3.8. DNA hasarı parametreleri ve birbirleri ile korelasyonları	37
Tablo 3.9. Sosyodemografik özellikler ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler	39
Tablo 3.10. Annenin ve bebeğin özellikleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler.....	39
Tablo 3.11. Yaşam tarzı değişkenleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler	41
Tablo 3.12. Beslenme tercihleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler	43
Tablo 3.13. Tüketim ürünleri tercihleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler	46
Tablo 3.14. PM ₁₀ konsantrasyonları ve DNA parametreleri arasındaki korelasyonlar	49
Tablo 3.15. Beden kitle indeksi ile tek değişkenli ilişkiler	49
Tablo 3.16. BKİ ve DNA hasarı parametreleri arasındaki non-parametrik kısmi korelasyon bulguları.....	52

1. GİRİŞ

Günümüzde dünyada yaygın olarak mortalite ve morbidite nedeni olan hastalıkların önemli bir kısmı bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardır. Küresel Hastalık Yüğü araştırmasına göre, 1990 yılında tüm hastalık nedenleri arasında bulaşıcı olmayan hastalıklar, toplam engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (DALY) kaybının %43.2'sinden sorumluyken, bu oran 2019 yılında %63.8'e çıkmıştır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında kanserler ve diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklar, mortalite ve morbidite nedenleri arasında sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar göstermekle birlikte tüm dünyada ilk sıralarda yer almaktadır.

Bulaşıcı olmayan hastalıklar multifaktöriyel etyolojiye sahiptir ve bu faktörler genel olarak çevresel, genetik ve bireysel yaşam tarzı değişkenleri olarak sınıflandırılabilirler. Bugüne kadar yapılan araştırmalar çoğunlukla kronik hastalıklar için temel değiştirebilir risk etmenleri olan tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite üzerinde yoğunlaşmış ve hastalıkları önleme girişimleri de bireysel yaşam tarzı değişikliklerine odaklanmıştır. Ancak son yıllarda bu hastalıkların etyolojisinde çevresel etmenlerin önemi ve çevresel risk etmenlerinin artışında sanayileşmenin ve özellikle gıda, ilaç, kişisel bakım ürünleri, kozmetik gibi sektörlerin neden olduğu kimyasal kirlenici maruziyetinin önemi daha fazla anlaşılmaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar bu çevresel kirleniciler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Endokrin bozucu bileşenler, pestisitler, plastikler, plastikleştiriciler, farmasötik maddeler ve alev geciktiriciler gibi endüstriyel olarak üretilen kimyasallardan oluşmaktadır. Gıdalar, gıda ambalaj ürünleri, kişisel bakım ürünleri, kozmetikler, antimikrobiyal sabunlar, temizlik ürünleri, plastik şişeler, metal yiyecek kutuları, deterjanlar, oyuncaklar, mobilyalar, termal kağıtlar ve pestisitler dahil olmak üzere birçok günlük olarak kullanılan tüketim ürününde bulunmaktadır.

Endokrin bozucu kimyasallar, insan vücudundaki endojen hormonların sentezine, taşınmasına ve normal işlevine müdahale eden eksojen kimyasallardır. Bugüne kadar insan sağlığı üzerine etkili olduğu düşünülen 1000'den fazla endokrin bozucu kimyasal bileşen saptanmıştır. Çoğunlukla gastrointestinal sistem yolu ile, daha az olarak solunum ve dermal yol ile vücuda alınmaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar, çevrede çok düşük seviyelerde bulunmalarına rağmen, çoğu kalıcı ve lipofilik özelliklere sahip olduğu için çevrede ve

özellikle insanda yağ dokusunda birikerek, çok uzun yıllar etkisini gösterebilmektedir. Hücresel düzeyde karsinojenik, nörotoksik, hepatotoksik ve immunitoksik etkileri bulunmaktadır. Kadın ve erkeklerde üreme bozuklukları, çeşitli hormona duyarlı kanserler, kan basıncı yüksekliği, kalp damar hastalıkları, fetüste, çocukta ve ergenlerde gelişim bozukluğu gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilmektedirler. Buna ek olarak, endokrin bozucu kimyasalların bazıları lipid metabolizmasını etkiledikleri, adipogenezi ve lipid birikimini artırdıkları için “obezojen” olarak tanımlanmaktadır ve obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gibi metabolik bozukluklara da neden olabilmektedirler.

Yapılan bazı araştırmalarda, endokrin bozucu kimyasalların lipofilik olması ve yağ dokusunda birikme özelliği nedeniyle, anne sütü, maruz kalma düzeyini ve sağlık üzerindeki etkilerini ölçmek için yararlı bir biyolojik araç olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, anne sütünden elde edilen epitel hücrelerindeki DNA hasarı, katılımcıların genotoksik kimyasal kirleticilere maruziyetinde biyolojik bir risk değerlendirme belirteci olarak kabul edilmiş ve İstanbul’da yaşayan emzirme döneminde olan göçmen annelerin günlük yaşamlarında kullandıkları çeşitli tüketim ürünleri ile beden kitle indeksleri ve anne sütünden ayrıştırılan epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki olası ilişkileri ve etkileşimlerini incelemek amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

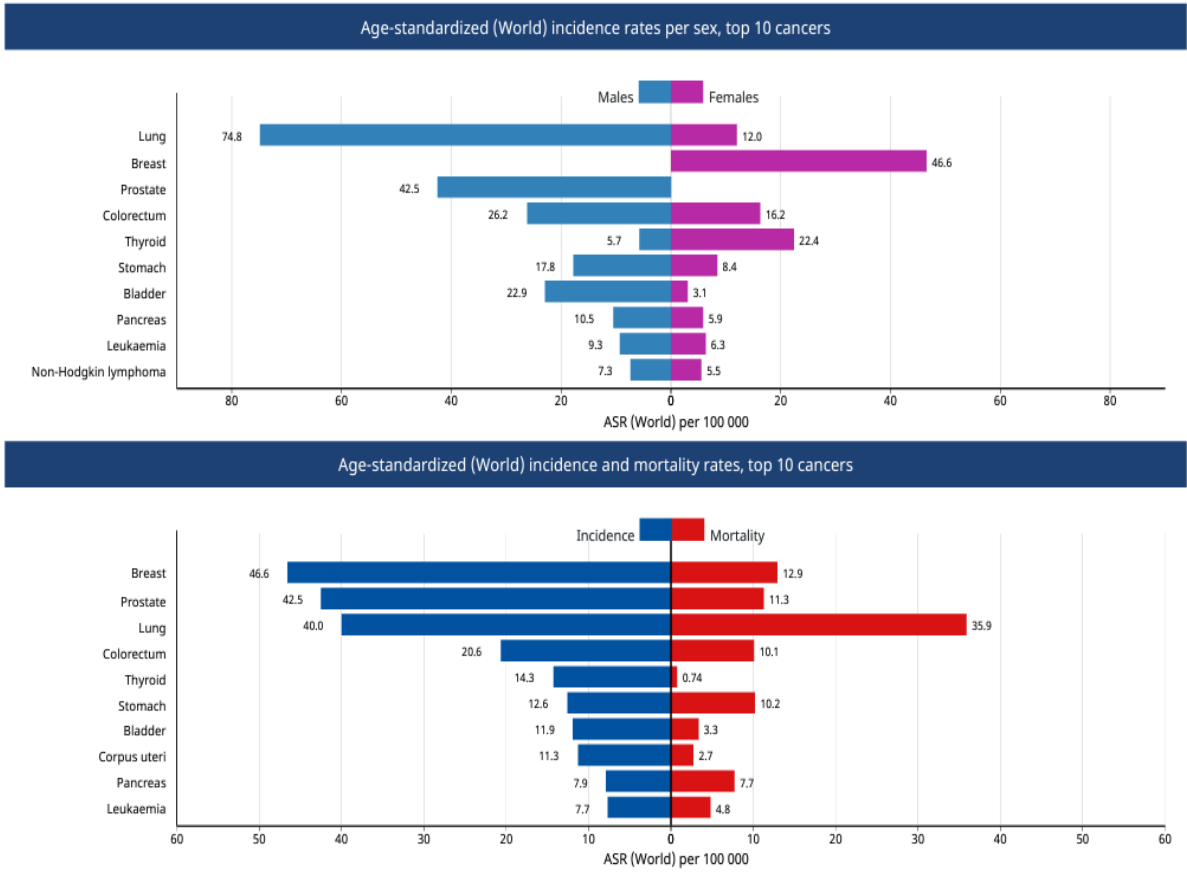
1.1.1. Dünyada ve Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi

Kanser, dünyada önde gelen hastalık ve ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2020 yılında yaklaşık 19.3 milyon yeni kanser olgusu ortaya çıkmış ve 10 milyon ölüme neden olmuştur ve yaklaşık altı ölümden birinin nedeni kanserler olarak bildirilmiştir (Ferlay, 2020). Genel olarak, nüfusun yaşlanması ve kanser için ana risk etmenlerinin yaygınlığı ve dağılımındaki değişiklikler ile birlikte kanser insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmaktadır. Kanser hastalık yükü ve risk etmenlerinin dağılımındaki en önemli belirleyicilerden biri toplumlar arasındaki sosyoekonomik farklılıklardır. Dünyadaki sosyoekonomik gelişmişliği en yüksek olan ABD, Kanada, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri gibi ülkelerde birinci ölüm nedeni iken, Doğu Avrupa ülkeleri, Rusya, Latin Amerika ülkeleri gibi orta gelişmişlik düzeyi olan bölgelerde ikinci sırada ve

az gelişmiş ülkelerde ise 3. ve 4. ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (Sung et al., 2021). Dünyadaki tüm vakaların yarısı ve kanser ölümlerinin %58.3'ü, küresel nüfusun %59.5'inin yaşadığı Asya'da meydana gelmektedir. Avrupa, küresel nüfusun %9.7'sini temsil etmesine rağmen, toplam kanser vakalarının %22.8'ini ve kanser ölümlerinin %19.6'sını oluşturmaktadır. Diğer bölgelerin aksine, Asya ve Afrika'da kanser türlerinin farklı dağılımı ve daha yüksek olgu-ölüm hızları nedeniyle kanser ölümlerinin oranı (sırasıyla %58.3 ve %7.2) insidans oranından (sırasıyla %49.3 ve %5.7) daha yüksektir (Sung et al., 2021).

2020 yılında tüm kanserler içinde kadınlarda meme kanseri insidansı, bütün olguların %11.7'sini oluşturarak, akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm kanser olgularını geçerek birinci sıraya yükselmiştir. Kanser ölümlerinde ise birinci sıradaki akciğer kanserini kolorektal, karaciğer, mide ve kadınlardaki meme kanseri takip etmektedir. Cinsiyete göre gruplandırılarak bakıldığında ise, erkeklerde, akciğer kanseri insidansı ve ölümü birinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanserini, yeni olgularda prostat ve kolorektal kanserler, mortalite de ise karaciğer ve kolorektal kanserler takip etmektedir. Kadınlarda ise meme kanseri hem en çok tanı konulan hem de en çok mortalite nedeni olarak saptanmıştır. Yeni olgularda ise meme kanserini kolorektal ve akciğer kanseri takip etmektedir. Mortalite de ise sıralama meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanseri olarak sıralanmaktadır (Mattiuzzi and Lippi, 2019).

Türkiye'de hem kadın hem de erkeklerde kanserler ikinci ölüm nedenidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları (IARC) 2020 yılı verilerine göre Türkiye'de 75 yaşın altında kanser geliştirme olasılığı erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %29.2 ve %18.4 idi. Kanserden ölme riski ise yine sırasıyla erkek ve kadınlarda %18.2 ve %8.6 idi. En sık görülen kanser türleri erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanserleri iken kadınlarda meme, tiroit, kolorektal, akciğer ve rahim kanseri olarak bildirilmiştir (IARC, 2020).



[The Global Cancer Observatory](#) - All Rights Reserved - March, 2021.

Şekil 1.1. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı 2020 yılı verilerine göre Türkiye’de yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı ve mortalite hızları (IARC, 2020).

Dünyada bütün kanserlerden ölümler erkeklerde yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir. Kadın ve erkekler arasındaki bu fark büyük ölçüde risk etmenlerine maruz kalmadaki, önlem ve erken tanı hizmetlerine ulaşımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Cinsiyet farklılıkları dışında, özellikle sosyoekonomik olarak dezavantajlı olan gruplarda, erken tanı için yapılan taramalardan tedavi hizmetlerine kadar onkolojik bakımın her aşamasındaki eşitsizlikler belirgin hale gelmiştir. Bu dezavantajlı gruplar, ırk, etnik köken, cinsiyet, sosyoekonomik durum, eğitim durumu, göçmenlik durumu, birincil dil, iş yeri, bakıma erişim ve konut ayrımı ve sağlık tesislerine uzaklık ve diğer sosyodemografik etmenler temelinde yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır (Singh and Sridhar, 2021).

Kanserler multi-faktöriyel etyolojiye sahip hastalıklardır ve çeşitli risk etmenlerinin birikmesi ve birbiri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadırlar. Çevresel etmenler ve genetik yatkınlık gibi bireysel etmenler kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kanser olgularından ölümlerin yaklaşık %30-%50'si yaşam tarzı ve çevresel risk etmenleri gibi potansiyel olarak değiştirilebilir risk etmenleri nedeniyle gerçekleşmektedir (Lewandowska et al., 2018).

Kanserler, hücre içinde genetik kararsızlığa yol açan kromozomal veya moleküler anormallikler şeklinde kendini gösteren birçok genetik ve epigenetik değişikliğin birikimi ile bozulmuş hücre fonksiyonu sonucu oluşmaktadır. DNA hasarı birikiminin kanser oluşumuna katkıda bulunabileceği yapılan araştırmalarda öne sürülmektedir. Çevresel kimyasallara maruz kalmaktan kaynaklanan inflamasyon ve oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinin oluşumu gibi hücresel mekanizmaların DNA üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkileri ile DNA hasarı oluşabilmektedir. Çevresel kimyasal kirleticilerin söz konusu yolakları indüklediğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Yılmaz et al., 2012).

1.1.2. Çevresel Etmenler ve Kanser

En geniş anlamıyla çevre sağlığı, insanların çevreleri üzerindeki etkilerini ve çevrenin onlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek, anlamak ve kontrol etmekle ilgilenen halk sağlığı bölümüdür. İnsanın iyilik halinin birçok yönü çevreden etkilenmekte ve birçok hastalık çevresel faktörler tarafından ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle insanların çevreleri ile etkileşimleri halk sağlığının önemli bir bileşenidir (Pistocchi, 2015). Çevre kavramı, tıp literatüründe sıklıkla diyet, yaşam tarzı ve bulaşıcı ajanlar gibi genetik olmayan hem dış çevreden kaynaklanan hem de kişisel çevremiz ile ilgili tüm faktörleri içeren geniş bir kapsamla kullanılmaktadır. Ancak insanların üzerinde kontrol sahibi oldukları kişisel ortamlarındaki etmenler ile esasen üzerinde hiçbir kontrole sahip olmayabilecekleri dış ortam arasındaki farklılıklar bulunmaktadır. Dış ortam, insanların günlük yaşamlarında karşılaştıkları, üzerinde hiçbir kişisel denetime sahip olmadıkları ya da sınırlı düzeyde sahip oldukları, doğal veya insan yapımı çevresel faktörleri içerir. Bu dar anlamda çevresel maruziyetler, mesleki olmayan asbest maruziyeti, büyük endüstriyel emisyon kaynaklarından kaynaklanan dış hava kirliliği, pasif sigara maruziyeti, bina içi radon varlığı, içme suyunda

arsenik, içme suyunda klorlama yan ürünleri, pestisitler ve dioksinler gibi hava, su, toprak ve gıda kirleticilerini içermektedir (Boffetta, 2006).

Kansere neden olan çevresel etmenler fiziksel, kimyasal ve biyolojik olmak üzere üç kategori altında incelenmektedir. Ultraviole ve ionize edici radyasyon gibi fiziksel etmenler, asbest, aflatoksin ya da arsenik maruziyeti gibi kimyasal etmenler ve virüs, bakteriler gibi enfeksiyona neden olan biyolojik etmenlerin neden olduğu hücresel düzeydeki değişimlerin yaş ile birikmesi ve bu etmenlerin birbiri ile etkileşimi sonucu farklı kanser türleri ortaya çıkmaktadır. Tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve hava kirliliği bulaşıcı olmayan hastalıklar için bilinen en temel değiştirilebilir risk etmenleri olarak tanımlanmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde bu risk etmenlerine ek olarak *Helicobacter pylori*, insan papilloma virüsü, hepatit B ve hepatit C virüsleri önemli biyolojik kanser risk etmenleridir (DSÖ, 2022).

2022 yılında yayımlanan 2019 yılı verilerine dayanarak raporlanan Küresel Hastalık Yüklü çalışmasında, tüm kanserlere neden olan risk etmenleri çevresel ve mesleki etmenler, sağlık davranışları ve metabolik etmenler olmak üzere üç ana kategoride toplanmıştır. Çevresel etmenler yine farklı alt kategorileri olan dört farklı kategoride gruplandırılmıştır. Bunlar; 1. Güvenli olmayan su, sanitasyon ve el yıkama (güvenli olmayan su kaynağı, güvenli olmayan sanitasyon, el yıkama tesisine erişim olmaması), 2. Hava kirliliği [(partikül madde kirliliği, (Ortamdaki partikül madde kirliliği, katı yakıtlardan kaynaklanan ev havası kirliliği), ortam ozon kirliliği], 3. Optimal olmayan sıcaklık (yüksek sıcaklık, düşük sıcaklık), 4. Diğer çevresel riskler (konutlarda radon maruziyeti, kurşun maruziyeti) olarak tanımlanmıştır. Mesleki etmenler, genel olarak çalışma ortamında asbest, arsenik, kadmiyum gibi karsinojen kimyasallara maruziyet, mesleki astım etkenleri, mesleki partikül madde, gazlar ve dumanlar, gürültü gibi mesleki risk etmenlerini içermektedir. Tanımlanan sağlık davranışları arasında sebze, kırmızı et gibi farklı besin gruplarının günlük alım miktarı, tütün tüketimi, alkol tüketimi, fiziksel inaktivite gibi kanser ile ilişkili yaşam tarzı değişkenleri yer almaktadır. Metabolik riskler arasında ise yüksek açlık plazma glukozu, yüksek LDL kolesterol, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek beden kitle indeksi gibi metabolik hastalıklar bulunmaktadır.

Şekil 1.2’de 2010 ve 2019 yıllarında, temel risk etmenlerinin atfedilen kanser riski yaşa göre standardize edilmiş engelliğe ayarlanmış yaşam yılları (DALY) oranları görülmektedir. Tütün kullanımı birinci sırada yer alırken, hava kirliliği ve mesleki etkenlerin de ilk 10 içinde yer aldığı görülmektedir. Beden kitle indeksindeki artış da üçüncü sırada yer almaktadır.

Leading risk 2010	Age-standardised rate of DALYs, 2010	Leading risk 2019	Age-standardised rate of DALYs, 2019	Percentage change in age-standardised rate of DALYs, 2010-19
1 Smoking	774.1 (729.9 to 818.1)	1 Smoking	677.3 (616.4 to 740.3)	-12.5 (-19.6 to -4.8)
2 Alcohol use	164.4 (148.3 to 182.3)	2 Alcohol use	155.2 (138.4 to 173.5)	-5.6 (-12.9 to 2.2)
3 High body-mass index	127.9 (71.4 to 200.3)	3 High body-mass index	133.9 (76.2 to 206.8)	4.8 (-1.8 to 12.9)
4 Unsafe sex	112.6 (99.2 to 125.4)	4 Unsafe sex	107.2 (90.5 to 119.4)	-4.8 (-12.7 to 3.7)
5 High fasting plasma glucose	101.3 (27.4 to 207.0)	5 High fasting plasma glucose	104.2 (28.7 to 212.9)	2.9 (-2.8 to 9.5)
6 Ambient particulate matter pollution	86.3 (63.0 to 109.0)	6 Ambient particulate matter pollution	84.2 (62.1 to 108.3)	-2.4 (-12.5 to 10.1)
7 Occupational exposure to asbestos	61.1 (45.0 to 77.6)	7 Occupational exposure to asbestos	50.9 (37.8 to 64.7)	-16.7 (-21.8 to -11.5)
8 Diet low in whole grains	48.1 (18.4 to 63.0)	8 Diet low in whole grains	46.3 (17.8 to 61.1)	-3.6 (-9.1 to 1.9)
9 Diet low in milk	45.3 (29.4 to 61.2)	9 Diet low in milk	46.1 (29.8 to 62.2)	1.7 (-4.8 to 8.9)
10 Diet low in fruits	43.6 (22.1 to 68.7)	10 Second-hand smoke	38.5 (24.8 to 55.5)	-5.2 (-13.7 to 4.0)
11 Second-hand smoke	40.7 (26.6 to 57.9)	12 Diet low in fruits	36.0 (18.5 to 56.2)	-17.5 (-26.5 to -8.1)

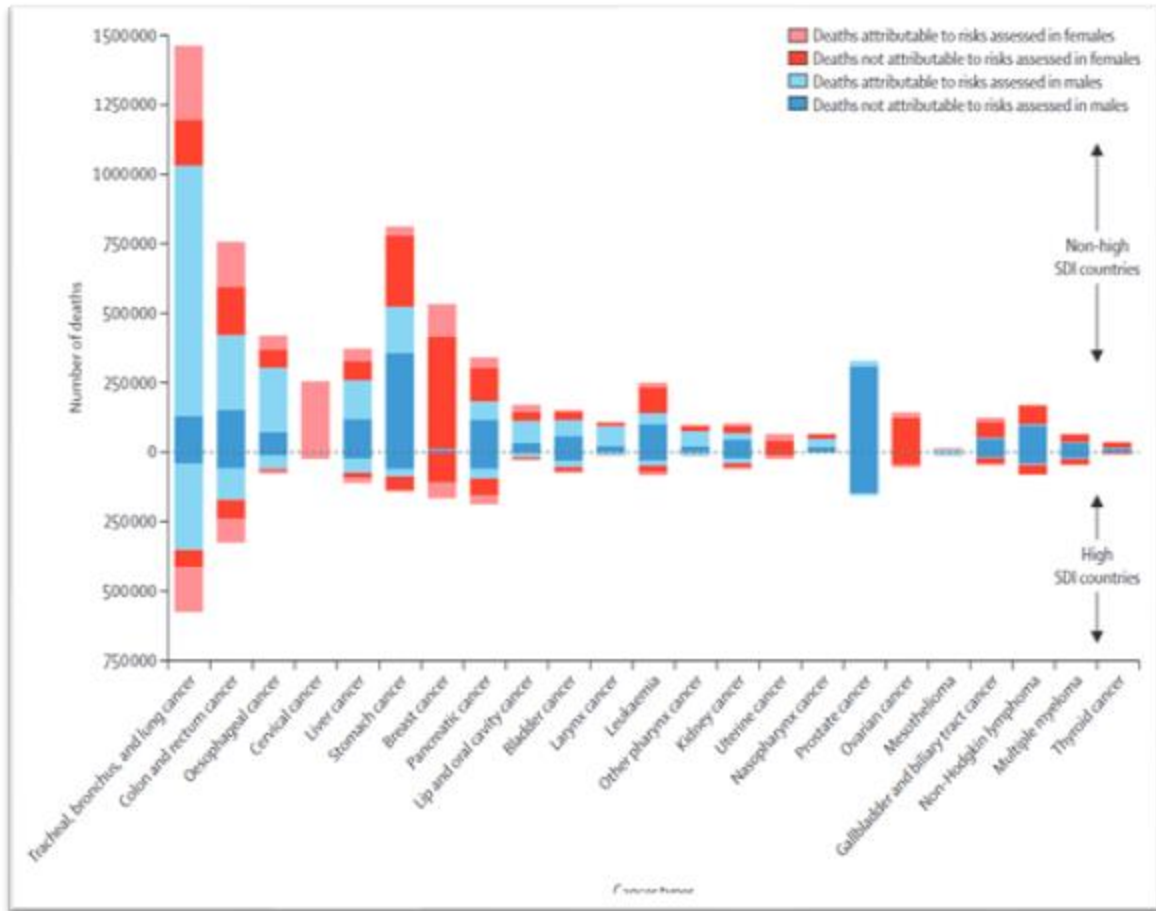
■ Behavioural risks
■ Environmental and occupational risks
■ Metabolic risks

Şekil 1.2. Temel risk etmenlerinin atfedilen kanser riski, yaşa göre standardize edilmiş DALY oranları, 2010–2019 (Tran et al., 2022).

2010 ve 2019 yılları arasında risk faktörü kategorileri arasında atfedilebilir kanser ölümlerinde en büyük yüzde artışı %34.7 oranı ile metabolik risklerde olmuştur. Ayrıca, sosyodemografik indekse göre ayrılmış bölgelere özelinde bakıldığında, 2010- 2019 yılları arasında metabolik risklere bağlı artış en fazla Güney Asya, Kuzey Afrika ve Orta Doğu ve Safra-altı Afrika’da görülmüştür. Bununla birlikte, sağlık davranışları ve çevresel etmenlerdeki en fazla azalış ise yüksek ve yüksek-orta sosyodemografik çeyrekteki bölgeler olan Kuzey ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi bölgelerde görülmüştür.

Çalışmanın sonuçlarına göre, tüm bu risk etmenlerine küresel olarak atfedilen kanser ölümleri tüm kanser ölümlerinin %44.4’ü idi. Cinsiyete göre analiz edildiğinde erkeklerde bu oran %50.6 iken, kadınlarda ise %36.3 idi (Tran et al., 2022). Bu durum, bilinen kanser risk etmenlerinin kanser yükünün önemli bir kısmını açıklayamadığını düşündürmektedir. Şekil 3’te farklı kanser türlerine göre bilinen ve bilinmeyen risk etmenlerine göre atfedilebilir

kanser ölümleri görülmektedir. Pankreas kanseri, kadınlarda meme ve yumurtalık kanseri, erkeklerde prostat kanserinin önemli bir kısmının bilinen risk etmenleri ile açıklanamadığı görülmektedir. Bu durum, bilinen risk etmenlerine maruz kalmayı önleyecek girişimler önemini korumakla birlikte yeni risk etmenlerinin ya da bilinen çevresel ve genetik risk etmenlerinin birbiriyle etkileşimlerinin ve farklı yollarla olası maruziyet artışlarının da kanser etyolojisini anlamak ve önlemek için gerekli olduğunu göstermektedir.



Şekil 1.3. 2019 yılında cinsiyete ve sosyodemografik indekse göre risk faktörlerine atfedilebilen kanserlerden kaynaklanan küresel ölümler (Kanser türleri, riske atfedilebilir ölümlere göre en çoktan en aza doğru sıralanmıştır) (Tran et al., 2022).

Son yüzyılda dünyada artarak devam eden endüstriyel faaliyetler nedeniyle çevresel kirleticilerin toprağa, suya ve havaya artan oranlarda yayılması ile birlikte, kimyasal sentetik kirleticiler, insan sağlığı için küresel olarak büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda

çevreye yayılan kimyasal kirleticilerin insan sağlığına etkilerine yönelik pek çok epidemiyolojik ve deneysel araştırma yapılmıştır. Bunların arasında endokrin bozucu kimyasal bileşenler ile ilgili araştırmalar, bu bileşenlere günlük yaşamda yoğun olarak maruz kalınması ve hormona duyarlı kanser riskini artırması, erkek ve kadın üreme sağlığı üzerindeki zararlı etkileri, diyabet, obezite, metabolik bozukluklar ve tiroit hastalıkları ile olası ilişkileri nedeniyle önem kazanmıştır. Özellikle göçmenlerde prostat kanseri gibi hormon duyarlı kanser türleri ile ilgili yapılan araştırmalarda, bu kanser türlerinin prevalansının düşük olduğu dünyanın farklı bölgelerinden gelen göçmenlerin, yüksek risk taşıyan ülkelere taşınmasının ardından, insidansında ve ölüm oranlarında önemli bir artış olduğunu göstermektedir (Bellamri and Turesky, 2019). Aynı şekilde kadınlarda meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda da benzer bulgulara rastlanmıştır. Örneğin, ABD'ye göç eden kadınlar üzerinde yapılan araştırmalar, ABD'de on yıldan uzun süredir yaşayan göçmenlerde yeni göçmenlere göre meme kanseri riskinin %80 daha yüksek olduğunu göstermektedir (Yılmaz et al., 2012). Bu durum, bu kanser türlerinde çevresel etmenlerin önemli ölçüde kanser gelişim riskini etkilediğini düşündürmektedir.

Kanser gelişiminde rolü olan ve son yıllarda hızla tüm dünyada artan metabolik bozuklar ve özellikle obezite ile çevresel kirleticiler ilişkisi üzerine de pek çok araştırma bulunmaktadır. Obezite, yaygın olarak beden kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması ile tanımlanır. Dünya Obezite Atlası 2023 yılı verilerine göre, fazla kilolu bireyler ($\text{BKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 2020 yılında dünya nüfusunun %38'ini oluşturmaktadır ve bu oranın 2035 yılında dünya nüfusunun %50'sinin üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Tek başına obezite prevalansının ise ($\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) aynı dönemde nüfusun %14'ünden %24'üne çıkacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise yıllık %2.3'lük bir artış ile obezite oranının %55'e ulaşacağı ve Avrupa'da en yüksek obezite oranına sahip ilk beş ülke içinde yer alacağı öngörülmektedir (Federation, 2023). Obezite bugüne kadar yapılan araştırmalarda, özofagus adenokarsinomu, meme kanseri, kolon ve rektum, uterus, safra kesesi, mide, böbrek, karaciğer, yumurtalık, pankreas ve tiroit kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Obezitenin neden olduğu değişiklikler, uzun süreli enflamasyon, normalden daha yüksek insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve seks hormonlarını ile ilişkilidir. Fazla abdominal yağ birikimi, hücresel düzeyde yüksek IL-6, serbest yağ asitleri, TNF- α ve azalmış adiponektin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur ve bu

faktörler, sistemik inflamasyon, insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü sisteminin aktivasyonu ile hücresele düzeyde kanserin gelişimini destekleyen bir mikro ortama yol açmaktadırlar (Arnold et al., 2016).

Uzun yıllar obezitenin, aşırı yeme ve yetersiz egzersizden kaynaklanan enerji dengesizliği sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Ancak obezite, ilaçlar, çevresel kimyasallar, stres ve değişmiş bağırsak mikrobiyomu dahil olmak üzere çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimi ile ortaya çıkan çok faktörlü bir hastalıktır ve yapılan araştırmalarda azalan fiziksel aktivite ve artan gıda tüketimi, son yıllardaki beden kitle indeksindeki artışı açıklamak için yeterli değildir ve bu durum kanser olguları için olduğu gibi obezite olgularındaki artışta da diğer çevresel etmenlerdeki değişimin önemli olduğunu düşündürmektedir (Heindel and Blumberg, 2019; Schwartz et al., 2017).

Endokrin sistemin vücuttaki enerji dengesi, yağ depolanması ve yağ dağılımında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsülin, glukagon, estradiol gibi vücudumuzdaki çeşitli endokrin hormonlar gıda alımını, vücut ağırlığını ve yağ dağılımını etkileyerek, glikoz ve insülin dengesini, lipogenezi ve lipolizi değiştirebilmektedirler. Bilimsel literatürde, kimyasalların, özellikle gelişimsel programlamayı etkileyerek, endokrin sistemin işlevini bozabileceğinin anlaşılması, çevrenin insan sağlığını nasıl etkileyebileceğine dair anlayışımızda önemli bir ilerlemeye neden olmuştur (Heindel and Blumberg, 2019).

1.1.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu bileşikler, çevrede bulunan ve insan vücudunda endokrin homeostazının istenmeyen modifikasyonlarına neden olan çoğunlukla endüstriyel kökenli sentetik ancak aynı zamanda çevrede doğal olarak da bulunabilen moleküllerdir (Combarnous and Nguyen, 2019). Endokrin Derneği tarafından endokrin bozucuları, vücutta homeostazın, üremenin, gelişmenin ve davranışın sürdürülmesinden sorumlu olan doğal hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, bağlanmasına, etkisine veya ortadan kaldırılmasına müdahale eden ekzojen maddeler olarak tanımlanmaktadır (Zoeller et al., 2012). Farmasötikler, dioksin ve dioksin benzeri bileşikler, poliklorlu bifeniller, organoklorlu pestisitler ve plastikleştiriciler dahil olmak üzere hem doğal hem de sentetik çok çeşitli maddelerin endokrin bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu kimyasallar, birkaç farklı

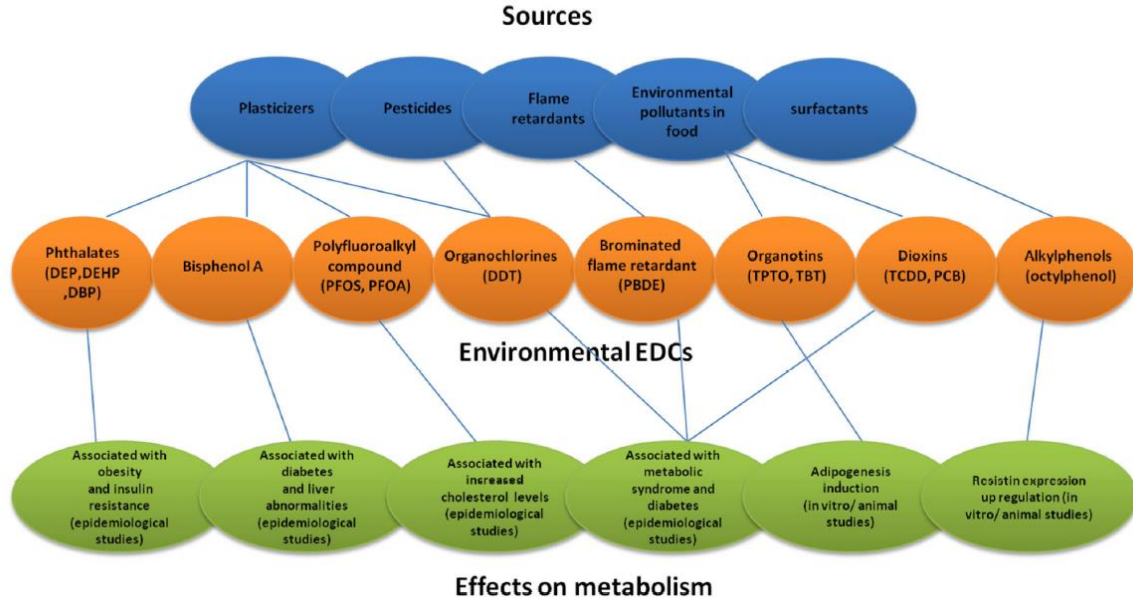
mekanizma yoluyla vücudun hormonal dengesini değiştirir; hormonları taklit edebilir, hormon sentezini veya parçalanmasını bozabilir, hormon reseptörlerinin gelişimini değiştirebilir, hormon antagonistleri olarak hareket edebilir veya hormon bağlanmasını değiştirebilirler. Herhangi bir endokrin sinyal sisteminin endokrin sinyal yollarındaki farklı noktaları hedefleyen eksojen kimyasallar tarafından bozulabileceği kabul edilmektedir. Örneğin, endokrin bozucu kimyasallar, hormonların nasıl üretildiğini ya da yok edildiğini ve kan yoluyla ve hücre zarları boyunca hedeflerine taşıyıp taşınmayacağını ve nasıl taşınacağını etkileyebilir ve ayrıca belirli hormon reseptörlerinin ve bunların kofaktörlerinin moleküler fonksiyonlarını modüle edebilmektedir. İnsan genomunda kodlanan 48 nükleer hormon reseptörüne ek olarak, yüzlerce peptit hormon sinyal yolu ve ayrıca henüz tanımlanamayan hormonlar için çok sayıda reseptör vardır. Bu nedenle, endokrin bozucu kimyasalların vücuttaki etki mekanizmalarının çok çeşitli olduğu ve hormonların etkisini bozma potansiyellerinin çok yüksek olduğu düşünülmektedir (Heindel and Blumberg, 2019). Çevresel endokrin bozucular, çoğunlukla pestisitler, plastikler, plastikleştiriciler, elektronik atıklar, alev geciktiriciler, metaller, gıda katkı maddeleri ve kişisel bakım ürünleri gibi insan yapımı malzemelerin üretimi ve kullanımı sırasında açığa çıkmaktadır (Yılmaz et al., 2020). Bu kimyasallar, gelişimsel ve üreme anormallikleri, hormona duyarlı kanserlerin prevalansında artış, nörogelişimsel gecikmeler ve çocuklarda anormal büyüme paternleri ve bağışıklık fonksiyonunda değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli sağlık bozukluklarına neden olur. Yapılan araştırmalarda, maruziyet zamanına bağlı olarak endokrin bozucular, organ ve nöral sistemlerin şekillendiği doğum öncesi ve erken doğum sonrası gelişim sırasında gelişim bozukluklarına neden olabilmektedir ve bu yüzden maruziyet zamanının da çok önemli olduğu düşünülmektedir (Kumar et al., 2020).

Günümüz dünyasında endokrin bozucular önemli bir halk sağlığı ve çevre sağlığı sorunu haline gelmiştir. İnsanlar günlük olarak hem kentsel hem kırsal alanlarda, iç ve dış ortamda, ev ve iş yaşamı ortamında ve yaşam tarzından kaynaklı pek çok farklı endokrin bozucu kimyasala maruz kalmaktadır. Ayrıca endokrin bozuculara maruz kalma, aynı kimyasalların birçok farklı çevresel ve tüketici ürününe eklenmesine neden olan uygulamalarla, tek bir kaynaktan değil, birden çok kaynaktan gelmekte ve bu da ekosistemler arasında yaygın bir şekilde yayılmasına neden olmaktadır. Örneğin parabenler, tüketim ürünlerine

antimikrobiyal koruyucu etkisi nedeniyle eklenmişti, ancak verimliliğinin anlaşılması nedeniyle artık pek çok bireysel bakım ürününe, gıda ürünlerine, farmasötiklere ve kağıt ürünlerine eklenmektedir (Darbre, 2021).

Endokrin bozucular farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Doğal endokrin bozucular arasında en yaygın olanı soya, havuç, patates gibi doğal meyve ve sebzelerde bulunan fitoöstrojenlerdir. Çok yoğun ve sık olarak kullanıldıkları zaman üreme problemlerine ve tiroit işlev bozukluklarına neden olabilmektedirler. Sentetik olan endokrin bozucular grubunda yer alan yaygın kimyasallardan bazıları, endüstrilerde kullanılan kimyasallar ve bunların yan ürünleridir. Poliklorlu bifeniller, polibromlu bifeniller, bisfenol A gibi plastikler, plastikleştirici olarak kullanılan ftalatlar ve metoksiklor, diklorodifeniltrikloroetan gibi pestisitler, arsenik, kadmiyum gibi ağır metaller, doğum kontrol hapları gibi ilaçlar sentetik endokrin bozuculara örnek olarak gösterilebilir. Şekil 1.4'te çeşitli sentetik endokrin bozucular ve metabolik etkileri gösterilmektedir (Kumar et al., 2020).

Endokrin bozucu kimyasalların önemli bir kısmı kalıcı organik kirleticilerdir. Kalıcı organik kirleticiler diğer organik kirleticilerden farkı kimyasal olarak kararlı bir yapıya sahip oldukları için doğada uzun süre kalırlar. Bazıları ise ana kimyasallardan daha toksik olan bileşiklere metabolize edilirler. Çevrede yoğun olarak bulundukları için en çok su ve gıda alımı ile ve kısmen solunum ve dermal yollarla insanlar bu bileşiklere maruz kalırlar. Ayrıca yüksek lipofilik yapıları nedeniyle de insanda ve hayvanlarda yağ dokusunda uzun süre birikme eğilimi gösterirler (Yılmaz et al., 2020). Kalıcı organik kirleticilerden, poliklorlu bifeniller oldukça stabil ve yanmaz bir yapıya sahip oldukları için kapasitatör, trafo, hidrolik pompa, boya ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında kullanılmaktadırlar. Bu bileşiklerin kullanımı pek çok ülkede yasaklanmış ya da sınırlandırılmıştır. Aynı şekilde organoklorlu pestisitlerin kullanımı da yasaklanmış olmasına rağmen çevrede uzun süre doğada kalmaları nedeniyle yapılan araştırmalarda insanlardan alınan anne sütü, doku ve kan örneklerinde bu bileşikler saptanmaktadır. Erkek ve kadınlarda üreme problemleri, tiroit fonksiyon bozuklukları, metabolik bozukluklar, obezite ve kanserlere neden olduğu bilinmektedir (Agus et al., 2022; Yılmaz, 2022).



Şekil 1.4. Çevresel endokrin bozucu kimyasalların kaynakları ve metabolizma üzerindeki etkileri.

DEP, Dietil ftalat; DEHP, Dietilheksil ftalat; DBP, Dibütil ftalat; PFOS, Perfluorooktanot; DDT, Diklorodifeniltri-kloro etan; PBDE, Polibromlu difenil eter; TPTO, bis (trifenilkalay) oksit; TBT, Tribütülin (Kumar et al., 2020).

1.1.4. Plastikler ve Plastikleştiriciler

Plastikler C, H, O, N gibi elementlerden oluşan monomerlerin polimer adı verilen uzun ve zincirli bir yapıya dönüştürülmesi ile elde edilen günümüzdeki pek çok farklı alanda artarak kullanılan maddelerdir. Küresel plastik kirliliği önemli bir çevre ve halk sağlığı sorunudur. Dünyada küresel olarak 1950'den 2015'e kadar toplam yaklaşık 8300 milyon ton üretilen plastik miktarı, 2019'da üretim hızı artarak yıllık 368 milyon tona ulaşmıştır (Kannan and Vimalkumar, 2021).

Bisfenol A plastik ürünlere şekil vermek için; ftalatlar ise esneklik sağlamak için en yaygın olarak kullanılan, aynı zamanda endokrin bozucu etkileri olan plastikleştiricilerdir (Darbre, 2021).

Bisfenol A, günlük hayatımızda her yerde bulunan polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin imalatında çapraz bağlanma özellikleri için kullanılmaktadır. Her yıl yaklaşık 3.5

milyon ton bisfenol A üretildiği ve bunun yaklaşık 100 tonunun atmosfere salındığı düşünülmektedir. Kullanım alanları arasında biberonlar, su şişeleri, yemek saklama kapları, termal kağıtlar, kola ve meyve suyu şişeleri ve metal kutuların iç yüzeyinde metal yüzey ile gıda ürünlerinin etkileşimini engellemesi amacıyla ve su borusu hatlarında iç yüzeyinde kaplama materyali olarak bulunmaktadır. Ayrıca sağlık alanında medikal malzeme üretiminde de oldukça yaygın kullanılmaktadırlar. Bisfenol A kullanılarak yapılan ürünlerdeki en büyük problem, kalıcı organik bileşikler gibi lipofilik özellikleri olmamasına rağmen, özellikle yüksek sıcaklıkta içerdiği sıvı ve katı gıda ürünlerine yüksek konsantrasyonlarda sızarak kronik maruziyete neden olmasıdır. (Darbre, 2021; Erkekoğlu, 2022).

Ftalatlar ise en yaygın olarak kullanılan çevresel kirleticilerden biridir. Bugün ftalatlar kadar etkin plastik yumuşatıcı olmadığı için dünyada plastikleştirici üretiminin %80'ini ftalatlar oluşturmaktadır. Gıda ambalajları, su şişeleri, biberonlar, ilaç endüstrisi, otomotiv ve tekstil endüstrisi, inşaat ürünlerinde kullanılmakla birlikte, şampuan, krem gibi kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde de kullanılmaktadır (Erkekoğlu, 2022).

Bisfenol A'nın pek çok ülkede sağlık etkileri nedeniyle yasaklanması ya da sınırlandırılmasından sonra, 2015 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), bisfenol A için günlük tolere edilebilir alımı, 4000 ng/kg vücut ağırlığı/gün olarak açıklamıştı. Ancak 2023 yılında EFSA, bu değerin kesin olmayan bilimsel kanıtlara dayandığını ve bisfenol A'nın bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine dayalı olarak, günlük tolere edilebilir alımı 0.04 ng/kg/gün olarak belirleyen bir bilimsel görüş raporu hazırladı (Lambré et al., 2023).

Hindistan'da polikarbonat bazlı plastik bardaklardan yaklaşık 85 °C ısıtılan sıcak kahveye geçen bisfenol A seviyelerini ölçtüler. Araştırmacılar, analiz edilen örneklerde 391 µg/kg'a kadar seviyelerde bisfenol A saptadılar. Ayrıca yerel olarak üretilen bardaklarda geçiş konsantrasyonunun daha yüksek oranlarda olduğunu saptadılar (Agarwal et al., 2022).

Bisfenol A'nın plastik ve konserve ambalajlarından et ve et ürünlerine geçişini tahmin etmek için yapılan bir modelleme çalışmasında plastik ambalaja göre konserve kutudan daha yüksek seviyelerde bisfenol A geçtiğini gösterdi. Pet ürünlerine, plastik ambalajdan yaklaşık

etkilediğini bildirilmişlerdir. Genel olarak, daha yüksek sıcaklıklar ve daha uzun temas süreleri daha yüksek kirlenici seviyeleri ile ilişkilendirildi ve boru yaşı, daha yüksek mikropplastik seviyeleri ile ilişkilendirildi. Bazı numunelerdeki kimyasal kirlenici seviyelerinin yetişkinler ve çocuklar için kanserojen sağlık riski oluşturacak konsantrasyonlarda olduğu belirtilmiştir (Mohammadi et al., 2022).

Epoksi kaplı kutu malt içecekler ile yapılan bir araştırmada, soğutma, oda sıcaklığı ve güneş ışığı koşullarında malt içeceklerine Bisfenol A'nın geçiş konsantrasyonları ölçülmüştür. Tüm örneklerde, bisfenol A'nın sıcaklıkla arttığı ve saptanan en düşük ve en yüksek konsantrasyonların sırasıyla, 0.0166 – 0.2131 µg/L seviyelerinde olduğu bildirildi. Ayrıca kontrol örneğinde, camda saklanan malt içeceğinde, ancak 0.0048 µg/L'lik bir konsantrasyonda tespit edildi (Ucheana et al., 2022).

Belçika'da 92 yetişkin katılımcıda idrar örnekleri alınarak yapılan bir araştırmada, bisfenol A, S, F, Z, ve P seviyelerinin, 2015 ve 2018 yılları arasında zamana göre değişimi incelendi. Araştırma sonucunda, bisfenol A yerine kullanılan tüm bisfenol alternatifleri 2018 yılında 2015 yılına göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede saptanırken, bisfenol A seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum, bisfenol A'nın pek çok ülkede kullanımının sınırlandırılması sonrası diğer bisfenol alternatiflerinin kullanımının yaygınlaşması ile açıklanabilir. Ancak bu alternatif bisfenoller yapısal olarak bisfenol A'ya benzer olduklarından, eşdeğer toksikolojik etkilere sahip olduklarına dair araştırmalarda son yıllarda artmaktadır. Aynı araştırmada, bisfenollerin yanı sıra parabenler ftalat metabolitleri ve ftalat ikamesi di(isononil) sikloheksan-1,2-dikarboksilat (DINCH) seviyelerini de ölçtüler. DINCH metabolit konsantrasyonları 2018'de 2015'e göre daha yüksekken, paraben ve ftalat metabolit konsantrasyonları yaklaşık iki kat daha düşüktü. Araştırmada sonuç olarak, 2014 ve 2016 yılları arasında Belçika'da düzenlenen bir bilinçlendirme kampanyasının, tüm toplumu tüketici ürünlerinde bisfenoller gibi endokrin bozucuların oluşumu ve bunların potansiyel sağlık riskleri hakkında bilgilendirmeyi amaçladığını ve yapılan araştırmanın sonucunda farkındalık kampanyasının nüfusun maruz kalma seviyeleri üzerindeki önemli bir etkisi olduğunu söylemenin mümkün olmadığını, ancak katılımcıların

üçte birinin kimyasallara günlük maruziyetlerini azaltmak için alışkanlıklarını değiştirdiklerini bildirdi (Pirard and Charlier, 2022).

Yapılan araştırmalarda Bisfenol A'nın, östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterdiği östrojenik etki ile, obezite ve bozulmuş glukoz toleransı, lipid metabolizmasında bozukluklar ve yağ birikimi gibi metabolik bozukluklara yol açtığı ve buna ek olarak meme dokusunda karsinojenik etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca idrar ve kan örneklerindeki konsantrasyon düzeyleri ile obezite ve diyabet insidansı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Alharbi et al., 2022).

Çocuklarda yapılan araştırmalarda da çocukluk çağı obezitesi ile anlamlı ilişki saptanmıştır. ABD'de 2013-2016 yılları arasında 1.831 katılımcının katıldığı Ulusal Sağlık ve Beslenme araştırmasında bisfenol A, bisfenol S ve bisfenol F maruziyetinin çocuklarda ve ergenlerde beden kitle indeksi artışı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı (Jacobson et al., 2019). ABD'de yapılan bisfenol A'nın gıda kullanımlarından çıkarılmasının olası sağlık ve ekonomik yararlarını araştıran bir diğer araştırmada, bisfenol A maruziyetinin çocuklukta 12,404 obezite olgusu ve 33,863 yetişkin koroner kalp hastalığı olgusuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmada, BPA'nın gıda kullanımlarından çıkarılmasının, yılda 6,236 çocukluk obezite olgusunun ve 22,350 yeni koroner kalp hastalığı olgusunun önlenmesine yol açabileceğini ve tıbbi maliyetlerin azalması ve üretkenlik kaybının önlenmesi gibi nedenlerle, 1,74 milyar Amerikan Doları olası yıllık ekonomik yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (Trasande, 2014).

Ayrıca, gebe kadınlarda, bisfenol A maruziyeti plasental yol ile fetüse geçebilmektedir. Prenatal bisfenol A maruziyeti, düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma neden olmakta ve karaciğerin fetal programlamasını epigenetik mekanizmalar yoluyla değiştirerek yetişkin dönemde metabolik, üreme ve dejeneratif hastalıklar ve belirli kanser türlerine neden olabilmektedir. Ayrıca prenatal maruziyet, çocuklarda anksiyete, depresyon ve hiperaktivite gibi psikiyatrik sorunlara da neden olabilmektedir (Hahladakis, Iacovidou and Gerassimidou, 2023).

Yaklaşık 88,000 katılımcının olduğu 29 çalışmanın derlendiği, çevresel endokrin bozucu kimyasallar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analiz

çalışmasında, bisfenol A maruziyeti olanlarda olmayanlara göre odds oranı 1.11 (%95 GA: 1.06-1.17) ve flalat maruziyetinde ise odds oranı 1.19 (%95 GA: 1.03-1.37) olarak saptanmıştır ve uzun süreli maruziyetin kalp damar hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir (Fu et al., 2020).

Çin’de 218 anne ve bebeğinin kapsandığı ileriye yönelik yapılan bir kohort araştırmasında, prenatal idrar örneklerinde saptanan bisfenol A maruziyeti ile 2 yaşındaki çocuklarda kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. Annelerin %98.2’sinde, 2 yaşındaki çocukların ise %99.4’ünde idrarda bisfenol A konsantrasyonları (>0.1 mg/L) saptandı. Doğum öncesi olarak daha yüksek Bisfenol A konsantrasyonlarına maruz kalan kızlarda, ortalama sistolik kan basıncı 7.0 (%95 GA: 2.9-11.2) mmHg, diastolik kan basıncı ise 4.4 (%95 GA: 1.2-7.5) mmHg daha yüksek kan basıncı bulundu. Erkekler ise prenatal Bisfenol A maruziyeti fazla olanlarda, 0.36 (%95 GA: 0.04-0.68) mmol/L daha yüksek plazma glukoz konsantrasyonları bulunmuştur. Sonuç olarak, fetal gelişim için kritik bir dönem olan prenatal dönemde, Bisfenol A gibi endokrin bozucu kimyasal maruziyetinin fetusteki gelişimsel programlamayı değiştirerek çocukta kan basıncı ve plazma glukoz konsantrasyonu üzerine cinsiyete özgü yaşam boyu sürebilecek bir etkisi olabileceği düşünülmüştür (Ouyang et al., 2020).

1.1.5. Dünyada ve Türkiye’de Hava Kirliliği ve Sağlık

Çevresel hava kirliliği, dünyada hem insan sağlığı hem de iklim için büyük bir tehdit oluşturmakta ve yılda yaklaşık 4.3 milyon premature ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Forouzanfar et al., 2016). Küresel hastalık yükü çalışması, iç ve dış mekan hava kirliliğinin, sağlık için risk oluşturan tek ve en önemli çevresel faktör olduğunu ve kirli su, toprak kirliliği ve mesleki maruziyetlerin toplamından daha büyük bir hastalık yükü temsil ettiğini saptamıştır (DSÖ, 2015). Hava kirliliği, partikül madde (PM), gazlar ve partikül fazında bulunabilen gazlı kirlleticilerin heterojen bir karışımıdır. Yapılan araştırmalarda, O_3 , CO, SO_2 gibi çeşitli kirleticiler ile birlikte, bulaşıcı olmayan pek çok hastalıkta rolü olduğu saptanan PM önemli çevresel tehdit olarak görülmektedir (Al-Kindi et al., 2020).

Dünya nüfusunun yaklaşık %91'i, hava kalitesi seviyelerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınırlarını aştığı yerlerde yaşamaktadır. Çevre hava kirliliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilerken, en fazla yükü, DSÖ Batı Pasifik ve Güneydoğu Asya bölgeleri başta olmak üzere, düşük ve orta gelirli ülkeler taşımaktadır (DSÖ,2019). Bununla beraber, hava kirliliği ve sağlık etkileri üzerine yapılan sadece ileriye yönelik kohort çalışmalarının dahil edildiği ve bu araştırmaların bulguları ile ileri analizlerin yapıldığı bir çalışmada, ortamdaki ince partikül hava kirliliğine atfedilebilen küresel ölüm oranı tahminlerinin (8.9 milyon, %95 GA: 7.5-10.3) önceki tahminlerden %120 daha yüksek olduğu saptanmış ve en önde gelen küresel ölüm riski faktörleri olan beslenme (10.3 milyon ölüm, % 95 CI: 8.8-11.9) ve sigara içimi (6.3 milyon ölüm;% 95 CI: 5.7-7.0) ile karşılaştırılabilir bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, Hindistan ve Çin gibi yüksek PM2.5 konsantrasyonlarına sahip ülkelerde, konsantrasyonlarındaki azalmalarla ilişkili sağlık yararlarının, daha önce önerilenden çok daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (Burnett et al., 2018). Ek olarak, ortam PM2.5 kirliliği, küresel yaşam beklentisinde 1.03 yıllık bir düşüşle ilişkilendirilmektedir ve ortamdaki PM2.5'in beklenen yaşam süresi üzerine etkisi, özellikle Bangladeş (1.87 yıl), Mısır (1.85 yıl), Pakistan (1.56 yıl) olmak üzere hava kirliliği yüksek olan Asya, Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde daha büyüktür. Yapılan araştırmalarda, PM2.5'ten beklenen yaşam süresi düşüşleri, ulusal ortalama PM2.5 konsantrasyonları ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (Apte et al., 2018). Küresel olarak engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının %3.1'i hava kirliliğinden kaynaklanmaktadır ve hava kirliliğine eşlik eden hastalık oranının bu kadar büyük olması, çok yüksek düzeyde bir ekonomik maliyeti de beraberinde getirmektedir (Miller and Newby, 2020).

Dünyada, özellikle az gelişmiş ülkelerde hava kirliliği ve sağlık ilişkisi üzerine yapılan araştırmaların önemli bir kısmı solunum sistemi hastalıkları ile yapılmıştır (Yang et al., 2019). Bununla birlikte, hava kirliliğinden kaynaklanan erken ölümlerin yaklaşık %40-60'ının kalp damar hastalıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Al-Kindi et al., 2020). Avrupa'nın gelişmiş ülkelerinde yapılan 11 ileriye yönelik kohort çalışmasının verilerinin bir araya getirildiği ESCAPE araştırmasında; yıllık PM2.5 ortalamasının her 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ artışının akut koroner olay riskinde %13 artışa neden olduğu, yıllık PM10 ortalamasının her 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ artışının ise %10 artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, benzer pozitif istatistiksel

anlamli iliskiler, Avrupa’da kabul edilen yillik limit değer olan 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ’ün altındaki değerlerde de saptanmıştır (Cesaroni et al., 2014).

Bulaşıcı olmayan hastalıklar ile ilgili yapılan araştırmalardan oluşmuş bir meta-analiz çalışmasında, PM2.5 kalp ve damar hastalıkları, solunum hastalıkları, akciğer kanseri ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile iliskili bulunmuştur (Chen and Hoek, 2020). Yapılan bir diğer meta-analiz çalışmasında, PM2.5 düzeylerinin, inme, demans, Alzheimer hastalığı, Otizm, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. Örneğin; uzun süreli PM2.5’a maruz kalanlarda Alzheimer hastalığı görülme riskinin 3.26 kat (%95 GA: 0.84 – 12.74) daha fazla olduğu bulunmuştur (Fu et al., 2019).

Türkiye’de, hava kirliliği ve sağlık üzerine bugüne kadar yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Bu yapılan çalışmaların da önemli bir kısmı solunum sistemi hastalıkları ve hava kirliliği iliskisi üzerinedir (apraz, Deniz and Doğan, 2017; Mentese et al., 2018; Ozcan and Cubukcu, 2015; Saygin et al., 2017; Tasci, Kavakci and Kayipmaz, 2018; Yakşi, 2020). Biri Kütahya, biri de İstanbul’da yapılan iki çalışma kalp damar hastalıkları ve hava kirliliği arasındaki iliskiyi incelemiştir (apraz, Efe and Deniz, 2016; Sen et al., 2016).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada, İstanbul’da yaşayan 18-45 yaş arası emziren göçmen annelerin günlük yaşamlarında maruz kaldıkları çevresel kirleticilerin, beden kitle indeksleri ve anne sütünden ayrıştırılan epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki olası istatistiksel iliskileri ve etkileşimleri incelemek amaçlanmıştır.

Araştırmanın hedefleri:

1. Annenin sosyodemografik ve tıbbi özellikleri, gıda tüketimi, sağlık davranışları ve kullandığı çeşitli tüketici ürünleri ile epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki iliskileri saptamak.
2. Annenin ikamet ettiği bölgedeki 3 aylık ve 6 aylık dış ortam PM₁₀ konsantrasyon düzeyleri ile DNA hasarı parametreleri arasındaki iliskileri saptamak.

3. Annenin sosyodemografik ve tıbbi özellikleri, gıda tüketimi, sağlık davranışları ve kullandığı çeşitli tüketici ürünleri ile beden kitle indeksi arasındaki ilişkileri saptamak.
4. Annelerin beden kitle indeksi ve epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki karıştırıcı etmenlere göre düzeltilmemiş ilişkisini saptamak.
5. Annelerin beden kitle indeksi ve epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki ilişkiyi olası karıştırıcı etmenlere göre düzelterek saptamak.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın tipi

Bu araştırma sağlık merkezi tabanlı analitik kesitsel bir araştırmadır.

2.2. Araştırmanın evreni ve örnek büyüklüğü

Araştırmaya yaşları 18-45 arasında değişen, İstanbul Beyoğlu 2 No'lu Göçmen Sağlığı Merkezine Ekim-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran 118 sağlıklı emziren anne dâhil edilmiştir. Gerekli olan örnek büyüklüğü, %5 anlamlılık düzeyi, %80 güç ile 104 olarak hesaplanmıştır. Toplanan anne sütü miktarının 10 katılımcıda yetersiz olması nedeniyle 108 anne sütü örneği araştırmaya dahil edilmiştir.

2.3. Araştırmanın değişkenleri

2.3.1. Bağımlı değişkenler

Araştırmanın temel bağımlı değişkeni DNA hasarıdır. Toplanan anne sütü örneklerinden ayrıştırılan epitel hücrelerinde, “Comet Assay” elektroforez yöntemi ile, DNA hasarı saptanmıştır. Elektroforezden sonra, hasarlı bir nükleoidin görüntüsü kuyruklu yıldıza benzemektedir. Bu kuyruklu yıldız merkezden anoda doğru uzayan kırık DNA parçalarından oluşur. DNA hasarının ölçümü bir bilgisayar programı ya da görsel olarak yapılabilir. Seçilen bir hücre yazılım tarafından analiz edildiğinde DNA hasarı ile ilgili farklı parametreler hesaplanmaktadır. Bu araştırmada, DNA hasarının varlığı üç parametre ile incelenmiştir: “Olive kuyruk momenti”, “kuyruk uzunluğu”, “kuyruk yoğunluğu”. Kuyruk

uzunluğu, başın merkezinden ya da bittiği sınırdan kuyruğun sonuna kadar DNA göçünün mesafesidir. Kuyruktaki DNA yüzdesi, tüm kuyruklu yıldızın yoğunluğuna göre kuyruktaki DNA yoğunluğunun yüzdesi alınarak hesaplanır. Olive kuyruk momenti ise, kuyruk uzunluğu ile kuyruktaki toplam DNA fraksiyonunun çarpımı olarak tanımlanır. Herbir parametre için bir slaytta saptanan 25 epitel hücresinin ortalama değerleri alınmıştır.

2.3.2. Bağımsız değişkenler

Araştırmanın temel bağımsız değişkenleri BKİ ve yaşam tarzı değişkenleridir. Temel bağımsız değişken bilgileri yüz yüze yapılan anket ile toplanmıştır.

BKİ hesaplaması için katılımcılara boy ve kiloları sorulmuş ve $BKİ = \text{kilo (kg)} / (\text{boy} \times \text{boy}) \text{ m}^2$ formülü ile hesaplanmıştır.

Yaşam tarzı değişkenleri ise aktif ve pasif sigara içme durumu, katılımcıların tükettikleri besin türleri ve sıklıkları, kullandıkları kimyasal maddede içerme oranı yüksek olabilecek tüketim ürünleri kullanma durumu ve sıklığı, içme suyu tercihi olarak belirlendi. Tüketilen besin türleri sorusunda, balık ve deniz ürünleri, tavuk, hindi veya ördek, kırmızı et, süt, yoğurt, peynir vb. süt ürünleri, yumurta, fast-food, konserve gıda tüketim sıklıkları 4'lü likert ölçeği ile sorulmuştur. Tüketim ürünleri ise tek kullanımlık bardak/tabak, parfüm, makyaj malzemesi, oda kokusu kullanımı olarak tanımlanmıştır. Yanıt olarak hiç / ayda birkaç kez / haftada birkaç kez / hergün seçeneklerinden birisini seçmeleri istenmiştir. Bir diğer bağımsız değişken karton ya da plastik bardakta sıcak içecek içme durumu ve sıklığı idi. İçme suyu tercihi sorusunda çeşme suyu, damacana (plastik), damacana (cam), pet şişe, ev tipi arıtma sistemi seçenekleri sorunun yanıtını oluşturmuştur. Bir diğer soru ise süt ürünlerinin ev yapımı ya da hazır tüketilme durumu idi.

Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasındaki dış ortam günlük NO₂, NO_x, NO ve PM₁₀ konsantrasyon düzeyleri dış ortam hava kirliliğini tanımlayıcı bileşenler olarak kullanılmıştır. Aynı dönem içindeki PM₁₀ konsantrasyon değişkeni ise temel bağımsız değişkenlerden biri olarak incelenmiştir.

Diğer tanımlayıcı değişkenler; annenin sosyoekonomik durumu, kaç yıldır İstanbul'da yaşadığı, hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar, gebelik sayısı, doğum sayısı, ilk doğumu kaç

yaşında yaptığı, kaç çocuk sahibi olduğu, bebeğin doğum ağırlığı ve boyu, ailede meme ve yumurtalık kanseri öyküsü varlığı idi.

2.4. Veri toplama yöntemi

Veriler, İstanbul Beyoğlu 2 No'lu Göçmen Sağlığı Merkezine Ekim-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran 118 sağlıklı emziren anneden toplanmıştır. Veri toplamaya başlamadan önce eğitim verilmiş ve sağlık merkezinde çalışan bir hemşire ve bir tıbbi sekreter veri toplamaya yardımcı olmuştur. Temel bağımsız değişkenler ve tanımlayıcı değişkenler ile ilgili veriler yüz yüze anket yöntemi ile toplanmıştır. Sağlık merkezi göçmen sağlık merkezi olduğu ve katılımcıların bir kısmı Türkçe bilmediği için eş zamanlı olarak hem Arapça hem de İngilizce çeviriler yapılarak sorular sorulmuştur.

Türkiye’de hava kalitesi, T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim değişikliği Bakanlığı’nın oluşturduğu sürekli izleme merkezi tarafından saatlik ölçümlerle takip edilmektedir. İstanbul’da farklı ilçelerde yerleşmiş olan farklı tiplerde Hava Kalitesi İzleme İstasyonları bulunmaktadır. Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasındaki dış ortam günlük NO₂, NOX, NO ve PM₁₀ konsantrasyon düzeyleri, İstanbul Mecidiyeköy İstasyonu verilerine dayanılarak elde edilmiştir.

Çalışmaya katılan annelerin her birinden 20 ml süt örneği elle sağılarak steril cam tüplere konulmuştur. Tüpler +4°C buzdolabında bekletilerek en geç 24 saat içerisinde buz aküleri üstüne konularak laboratuvara nakledilmiştir.

2.5. Alkali COMET Tekniği ile DNA Hasarının Belirlenmesi

Prencip: Comet tekniği ile DNA çapraz bağları, tek ve çift bağ kırıkları ve alkali labil bölgeleri ve tamamlanmamış tamir bölgeleri saptanmaktadır (Rojas, Lopez and Valverde, 1999).

Yöntem: Öncelikle hücreler izole edilir. İzole edilen hücreler agar ile karıştırılır ve mikroskopik lamlara yayılır. Parçalama (lysis) aşamasından sonra floresan boya ile boyanarak elektroforez ile değerlendirilirler (Collins, 2004). Fikse edilen lamlardaki DNA, DNA’ya bağlanan bir boya olan etidiyum bromürdür ile boyanır (Dhawan, Bajpayee and

Parmar, 2009). Comet tekniği ile DNA hasarının kantitatif olarak belirlenmesinde gözle değeriendirme sonucuna göre hücreler sahip oldukları hasara göre kategorize edilebilmektedir. Ayrıca kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruktaki DNA yoğunluğu DNA hasarını gösteren önemli parametreler arasındadır (Collins, 2004).

2.5.1. Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

2.5.1.1. 10 M NaOH Çözeltisi:

400 g NaOH (Merck, Kat. No:1.06462) tartıldı, distile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlandı, +4°C'de muhafaza edildi.

2.5.1.2. 0.2 M EDTA Çözeltisi:

74.4 gram EDTA (Sigma, Kat.no: ED2SS) tartıldı, distile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlandı, +4°C'de muhafaza edildi.

2.5.1.3. Nötralizasyon Çözeltisi:

48.5 gram Trisma Base (Sigma, Kat. No:T-1503) tartıldı, bir miktar distile suda çözüldü. Çözeltinin pH'sı HCl ile 7.5 olacak şekilde ayarlandıktan sonra 1000 ml'ye tamamlandı, 0.4 M Tris solüsyonu elde edildi, +4°C'de muhafaza edildi.

2.5.1.4. Stok Lysis Çözeltisi:

146.1 gram NaCl (Merck, Kat. No:K-17122400, 2.5 M), 37.2 gram EDTA (Sigma, Kat.no: ED2SS 100 mM), 1.2 g Trisma Base (Sigma, Kat. No:T-1503, 10 mM) tartıldı, bir miktar distile suda çözüldü. Çözeltinin pH'sı NaOH (Merck, Kat. No:1.06462) ile 10 olacak şekilde ayarlandıktan sonar 1000 ml'ye tamamlandı. Stok lysis çözeltisi +4°C'de muhafaza edildi.

2.5.1.5. Lysis Çözeltisi:

Stok Lysis Çözeltisinden 53.4 ml alındı, içine 6 ml Dimeyil sülfoksit (DMSO, Merck, Kat. No:K-25358243) ve 0.6 ml Triton X-100 (Sigma, Kat. No:9002-93-1) eklendi, her kullanım için taze olarak hazırlanan lysis çözeltisi kullanım sırasında buz kabında muhafaza edildi.

2.5.1.6. Elektroforez Çözeltisi:

10 M NaOH çözeltisinden 75 ml, 0.2 M EDTA çözeltisinden 13.5 ml alındı, içine soğuk 2500 ml distile su eklendi. Her kullanım için taze olarak hazırlandı.

2.5.1.7. Etidyum Bromür Çözeltisi:

20 ug/ml konsantrasyonundaki stok Etidyum Bromid (EB, Sigma, Kat. No:E-8751) çözeltisi 1 v EB : 4v ds olacak şekilde 1/5 oranında seyreltilti. 100 µl stok EB çözeltisi alındı, 400 µl distile su ile dilue edildi. Seyreltmenin yapıldığı deney tüpü alüminyum folyo ile sarılarak, kullanılıncaya kadar karanlık ortamda muhafaza edildi.

2.5.1.8. Low Melting Point Agarose (LMA), Düşük Kaynama Dereceli Agar (%0.65):

650 mg LMA (Sigma, Kat. No: A-4018) tartıldı. 100 ml PBS içinde çözülene kadar mikrodalga fırında ısıtıldı. Kullanım gününe kadar 37⁰ C'de muhafaza edildi.

2.5.1.9. High Melting Point Agarose (HMA), Yüksek Kaynama Dereceli Agar (%0.65):

650 mg HMA (Sigma, Kat. No: A-7174) tartıldı. 100 ml distile su ilave edilip çözünene kadar mikrodalga fırında ısıtıldı. Kullanım gününe kadar 37⁰ C'de muhafaza edildi.

2.5.2. Yöntemde Kullanılacak Lamların Agar ile Kaplanması

650 mg HMA tartıldı. 100 ml distile su ilave edilip mikrodalga fırında şeffaflaşana kadar ısıtıldı. Lamlar hızlı bir şekilde HMA solüsyonuna batırılıp çıkarıldı ve arka tarafları temiz bir peçete ile silindikten sonar kurutma kağıdına dizilerek kurumaya bırakıldı. 1 günlük kuruma süresi sonunda kuruyan lamlar +4°C'de muhafaza edildi.

2.5.3. Anne Sütünden Epitel Hücre İzolasyonu

Her bir numune için temiz bir eppendorfa 1 ml Phosphate Buffered Saline (PBS, Sigma, Kat. No: P-4417) eklendi ve PBS'li eppendorflar deney öncesinde +4°C'de, deney sırasında ise buza yerleştirildi. 1 ml anne sütü içinde 1 ml PBS olan eppendorflara eklendi. 300g'de 15 dk +4° C'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldı, altta kalan epitel hücrelere 100 µl PBS eklendi,

ardından 37°C'deki 100 µl %0.65'lik LMA eklendi ve iyice pipetlenen örnekler, HMA kaplı lamalara yayıldı, üzeri üzeri 24X60 mm lamelle kapatıldı. Lam ve lameller 20-30 dk süresince buzdolabında bekletildi.

2.5.4. Epitel Hücrelerin Parçalanması (Lysis)

Alüminyum folyo ile kaplanan boş şalenin içine stok lysis çözeltisinden 89 ml alındı, üzerine 1 ml Triton-X ve 10 ml DMSO ilave edildikten sonra ve buz içerisinde karıştırıcıda iyice karıştırıldı. Lamaların üzerinde kaplı olan lameller tek bir hareket ile sıyrılarak alındıktan sonra lamalar şale içerisine yerleştirilerek 1 gece (24 saate kadar bekletilebilir) +4°C'de lysis solüsyonunda inkübe edildi.

2.5.5. Elektroforez

Elektroforez solüsyonu hazırlandı. Elektroforez tankı 300 mA ve 25 Volt 20 dk'ya ayarlandı. Lysis çözeltisinde yaklaşık 18 saat inkübe edilen lamalar şaleden çıkarılarak, başka bir şale içine konuldu ve DNA'nın çözülmesine ve alkali-labil hasarın ekspresyonuna olanak sağlamak için elektroforez çözeltisinde 20 dk. +4°C'de buzdolabında bekletildi. Tanka elektroforez çözeltisi konularak, tank hazır duruma getirildi. Lamalar şaleden çıkarılarak, tamamı aynı yöne bakacak ve kaymayacak şekilde tanka yerleştirildi. Lamaların üstü elektroforez çözeltisi ile kaplanacak şekilde tank elektroforez solüsyonu ile dolduruldu, tankın altına buz yerleştirilerek elektroforezin soğuk ortamda yapılması sağlandı. 20 dk. yürütüldü.

2.5.6. Nötralizasyon

Oluşan kimyasal reaksiyonu stabilize etmek, fazla tuz ve deterjanı uzaklaştırmak için lamalar elektroforezi takiben, içinde nötralizasyon tamponu bulunan şaleye yerleştirildi ve +4°C'de 5 dk bekletildi. Bu işlem üç defa tekrarlandı. Sonrasında lamaların süzülmesi ve kuruması için beklendi.

2.5.7. Boyama

Kuruyan lamalar 50 µl EB ile boyandı (1:4 oranında stok çözeltiden taze hazırlanan EB çözeltisi lam üzerine yayıldı). Boyamayı takiben lamalar üzerlerine lamel kapatılarak lam kutusuna yerleştirilip, 20-30 dk süresince buzdolabında bekletildi. Bekleme süresi sonunda buzdolabından çıkarılan lamalar 5 dk kadar oda ısısında bekletildi ve floresan mikroskobu (Nikon Eclipse 80i) ile 20 X objektifte görüntüsü alındı. Bu görüntü “Comet Görüntü İşleme ve Analiz Programı (Comet Assay IV Perceptive Instruments, Suffolk, UK)” kullanılarak değerlendirildi. Boyama, floresan mikroskopta fotoğraf çekimi işlemleri DNA’da fazladan hasar oluşmaması için karanlık odada gerçekleştirildi.

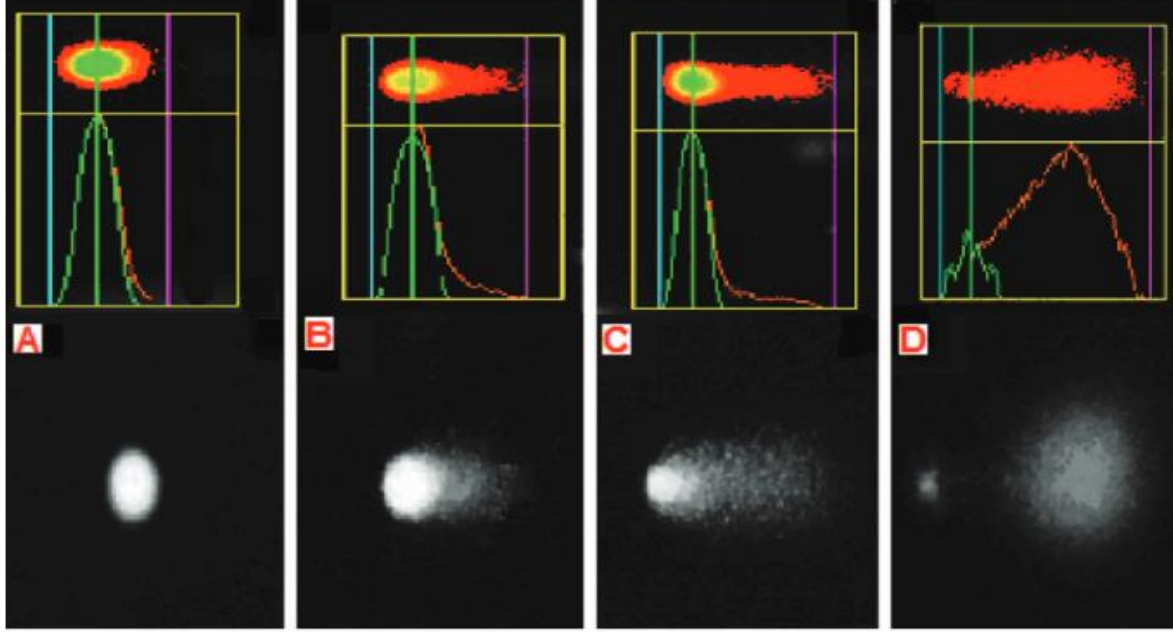
2.5.8. Değerlendirme

Her bir numune için ayrı ayrı hazırlanan lamlardan çekilen floresan mikroskop görüntüsü bilgisayara aktarıldı ve Comet Assay paket programı yardımı ile bilgisayarda değerlendirildi. Ölçümden önce programın kalibrasyonu 0.5 mikron/pixel olacak şekilde yapıldı. Her bir görüntüde yaklaşık 25 DNA seçildi ve seçilen her bir DNA’ya ait DNA hasarının göstergesi olarak kabul edilen “Kuyruk uzunluğu” (tail length), “kuyruk yoğunluğu” (tail intensity) parametreleri ölçüldü, bu iki parametre kullanılarak “kuyruk momenti” (Tail Moment) parametresi otomatik olarak hesaplandı (Dhawan et al., 2009).

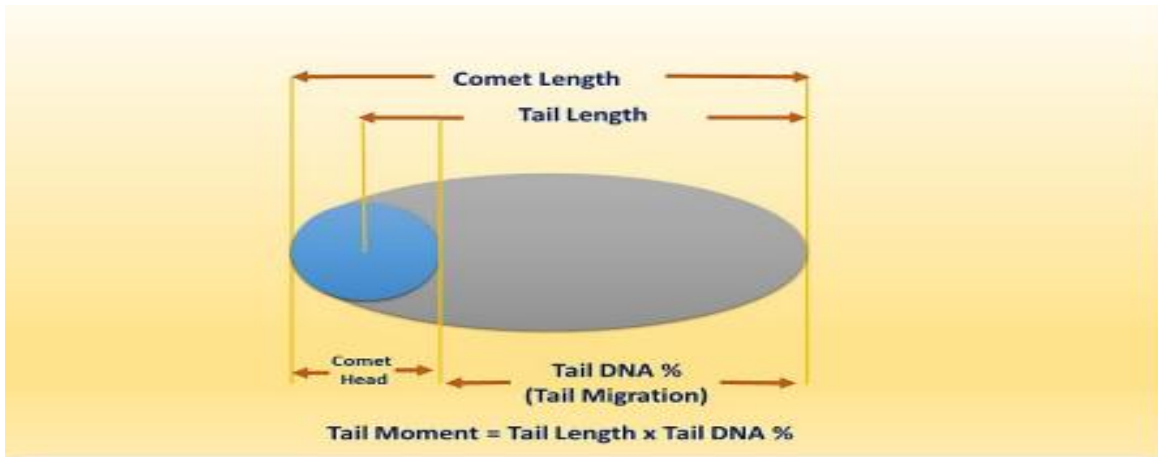
Elektroforez sırasında, olumsuz olarak zarar görmüş ve parçalanmış yüklü DNA çekirdekten anoda doğru göç eder. Göç eden DNA miktarı, DNA hasarının boyutunun bir ölçüsüdür. Hasarlı DNA içeren hücreler, parlak bir baş ve kuyruğa sahip bir kuyruklu yıldız görünümündedir. Buna karşılık, zarar görmemiş DNA, kuyruğu olmayan bozulmamış bir çekirdek olarak görünür (Şekil 2.1).

Kuyruk uzunluğu, kometin başının bittiği noktadan başlar ve kometin sonuna kadar tüm kuyruk uzunluğunu mikro metre cinsinden verir. Kuyruk yoğunluğu, % kuyruk DNA’sı olarak tanımlanır ve kuyruktaki DNA yoğunluğunun tüm kometteki DNA yoğunluğuna oranı alınarak hesaplanır. Kuyruk momenti, kuyruk uzunluğunun kuyruk DNA yoğunluğu ile çarpımı olarak tanımlanır ($\text{Kuyruk momenti} = \text{kuyruk uzunluğu} \times \text{kuyruktaki DNA'nın \%'si}$).

Kuyruk momenti hem nitel hem de nicel açıdan DNA hasarı miktarını içerdiği için geçerliliği en yüksek parametre olarak kabul edilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Sperm hücrelerinde DNA hasarını gösteren Comet Assay analizi, (A) Hasar yok, (B) Düşük hasar, (C) Orta hasar, (D) Yüksek hasarlı (Tug et al., 2011).



Şekil 2.2. Comet Assay yöntemi ile elde edilen DNA hasar parametrelerinin tanımı ve hesaplaması.

2.6. İstatistiksel yöntem

Araştırma verilerinin istatistiksel analizinde tanımlayıcı sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile tanımlanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki tek değişkenli analizler Mann-Whitney U, Kruskal Wallis ve Ki-Kare testleri ile yapılmıştır. DNA hasarı parametreleri arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile test edilmiştir. Beden kitle indeksinin DNA hasarı üzerine bağımsız etkisi, non-parametrik kısmi korelasyon testi ile tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenlere göre düzeltme yapılarak test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık kesim değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS v25.0 paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Araştırmaya 18-45 yaşları arasında 118 emziren anne katıldı. Alınan süt örneklerinin 10 tanesinin miktarı analizler için yetersiz olduğu için DNA hasarı analizleri 108 katılımcı ile yapıldı.

Katılımcıların yaş ortalaması 27.1 ± 6.2 idi. Katılımcıların %64.2'si Suriye kökenli, geri kalanları ise Türkmenistan, Özbekistan ve Afrika'nın çeşitli ülkelerinden göç etmişti. Bütün katılımcılar başta Beyoğlu olmak üzere, Beyoğlu ve çevresindeki semtlerde ikamet etmekteydi. %45.8'i 5 yıl ve daha uzun bir süredir İstanbul'da yaşarken, %27.1'i son bir yıl içinde İstanbul'a gelmişti (Tablo 3.1).

Bilindiği gibi Türkiye ve özellikle İstanbul son yıllarda yoğun bir göç almaktadır. 2021 yılı TÜİK verilerine göre İstanbul'da 740,954 yabancı uyruklu kişi yaşamakta ve İstanbul'daki nüfusun %4.7'sini yabancı uyruklu bireyler oluşturmaktadır. En yoğun göç alınan ülkeler arasında Suriye, Türkmenistan, Özbekistan ve Somali, Sudan, Nijerya gibi çeşitli Afrika ülkeleri yer almaktadır (TÜİK, 2021b).

Tablo 3.1. Araştırmaya katılan annelerin sosyodemografik özellikleri

	Ort ($\pm$ SD)
Yaş	27.1 ± 6.2
	n (%)

Eğitim durumu	
≤İlkokul	47 (39.8)
Ortaokul ve lise	55 (46.6)
≥Üniversite	16 (13.6)
Etnik köken	
Suriye	68 (64.2)
Türkmenistan/Özbekistan	10 (9.4)
Batı Afrika	17 (16.0)
Diğer	11 (10.4)
İkametgah yeri	
Beyoğlu	93 (78.8)
Diğer	25 (21.2)
İstanbul'da olunan süre	
≤ 1 yıl	32 (27.1)
2-4 yıl	32 (27.1)
≥ 5 yıl	54 (45.8)

TÜİK verilerine göre, 2022 yılında Türkiye’de doğum yapan annelerin yaş ortalaması 29.2 iken, İstanbul’da 30.2 idi. Eğitim durumuna bakıldığında ise İstanbul’da yaşayan 15 yaş üstü kadınların %26’sı ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahiptir. Ancak TNSA-2018 verilerine göre Türkiye’deki Suriyeli göçmen kadınların %66’sı ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahiptir (Enstitüsü, 2019b). Dolayısıyla bu tezin örneğindeki göçmen anneler Türkiye’deki göçmen nüfusa göre daha yüksek eğitim düzeyine sahip olmakla birlikte, Türkiye ve İstanbul ortalaması ile karşılaştırıldığında doğum yapan göçmen annelerin yaş ortalamasının daha küçük ve eğitim düzeylerinin de daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca göçmen annelerin yaklaşık dörtte birden fazlasının İstanbul’da bir yıldan daha kısa bir süredir ikamet ettiği saptanmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.2. Katılımcıların tıbbi ve maternal özellikleri

		Ort. (±SD)
İlk doğum yaşı		22.3±5.7
		n (%)

Parite	1	45 (38.1)
	2-3	52 (44.1)
	>3	21 (17.8)
Doğum kontrol hapi	Evet	20 (16.9)
	Hayır	98 (83.1)
Demir takviyesi	Evet	27 (22.9)
	Hayır	91 (77.1)
Vitamin D takviyesi	Evet	25 (21.2)
	Hayır	93 (78.8)
Son bir ayda grip olma durumu	Evet	35 (29.7)
	Hayır	83 (70.3)
Kronik hastalıklar	Evet	5 (4.2)
	Hayır	113 (95.8)
Ailede meme kanseri öyküsü	Evet	9 (7.6)
	Hayır	109 (92.4)

Katılımcı annelerin ilk doğum yaptıkları yaş 22.3 ± 5.7 idi. Anneler, en genç 14 yaşında, en yaşlı ise 42 yaşında ilk defa çocuk sahibi olmuştu. Türkiye’de 2021 yılı verilerine göre ilk doğum yaşı ortalaması 26.7 iken, İstanbul’da bu oran 28.4 idi (TÜİK, 2021a). Türkiye ortalaması ile karşılaştırıldığında göçmen annelerin ilk doğumlarını oldukça genç bir yaşta yaptıkları gözlemlendi. %44.1’nin 2 ya da 3 yaşayan çocuğu bulunmaktaydı ve %83.1’i hiç doğum kontrol hapi kullanmamıştı. Emzirme döneminde %22.9’u demir takviyesi, %21.2’si ise vitamin D takviyesi almaktaydı. Katılımcıların yaklaşık üçte biri son bir ayda grip geçirmişti. Sadece %4.2’sinin astım ve hipertansiyon gibi kronik bir hastalığı vardı. %7.6’sının ailede meme kanseri öyküsü vardı (Tablo 3.2).

Araştırmaya dahil edilen en küçük bebek 7 haftalık, en büyük bebek ise 54 haftalık idi. Bebeklerin yaş ortalaması $25.2 (\pm 8.6)$ hafta iken, %72’sinin yaşı 6 aydan daha küçük idi. Bebeklerin %98.3’ü term ve % 46.6’sı sezeryan doğum idi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Araştırmaya katılan annelerin yenidoğan bebeklerinin tıbbi özellikleri

	Ort ($\pm$SD)
Bebeğin yaşı (hafta)	25.2 (± 8.6)
Doğum kilosu (gr)	3209.8 (± 501.9)

Doğum boyu (cm)	49.8 (±1.7)
	n (%)
Bebeğin yaşı	
≤ 6 ay	85 (72.0)
> 6 ay	33 (28.0)
Doğum zamanı	
Term	116 (98.3)
Preterm	2 (1.7)
Doğum yöntemi	
Vajinal	63 (53.4)
Sezeryan	55 (46.6)
Bebeğin cinsiyeti	
Erkek	59 (50.0)
Kız	59 (50.0)

Tablo 3.4. Katılımcı annelerin beden kitle indeksi ve sigara içme durumları.

	Ort. (±SD)
BKİ (kg/m²)	25.0 (±4.2)
	n (%)
BKİ	
Normal	60 (52.2)
Kilolu	42 (36.5)
Şişman	13 (11.3)
Sigara içme durumu	
Evet	10 (8.5)
Hayır	108 (91.5)
Pasif sigara içme durumu	
Evet	64 (54.2)
Hayır	54 (45.8)

Katılımcı annelerin BKİ'leri ortalaması $25.0 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ iken, en düşük BKİ 17.2, en yükseği ise 42.4 kg/m^2 idi. Annelerin %52.2'si normal kiloda iken, %36.5'i kilolu, %11.3'ü ise şişman idi (Tablo 3.5). TNSA'nın 2018 yılında Suriyeli göçmenlerden seçtiği bir örnekleme, kadınların %28.3'ünün BKİ'si 25 kg/m^2 ve 30 kg/m^2 arasında, %31.7'sinin ise 30 kg/m^2 ve üzerinde idi ve annelerin sadece %37'sinin BKİ'si normal sınırlardaydı (Enstitüsü, 2019b). Aynı yıl TNSA'nın Türkiye örnekleminde yaptığı araştırmada ise, kadınların %29.1'inin BKİ'si 25 kg/m^2 ve 30 kg/m^2 arasında, %30.3'ünün ise 30 kg/m^2 ve üzerinde idi (Enstitüsü, 2019a). Türkiye örneklemine göre bizim örneğimizdeki kadınlarda obezite oranı önemli ölçüde daha düşüktü (Tablo 3.4). TNSA-2018'e göre Suriyeli evlerin %56'sında her gün, %2'sinde ise haftada bir sigara içilmekteydi. Aynı oranlar Türkiye geneli için sırasıyla %28 ve %3 idi. Bu tez araştırmasının bulgularında ise İstanbul'daki göçmenlerin %54.2'si pasif olarak evlerde sigaraya maruz kalmaktaydı. Ayrıca emziren annelerin %8.5'i emzirmeye devam etmelerine rağmen aktif olarak sigara içmekteydi (Tablo 3.4).

Tablo 3.5. Katılımcı annelerin beslenme alışkanlıkları ve sıklıkları.

Besin Tüketimi		n (%)
Balık ve deniz ürünleri	< Haftada bir	89 (75.4)
	≥ Haftada bir	29 (24.6)
Tavuk, hindi ya da ördek eti	< Haftada bir	12 (10.2)
	≥ Haftada bir	106 (89.8)
Kırmızı et	< Haftada bir	38 (32.2)
	≥ Haftada bir	80 (67.8)
Süt ve süt ürünleri	< Haftada bir	11 (9.3)
	≥ Haftada bir	107 (90.7)
Yumurta	< Haftada bir	19 (16.1)
	≥ Haftada bir	99 (83.9)
Fast-food	< Haftada bir	80 (67.8)
	≥ Haftada bir	38 (32.2)
Konserve gıda	< Haftada bir	95 (80.5)

	$\geq$ Haftada bir	23 (19.5)
Plastik/karton bardakta sıcak içecek	$<$ Haftada bir	106 (89.8)
	$\geq$ Haftada bir	12 (10.2)
İçme suyu	Arıtma cihazı (musluk suyu)	47 (39.8)
	Plastik damacana/pet şişe	71 (60.2)
Süt ürünleri	Ev yapımı	7 (5.9)
	Hazır	111 (94.1)

Tablo 3.5’da katılımcıların beslenme alışkanlıkları ve tüketim sıklıkları görülmektedir. Genel olarak katılımcıların yaklaşık %90’ının haftada bir ve birden fazla beyaz et ve süt ve süt ürünleri tükettiği gözlenmiştir. Tüketilen süt ürünlerinin sadece % 5.9’u evde yapılmaktaydı. Yaklaşık dörtte biri haftada bir ve birden fazla balık ve deniz ürünleri tüketmektedir. Toplumun yaklaşık %90’ı haftada bir ve birden fazla konserve gıda tüketirken, %10.2’si haftada bir ve birden fazla plastik yada karton bardakta sıcak içecek tüketmektedir. %60.2’si içme suyu olarak plastik damacana ya da pet şişe kullanırken, %39.8’i ev tipi arıtma cihazı ile arıtılmış su kullanmaktaydı. Katılımcıların yaklaşık üçte biri haftada bir ve birden fazla fast-food tüketmekteydi (Tablo 3.5).

Tablo 3.6. Katılımcı annelerin bazı tüketim ürünlerini kullanma durumu ve sıklığı.

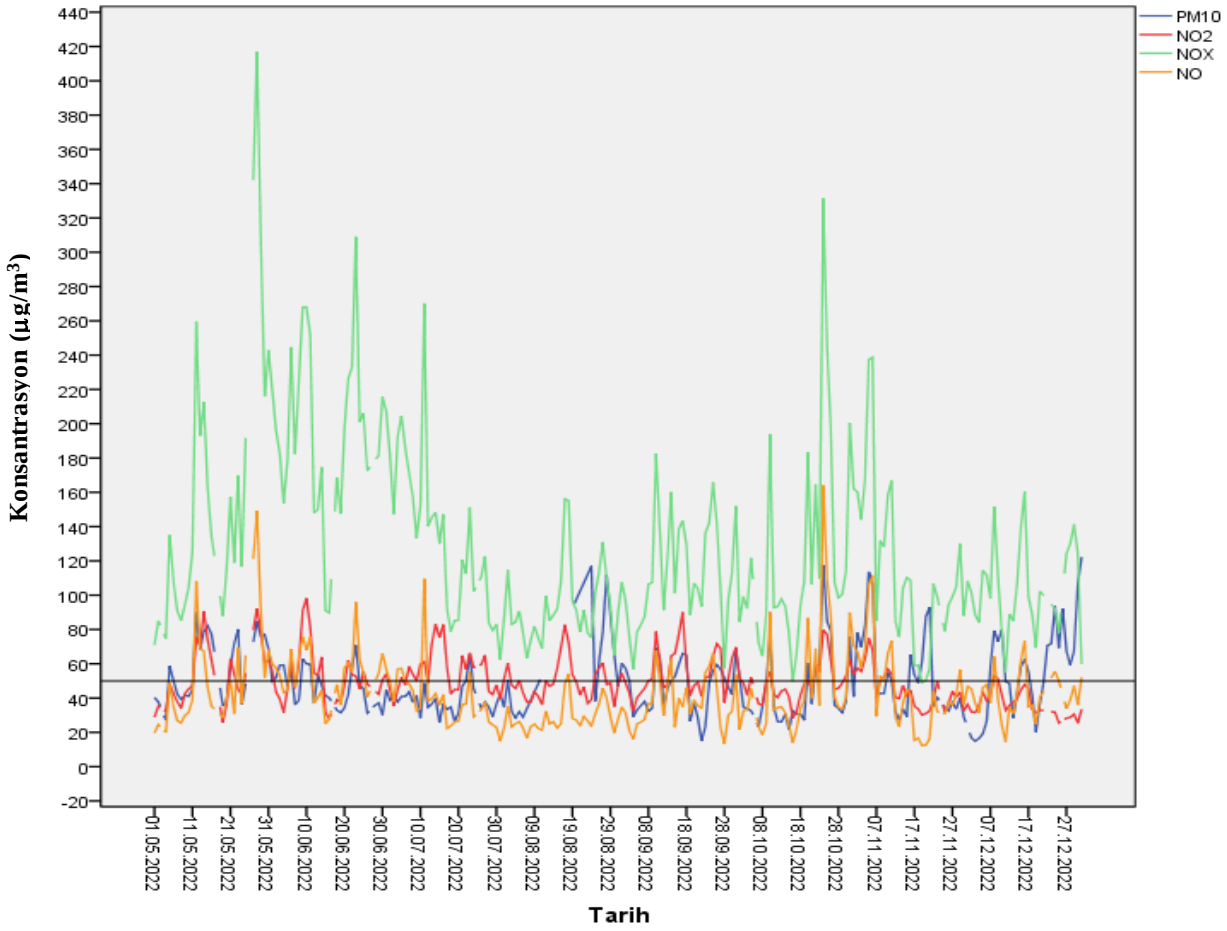
Ürünler	n (%)
Tek kullanımlık bardak/tabak	
$<$ Haftada bir	111 (94.1)
$\geq$ Haftada bir	7 (5.9)
Parfüm	
$<$ Haftada bir	45 (38.1)
$\geq$ Haftada bir	73 (61.9)
Kozmetik	
$<$ Haftada bir	59 (50.0)
$\geq$ Haftada bir	59 (50.0)
Oda kokusu	
$<$ Haftada bir	55 (46.6)
$\geq$ Haftada bir	63 (53.4)

Maske kullanımı	
≤ 1 saat	86 (72.9)
≥ 2 saat	32 (27.1)

Katılımcıların sadece %5.9'u haftada bir ve birden fazla tek kullanımlık bardak/tabak kullanırken, %61.9'u haftada birden fazla parfüm yarısı haftada birden fazla kozmetik ürünü kullanmaktaydı. %53.4'ü ise haftada bir ve birden fazla kez oda kokusu kullanmaktaydı. Katılımcıların %27.1'i pandemi süresince günde ortalama iki saat ve daha fazla maske kullandığını belirtti (Tablo 3.6).

Tablo 3.7. Mayıs-Aralık 2022 ayları arasındaki dönemde hava kirliliği parametrelerinin limit aşım sayıları ve aylık konsantrasyon ortalamaları ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

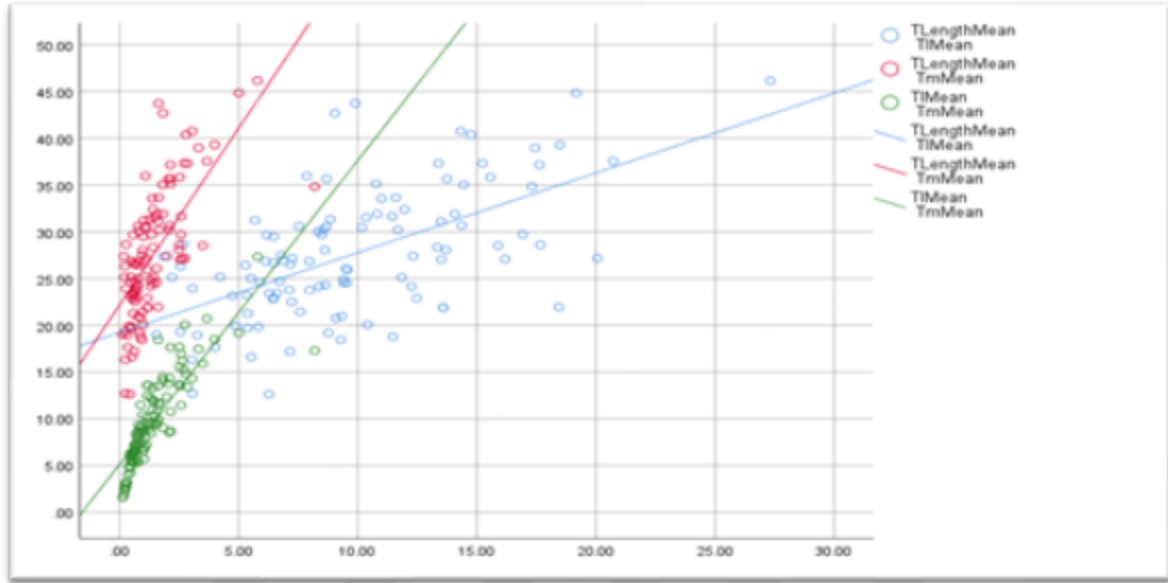
Kirletici	Limit	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
PM₁₀	50/gün	57.9	46.8	38.8	58.2	45.6	46.0	53.0	54.3
NO₂	40/yıllık	53.1	52.6	55.2	49.1	54.6	49.6	45.5	36.7
NO_x	30/yıllık	155.4	195.6	136.1	93.9	111.8	123.4	115.2	103.2
NO	-	49.7	54.2	39.7	29.2	37.3	48.1	45.4	41.5



Şekil 3.1. Mayıs – Aralık 2022 tarihleri arasında PM₁₀, NO₂, NO_x, NO konsantrasyonları, İstanbul Mecidiyeköy hava izlem istasyonu verileri.

Mayıs- Aralık 2022 dönemindeki hava kalitesini değerlendirmek için İstanbul Mecidiyeköy istasyonunda ölçülen günlük PM₁₀, NO₂, NO_x, NO konsantrasyonlarının zaman içindeki değişimi Şekil 3.1’de, aylık ortalama konsantrasyonları ise Tablo 3.7’de görülmektedir. Mayıs – Aralık döneminde ortalama günlük PM₁₀ konsantrasyonu 49.6 µg/m³ iken, dönem içindeki en yüksek konsantrasyon günlük ortalaması 122.2 µg/m³ olarak 31 Aralık günü ölçülmüştür. Bu süre içinde yapılan 216 ölçümden 84’ünde günlük limit düzeyi olan 50 µg/m³’ü geçmiştir. Mecidiyeköy’de bu dönem içinde günlük ortalama NO₂, NO_x, NO konsantrasyonları sırasıyla 49.7, 128.1 ve 42.7 µg/m³ olarak saptanmıştır ve yine aynı sırayla

bu dönem içindeki en yüksek konsantrasyonları 98.6, 417.1 ve 164.1 olarak saptanmıştır ve özellikle NO_x yıllık ortalama limit değerlerin çok üstünde saptanmıştır.



Şekil 3.2. DNA parametreleri arasındaki korelasyonlar

Tablo 3.8. DNA hasarı parametreleri ve birbirleri ile korelasyonları

	Ort. ($\pm$ SD)	Ortanca (IQR)*	Min-Maks.
Kuyruk uzunluğu (μm)	27.5 ($\pm$ 6.8)	26.9 (8.3)	12.6-46.1
Kuyruk yoğunluğu (%)	6.7 ($\pm$ 4.8)	8.8 (7.1)	1.6-27.3
Kuyruk momenti (arbitrary units)	1.4 ($\pm$ 1.2)	1.1 (1.2)	0.1-8.2
		Spearman's Rho	p değeri
Kuyruk uzunluğu – Kuyruk yoğunluğu		0.57	<0.001
Kuyruk uzunluğu – Kuyruk momenti		0.73	<0.001
Kuyruk yoğunluğu – Kuyruk momenti		0.92	<0.001

*IQR: Çeyrekler arası aralık

Şekil 3.2’de seçilmiş DNA hasarı parametreleri görülmektedir. Beklenildiği gibi kuyruk uzunluğu, yoğunluğu ve momenti arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon mevcuttur. İçme suyundan arsenik maruziyetinin DNA hasarı üzerine etkisinin incelendiği 15-70 yaş bireylerin dahil edildiği Hindistan’da yapılan bir araştırmada, arsenik maruziyeti olmayan 30 bireyin dahil edildiği kontrol grubunda kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti ortalama ve standart sapmaları sırasıyla 2.20 ± 0.72 , 4.29 ± 1.49 , 0.55 ± 0.83

olarak bulunmuştur. Aynı araştırmada arsenik maruziyeti olanlarda ise DNA hasarı parametreleri aynı sırayla 11.85 ± 5.51 , 14.05 ± 4.71 , 2.76 ± 1.39 olarak bulunmuştur (Banerjee et al., 2008). Bu tez araştırmasında ise kuyruk uzunluğu her iki gruptan da daha yüksek bulunmuş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise bütün DNA parametrelerinin ortalamaları daha yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 3.8). Kolombiya’da madencilerde ağır metal maruziyetinin DNA hasarı üzerine etkisini ölçmek için 18-55 yaş arası bireylerde yapılan çalışmada, kontrol grubunda kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu sırasıyla 19.6 ± 3.4 , 13.1 ± 2.1 olarak bulunmuştur. Maruziyet olan bölgelerden birinde ise aynı parametreler sırasıyla 81.3 ± 12.5 , 33.3 ± 4.4 olarak bulunmuştur (Cruz-Esquivel, Marrugo-Negrete and Calao-Ramos, 2019). Bizim araştırmamızda ise kuyruk uzunluğu kontrol grubundan yüksek saptanmış, ancak diğer parametreler her iki gruptan da düşük olarak saptanmıştır. Türkiye’de 24-26 yaşında sağlıklı kadınlardan alınan kan örneği ile anti-diyabetik ilaç olan metforminin DNA hasarı üzerine etkisini incelemek için yapılan hücre kültürü çalışmasında, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti sırasıyla 55.63 ± 0.95 , 8.69 ± 1.03 ve 2.14 ± 0.35 olarak saptanmıştır (Yuzbasioglu et al., 2022). 30-60 yaşları arasındaki 56 erkek katılımcı ile Türkiye’de yapılan bir araştırmada ise kontrol grubunda DNA parametreleri sırasıyla 24.681 ± 1.441 , 2.521 ± 0.111 ve 0.701 ± 0.070 olarak, bu tez çalışmasındaki DNA hasarı parametreleri benzer düzeylerde saptanmıştır (Akdag et al., 2018).

Yapılan tek değişkenli analizlerde, DNA hasarı parametreleri ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3.9). Yapılan araştırmalarda yaş, DNA hasarı ile ilişkilerde önemli karıştırıcı etmenlerden biri olarak tanımlanmıştır. Beklenildiği üzere yaş arttıkça hücresel düzeydeki DNA hasarı birikmekte ve buna karşılık DNA onarım mekanizmaları da yavaşlamaktadır. Yapılan bir araştırmada, 60-70 yaş arasındaki katılımcılarda daha yüksek seviyelerde DNA hasarı gösterilmiş ve aynı zamanda DNA'ya zarar veren bileşenlerin etkilerine karşı 40-50 yaş ve 5-10 yaşa göre daha hassas olduğu gözlenmiştir. İki farklı bileşen tarafından indüklenen DNA hasarına yaşla birlikte onarım etkinliğinde de bir düşüş de gözlenmiştir (Piperakis et al., 2009). Ancak bu tez çalışmamızda, yaş ve DNA hasarı parametreleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Katılımcıların yaş aralığının diğer araştırmalara göre daha az olmasının bu duruma neden

olmuş olabileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalarda, ikametgâh edilen bölge ile anne sütünde bulunan kimyasallar arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Kim et al., 2020). Bu araştırmadaki, göçmenlerin çoğu ya sıcak savaş yaşayan ülkelerden ya da gelir düzeyi çok düşük ülkelerden gelmektedir. Dolayısıyla hem geldikleri yerin hem de İstanbul'da kaldıkları sürenin farklı çevresel değişkenlere maruz kalmaya neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak etnik köken, ikametgâh yeri ve İstanbul'da yaşanan süre ile DNA parametreleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 3.9. Sosyodemografik özellikler ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler

	Kuyruk uzunluğu	Kuyruk yoğunluğu	Kuyruk momenti
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Yaş			
18-30	27.2 (7.4)	8.9 (6.9)	1.1 (1.3)
>30	24.5 (13.4)	8.7 (7.1)	0.9 (1.2)
Eğitim durumu			
≤İlkokul	26.5 (8.0)	9.3 (7.1)	1.2 (1.1)
≥Ortaokul	27.0 (9.6)	8.7 (6.1)	1.0 (1.4)
Etnik köken			
Suriye/Türkmenistan/Özbekistan	26.5 (8.8)	8.7 (5.7)	1.0 (1.1)
Afrika ülkeleri	27.0 (8.5)	8.7 (7.2)	1.2 (1.9)
İkametgah yeri			
Beyoğlu	26.9 (8.5)	8.6 (6.0)	1.0 (1.1)
Diğer	27.1 (8.9)	9.5 (6.2)	1.3 (1.5)
İstanbul'da yaşanan süre			
≤ 1 yıl	27.1 (7.1)	8.4 (5.6)	1.1 (1.5)
2-4 yıl	27.4 (8.6)	8.5 (7.7)	1.1 (1.1)
≥ 5 yıl	25.1 (10.6)	9.3 (6.7)	1.0 (1.0)

Tablo 3.10. Annenin ve bebeğin özellikleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler

		Kuyruk uzunluğu	Kuyruk yoğunluğu	Kuyruk momenti
		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Parite	1	26.1 (7.0)	8.4 (7.4)	0.8 (1.3)
	≥2	27.2 (10.4)	9.3 (6.9)	1.2 (1.2)
Doğum kontrol ilacı	Evet	27.1 (9.3)	8.9 (7.1)	1.3 (1.9)
	Hayır	26.7 (8.4)	8.8 (6.9)	1.0 (1.2)
Demir takviyesi	Evet	26.1 (7.5)	9.4 (5.3)	1.1 (1.1)
	Hayır	27.1 (8.8)	8.7 (7.1)	1.0 (1.5)
Vitamin D takviyesi	Evet	28.6 (8.7)	9.2 (6.9)	1.2 (1.1)
	Hayır	26.6 (8.6)	8.7 (7.1)	1.0 (1.5)
Son bir ayda grip geçirme	Evet	26.5 (8.6)	9.6 (7.4)	1.1 (1.2)
	Hayır	27.0 (8.2)	8.6 (7.0)	1.1 (1.3)
Kronik hastalık	Evet	27.0 (5.7)	11.8 (7.0)	1.4 (1.6)
	Hayır	26.9 (8.6)	8.8 (7.1)	1.1 (1.2)
Ailede meme kanseri öyküsü	Evet	28.5 (5.7)	7.6 (3.9)	1.0 (0.7)
	Hayır	26.9 (8.7)	9.1 (7.2)	1.1 (1.3)
Bebeğin yaşı	≤ 6 ay	27.4 (7.5)*	9.4 (7.3)*	1.3 (1.4)**
	> 6 ay	24.2 (10.1)	8.6 (4.3)	0.8 (0.7)
Doğum zamanı	Term	27.0 (8.3)	8.8 (7.0)	1.1 (1.3)
	Preterm	22.6 (0.9)	11.9 (13.1)	1.1 (1.0)
Doğum yöntemi	Vajinal	27.0 (8.5)	8.7 (6.3)	1.1 (1.3)
	Sezaryan	26.9 (7.9)	9.2 (7.1)	1.1 (1.2)

* p < 0.05

Annenin ve bebeğin özellikleri ve DNA hasarı parametreleri arasında bebeğin yaşı değişkeni dışında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bebeklerde 6 aydan küçük olanlarda daha büyük olanlara göre tüm DNA hasarı parametreleri daha yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 3.10). Literatürde yapılan çalışmalarda da bebeğin yaşı ve emzirme süresi ile anne sütünde bulunan kimyasallar arasında negatif istatistiksel bir ilişki olduğu saptanmıştır. Koreli anneler ile yapılan bir çalışmada, yenidoğanlarda bir aydan büyük bebeklere göre anne sütünde anlamlı olarak fazla endokrin bozucu kimyasallar ölçülmüştür (Kim et al., 2020). Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda, emzirme süresinin meme kanserine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (Unar-Munguía et al., 2017). Farklı ülkelerin dahil edildiği ve anne sütündeki genotoksik bileşenlerin karşılaştırıldığı bir araştırmada, İngiltere gibi meme kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelere alman anne sütü örneklerinde, Singapur ve Hindistan gibi meme kanseri insidansının düşük olduğu ülkelere göre daha fazla

genotoksik aktivite olduğu saptanmıştır (Martin et al., 2001). Emzirmenin koruyucu etkisi ile ilişkili çeşitli mekanizmalar öngörülmektedir. Emzirme döneminde yaşanan amenore ve androjen hormon seviyelerinde gerçekleşen değişim nedeniyle, anneler yaşamlarının geri kalanında maruz kalmadıkları bir hormonal paterne maruz kalırlar. Bu süre uzadıkça meme kanseri riskinde de anlamlı bir düşüş gözlenir. Buna ek olarak, emzirme döneminde meme dokusunun sürekli pul pul dökülmesi ve emzirme sonunda oluşan belirgin epitelial apoptoz ile DNA hasarı ve mutasyonları olan hücrelerin azalması ve atılması yoluyla meme kanseri riskini azaltmakta olabileceği düşünülmektedir (Clinton, Giovannucci and Hursting, 2020).

Tablo 3.11. Yaşam tarzı değişkenleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler

	Kuyruk uzunluğu	Kuyruk yoğunluğu	Kuyruk momenti
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
BKİ			
Normal	26.1 (8.3)	8.4 (6.3)	1.0 (1.0)
≥ Kilolu	27.1 (11.6)*	9.4 (7.2)*	1.4 (1.4)*
Aktif sigara içme durumu			
Evet	30.5 (13.2)	8.8 (3.9)	1.1 (0.9)
Hayır	26.9 (8.2)	9.1 (7.2)	1.1 (1.4)
Pasif sigara içme durumu			
Evet	27.0 (8.5)	8.8 (4.5)	1.0 (1.0)
Hayır	27.1 (7.6)	9.0 (7.8)	1.1 (1.9)

* p < 0.05

Bu çalışmada, aktif ve pasif sigara içme durumu ile epitel hücrelerindeki DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3.11). Tütün maruziyeti ve anne sütündeki DNA hasarı arasındaki ilişki üzerine anne sütü ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Annelerden alınan yağ dokusu ve anne sütü örnekleri ile yapılan bir çalışmada sigara içme durumu ve DNA hasarı arasında ilişki saptanmamıştır (Martin et al., 1999). Yapılan bir diğer meta-analiz çalışmasında yaşam boyu sigara içmiş olanlar ile hiç içmemiş olanlarda epitel hücrelerinde gözlemlenen DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durumun çalışmalar arasında verinin kalitesindeki heterojenlik ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Milić et al., 2021). Ancak yapılan çalışmalarda sigara

maruziyetinin DNA hasarı ve kanser olguları ile ilişkili olduğu ve hamilelik sırasında tütün maruziyetinin hem anne hem de çocuk için genotoksik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Caliri, Tommasi and Besaratinia, 2021). Comet assay ile annelerin ve yeni doğan bebeklerinin lenfositlerindeki DNA hasarı düzeyinin aktif ve pasif sigara içiciliği ile ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, aktif sigara içenlerde, sigara içmeyenlere ve pasif içicilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir DNA hasarı artışı gözlenmiştir. Pasif ve sigara içmeyen kadınlar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı şekilde, aktif olarak sigara içen annelerden doğan yenidoğanlarda, pasif ve sigara içmeyen annelerden doğanlara göre daha yüksek düzeyde DNA hasarı gösterilmiş ve sigara içmeyen ve pasif içici annelerin yenidoğanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna ek olarak, anneler ve yeni doğanları arasında DNA hasarı düzeyinde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (de Assis et al., 2009). Beyaz yakalı çalışanlarda yapılan bir çalışmada ise hem aktif hem de pasif sigara maruziyeti olanlarda hiç sigara maruziyeti olmayanlara göre DNA hasarındaki artış ile birlikte, DNA onarım mekanizmalarında da anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (Fracasso et al., 2006). Sigara maruziyeti ve DNA hasarı arasındaki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin, araştırmalardaki örnek büyüklükleri ve dolayısıyla analizlerdeki istatistiksel güç arasındaki farklılıklar ve farklı laboratuvarlarda kullanılan Comet Assay protokolleri arasındaki önemli ölçüdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Collins et al., 2014).

Bu çalışmada, literatürdeki obezite ve DNA hasarı üzerine yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olarak, 25 kg/m² ve üstünde BKİ'ne sahip olanlarda bütün DNA hasar parametreleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3.11). Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz araştırmalarında, obez kişilerde, çift sarmal kopmaları, tek sarmal kopmaları ya da oksitlenmiş bazlar gibi çok çeşitli DNA lezyonları ve obez bireylerde normal kilolu bireylere göre yaklaşık 2 kat daha yüksek DNA hasarı gözlenmiştir. (Włodarczyk and Nowicka, 2019). Yapılan bir araştırmada, BKİ ile DNA hasarı arasında bir kesim değerinden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Bankoglu et al., 2022). Obezitede artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve kronik inflamasyonun DNA hasarı oluşumunda en önemli mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Obezitede glikoz ve yağ

asitlerinin artan alımı, adipositlerde ROS üretimini indüklemektedir ve ROS üretimi obezitenin evresine bağlı olarak artış göstermektedir. Ayrıca kronik inflamasyon ile aktive olan makrofajlar, iltihaplanma bölgesinden uzaktaki hedeflenmemiş dokuda DNA hasarını indükleyebilen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri salgılar. Bu nedenle, obezite ile ilişkili oksidatif stres ve inflamasyon, salgılanan bu sitokinler ile uzak bölgedeki farklı dokulara da ulaşarak DNA hasarına neden olabilmektedir (Włodarczyk and Nowicka, 2019).

Obezitenin DNA hasarı üzerine etkilerini incelerken bir diğer önemli etmen de çevresel maruz kalınan kimyasalların özellikle endokrin bozucu bileşenlerin önemli ölçüde lipofilik olmasıdır. Bu kimyasallar lipofilik oldukları için yaşam boyunca vücut yağında birikmektedir ve yapılan araştırmalarda BKİ ne kadar yüksekse, endokrin bozucu kimyasalların yağda tutulmasının da o kadar fazla olduğu gösterilmektedir. Bu nedenle, obezitenin hastalıklarla ve artmış DNA hasarı ile ilişkisi sadece yağ dokusunun neden olduğu fizyolojik değişiklikler değil, kimyasallara uzun süreli maruz kalmadır. Bununla birlikte, yağ dokusunda birkaç bileşik aynı anda biriktiğinden, vücut tek bir moleküle maruz kalmak yerine obezogenik kimyasalların bir karışımına maruz kalmaktadır. Bu nedenle tek tek kimyasalların etkisi ile birlikte, biriken bileşiklerin birbiriyle etkileşimleri oluşan DNA hasarında ve hastalık gelişiminde önem kazanmaktadır (Yılmaz et al., 2020).

Ancak yaşam tarzındaki değişiklikler ile ilgili yapılan girişim araştırmaları, obezite sonucu oluşan DNA hasarının geri döndürülebilir olduğunu göstermektedir (Ožvald et al., 2022). Bir araştırmada, polikistik over sendromu tanısı olan aşırı kilolu kadınlarda, günlük kalori alımı 500 kcal azaltıldıktan sonra DNA hasarı ve kalp damar hastalıkları risk faktörlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (Soares et al., 2016). Bir diğer araştırmada ise, düzenli aerobik egzersiz yapan obez kadınlarda yapmayanlara göre, DNA hasarı parametreleri olan kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğunda anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Cho and Roh, 2016).

Tablo 3.12. Beslenme tercihleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler

		Kuyruk uzunluğu	Kuyruk yoğunluğu	Kuyruk momenti
Besin Tüketimi		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Balık ve deniz ürünleri	< Haftada bir	26.9 (8.2)	9.0 (6.0)	1.1 (1.2)
	≥ Haftada bir	26.2 (10.4)	8.6 (8.6)	1.0 (2.0)
Tavuk, hindi ya da ördek eti	< Haftada bir	29.6 (4.4)	10.1 (6.9)	2.0 (1.7)
	≥ Haftada bir	26.5 (8.4)	8.7 (6.9)	1.0 (1.0)
Kırmızı et	< Haftada bir	27.1 (8.7)	8.7 (7.5)	1.0 (1.3)
	≥ Haftada bir	26.3 (7.6)	8.9 (6.7)	1.1 (1.2)
Süt ve süt ürünleri	< Haftada bir	27.5 (11.1)	8.7 (7.2)	1.1 (1.6)
	≥ Haftada bir	26.9 (8.2)	9.1 (7.1)	1.1 (1.2)
Yumurta	< Haftada bir	29.6 (9.1)	7.9 (6.5)	1.2 (1.7)
	≥ Haftada bir	26.7 (7.7)	9.1 (6.9)	1.1 (1.7)
Fast-food	< Haftada bir	26.5 (8.3)	8.7 (6.9)	1.1 (1.2)
	≥ Haftada bir	27.4 (8.6)	9.5 (7.2)	1.1 (1.3)
Konserve gıda	< Haftada bir	26.9 (8.7)	8.7 (6.5)	1.0 (1.1)
	≥ Haftada bir	26.9 (6.5)	9.6 (8.2)	1.1 (1.6)
Plastik/karton bardakta sıcak içecek	< Haftada bir	26.6 (7.6)	8.6 (5.7)	1.0 (1.0)
	≥ Haftada bir	36.1 (14.6)*	16.0 (10.9)**	2.8 (3.5)**
İçme suyu	Arıtma cihazı (musluk suyu)	26.9 (9.9)	9.6 (7.0)*	1.4 (1.2)*
	Plastik damacana/pet şişe	26.9 (7.7)	8.4 (6.5)	1.0 (1.3)
Süt ürünleri	Ev yapımı	27.6 (16.8)	11.9 (9.1)	1.5 (2.2)
	Hazır	26.9 (8.0)	8.7 (6.4)	1.1 (1.2)

* p < 0.05

** p < 0.01

Günümüzde çevresel etmenlerin ve günlük yaşantımızda maruz kaldığımız çevresel kirleticilerin pek çok kronik hastalık için risk faktörü olduğu bilinmektedir. DNA hasarı, genotoksik ajanlara maruz kalmanın ve kanser riskinin bir biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu tez araştırmasında, günlük yaşantımızdaki beslenme ve tüketim ürünü tercihlerinin olası DNA hasarı üzerine etkisi incelendiğinde, balık ve deniz ürünleri, beyaz et, kırmızı et, süt ve süt ürünleri, yumurta, fast-food, konserve gıda tüketimi ve DNA hasarı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3.12).

Günümüzde, beslenme sırasında tükettiğimiz gıda ürünleri hem doğal hem de sentetik zararlı kimyasallara maruz kalmanın en önemli kaynaklarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Kabir, Rahman and Rahman, 2015). Bu kimyasallar arasında endokrin sistemdeki hormonal dengeyi bozan endokrin bozucu kimyasalların çoğu antropojenik bir kökene sahiptir. Bazı bitki veya bitkisel ürünlerin tüketilmesi, kirlı su içmek ve kirlı havayı solumak, pestisitler, fungusitler, temizleyiciler, gıda katkı maddeleri, kozmetik ya da tedavi amaçlı kullanılan ürünler gibi ticari ürünlere maruz kalmak bu endokrin bozucu kimyasallara maruziyeti artırabilmektedir. Hayvansal kaynaklı yiyecekler, insanların bu kimyasallara maruz kalmasının en güçlü kaynaklarından biridir. Bu kimyasal kirleticiler özellikle yağlı dokularda biriktiğı için yüksek yağ içeriğine sahip hayvansal gıdalarda çok fazla birirmektedir (Rashid, Alqahtani and Alshahrani, 2020). Avrupa ülkelerinde yüksek oranda tüketilen on iki deniz ürününü inceleyen bir araştırmada, bisfenol A, metilparaben ve triklosanın bileşenleri tekrarlayıcı olarak alınan örneklerin çoğunda gözlemlenmiştir (Alvarez-Munoz et al., 2018). Yapılan başka bir diğer araştırmada İspanya'da bulunan nehirlerden alınan balık örneklerinde, parabenler, bisfenoller, triazoller, organofosforlar ve triklosan gibi çeşitli kimyasallara rastlanmıştır (Pico et al., 2019). Balık ve deniz ürünlerinin yanı sıra kümes hayvanlarından elde edilen ürünler ve kırmızı ette de polibromlu difenil eterler ya da çiftlik hayvanlarının büyümesini hızlandırmak için kullanılan steroid hormonları gibi endokrin bozucu bileşenler bulunmaktadır. Etin yanı sıra süt ve yumurta gibi hayvansal yan ürünlerde de benzer bileşenlere rastlanmaktadır (Kuzukiran et al., 2018; Santonicola et al., 2018). Ayrıca araştırmalarda, hayvansal gıda tüketimi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, meme ve prostat kanseri, çocuklarda oluşan hormonal bozukluk sonucu erken puberte, infertilite ve tiroid hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (Rashid et al., 2020).

Son yıllarda dünyadaki gıda endüstrisinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile birlikte hazır ve paketli gıda tüketimi önemli ölçüde arttı. Bu tür gıdalarda kullanılan ambalaj malzemeleri bileşenleri de endokrin bozucu kimyasallar içermektedir. Paketlerinde içeriğinde bulunan gıdalara sızan en sık saptanan bileşikler bisfenol A ve ftalatlar olarak bilinmektedir (Rashid et al., 2020). Bisfenol A, gıda ve içecek kaplarının iç yüzeyinde bulunmaktadır ve özellikle uzun süre bekletildiğinde veya yüksek sıcaklıklarda ısıtıldığında gıdaya geçtiği

bilinmektedir. Amerika’da yapılan bir araştırmada, 78 konserve gıda örneğinin 71’inde bisfenol A sızıntısı saptanmıştır (Noonan, Ackerman and Begley, 2011).

Tablo 3.13. Tüketim ürünleri tercihleri ve DNA hasarı parametreleri arasında tek değişkenli ilişkiler

		Kuyruk uzunluğu	Kuyruk yoğunluğu	Kuyruk momenti
Tüketim ürünleri		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
<i>Tek kullanımlık bardak/tabak</i>	< Haftada bir	26.9 (8.4)	8.7 (6.1)	1.0 (1.2)
	≥ Haftada bir	29.6 (17.3)	13.4 (6.1)*	2.1 (2.3)*
<i>Parfüm</i>	< Haftada bir	26.4 (7.6)	8.0 (6.5)	1.0 (1.0)
	≥ Haftada bir	28.0 (8.5)	9.1 (7.5)	1.1 (1.5)
<i>Kozmetik</i>	< Haftada bir	25.1 (7.3)	8.4 (6.3)	1.0 (1.1)
	≥ Haftada bir	27.3 (8.4)	9.4 (1.1)	1.2 (1.3)
<i>Oda kokusu</i>	< Haftada bir	26.7 (9.7)	8.4 (6.1)	1.0 (1.1)
	≥ Haftada bir	27.0 (7.0)	9.5 (6.7)*	1.2 (1.4)
<i>Maske kullanımı</i>	≤ 1 saat	26.6 (8.5)	9.0 (7.3)	1.1 (1.3)
	≥ 2 saat	27.3 (7.3)	8.7 (6.3)	1.1 (1.2)

* p < 0.05

Bu tez çalışmasında, katılımcılardan plastik ya da karton bardakta haftada bir ya da birden fazla sıcak içecek içenlerde DNA hasarı haftadan birden az içenlere göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır (Tablo 3.12). Kişisel tüketim ürünleri sorgulandığında ise, haftada bir ya da birden fazla tek kullanımlık bardak ya da tabak kullananlarda haftada birden az kullananlara göre DNA kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Aynı şekilde haftada bir ya da birden fazla oda kokusu kullananlarda da DNA kuyruk yoğunluğu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 3.13). Güney Kore’de yapılan benzer bir araştırmada, emzirme döneminde olan 221 anneden alınan süt örneklerinde yüksek seviyelerde bulunan ftalat metabolitleri, bisfenol A, parabenler ve triklosan gibi endokrin

bozucu kimyasallar, sık balık ve kapta erişte tüketimi, plastik ve tek kullanımlık gıda kaplarının kullanımı, oda spreyleri, parfümler ve makyaj malzemelerinin kullanımı, yeni mobilya alımı ve sosyoekonomik durum ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bunlara ek olarak, orta derecede yürüme aktivitesinin anne sütündeki bu kimyasalların azalmasında anlamlı olarak koruyucu rolü olduğu gözlenmiştir (Kim et al., 2020).

İçme suyunda endokrin bozucu kimyasalların varlığı, çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir (Ibor et al., 2023; Zini and Gutterres, 2021). Bu durumun belli başlı birkaç nedeni olabilir. İlk olarak, altta yatan arıtılmamış yeraltı suyu, örneğin atık su deşarjından farmasötik ve sentetik östrojenlerin geri akışı nedeniyle hormonal aktiviteye sahip bileşikler suya karışabilir. İkincisi, şişeleme ve temizleme dahil olmak üzere üretim sürecinde plastikleştiriciler ve deterjanlar ya da dezenfektanlar kullanılır. Hem bileşiklerin kendileri hem de kalıntıları işlem sırasında ya da plastik şişelerden konulduktan sonra suya sızabilir. Bazıları östrojenik aktivite gösteren katkı maddeleri şişelerde plastikleştirici olarak kullanılmış ve oda sıcaklığında bunların polikarbonat şişelerden suya geçtiği gösterilmiştir (Burkhardt-Holm, 2010; Wagner and Oehlmann, 2011). Ayrıca yapılan araştırmaların çoğunda, bisfenol A ve ftalatlar gibi suda bulunan birkaç kimyasalın varlığı ve etkileri incelenmiştir. Ancak bu bileşiklerin toplam maruziyeti ve sonuç olarak toplam toksisiteyi yeterli bir şekilde temsil etmediği ve henüz tanımlanmamış bileşiklerin olabileceği de düşünülmektedir. Örneğin, şişelenmiş sularda toplam östrojenik aktiviteyi ölçmek için maya mantarı bazlı yapılan bir biyoanaliz çalışmasında, Fransa, Almanya ve İtalya'dan alınmış ticari olarak temin edilebilen şişelenmiş su örneklerinde östrojen benzeri bileşiklerle geniş çapta kirlenme saptanmıştır. Analiz edilen su örneklerinden %61.1'i biyoanalizde önemli ölçüde östrojenik tepkiye neden olmuştur. Göreli proliferatif etkiler, şişelenmiş suyun litresi başına 1.9-12.2 pg estradiol eşdeğeri östrojenik aktiviteye karşılık gelen %19.8 ile %50.2 aralığında saptanmıştır. Aynı çalışmada, aynı kaynaktan cam ya da plastik şişelerde paketlenmiş su karşılaştırıldığında, östrojenik aktivite plastik şişelerden alınan numunelerde önemli ölçüde daha yüksek olarak bulunmuştur (Wagner and Oehlmann, 2011). Yapılan çalışmalarda musluk suyunda da alınan kaynağa ve suyun arıtılmasına bağlı olarak, benzer endokrin bozucu kimyasalların varlıkları saptanmıştır. İtalya'da kaynak suyu, yer altı suyu ve yüzey suyundan gelen musluk suyundan alınan örneklerde östrojenik eşdeğer aktivite litre

başına 0.46 ng ile 17.2 ng arasında ölçülmüştür (Burkhardt-Holm, 2010; Pinto and Reali, 2009).

Bizim çalışmamızda, içme suyu için ev tipi arıtma cihazı kullananlarda pet şişe ya da damacana ile su tüketenlere göre anlamlı olarak daha fazla DNA hasarı olduğu gözlenmiştir (Tablo 3.12). Bu durum İstanbul'da musluk suyunun hazır ticari sulara göre daha fazla kimyasal maruziyete neden olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalara göre, kimya, ilaç endüstrilerinin faaliyetleri, madencilik, tarım, evsel atıklar ve kentleşme gibi pek çok antropojenik faaliyetler ile yeraltı ve kaynak suları büyük ölçüde kirlenmektedir ve sürdürülebilir su kaynaklarının sağlanmasının önünde önemli bir engel oluşturmaktadır (Tijani et al., 2016). Bu organik maddelerin çoğu, geleneksel atık su arıtma tesisleri tarafından yalnızca kısmen uzaklaştırılmakta ve bu kirleticilerin birçoğu çevreye yayılarak farklı ekolojik alanları kirletmektedir. Bu kompleks kalıcı organik bileşikler vahşi yaşamda ve insan vücudunda biyolojik olarak birikebilmekte ve hem hücresel düzeyde hem de hormonal dengeyi bozarak hastalıklara neden olmaktadır (Gavrilescu et al., 2015). Ancak içme suyu temin sistemlerinde, insan sağlığı risk değerlendirmesi ve yönetiminin yeterli düzeyde yapılmaması su kaynaklarının kalitesini ve arıtma süreçlerinin verimliliğinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Pek çok ülkede, içme suyu temin sistemleri, içme suyuna güvenli erişimin sağlanmasında yetersiz kalmaktadır. Musluk suyu gibi içme suyu temini, insanların kimyasallarla ilişkili sağlık risklerine maruz kalması için günlük yaşamdaki önemli kaynaklarından biridir. İçme suyu temin sistemlerinin güvenilir hale getirilebilmesi için, içme suyu kaynağını, içme suyu arıtma tesislerini ve son noktada dağıtmakta olan arıtılmış suyu bir bütün olarak değerlendirilmeli ve çoklu bariyer sistemleri gibi geleneksel arıtma sistemleri dışındaki yöntemler yaygınlaştırılmalıdır (Wee and Aris, 2017).

Bu tez araştırmasında, anne sütü örneği toplanmadan önceki dönemde annelerin hava kirliliği maruziyetinin DNA hasarı üzerine etkisini ölçmek için örnek alma tarihinden önceki 3 aylık ve 6 aylık dönemlerdeki PM10 konsantrasyonlarının ayrı ayrı DNA hasarı parametreleri ile korelasyonlarına bakılmıştır. Yapılan analizler sonucu her iki dönemdeki maruziyetin de kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti değişkenleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 3.14).

Tablo 3.14. PM₁₀ konsantrasyonları ve DNA parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Spearman's Rho	p değeri
*PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk uzunluğu	0.100	0.312
*PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk yoğunluğu	0.237	0.015
*PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk momenti	0.262	0.007
**PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk uzunluğu	0.033	0.741
**PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk yoğunluğu	0.222	0.024
**PM₁₀ konsantrasyonu - Kuyruk momenti	0.243	0.013

* Anne sütü örneği toplandığı tarihten önceki 3 aylık dönem konsantrasyonu

**Anne sütü örneği toplandığı tarihten önceki 6 aylık dönem konsantrasyonu

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, partikül maddenin hücresel düzeyde reaktif oksijen türlerinin oluşumunda, inflamasyonda ve DNA hasarında etken olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada, gebeliğin farklı dönemlerinde özellikle ilk iki trimesterde maruz kalan PM₁₀ düzeylerinin hem anne hem de fetüste DNA hasarına neden olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, özellikle fetal gelişimin erken dönemlerinde PM₁₀ maruziyetinin hem anne hem de yenidoğan sağlığı açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Grevendonk et al., 2016). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, DNA hasarlı hücre oranı ile akciğer fonksiyonu arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, PM₁₀ maruziyetinin bu hastalarda genotoksik hasarlara neden olduğu saptanmıştır (Wunnapuk et al., 2019). Brezilya'da Amazonlarda yaşayan bir toplumda yapılan bir çalışmada, biyokütle yakma emisyonları sonucu oluşan PM₁₀ partikül düzeylerinin, akciğerden alınan epitelial hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin artışı ile birlikte inflamasyon ve DNA hasarı artışına neden olduğu saptanmıştır ve bu bulguların, PM₁₀ maruziyeti ve akciğer kanseri arasındaki ilişkide yer alan mekanizmaları açıklamak açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır (De Oliveira Alves et al., 2017).

Tablo 3.15. Beden kitle indeksi ile tek değişkenli ilişkiler

	BKİ < 25 kg/m ²	BKİ ≥ 25 kg/m ²	
	n (%)	n (%)	p değeri*
Yaş (yıl)			
≤30	48 (58.5)	34 (41.5)	0.03
>30	12 (36.4)	21 (63.6)	

Eğitim			
≤İlkokul	18 (40.0)	27 (60.0)	0.04
≥Ortaokul	42 (60.0)	28 (40.0)	
Parite			
1	29 (65.9)	15 (34.1)	0.02
≥2	31 (43.7)	40 (56.3)	
Plastik/karton bardakta sıcak içecek			
< Haftada bir	58 (55.2)	47 (44.8)	0.03
≥ Haftada bir	2 (20.0)	8 (80.0)	
İçme suyu			
Ev tipi arıtma cihazı ile musluk suyu	18 (38.3)	29 (61.7)	0.01
Plastik damacana/pet şişe	42 (61.8)	26 (38.2)	
Balık ve deniz ürünleri			
< Haftada bir	41 (46.6)	47 (53.4)	0.03
≥ Haftada bir	19 (70.4)	8 (29.6)	

* Pearson chi-square test

Bu tez çalışmasında, temel değişkenlerimizden biri olan beden kitle indeksi ile araştırmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki tek değişkenli istatistiksel ilişkileri incelediğimizde, beklenildiği gibi yaş, eğitim durumu ve annenin doğum sayısı ile anlamlı ilişkiler saptandı. 30 yaş üstü olanlar daha genç olanlara göre ve ilkököl ve altı eğitim düzeyi olanlar daha eğitilmiş olanlara göre anlamlı olarak fazla kilolu idi. Yaşı 30'un üstünde olanların ve ilkököl ve altı eğitim düzeyi olanların yaklaşık %60'ının BKİ'si 25 kg/m² ve üstü idi. İki ve daha fazla çocuğa sahip olanların % 56.3'ü kilolu ya da şişman idi (Tablo 3.15).

Çevresel ve yaşam tarzı değişkenleri ile beden kitle indeksi arasındaki ilişkileri incelediğimizde ise, hazır sıcak içecek tüketmek, musluk suyu kullanmak ile pozitif anlamlı ilişki ve balık tüketimi ile negatif anlamlı ilişki saptandı. Plastik ya da karton bardak ile haftada bir ya da birden fazla sıcak içecek içenlerin %80'i kilolu ya da obez iken, içme suyu olarak ev tipi arıtma cihazı ile musluk suyu kullananların %61.7'si kilolu ya da obez idi. Haftada birden fazla balık ve deniz ürünleri tüketimi ise kilo alımı için koruyucu bir etkisi olduğu saptandı. Haftada birden az balık ve deniz ürünü tüketenlerin %53.4'ünün kilolu ya da obez olduğu saptandı (Tablo 3.15).

Çevresel endokrin bozucu kimyasallar olarak obezogenlerin, son yıllarda dünya çapında artan obezite prevalansı üzerinde bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu kimyasallar sadece bireylerde obezite ve metabolik bozuklukların gelişimine değil, aynı zamanda örneğin fetal, erken yaşam ve ergenlik gibi kritik gelişim dönemlerinde vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu kontrolünü epigenetik olarak yeniden programlayarak da obezite artışına neden olabilmektedirler. Bireylerde bu kimyasallar, adipogenez, lipogenez, lipoliz, bağışıklık, merkezi iştahın etkilenmesi, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak işleyişinde değişiklikler gibi birçok farklı patofizyolojik mekanizmalar ile metabolik değişiklikleri tetiklemektedir. Bazı obezogenler gıdada doğal olarak bulunurken çoğu çevreden kirleticiler ve katkı maddeleri olarak gıdaya yabancı bir madde olarak girerler ve özellikle işlenmiş gıdalarda büyük miktarlarda bulunmaktadır (Kladnicka et al., 2022). Yapılan araştırmalarda obezogenler, kişisel bakım ürünleri, kozmetikler, temizleyiciler, oyuncaklar, mutfak gereçleri, plastik perdeler ve masa örtüleri, yumuşak mobilyalar, mobilyalar, şilteler ve giysiler gibi günlük kullanım için birçok üründe bulunmaktadır. Potansiyel obezogen olarak kabul edilen en yaygın kirleticiler, dietilstilboestrol gibi östrojenleri, tribüttilin, floroaktanoatlar, bisfenol A ve dietilheksil ftalatları içermektedir. Bisfenol A bugüne kadar metabolik bozukluklar ile ilişkisi en çok araştırılmış ve günlük yaşamda en çok kullanılan kimyasallardan biridir. Polikarbonat plastiklerde, yiyecek ve su kapları, biberonlar veya metal yiyecek kutularının içindeki koruyucu astarlarda bulunmaktadır (Khalil et al., 2023). Bisfenol A yapılan araştırmalarda, idrar örneklerinde, plasental, amniyotik sıvılarda ve anne sütünde saptanmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, bisfenol A düzeyi ile obezite riski arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bisfenol A'daki her bir 1 ng/mL'lik artışta obezite riskinin %11 arttığı saptanmıştır (Wu et al., 2020). Bisfenol A'nın yanı sıra, gıda ürünlerinin paketlenmesinde yasaklandıktan sonra yerine kullanılan muadilleri olan bisfenol S ve bisfenol F ile ilgili birçok ülkede yapılan çalışmalarda idrarda bisfenol A ile karşılaştırılabilir konsantrasyonlarda bisfenol S tespit edilmiştir ve yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, bu kimyasallar ile de obezite arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bisfenol A'nın muadilleri olan diğer bisfenoller de birçok gıda ambalajı ürününde, termal kağıtlarda, kağıt ürünlerinde, kişisel bakım ürünlerinde kullanılmaktadır (Oliviero et al., 2022).

Ürünlerde kullanılan plastikler aynı zamanda, çevrede çeşitli yollarla küçük parçacıklara bölünerek ortamda 5 mm'den küçük mikroplastik ya da çok daha küçük nanoplastik denilen parçacıklar oluşturmaktadır. Mikroplastikler genellikle katkı maddeleri, ağır metaller ve diğer organik kirleticilerle ilişkilidir ve literatürde en çok iç ortam hava kirliliği ve plastik şişelenmiş su tüketimi ile ilişkili bulunmuştur (Kannan and Vimalkumar, 2021). Yapılan araştırmalarda, insanların mikro ve nano plastiklere, musluk suyu, şişelenmiş su, deniz ürünleri, içecekler, süt, balık, tuzlar, meyveler ve sebzeler gibi çeşitli yollarla maruz kaldıkları ve solunum, bağışıklık, üreme ve sindirim sistemlerini etkileyerek genotoksisiteye, sitotoksisiteye, oksidatif stres indüksiyonuna, metabolizma bozulmasına, DNA hasarına, iltihaplanmaya ve immünolojik tepkilere neden olduğu bulunmuştur (Kumar et al., 2022). Aynı zamanda mikroplastiklerin benzer patofizyolojik mekanizmalar ile obeziteye etki yaptığı da düşünülmektedir (Kannan and Vimalkumar, 2021). Yapılan bir araştırmada, tek kullanımlık kâğıt bardakların iç yüzeyindeki plastik astardan mikroplastiklerin ve kurşun, krom ve kadmiyum gibi toksik ağır metallerin içindeki sıcak içeceğe yüksek oranda sızdığı saptanmıştır (Ranjan, Joseph and Goel, 2021) . Aynı araştırmacıların yaptıkları bir diğer çalışmada ise tek kullanımlık kâğıt bardakların günlük kronik kullanımı ve yaşam boyu kullanımı ile vücuttaki konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Sonuç olarak, günde vücut ağırlığının kilogramı başına ortalama günde 0.03 ± 0.025 mg mikroplastik ve 7.04 ± 8.8 µg florür alındığı saptanmıştır (Joseph et al., 2023). Bizim çalışmamızda da tek kullanımlık bardak ile sıcak içecek tüketimi hem obezite hem de DNA hasarı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Tablo 3.15).

Tablo 3.16. BKİ ve DNA hasarı parametreleri arasındaki non-parametrik kısmi korelasyon bulguları

	Kuyruk uzunluğu		Kuyruk yoğunluğu		Kuyruk momenti	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
BKİ (kg/m²)	0.277*	0.004	0.261*	0.007	0.295*	0.002
BKİ (kg/m²)	0.255**	0.010	0.217**	0.028	0.251**	0.011
Sıcak içecek	0.207***	0.035	0.193***	0.050	0.229***	0.019

* r: yaşa göre düzeltilmiş non-parametrik kısmi korelasyon katsayısı

**r: yaş, eğitim durumu, tek kullanımlık bardakta sıcak içecek ve içme suyuna göre düzeltilmiş non-parametrik kısmi korelasyon katsayısı

*** BKİ'ne göre düzeltilmiş non-parametrik kısmi korelasyon katsayısı

Bu tez çalışmasında yapılan çok değişkenli analizlerde, BKİ ve DNA hasarı parametreleri arasındaki ilişkilerde yaş, eğitim durumu, tek kullanımlık bardakta sıcak içecek tüketimi ve içme suyu değişkenleri ile düzeltme yaptıktan sonra da istatistiksel ilişki anlamlılığını sürdürmüştür. Tek kullanımlık bardakta sıcak içecek içme durumu ve DNA hasarı parametreleri arasındaki ilişki de BKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel anlamlılığını korumuştur (Tablo 3.16). Bu durum yaş, eğitim durumu ve beslenme, tüketim ürünleri alışkanlıklarından bağımsız olarak BKİ ve DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

4. SONUÇLAR

Bu tez araştırması, İstanbul'da yaşayan dezavantajlı bir toplum olan göçmen annelerde, günlük yaşamdaki kimyasal kirlenme maruziyetinin ve beden kitle indeksinin hücresel düzeyde genotoksik etkisi üzerine yapılan ilk çalışmadır. Araştırmanın bulguları, emziren annelerin içme suyu olarak musluk suyu kullanımı, tek kullanımlık kapların özellikle sıcak içecekler ile kullanımı ve hava kirliliği gibi günlük yaşamlarında çevresel kirlenmelere maruziyetlerinin ve beden kitle indeksindeki artışın ileri yaşlarda olası geliştirebilecekleri bulaşıcı olmayan hastalıklar üzerindeki etkisini göstermektedir. Obezite hem oksidatif stresi artırarak hem de çevresel kimyasalların vücutta birikmesine yardımcı olarak DNA hasarında rol oynayabilmektedir. Aynı zamanda, erişkinlere göre maruziyete karşı daha hassas olunan, gelişimin en hızlı olduğu fetal ve erken çocukluk döneminde çevresel kirlenmelere maruziyet çocukluk ve yetişkin dönemde bulaşıcı olmayan hastalık geliştirme olasılığını da artırmaktadır. 6 aydan küçük bebeklerin tek besin kaynağının anne sütü olduğu düşünülecek olursa, annedeki kimyasal kirlenme yükünün fazla olması doğrudan bebeğin sağlığını da olumsuz etkileyebilecek bir durumdur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, anne sütündeki epitel hücrelerindeki DNA hasarının non-invaziv bir yöntemle belirlenmesi, dezavantajlı popülasyonlarda yaşam boyu olası kronik hastalıkların erken tanısı ve önlemi için yararlı bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir.

Bununla birlikte, bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikli olarak bu araştırma epidemiyolojik kesitsel bir araştırmadır. Dolayısıyla günlük yaşamdaki tüketici alışkanlıkları ve sağlık davranışları ile DNA hasarı arasındaki ilişkinin yönüne ve nedenselliğine dair bir kanıt sunmamaktadır. Bu konuda literatürdeki çoğu araştırmanın da kesitsel olduğu düşünülecek olursa, neden sonuç ilişkisinin ve hem annelerde hem de bebeklerde gelişimsel sağlık etkilerinin değerlendirilebileceği ileriye yönelik kohort çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca araştırmaya dahil edilmemiş olan iç hava kirliliği, İstanbul'a göç etmeden önce yaşadıkları ortam özellikleri gibi olası karıştırıcı etmenlerin araştırmanın bulguları üzerine etkisi olabilir. Ancak katılımcıların hepsinin aynı toplum sağlığı merkezi bölgesinde yaşaması ve İstanbul'da kalış süresi ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması bu olasılığı azaltmaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise anne sütünde söz konusu tüketim alışkanlıkları sonucu bireyin maruz kaldığı endokrin bozucu bileşenlerin seviyelerinin saptanmamış olmasıdır. Bu konuda dezavantajlı toplumlarda yapılacak olan ileri araştırmalarda bu ürünlerin içerdiği bisfenol türevleri ya da mikroplastikler gibi bileşenlerin seviyeleri anne sütünde saptanarak beden kitle indeksi ve DNA hasarı ile etkileşimlerine bakılması daha ayrıntılı bir risk değerlendirilmesi yapılmasını olanaklı kılacaktır.

Son zamanlarda dünyada kentleşmede artış, kimya, ilaç, tarım gibi endüstrilerin küresel faaliyetleri sonucu artan çevre kirliliği, iklim değişikliği ve insan sağlığı üzerine etkileri bilimsel ilgiyi de büyük ölçüde çekmektedir. Doğal olarak tükettiğimiz gıda kaynaklarının azalması, suların ve havanın kalıcı organik kirleticiler ile kirlenmesi ve bu kirleticilerin çoğunun doğada yayılarak birikmesi gelecek dönemde doğadaki diğer yaşam türlerinin güvenliği ve insan sağlığının devamlılığı açısından en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır. Bilimsel araştırmalar ile kanserojenik ya da obezogenik etkisi saptanan kimyasal bileşenlere yapılan düzenlemeler ile belirli sınırlamalar getirilse de özellikle az gelişmiş ve dezavantajlı toplumların maruziyetini azaltmak konusunda bu düzenlemeler yeterli gözükmemektedir. Ayrıca bu kirleticilerin tek tek ya da birlikte maruziyetlerinde olası toksikolojik etkileri ve mekanizmalarına dair hala çok az bilgi bulunmaktadır. Dolayısıyla çevremizde kimyasal kirleticilerin daha iyi yönetimini desteklemek ve insan maruziyetini azaltmak için özellikle prenatal ve postnatal dönemde çevresel kimyasallardan korunmak,

çocukların hazır gıda ürünleri tüketiminin en aza indirilmesi gibi bireysel koruyucu önlemlerin alınması ve bu konuda farkındalığın artırılması dışında, politik düzeyde de bilimsel araştırma bulgularına uygun gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

Agarwal, A., Gandhi, S., Tripathi, A. D., Iammarino, M., and Homroy, S. (2022). Analysis of Bisphenol A migration from microwaveable Polycarbonate cups into coffee during microwave heating. *International Journal of Food Science & Technology*.

Agus, S., Akkaya, H., Daglioglu, N., et al. (2022). Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in breast milk samples and their correlation with dietary and reproductive factors in lactating mothers in Istanbul. *Environmental Science and Pollution Research* 29, 3463-3473.

Akdag, M., Dasdag, S., Canturk, F., and Akdag, M. Z. (2018). Exposure to non-ionizing electromagnetic fields emitted from mobile phones induced DNA damage in human ear canal hair follicle cells. *Electromagn Biol Med* 37, 66-75.

Al-Kindi, S. G., Brook, R. D., Biswal, S., and Rajagopalan, S. (2020). Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nature Reviews Cardiology* 17, 656-672.

Alharbi, H. F., Algonaiman, R., Alduwayghiri, R., et al. (2022). Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 19.

Alvarez-Munoz, D., Rodriguez-Mozaz, S., Jacobs, S., et al. (2018). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. *Environ Int* 119, 570-581.

Apte, J. S., Brauer, M., Cohen, A. J., Ezzati, M., and Pope III, C. A. (2018). Ambient PM_{2.5} reduces global and regional life expectancy. *Environmental Science & Technology Letters* 5, 546-551.

- Arnold, M., Leitzmann, M., Freisling, H., et al. (2016). Obesity and cancer: an update of the global impact. *Cancer epidemiology* 41, 8-15.
- Banerjee, M., Sarma, N., Biswas, R., Roy, J., Mukherjee, A., and Giri, A. K. (2008). DNA repair deficiency leads to susceptibility to develop arsenic-induced premalignant skin lesions. *International journal of cancer* 123, 283-287.
- Bankoglu, E. E., Mukama, T., Katzke, V., et al. (2022). Short- and long-term reproducibility of the COMET assay for measuring DNA damage biomarkers in frozen blood samples of the EPIC-Heidelberg cohort. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 874-875, 503442.
- Bellamri, M., and Turesky, R. J. (2019). *Dietary Carcinogens and DNA Adducts in Prostate Cancer*. 29-55: Springer International Publishing.
- Boffetta, P. (2006). Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 608, 157-162.
- Burkhardt-Holm, P. (2010). Endocrine disruptors and water quality: a state-of-the-art review. *International journal of water Resources Development* 26, 477-493.
- Burnett, R., Chen, H., Szyszkowicz, M., et al. (2018). Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, 9592-9597.
- Caliri, A. W., Tommasi, S., and Besaratinia, A. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 787, 108365.
- Çapraz, Ö., Deniz, A., and Doğan, N. (2017). Effects of air pollution on respiratory hospital admissions in İstanbul, Turkey, 2013 to 2015. *Chemosphere* 181, 544-550.
- Çapraz, Ö., Efe, B., and Deniz, A. (2016). Study on the association between air pollution and mortality in İstanbul, 2007–2012. *Atmospheric Pollution Research* 7, 147-154.

Cesaroni, G., Forastiere, F., Stafoggia, M., et al. (2014). Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 348, f7412-f7412.

Chen, J., and Hoek, G. (2020). Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environment International* 143, 105974.

Cho, S. Y., and Roh, H. T. (2016). Effects of aerobic exercise intervention on serum cartilage oligomeric matrix protein levels and lymphocyte dna damage in obese elderly females. *J Phys Ther Sci* 28, 1892-1895.

Clinton, S. K., Giovannucci, E. L., and Hursting, S. D. (2020). The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. *The Journal of nutrition* 150, 663-671.

Collins, A., Koppen, G., Valdiglesias, V., et al. (2014). The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: the ComNet project. *Mutat Res Rev Mutat Res* 759, 27-39.

Collins, A. R. (2004). The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Molecular biotechnology* 26, 249-261.

Combarnous, Y., and Nguyen, T. M. D. (2019). Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds. *Toxics* 7, 5.

Cruz-Esquivel, Á., Marrugo-Negrete, J., and Calao-Ramos, C. (2019). Genetic damage in human populations at mining sites in the upper basin of the San Jorge River, Colombia. *Environmental Science and Pollution Research* 26, 10961-10971.

Darbre, P. D. (2021). *Endocrine disruption and human health: academic press.*

de Assis, K. R., Ladeira, M. S., Bueno, R. C., Dos Santos, B. F., Dalben, I., and Salvadori, D. M. (2009). Genotoxicity of cigarette smoking in maternal and newborn lymphocytes. *Mutat Res* 679, 72-78.

De Oliveira Alves, N., Vessoni, A. T., Quinet, A., et al. (2017). Biomass burning in the Amazon region causes DNA damage and cell death in human lung cells. *Scientific Reports* 7.

Dhawan, A., Bajpayee, M., and Parmar, D. (2009). Detection of DNA damage in *Drosophila* and mouse. In *The Comet Assay in Toxicology*, 151-170.

Enstitüsü, H. Ü. N. E. (2019a). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.

Enstitüsü, H. Ü. N. E. (2019b). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması Suriyeli Göçmen Örneklemi. . Ankara, Türkiye.: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK.

Erkekoğlu, P. (2022). Plastikleştiriciler; Ftalatlar ve Bisfenoller. In *Endokrin Bozucular ve Sağlık*, K. Ş. v. H. F. Keleştemur (ed), 35-64: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları.

Federation, W. O. (2023). *World Obesity Atlas 2023*. World Obesity Federation.

Ferlay, E. M., Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer.

Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., et al. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 388, 1659-1724.

Fracasso, M. E., Doria, D., Franceschetti, P., Perbellini, L., and Romeo, L. (2006). DNA damage and repair capacity by comet assay in lymphocytes of white-collar active smokers and passive smokers (non- and ex-smokers) at workplace. *Toxicol Lett* 167, 131-141.

Fu, P., Guo, X., Cheung, F. M. H., and Yung, K. K. L. (2019). The association between PM2.5 exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment* 655, 1240-1248.

Fu, X., Xu, J., Zhang, R., and Yu, J. (2020). The association between environmental endocrine disruptors and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research* 187, 109464.

Gavrilescu, M., Demnerova, K., Aamand, J., Agathos, S., and Fava, F. (2015). Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *N Biotechnol* 32, 147-156.

Grevendonk, L., Janssen, B. G., Vanpoucke, C., et al. (2016). Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs. *Environmental Health* 15.

Hahladakis, J. N., Iacovidou, E., and Gerassimidou, S. (2023). An overview of the occurrence, fate, and human risks of the bisphenol-A present in plastic materials, components, and products. *Integrated environmental assessment and management* 19, 45-62.

Heindel, J. J., and Blumberg, B. (2019). Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 59, 89-106.

International Agency for Research on Cancer (2020). Fact Sheets, Globocan Turkey <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> (18.06.2023)

Ibor, O. R., Nnadozie, P., Ogarekpe, D. M., et al. (2023). Public health implications of endocrine disrupting chemicals in drinking water and aquatic food resources in Nigeria: A state-of-the-science review. *Sci Total Environ* 858, 159835.

Jacobson, M. H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B., and Trasande, L. (2019). Urinary Bisphenols and Obesity Prevalence Among U.S. Children and Adolescents. *Journal of the Endocrine Society* 3, 1715-1726.

Joseph, A., Parveen, N., Ranjan, V. P., and Goel, S. (2023). Drinking hot beverages from paper cups: Lifetime intake of microplastics. *Chemosphere*, 137844.

Kabir, E. R., Rahman, M. S., and Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology* 40, 241-258.

Kannan, K., and Vimalkumar, K. (2021). A Review of Human Exposure to Microplastics and Insights Into Microplastics as Obesogens. *Frontiers in Endocrinology* 12.

- Khalil, W. J., Akeblersane, M., Khan, A. S., Moin, A. S. M., and Butler, A. E. (2023). Environmental Pollution and the Risk of Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 8870.
- Kim, J. H., Kim, D., Moon, S. M., and Yang, E. J. (2020). Associations of lifestyle factors with phthalate metabolites, bisphenol A, parabens, and triclosan concentrations in breast milk of Korean mothers. *Chemosphere* 249, 126149.
- Kladnicka, I., Bludovska, M., Plavinova, I., Muller, L., and Mullerova, D. (2022). Obesogens in Foods. *Biomolecules* 12, 680.
- Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., et al. (2020). Environmental endocrine-disrupting chemical exposure: role in non-communicable diseases. *Frontiers in public health* 8, 553850.
- Kumar, R., Manna, C., Padha, S., et al. (2022). Micro(nano)plastics pollution and human health: How plastics can induce carcinogenesis to humans? *Chemosphere* 298.
- Kurumu, T. İ. (2021a). Doğum istatistikleri 2021. Türkiye İstatistik Kurumu.
- Kurumu, T. İ. (2021b). Nüfus ve demografi. Türkiye İstatistik Kurumu.
- Kuzukiran, O., Yurdakok-Dikmen, B., Sevin, S., Sireli, U. T., Iplikcioglu-Cil, G., and Filazi, A. (2018). Determination of selected endocrine disruptors in organic, free-range, and battery-produced hen eggs and risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int* 25, 35376-35386.
- Lambré, C., Barat Baviera, J. M., Bolognesi, C., et al. (2023). Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal* 21.
- Lewandowska, A. M., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., and Laskowska, B. (2018). Environmental risk factors for cancer-review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 26, 1-7.
- Martin, F. L., Cole, K. J., Weaver, G., Grover, P. L., and Phillips, D. H. (1999). Genotoxicity of human milk extracts and detection of DNA damage in exfoliated cells recovered from breast milk. *Biochem Biophys Res Commun* 257, 319-326.
- Martin, F. L., Cole, K. J., Weaver, G., et al. (2001). Genotoxicity of human breast milk from different countries. *Mutagenesis* 16, 401-406.

- Mattiuzzi, C., and Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health* 9, 217.
- Mentese, S., Bakar, C., Mirici, N. A., Oymak, S., and Otkun, M. T. (2018). Associations between respiratory health and ambient air quality in Canakkale, Turkey: a long-term cohort study. *Environmental Science and Pollution Research* 25, 12915-12931.
- Milić, M., Ceppi, M., Bruzzone, M., et al. (2021). The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 787, 108371.
- Miller, M. R., and Newby, D. E. (2020). Air pollution and cardiovascular disease: car sick. *Cardiovascular research* 116, 279-294.
- Mohammadi, A., Dobaradaran, S., Schmidt, T. C., Malakootian, M., and Spitz, J. (2022). Emerging contaminants migration from pipes used in drinking water distribution systems: a review of the scientific literature. *Environmental Science and Pollution Research* 29, 75134-75160.
- Noonan, G. O., Ackerman, L. K., and Begley, T. H. (2011). Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the U.S. market. *J Agric Food Chem* 59, 7178-7185.
- Oliviero, F., Marmugi, A., Vigié, C., Gayraud, V., Picard-Hagen, N., and Mselli-Lakhal, L. (2022). Are BPA Substitutes as Obesogenic as BPA? *International Journal of Molecular Sciences* 23, 4238.
- Organization, W. H. The Global Health Observatory, Air Pollution.
- Ouyang, F., Zhang, G.-H., Du, K., et al. (2020). Maternal prenatal urinary bisphenol A level and child cardio-metabolic risk factors: a prospective cohort study. *Environmental Pollution* 265, 115008.
- Ozcan, N. S., and Cubukcu, K. M. (2015). Evaluation of Air Pollution Effects on Asthma Disease: The case of Izmir. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 202, 448-455.

- Ožvald, I., Božičević, D., Duh, L., Vinković Vrček, I., Domijan, A. M., and Milić, M. (2022). Changes in anthropometric, biochemical, oxidative, and DNA damage parameters after 3-weeks-567-kcal-hospital-controlled-VLCD in severely obese patients with BMI ≥ 35 kg m(-2). *Clin Nutr ESPEN* 49, 319-327.
- Pico, Y., Belenguer, V., Corcellas, C., et al. (2019). Contaminants of emerging concern in freshwater fish from four Spanish Rivers. *Sci Total Environ* 659, 1186-1198.
- Pinto, B., and Reali, D. (2009). Screening of estrogen-like activity of mineral water stored in PET bottles. *Int J Hyg Environ Health* 212, 228-232.
- Piperakis, S. M., Kontogianni, K., Karanastasi, G., Iakovidou-Kritsi, Z., and Piperakis, M. M. (2009). The use of comet assay in measuring DNA damage and repair efficiency in child, adult, and old age populations. *Cell Biol Toxicol* 25, 65-71.
- Pirard, C., and Charlier, C. (2022). Urinary levels of parabens, phthalate metabolites, bisphenol A and plasticizer alternatives in a Belgian population: Time trend or impact of an awareness campaign? *Environmental Research* 214, 113852.
- Pistocchi, A. (2015). *Environmental health*, by Dade W. Moeller. Taylor & Francis.
- Ranjan, V. P., Joseph, A., and Goel, S. (2021). Microplastics and other harmful substances released from disposable paper cups into hot water. *J Hazard Mater* 404, 124118.
- Rashid, H., Alqahtani, S. S., and Alshahrani, S. (2020). Diet: A Source of Endocrine Disruptors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 20, 633-645.
- Rojas, E., Lopez, M., and Valverde, M. (1999). Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 722, 225-254.
- Santonicola, S., Ferrante, M. C., Leo, G. D., Murru, N., Anastasio, A., and Mercogliano, R. (2018). Study on endocrine disruptors levels in raw milk from cow's farms: Risk assessment. *Ital J Food Saf* 7, 7668.

Saygin, M., Gonca, T., Ozturk, O., Has, M., Caliskan, S., and Has, Z. G. (2017). To Investigate the Effects of Air Pollution (PM10 and SO2) on the Respiratory Diseases Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal* 18, 33-39.

Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., et al. (2017). Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 38, 267-296.

Sen, T., Astarcioglu, M. A., Asarcikli, L. D., et al. (2016). The effects of air pollution and weather conditions on the incidence of acute myocardial infarction. *The American Journal of Emergency Medicine* 34, 449-454.

Shaaban, H., Mostafa, A., Alqarni, A. M., et al. (2022). Simultaneous determination of bisphenol A and its analogues in foodstuff using UPLC-MS/MS and assessment of their health risk in adult population. *Journal of Food Composition and Analysis* 110, 104549.

Singh, S., and Sridhar, P. (2021). A narrative review of sociodemographic risk and disparities in screening, diagnosis, treatment, and outcomes of the most common extrathoracic malignancies in the United States. *J Thorac Dis* 13, 3827-3843.

Soares, N. P., Santos, A. C., Costa, E. C., et al. (2016). Diet-Induced Weight Loss Reduces DNA Damage and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab* 68, 220-227.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71, 209-249.

Tasci, S. S., Kavalci, C., and Kayipmaz, A. E. (2018). Relationship of Meteorological and Air Pollution Parameters with Pneumonia in Elderly Patients. *Emergency Medicine International* 2018, 1-9.

Tijani, J. O., Fatoba, O. O., Babajide, O. O., and Petrik, L. F. (2016). Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental chemistry letters* 14, 27-49.

Tran, K. B., Lang, J. J., Compton, K., et al. (2022). The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 400, 563-591.

Trasande, L. (2014). Further limiting bisphenol a in food uses could provide health and economic benefits. *Health Aff (Millwood)* 33, 316-323.

Tug, N., Sandal, S., Ozelgun, B., and Yilmaz, B. (2011). Correlation of spermiogram profiles with DNA damage in sperm cells of infertile men: a comet assay study. *Gynecol Endocrinol* 27, 49-54.

Ucheana, I. A., Ihedioha, J. N., Njoku, J. B. C., Abugu, H. O., and Ekere, N. R. (2022). Migration of bisphenol A from epoxy-can malt drink under various storage conditions and evaluation of its health risk. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1-20.

Unar-Munguía, M., Torres-Mejía, G., Colchero, M. A., and González de Cosío, T. (2017). Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact* 33, 422-434.

Wagner, M., and Oehlmann, J. (2011). Endocrine disruptors in bottled mineral water: estrogenic activity in the E-Screen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127, 128-135.

Wang, X., Nag, R., Brunton, N. P., et al. (2023). A probabilistic approach to model bisphenol A (BPA) migration from packaging to meat products. *Science of the Total Environment* 854, 158815.

Wee, S. Y., and Aris, A. Z. (2017). Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. *Environment international* 106, 207-233.

WHO (2022).

Włodarczyk, M., and Nowicka, G. (2019). Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 1146.

World Health Organization (2015). Health and the environment: addressing the health impact of air pollution, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253237> (22.06.2023).

Wu, W., Li, M., Liu, A., et al. (2020). Bisphenol A and the Risk of Obesity a Systematic Review With Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence. *Dose Response* 18, 1559325820916949.

Wunnapuk, K., Pothirat, C., Manokeaw, S., et al. (2019). PM10-related DNA damage, cytokinetic defects, and cell death in COPD patients from Chiang Dao district, Chiang Mai, Thailand. *Environmental Science and Pollution Research* 26, 25326-25340.

Yakşı, O. (2020). The association between pneumothorax onset and meteorological parameters and air pollution. *The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 28, 656-661.

Yang, Y., Ruan, Z., Wang, X., et al. (2019). Short-term and long-term exposures to fine particulate matter constituents and health: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 247, 874-882.

Yılmaz, B. (2022). Endokrin Bozucuların Güncel Durumu, Ağır Metaller, Poliklorlu Bifeniller (PCB), Parabenler, BHA, BHT. In *Endokrin Bozucular ve Sağlık*, H. F. K. K. Şahin (ed), 11-34: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları.

Yılmaz, B., Sandal, S., Ayvaci, H., Tug, N., and Vitrinel, A. (2012). Genotoxicity profiles in exfoliated human mammary cells recovered from lactating mothers in Istanbul; relationship with demographic and dietary factors. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 749, 17-22.

Yılmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., and Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 21, 127-147.

Yuzbasioglu, D., Mahmoud, J. H., Mamur, S., and Unal, F. (2022). Cytogenetic effects of antidiabetic drug metformin. *Drug and Chemical Toxicology* 45, 955-962.

Zhao, N., Zhu, J., Zhao, M., and Jin, H. (2023). Twenty bisphenol analogues in take-out polystyrene-made food containers: concentration levels, simulated migration, and risk evaluation. *Environmental Science and Pollution Research* 30, 10516-10526.

Zini, L. B., and Gutterres, M. (2021). Chemical contaminants in Brazilian drinking water: a systematic review. *J Water Health* 19, 351-369.

Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., et al. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 153, 4097-4110.

