

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Besin Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı**

**KAYSERİ PİYASALARINDA SATIŞA SUNULAN
DAMACANA, PET ŞİŞE VE ÇEŞME SULARINDA
BİSFENOL A VE FİTALAT KALINTILARININ
BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Şule MERDİM**

**Danışman
Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2020
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Besin Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı**

**KAYSERİ PİYASALARINDA SATIŞA SUNULAN
DAMACANA, PET ŞİŞE VE ÇEŞME SULARINDA
BİSFENOL A VE FİTALAT KALINTILARININ
BELİRLENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Şule MERDİM**

**Danışman
Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TYL-2019-8743 kod ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2020
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Adı-Soyadı: Şule MERDİM

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

‘Kayseri Piyasalarında Satışa Sunulan Damacana, Pet Şişe Ve Çeşme Sularında Bisfenol A ve Fitalat Kalıntılarının Belirlenmesi’ adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Şule MERDİM

Danışman

Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM

Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD Başkanı

Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM

Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM danışmanlığında **Şule MERDİM** tarafından hazırlanan **‘Kayseri Piyasalarında Satışa Sunulan Damacana, Pet Şişe Ve Çeşme Sularında Bisfenol A Ve Fitalat Kalıntılarının Belirlenmesi’** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** olarak kabul edilmiştir.

02 /07 / 2020

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM

(Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr.Nurhan ERTAŞ ONMAZ

(Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı)

Üye : Doç. Dr. Şebnem PAMUK

(Afyon Kocatepe Üniv. Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. Afyon)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 02/07/2020 tarih ve..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /..... / 2020

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yol gösteren, tez konumu öneren değerli danışman hocam Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM' a, laboratuvar analizlerini gerçekleştirmemize öncülük eden ve çalışmalarımda yardımını esirgemeyen değerli hocam İbrahim AYDIN' a, tez projesini TYL-2019-8743 proje koduyla maddi olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine, bir ömür boyu desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şule MERDİM

Kayseri, Temmuz 2020

KAYSERİ PİYASALARINDA SATIŞA SUNULAN DAMACANA, PET ŞİŞE VE ÇEŞME SULARINDA BİSFENOL A VE FİTALAT KALINTILARININ BELİRLENMESİ

Şule MERDİM

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2020
Danışman: Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM**

ÖZET

Bu proje önerisinde Kayseri’de içme suyu olarak kullanılan damacana, çeşme ve pet şişe sularında Bisfenol-A (BPA) ve fitalat kalıntılarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Günlük hayatta sıkça kullanılan birçok ürünün ve plastiklerin üretilmesinde katkı maddesi olarak (yiyecek içecek kaplarının iç kaplaması, damacana ve pet şişe suları, yazar kasa fişleri) kullanılan BPA ve fitalatlar insan sağlığı ve çevre açısından risk teşkil etmektedir. Bu kimyasallara maruziyet sonucu başta cinsiyet farklılaşması ve üreme problemleri olmak üzere kanser, bağışıklık sisteminin düşmesi ve davranış ve zeka problemleri gibi ciddi halk sağlığı sorunları görülmektedir.

BPA ve fitalatlar su kaynaklarına karışmakta ve içme ve kullanma suyu olarak kullanıldıklarında insanlarda endokrin bozucu etkiler, sıklıkla da östrojenik aktivite oluşturmaktadır. Su arıtma tesislerinde tam olarak arıtılamadıklarından veya dağıtım şebekelerinde ve evlerde plastik boru ile taşınmalarından dolayı söz konusu ajanlar, içme sularına karışarak vücuda alınabilmektedir. Bu çalışma kapsamında 9 pet şişe, 7 damacana ve 4 çeşme suyu olmak üzere toplam 20 içme suyu örneği; dibütülfitalat (DBP), BPA ve BPA türevleri açısından analiz edilmiştir. Pet şişe örneklerinin 8’inde (%88.88) BPA, 5’inde (%55.55) DBP ve 7’sinde (%77.77) de BPA türevleri bulunurken, damacana sularının 1’inde (%14.28) BPA, 7’sinde (%100) DBP bulunmuş; çeşme sularının 2’sinde (%50) BPA, 4’ünde (%100) de DBP belirlenmiştir. Pet şişe sularında her üç kontaminant açısından pozitiflik tespit edilirken, damacana ve çeşme sularında BPA türevlerine rastlanmamıştır. Öte yandan damacana ve çeşme sularının tamamı fitalatlarla kontamine bulunmuştur. Bu çalışma bulguları; söz konusu kimyasallar açısından en yoğun kontaminasyon çeşitliliğinin pet şişe sularında şekillendiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak Kayseri’de içme suyu olarak kullanılan

suların halk sağlığı sorunlarına neden olabileceği, içme sularının kantaminasyonlarının önlenmesi için ciddi önlemler alınması gerektiği belirlenmiştir. Özellikle hamilelik esnasında maruz kalındığında bebeklerde telafisi olmayan ciddi sağlık sorunlarına neden olabilecekleri bilinen bu kimyasallara maruziyet konusunda başta hamileler ve hamile kalmayı planlayanlar olmak üzere toplumun kapsamlı bir eğitim programı çerçevesinde bilinçlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol-A, Dibütilfitalat, İçme Suyu, Endokrin Bozucular, Halk sağlığı



BISPHENOL A AND PHTHALATE RESIDUES IN THE CARBOY, PET BOTTLE AND TAP WATERS FOR SALE IN KAYSERI

Şule MERDİM

**Erciyes University, Institute of Health Sciences
Faculty of Veterinary Medicine Department of Food Hygiene and Technology
Master Thesis, September 2020
Consultant: Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM**

ABSTRACT

In this project proposal, it is aimed to determine Bisphenol-A (BPA) and phthalate residues in carboy, pet bottle and tap waters used as drinking water in Kayseri. Being used as an additive in the production of many products and plastics frequently used in daily life (interior coating of food and beverage containers, carboy and pet bottle waters, cash register receipts) BPA and phthalates, constitute risks for human health and the environment. As a result of exposure to these chemicals, there are serious public health problems such as sexual differentiation and reproductive problems as well as cancer, immune system deficiency and behavioral and intelligence problems.

BPA and phthalates contaminate the water sources and cause endocrine disrupting effects, mostly oestrogenic activity in humans, when used as drinking and utility water. As they cannot be purified in water treatment plants or by being migrated from plastic pipes of distribution networks in houses, these chemical agents can be taken into the body by drinking water. Within the scope of this study, a total of 20 drinking water samples; 9 pet bottles, 7 carboy and 4 tap water; were analyzed in terms of dibutylphthalat (DBP), BPA and BPA derivatives. Among the pet bottle water samples; 8 (88.88%) were contaminated with BPA, 5 (55.55%) with DBP and 7 (77.77%) with BPA derivatives, while 1(14.28%) of the carboy water samples were found contaminated with BPA and 7(100%) with DBP. Among the tap water samples, 2 (50%) were found contaminated with BPA and 4 (100%) with DBP . While positivity was detected in pet bottled waters for all three contaminants, no BPA derivatives were found in carboy and tap water samples. On the other hand, all carboy and fountain waters were found contaminated with phthalates. The findings of this study; reveal that the most intense variety of contamination in terms of these chemicals is determined in pet bottled waters. As a result, it has been determined that water used as drinking water in Kayseri may

cause public health problems, and serious measures should be taken to prevent the contamination of drinking water. It is critical to raise awareness of the society within the framework of a comprehensive education program, especially for pregnant women and those who plan to become pregnant, about exposure to these chemicals, which are known to cause serious irreversible health problems in infants, when exposed during pregnancy.

Keywords: Bisphenol-A, Dibutylphthalate, Drinking Water, Endocrine Disruptors, Public health



İÇİNDEKİLER

KAYSERİ PİYASALARINDA SATIŞA SUNULAN DAMACANA, PET ŞİŞE VE ÇEŞME SULARINDA BİSFENOL A VE FİTALAT KALINTILARININ BELİRLENMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
RESİMLER LİSTESİ	xv
HARİTALAR LİSTESİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar	4
2.1.1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Mekanizmaları.....	5
2.2. Bisfenol A ve Türevleri	7
2.2.1.Bisfenol Türevlerinin Biyotransformasyonu	9
2.2.1.1. Bisfenol F	10
2.2.1.2. Bisfenol S	10
2.2.2. Bisfenol A'nın Yapısı	11
2.2.3. BPA'nın Çevreye Etkisi.....	15
2.2.4. BPA'nın Canlılar Üzerine Etkisi	18
2.2.5. BPA'nın İnsan Sağlığına Etkisi	19
2.2.5.1. Davranışsal Değişiklikler Üzerine Etkisi	23

2.2.5.2. Tiroid Hormonlarına Etkileri	23
2.2.5.3. Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri	24
2.2.5.4. Hamilelik ve Hamilelik Sonrasına Etkileri	26
2.2.6. BPA'nın Toksikolojik Etkileri ve Gıdalardaki Yasal Sınır Değerleri	30
2.2.7. BPA'nın Üretimi ve Kullanım Alanları.....	33
2.2.7.1. BPA'nın Kullanım Alanları	35
2.2.8. BPA'nın Gıdalar ile Alınması ve Metabolizması	36
2.2.8.1. Gıdalara BPA migrasyonu	36
2.2.9. BPA'nın Biyotransformasyonu	39
2.2.10. BPA Analiz Yöntemleri.....	40
2.3. Fitalatlar.....	43
2.3.1. Fitalat Esterleri.....	45
2.3.2. Kullanım alanları	49
2.3.3. Maruziyete Neden Olma Yolları.....	49
2.3.4. Fitalatlar ve Doz Miktarları	50
2.3.5. Biyotransformasyon.....	50
2.3.6. Erkek Üreme Sistemi	50
2.3.7. Dişi Üreme Sistemi Etkisi.....	51
2.3.8. İnsan Sağlığına Diğer Etkileri.....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. Gereç	57
3.1.1. Su Numuneleri	57
3.1.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Koşulları ve Hazırlanması	59
3.1.2.1. Donanım.....	60
3.2. Yöntem	61
3.2.1. Su örneklerinin ekstraksiyonu	61
4. BULGULAR.....	63
4.1. Analizleri Yapılan Su Örneklerinin Analiz Sonuçları.....	63
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	72

6. KAYNAKLAR	77
EKLER.....	108
Ek-1. İçme suyu standartları.....	108
TURNİTİN RAPORU	
ÖZ GEÇMİŞ	



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Bazı endokrin değıştirci kimyasalların etki mekanizmaları.....	6
Tablo 2.2. BPA'nın fiziksel-kimyasal özellikleri	13
Tablo 2.3. Plastiklerin geri dönüşüm numaraları	14
Tablo 2.4. BPA'nın bazı Avrupa ülkelerindeki yüzey sularında (akarsular, göller, bataklıklar ve deniz suyu gibi) bulunan derişimleri.....	17
Tablo 2.5. Seçilen ürünler, insan kan serumu ve göbek kordonundan alınan kandaki BPA derişimi.	41
Tablo 2.6. Gaz kromatografisi ile BPA belirlenmesi	43
Tablo 2.7. HPLC ile bisfenol-A belirlenmesi.....	43
Tablo 2.8. Yaygın olarak kullanılan fitalat esterler	48
Tablo 2.9. Fitalat esterleri için TDI miktarı.....	48
Tablo 3.1. Araştırma kapsamında alınan numuneler	58
Tablo 4.1. İçme su örneklerinde BPA, DBP ve BPA türevleri kontaminasyon oranları	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Bisfenol A, Bisfenol F ve Bisfenol S'nin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 2.2.	Fenol ve asetonun yoğuşması.....	12
Şekil 2.3.	Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.4.	2.517 kişi üzerinde idrarlarında tespit edilen BPA düzeyleri ve yaş ve gelir durumu ile karşılaştırılması.....	21
Şekil 2.5.	BPA'nın biyotransformasyonu.....	40
Şekil 4.1.	Pet şişe su örneklerinde ölçülen BPA ve DBP değerleri.....	66
Şekil 4.2.	Çeşme suyu örneklerinde ölçülen BPA ve DBP değerleri.....	70

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1.	Su numunelerinin analiz öncesi hazırlanması.	59
Resim 3.2.	Analizlerin yapıldığı sıvı kromatografi (GS/MS Shimadzu qp2010) cihazı.	60
Resim 3.3.	Analiz esnasında gaz kromatografi/kütle spektroskopisi cihazı ve numunelerin konulduğu kısım.....	61
Resim 3.4.	Su Örneklerinde Ekstraksiyon İşlemi.....	62
Resim 3.5.	Su Örneklerinin Evaporatör ile Uçurulması.....	62



HARİTALAR LİSTESİ

Harita 3.1. Çalışma alanı harita görüntüsü.	57
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

SİMGELER	AÇIKLAMA
%	Yüzde
C	Karbon
H	Hidrojen
kg	Kilogram
L	Litre
m ³	Metreküp
MeOH	Metil Alkol
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
O	Oksijen
°C	Derece Santigrat
Pa	Paskal
ppb	Milyarda bir kısım
ppm	Milyonda bir kısım
µg	Mikrogram

KISALTMALAR	AÇIKLAMA
APCI	Atmosferik Basınç Kimyasal İyonizasyon
BADGE	Bisfenol-A Diglisidileter
BAF	Biyokonsantrasyon faktörü
BBzF	Bütilbenzil fitalat
BPA - BPA	Bisfenol-A

cm	Santimetre
DBP	Dibütil fitalat
DEF	Dietil fitalat
DEHF	Di-(2-etilhekzil) fitalat
DiBF	Di-izobütil fitalat veya di-2-metilpropil fitalat
DiDF	Di-izodesil fitalat
DiNF	Di-izononil fitalat
DMF	Di-metil fitalat
DMSO	Dimetilsülfoksit
DnHF	Di-n-hekzil fitalat
DnOF	Di-n-oktil fitalat
DnPF	Di-n-pentil fitalat
EFSA	Avrupa Gıda Kurumu
EPA	Çevre Koruma Örgütü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GC	Gaz Kromatografisi
ha	Hektar
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
km²	Kilometre kare
LC	Sıvı Kromatografi
LCMS	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi
LLE	Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon
LOD	Limit Tespit Sınırı
m	Metre
MS	Kütle Spektrometresi
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
PVC	Polivinildiklorür
SDWA	Güvenli İçme Suyu Yasası

SPE	Katı Faz Ekstraksiyonu
SPME	Katı Faz Mikroekstraksiyon
TDI	Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı
TGK	Türk Gıda Kodeksi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UHPLC	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
USEPA	Birleşik Devletler Çevre Koruma Kurumu
USPHS	Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Hizmeti
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WWF	Dünya Doğal Hayatı Koruma Vakfı

1.GİRİŞ

Evsel ürünlerde oldukça sık kullanılan polikarbonat plastiklerin yapı malzemesinde, polivinil klorid (PVC) plastiklerin üretilmesinde kullanılan ve yiyecek içecek kaplarının iç kaplaması, damacana ve pet şişe suları gibi pek çok ürünün içeriğinde bulunan BPA'nın ilk keşfi 1891 yılında Dianin tarafından olmuştur. Patent alınarak; 1909 yılında endüstride ve evsel ürünlerde kullanılmış, 1940 ve 1950'li yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. CD, DVD, çeşitli elektronik malzemelerin kaplaması, spor malzemeleri, kağıt kaplamaları ve otomobillerde de ek kullanım alanına sahip olan BPA, geçmişten bugüne kullanımı hızla artan kimyasallardan biridir. Yaşam alanlarında oldukça sık kullanılan plastikler, polimerik yapıdadır. Polimerler, yapısında karbon, hidrojen, oksijen atomları ve silikon bulunduran monomerlerden oluşmaktadırlar. Bu polimerleri oluşturmak için pek çok monomer ısıtılıp polimerize edilmektedir. Plastiklerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik duyarlılıklarına bağlı olarak çok yönlü kullanımları yanısıra ucuz olmaları, tek kullanımlık ürünlerde tercih edilebilir olmalarını sağlamaktadır (Brunelle, 2005).

Bu maddelerin geniş kullanım alanlarına sahip olması, insan sağlığı ve çevre açısından birçok risk de taşımaktadır. Konserve gıdalarda, yazar kasa fişlerinde, damacana ve pet şişelerin üretiminde plastikleştirici olarak kullanılan BPA, insanları ve çevreyi önemli derecede etkileyen yüksek hacimli bir endüstriyel kimyasaldır. İnsanlar; içme suyu, dışçilikte kullanılan alaşımlar ve yazar kasa fişleri gibi çok farklı kaynaklardan BPA'ya maruz kalabilmektedir. Her yıl dünya çapında üretilen büyük miktarlarda BPA, nehir ve göllerde BPA kirliliğine neden olarak bu kaynakları içme suyu amaçlı olarak kullanan vahşi yaşamı ve insanları birçok yönden olumsuz etkileyebilmektedir. BPA, tiroid hormon ve endokrin sistem reseptörlerine, merkezi sinir, kardiyovasküler, solunum, üreme ve boşaltım sistemlerine olumsuz etkilerinin olduğu, ayrıca doğum defektine ve göğüs kanserine yol açtığı bildirilmektedir (Prokop ve ark., 2004).

Fitalatlar da, ambalajlı gıda ürünleri, oyuncak, tekstil, biberonlar, emzikler, medikal malzeme, damacana ve pet şişe sular da dahil polivinil klorür içeren plastik ürünlerin dayanıklılığını ve esnekliğini sağlamak için yaygın olarak kullanılan plastikleştirici kimyasallardır. Fitalatlar, organik kirleticiler gibi yağda çözülmetedir. Fitalatlar su, hava ve organik maddeler ile taşınmaktadır. Plastiklere kovalent bağ ile bağlanmadıklarından dolayı ürünlerden çevreye migrasyonu daha kolay olabilmektedir. Sağlık riski taşıması sebebiyle gıda ile temas eden materyallerde plastik kullanımına ilişkin yasal düzenlemeler ile sınırlama getirilmiştir. Yüzey sularında, yer altı sularında, içme suyunda, damacana, pet şişe ve çeşme sularında gerçekleştirilen çalışmalarda başta DEHF (dietilhekzil fitalat) ve DBP (dibütil fitalat) olmak üzere fitalat esterleri tespit edilmiş, düzeylerinin ise mevsim değişikliklerinden ve suların muhafaza koşullarından etkilendiği gözlenmiştir. Gıda zincirine kontamine olması genellikle; migrasyon süzülme, buharlaşma, korozyon gibi yollar ile olabilmektedir. İnsanlar başta gıda ürünleri olmak üzere fitalatlara sindirim, direk temas ve solunum yoluyla maruziyet olabilmektedir. Özellikle dibütilfitalat ve dietilhekzil fitalatın oyuncaklarda yaygın bir şekilde bulunması ve daha çok çocukların temas etmesi nedeniyle, çocuklar yüksek dozlarda fitalatlara maruz kalmaktadırlar (Johnson ve ark., 2002).

Kayseri genelinde şehir şebeke suyu içme suyu standartlarını karşılar nitelikte olmasına rağmen içme suyu olarak çeşme suyunun yanı sıra damacana suyu kullanımı da oldukça yaygındır. Pet şişe suyu tüketimi ise anlık ihtiyaç halinde sık başvurulanan bir tüketim alışkanlığı olarak göze çarpmaktadır.

Son yıllarda tüm dünyada fitalat ve BPA ile kontamine su ve gıdaların halk sağlığı açısından oluşturduğu riskler bilim çevrelerinin en yoğun gündemini oluşturmaktadır. Uluslararası arenada, halk sağlığı ve gıda konulu yüksek impaktlı dergiler, sıklıkla bu iki kimyasala maruziyet sonucu açığa çıkan sağlık sorunları üzerine makaleler içermektedir. Türkiye’de insanların bu kimyasallara çeşitli yollarla ne düzeyde maruz kaldığına ilişkin çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Söz konusu kimyasallardan kaynaklanan risklerin önlenmesi için öncelikle maruziyet yollarının ve miktarlarının belirlenmesi ve sonra da yasal düzenlemelerle gereken önlemlerin alınması gerekmektedir.

Maruz kalınan fitalat ve fitalat esterleri hakkında tüketiciler ve üreticilerin bilgilendirme çalışmaları halk sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu çerçevede, kantitatif analizler ile BPA ve fitalatların sudaki varlığının ve düzeylerinin belirlenmesi; risklerin belirlenmesi, gereken önlemlerin alınması, çevre ve halk sağlığının korunması açısından önemli bir adımdır.

Bu çalışma, temel olarak damacana ve pet şişelerin üretiminde kullanılan polikarbonat plastik bir monomer olan bisfenol-A (BPA) ve dibütilfitalat (DBP) maddesinin içme sularındaki varlığının belirlenmesi dolayısıyla Kayseri’de içme suyu olarak kullanılan pet şişe, damacana ve çeşme sularının BPA ve DBP kontaminasyonu açısından taşıdığı halk sağlığı risklerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucular; organizmada ve organizmanın nesillerinde endokrin sistemlerini etkileyerek olumsuz sağlık etkileri oluşturabilen ekzojen madde veya madde karışımlarıdır (Andreas Kortenkamp, Faust, Evans, McKinlay, Orton ve Rosivatz, 2011, Solecki, Kortenkamp, Bergman, Chahoud, Degen, Dietrich ve diğ., 2016). Bu kimyasallar; doğal hormonların salgılama, bireşim(sentez), taşınma, metabolizma, bağlanma aktiviteleri, vücuttan atılımları ve hedef hücredeki etkilerini değiştirebilmekle birlikte (Palioura, Kandaraki ve Diamanti-Kandarakis, 2011) bu etkilerin birkaçı bir arada da olabilmektedir. Endokrin bozucular; insan, bitki ve hayvan kaynaklı olabildikleri gibi, yapay ve endüstriyel kaynaklı kimyasallar da olabilmektedirler (Casals-Casas ve Desvergne, 2011). Endokrin bozucu kimyasal olarak tanımlayabilmek için herhangi bir kimyasal maddenin sağlık üzerine olumsuz etkisinin olması ve bu etkiyi endokrin sistem üzerinden gerçekleştirmesi gerekmektedir (Andreas Kortenkamp ve diğ., 2011; Palioura ve diğ., 2011). Endokrin bozucuların etkileri endokrin sistem ile kontrol edilebilen herhangi bir fizyolojik süreçte gözlenebilir. Endokrin bozucular organ ve sistemleri üzerinden dolaylı bir şekilde etkilemektedirler (Casals-Casas ve Desvergne, 2011).

Kimyasal kirlilik yirminci yüzyılın ikinci yarısında artmıştır; 1940 yılında 1,3 milyar ton olan kimyasal madde üretimi 1980 yılında 320 milyar tona ulaşmış olup bu kimyasal maddeler dünyaya ve çevreye yayılmıştır. ABD(Amerika Birleşik Devletleri)'de son yarım yüzyılda 85.000'den fazla kimyasal madde belirlenmiş olup bu kimyasal maddeler önce doğaya yayılmış, daha sonra da insan vücudunda depolanmaya başlamıştır. Bu maddelerinin çoğunun insan sağlığı üzerindeki etkileri konusunda çok az bilgi vardır. Nitekim bir kimyasalin vücutta diğer bir kimyasal veya kimyasallarla yapmış oldukları sayısız kombinasyonların neticesinde ortaya çıkan yeni kimyasalların

vücutta ne gibi etkiler yaratacağı tahmin ve hesap edilememektedir. Öte yandan bu kimyasalların %50'si toksik açıdan test edilmemiş olup birçoğunun sadece akut toksisitesi açısından etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Aykut, 2008; Coşkun, 2012). Çevresel ortamlarda yoğun bir şekilde bulunan kimyasalların su canlıları, yaban hayvanlar ve insanların endokrin sistemlerine olumsuz etkileri belirlenmiştir (Aykut, 2008; Coşkun, 2012).

Endokrin bozucu kimyasallar, biyolog Rachel Carson'un 1962'de 'Silent Spring' (Sessiz Bahar) adlı kitabında kimyasalların kuşlar üzerindeki olumsuz etkilerini konu alan çalışmasıyla gündeme gelmiştir. Sullivan ve Barlow 1970'lerde, çevredeki kimyasalların insanlar ve fetus üzerindeki olumsuz etkilerini bildirmişlerdir. Finkelstein ve ark., (1988)'ları, cenaze hazırlayıcısı olan 50 yaşındaki bir erkekte; sakal büyümesinde yavaşlama, jinekomasti (erkek meme büyümesi) testislerde küçülme gibi bulgularının endokrin bozucu kimyasallarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Mumya kremi kullanımından kaynaklı olarak hasta bireyin serumunda, bilinmeyen bir maddenin radyoaktif işaretlenmiş östrojen ile yer değiştirdiğini saptamışlar ve bu kremle olan maruziyet kesilince, yakınmaların düzeldiğini belirtmişlerdir (Finkelstein, 1988). İnsan vücudunda saptanabilen kimyasal maddelerin sayısındaki artışla beraber bu kimyasalların endokrin, üreme, sinir sistemlerine ve immünolojik işlevler ile karsinogenez üzerine etkileriyle ilgili yayınlar çoğaldıkça; bu konu Birleşmiş Milletler'in, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) ve hükümetlerin de gündemine girmiştir. Birleşmiş Milletler 14 Mart 1997'deki "Çevre ve Kalkınma Toplantısı"nda endokrin bozucu kimyasalları ele almış ve toplantıda insan vücudunda saptanabilen en az 500 kimyasal maddenin olduğu, bu maddelerin son 20 yılda doğan bebeklerin anne rahminden itibaren bu kimyasal maddeler ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (Göktekin, 2006).

2.1.1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Mekanizmaları

Önceleri endokrin bozucu kimyasalların etkilerini doğrudan östrojen reseptörleri, androjen reseptörleri, progesteron reseptörleri ve tiroit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörleri üzerinden gösterdiği düşünülmüştür. Ancak zaman ilerledikçe endokrin bozucu kimyasalların çok daha çeşitli etki mekanizmalarının olduğu anlaşılmıştır (Casals-Casas ve Desvergne, 2011). Endokrin bozucu kimyasallar reseptörler

aracılığıyla etki gösterebileceği gibi hormonun yapım, taşınma, atılım ve yıkımını da değiştirebilmektedir (Keith, 1998). Tüm bu etkilerin bir veya birkaçı bir arada olabilmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları Tablo 2.1.'de gösterilmiştir:

1. Yapım üzerine artırıcı veya azaltıcı etkisi olan hormonlar
2. Taşınma üzerine artırıcı veya azaltıcı etkisi olan hormonlar
3. Metabolizma üzerine artırıcı veya azaltıcı etkisi olan hormonlar
4. Atılım üzerine artırıcı veya azaltıcı etkisi olan Hormonların
5. Hedef hücredeki etkisini taklit eden veya ters yapan hormonlar (Çetinkaya, 2008; Durmaz ve Özmert 2010; Diamanti ve ark., 2009).

Tablo 2.1.Bazı endokrin değiştirici kimyasalların etki mekanizmaları (Yeşilkaya, 2008)

Etki Mekanizması	Endokrin Bozucu Kimyasallar
Östrojen reseptörlerini Uyaracak şekilde etkileyenler	Bisfenol-A, Diethylstilbestrol Methoxychlor, Kepone(Klordekon), Oktilfenol, Nonilfenol, Genistein, Dikloro difenil trikloroethan ve metabolitleri
Androjen reseptörlerini inhibe edecek şekilde etkileyenler	Vinklozin, Flutamide, Dikloro difenil trikloroethan, Methoxychlor Fenitroton ve metabolitleri
Steroid hormon sentezini inhibe ederek etkileyenler	Fitalatlar, Triphenyltin, Fenarimole, Fadrozole, Ketokonazole, Finasterid, Endosulfan
Hücre yıkımına sebebiyet verenler	Deltamethrin, Oktilfenol

Tüm bu etkilerin bir veya birkaçı bir arada olabilmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların kendine özgü doz-yanıt eğrileri bulunmaktadır. Maruz kalma hangi düzeyde olursa olsun (özellikle de maruz kalma kritik bir gelişim penceresinde meydana gelmişse), çok düşük düzeylerde bile endokrin bozukluklar ve üreme anormallikleri gelişebilmektedir (Diamanti ve ark., 2009).

2.2. Bisfenol A ve Türevleri

Bisfenoller, çoğunlukla polikarbonat ve epoksi reçinelerin üretiminde materyali sertleştirmek ve dayanıklılığını arttırmak için kullanılmaktadır. BPA en yaygın bilinen türevidir ve “Tip 7 plastikler”in yapısında bulunur. BPA içeren plastikler 1957’den beri piyasadadır. BPA, 2003 yılında 856,000 ton üretilmiş olup, %72’si polikarbonat ve %21’i ise epoksi reçine üretiminde kullanılmıştır. Dünyada 2009’da üretimi 2,2 milyon tonu geçmiştir. 2011 yılında ise, yaklaşık 5 milyon ton üretildiği bildirilmiştir (Fiege ve ark., 2000; Staples ve ark., 1998; Lintelmann ve ark., 2003).

BPA’nın uzun yıllardır endokrin bozucu etkileri araştırılmaktadır. BPA’nın östrojen reseptörlerine (ER) ve östrojenle ilişkili reseptörlere (ERR) afinitesi vardır. Ancak, ER’lere afinitesi 17 β -estradiol göre 1000-2000 kat daha azdır (Hejmej ve ark., 2011). Endokrin bozucu etkilerinin dışında BPA; metabolik hastalıklar, kanser (başta meme kanseri) ve astım ile ilişkilendirilmiştir (Midoro-Horiuti ve ark., 2010; Soto ve Sonnenschein, 2010; Rochester, 2013). BPA’nın aynı zamanda kardiovasküler hastalıklar, diyabet ve anormal karaciğer fonksiyonları gibi etkilere de neden olabileceği belirtilmiştir (Ji, Hong ve ark., 2013; Feng ve ark., 2016). Bu etkilerinin dışında birçok farklı toksik etkisinin de olabileceği bildirilmektedir. Mart 2010’da Danimarka hükümeti üç yaş altı çocukların kullanabileceği tüm ürünlerde BPA’nın bulunmasını yasaklamıştır (European Commission, 2017). Temmuz 2010’da Fransa, BPA içeren tüm biberonların üretimini, ithalatını ve ihracatını durdurmuştur (European Commission, 2017). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), 2 Eylül 2010’da BPA’nın günlük 0,05 mg/kg vücut ağırlığı düzeyinde alımının güvenli olduğunu belirtmiştir (European Commission, 2017). 2011 yılında Avrupa Komisyonu yapılan birçok çalışma ışığında, BPA’nın biberonlarda kullanımına kısıtlama getirmiştir (Barroso, 2011). A.B.D.’de ise, BPA’nın yasaklanması açısından eyaletler arası farklı uygulamalar görülmektedir. New York eyaleti 1 Aralık 2010’dan itibaren bebek biberonlar, bebek bardakları ve emziklerinde BPA kullanımını yasaklamıştır. Bebek biberonları ve bebek bardaklarında BPA kullanımı Maryland’de 1 Ocak 2012’de, Kaliforniya’da 1 Temmuz 2013’den itibaren kaldırılmıştır. Bebek mamalarını içeren kaplarda ise BPA kullanımı Maryland’de 1 Temmuz 2014’te yasaklanmıştır. Diğer taraftan, bebek biberonları ve bebek bardaklarında BPA kullanımı Washington’da 3 yaş altı çocukların kullandığı tüm ürünlerde BPA kullanımı 1 Temmuz 2011’de yasaklanmış; 1 Temmuz 2012’den

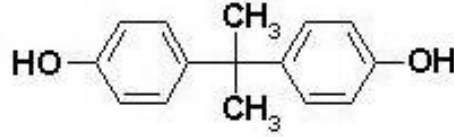
itibaren ise sporcuların kullandığı şişelerde de BPA kullanımı yasalarla engellenmiştir (Consumers Union, 2017). Tebliğ No: 2011/29 olan “Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ” ile ülkemizde BPA, 2014 yılında bebeklerin kullandığı polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanılması yasaklanmıştır (TGK, 2011). BPA’nın dünya genelinde birçok ülkede kullanımının yasaklanması veya kullanımının kısıtlanması ve özellikle bebek ürünlerinde ve su damacalarında BPA’sız (BPA-free) plastik/polikarbonat kullanımına yönelmesi ile, BPA’ya alternatif olarak bu ürünlere BPS(Bisfenol-S) ve BPF(Bisfenol-F) eklenmeye başlanmıştır (Gramec Skledar ve ark., 2015). BPS ve BPF in kullanımının artması, toksik etkilerinin araştırılması ile ilgili çalışmaların da artmasına neden olmuştur (Liao ve ark., 2012; Viñas ve Watson, 2013; Héliers-Toussaint ve ark., 2014). Bu çalışmalarda, yaygın tüketim ve ticari kullanım nedeni ile gıda, kişisel bakım ürünleri ve kağıt ürünleri gibi pek çok gündelik ürünlerde tespit edilen BPS ve BPF’in, BPA’ya eşdeğer konsantrasyonlarda yerüstü, sediment ve kanalizasyon sularında bulunduğu saptanmış ve çevresel bulaşma açısından BPA ile aynı etkide oldukları gösterilmiştir (Song ve ark., 2014; Yang ve ark., 2014).

Ev ya da kapalı ortamlardaki tozlarda BPA düzeyleri 1,33 mg/g iken, BPF ve BPS sırasıyla 0,054 mg/g ve 0,34 mg/g olarak tespit edilmiştir (Liao ve Kannan, 2013). Aynı çalışmada, tahmini günlük alım düzeyleri (estimated daily intake, EDI) sırasıyla BPS için 1,31g/kg, BPF için 7,46 g/kg, BPA için ise 7.46 g/kg olarak belirlenmiştir. Gıda ürünlerinde ise, ortalama konsantrasyonların BPS için 0,130 ng/g, BPA için 0,929 ng/g ve BPF için 3 ng/g olduğu görülmüştür (Liao ve Kannan, 2013).

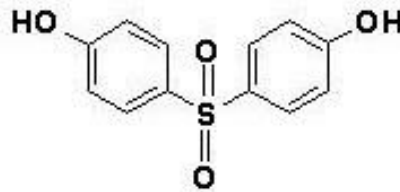
BPS ve BPF’nin çevresel biodegradasyon ve farmakokinetik mekanizmalar açısından BPA ile benzer özelliklere sahip olmaları nedeniyle akut ve kronik toksik etkilerinin de benzer olabileceği düşünülmektedir (Liao ve ark., 2012; Chen ve ark., 2002; Eladak ve ark., 2015). BPS ve BPF’nin akut ve kronik toksik etkileri ile ilgili in vitro ve in vivo çalışmalar son yıllarda artış göstermekle birlikte bu maddelerin toksisite bilgileri henüz yeterli değildir (Lee ve ark., 2013). BPF ve BPS gibi diğer bisfenol türevleri BPA kadar ciddi yasal düzenlemelere tabi olmamaları sebebiyle, kullanımlarının kontrol altına alınabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

2.2.1. Bisfenol Türevlerinin Biyotransformasyonu

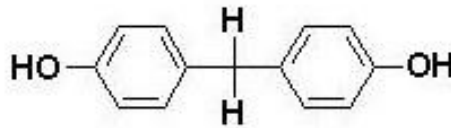
Bisfenol türevlerinin hücresel düzeyde toksisitesinin belirlenmesinde ve biyolojik özelliklerinin anlaşılmasında, metabolizması oldukça önemli rol oynamaktadır. BPA, BPF ve BPS'nin yapıları Şekil 3.1.'de gösterilmiştir. BPF'nin karaciğer toksisitesi sıçanlarda gösterilmiş olsa da (Higashihara ve ark., 2007), moleküle ilişkin hayvan verileri oldukça kısıtlıdır. Gebe ve gebe olmayan sıçanlar ile yapılan ve BPF'nin dağılım ve metabolizmasını göstermeyi amaçlayan bir çalışmada, çok yüksek sayıda metabolit belirlenmesi, BPF biyotransformasyonunun oldukça karmaşık olduğunu düşündürmüştür (Jaeg ve ark., 2004). BPS ve BPA'n çevresel biodegradasyon ve farmakokinetik mekanizmaları benzer olmakla birlikte BPS'nin BPA'ya göre yarılanma ömrü daha uzun olduğu belirtilmektedir (Liao ve ark., 2012; Héliers-Toussaint ve ark., 2014). BPS'nin BPA'dan daha güçlü dermal penetrasyona sahip olduğu ve bu nedenle de BPA'dan daha uzun süreli ve yüksek birikime neden olduğu belirlenmiştir (Liao ve ark., 2012; Héliers-Toussaint ve ark., 2014).



Bisphenol A (BPA)



Bisphenol S (BPS)



Bisphenol F (BPF)

Şekil 2.1. Bisfenol A, Bisfenol F ve Bisfenol S'nin kimyasal yapısı.

2.2.1.1. Bisfenol F

Bir endokrin bozucu olan BPA'nın yapısal türevi olan BPF (bis(4-hidroksifenil)metan) molekül ağırlığı yaklaşık 200,23 g/mol olan, şeffaf ile açık pembe arası renkte katı bir maddedir. BPF, son yıllarda BPA alternatifi olarak özellikle BPA içermeyen ürünlerde olmak üzere, epoksi reçinelerinde, kaplamalarda, yüksek dayanıklılık ve kalınlık istenen su tankları ve su boruları gibi yapı malzemelerinde ve sistemlerde, endüstriyel zemin kaplamalarında, otoyol ve köprü tabliyelerinde, yapışkanlarda, inşaatta sıva ve kaplamalarında ve elektrik yalıtımında sıklıkla kullanılmaktadır (Fiege ve ark., 2000). Ayrıca şampuan, duş jeli, makyaj malzemeleri, diş macunları, oje gibi kişisel bakım ürünleri; plastik ev gereçleri, diş dolguları ve gıda paketlerinde de kullanılmaktadır (Rochester ve Bolden, 2015). Ev içi tozlarda da ortalama 0,054 mg/g BPF bulunduğu saptanmıştır (Liao ve ark., 2012). Ayrıca, BPA'dan daha düşük konsantrasyonlarda olsa dahi yerüstü sulara, su dibi çökeltilerde ve lağım sularında da bulunmaktadır (Fromme ve ark., 2002; Song ve ark., 2014; Yang ve ark., 2014). A.B.D'de yapılan bir çalışma da, mesleki olarak maruz kalmayan 100 yetişkinden alınan idrar örneklerinin %55'inde ölçülebilir düzeyde BPF saptanmış ve ortalama idrar düzeylerinin 212 ng/ml olduğu belirlenmiştir (Liao ve ark., 2012). BPF'nin BPA ile benzer fizyolojik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. BPF ve diğer bisfenol türevlerinin toksik etkilerinin belirlenmesi için gerçekleştirilmiş az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların pek çoğu in vitro çalışmalardır (Vandenberg, 2014). BPF'nin güvenli doz aralığının belirlenebilmesi için yeterli sayıda hayvan ve insan çalışması bulunmamaktadır.

2.2.1.2. Bisfenol S

BPS, son yıllarda sıklıkla kullanılan bir bisfenol türevidir. BPS yüksek ısıdaki stabilitesi ve güneş ışığına dirençli olmasından dolayı epoksi reçineleri, konserve kutuları, kutu içecekler, fatura kağıtları, hazır yemek kutuları, bagaj etiketleri, el ilanları ve gazete materyali olarak çeşitli endüstriyel ürünlerde BPA'nın yerine kullanılmaktadır (Vandenberg, 2014).

Liao ve ark., (2012) tarafından yapılan bir araştırmada, Amerika ve Asya ülkelerinde yaşayan popülasyonun %81'nin idrar örneklerinde serbest ve konjuge BPS bulunduğu tespit edilmiştir. Söz konusu çalışmada, Amerika Bileşik Devletleri, Çin, Hindistan,

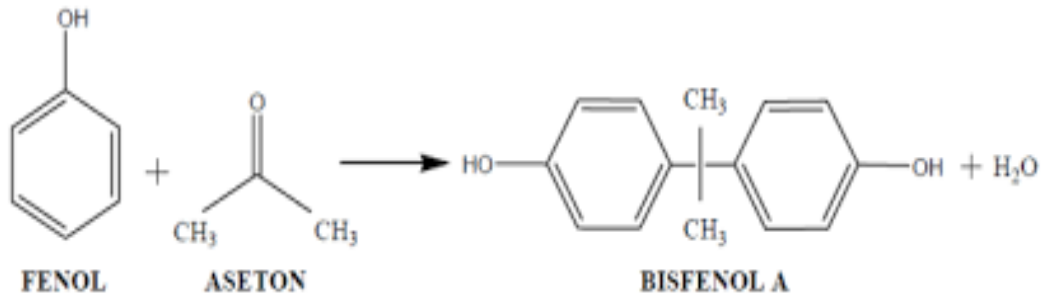
Malezya, Japonya, Kore, Kuveyt ve Vietnam dahil olmak üzere 7 Asya ülkesinden toplam 315 idrar örneği toplanmış ve ortalama günlük BPS maruziyet değeri 0,930 mg/gün olarak bulunmuştur (Liao ve ark., 2012).

Ye ve ark., (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, 2000-2014 yılları arasında 616 yetişkin gönüllüden toplanan idrar örneklerinde BPS konsantrasyonlarının ortalamaları hesaplanmış ve 2010-2014 yılları arasında artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. 2000 yılında bireylerin ortalama %25'nin idrarında BPS saptanırken, 2014 yılında bu oran %75'e çıkmıştır. BPS'nin idrardaki konsantrasyon artışının son yıllarda BPA'ya alternatif olarak kullanımından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (Liao ve ark., 2012). BPS, BPA ile karşılaştırıldığında çevresel çözünübilirlik açısından daha dirençli olmasına rağmen, plastik materyal teması ile doğrudan maruziyete yol açabilir ve potansiyel risk oluşturabilir (Viñas ve Watson, 2013). Yapılan araştırmalarda BPS'nin özellikle çevresel sulara yoğun olarak dağıldığı tespit edilmiştir (Öman ve Hynning, 1993). Kienhuis ve ark., (2000)'nın yaptıkları araştırmada, nehir sularında 3 mg/L ye varan miktarlarda BPS tespit edilmiştir.

Gerek çevredeki varlığının artışı, gerekse insan temasındaki belirgin artış nedeniyle, BPS'nin son yıllarda akut ve kronik toksik etkileri ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda artış olmuştur (Liao ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar, BPS'nin akut toksisite, genotoksisite ve östrojenik aktivite açısından BPA'ya benzer etkilere sahip olduğunu destekler niteliktedir (Chen ve ark., 2002; Eladak ve ark., 2015).

2.2.2. Bisfenol A'nın Yapısı

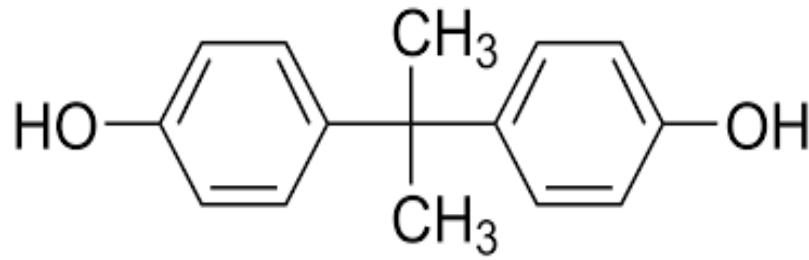
Bisfenol-A (BPA) genel olarak 2,2-bis-4-hidroksifenilpropan olarak bilinmektedir (Prokop ve ark.,2004). İlk olarak Zincke (1905) tarafından düşük pH'da ve yüksek sıcaklıkta 2 mol fenolün 1 mol aseton ile kondensasyonu (yoğuşma) ile elde edilmiştir (Brunelle, 2005). BPA'nın fenol ve asetondan kondensasyonu Şekil 3.2.'de verilmiştir. Üretilen BPA'nın saflığı genelde %99-99,8 aralığında olmaktadır (Prokop ve ark., 2004).



Şekil 2.2. Fenol ve asetonun yoğuşması (Prokop ve ark., 2004).

BPA, iki mol fenolün bir mol aseton ile reaksiyona sokulması sonucu oluşan kimyasaldır. BPA, asit ve alkali ile katalizlenebilen bir reaksiyon sonucu oluşsa da, endüstriyel üretimde oluşan yan ürün miktarını ve sayısını düşürebilmek için hidroklorik asit katalizleme tercih edilmektedir. Reaksiyon sonucu, daha düşük saflıkta ve epoksi reçine imalatında kullanılan BPA ile yüksek saflıkta ve polikarbonat imalatında kullanılan BPA olmak üzere iki farklı kalitede ürün oluşmaktadır. BPA'nın suda çözünürlüğünün 120-130 mg/L olduğu belirtilmektedir. Sulu ortamlarda BPA bozunmasına etki eden bazı faktörler vardır. Reaktif oksijen türlerinin varlığında BPA bozunması daha kolay olmaktadır. Ayrıca hidroksil radikal, yağlar ve sodyum klorür, BPA bozunmasını hızlandırabilmektedir (Kang ve Kondo, 2002; Şişe, 2011). Endokrin bozucu bileşiklerin birçoğu hormonal aktiviteye sahip olmamalarına karşın, hormon sentezini, metabolizmasını ve eliminasyonunu modifiye ederek endokrin sistemi etkilemektedir. BPA'nın bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 3.2'de verilmiştir (Kang ve ark., 2002).

Katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıda ve 25 °C'deki yoğunluğu 1.1-1.2g/L olan bir maddedir. BPA, etanol, aseton ve dimetilsülfoksit gibi çözücülerde iyi çözünmektedir. BPA bir monomerdur ve polikarbonat plastiklerinin daha güçlü ve esnek olmasını sağlamaktadır. BPA, genellikle üçgen döngü sembollerinde '3' ve '7' ile kodlanan plastikler BPA potansiyeli olan ürünlerdir (Huang ve ark., 2012; Abbo ve ark., 2005; Şişe, 2011; Yoshida ve ark., 2003).



Şekil 2.3. Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı

Tablo 2.2. BPA'nın fiziksel-kimyasal özellikleri (Harvey ve Johnson, 2002; Staples ve ark., 1998; Kang ve ark., 2006; Cousins ve ark., 2002).

Moleküler Formülü	C ₁₃ H ₁₆ O ₂
CAS Numarası	80-05-7
Molekül Ağırlığı	228.29g/mol
Fiziksel Hali ve Rengi	Beyaz partikül veya toz
Erime Noktası	153°C
Kaynama Noktası	220°C
Yoğunluğu	1.1-1.2 kg/m ³
Buhar Basıncı	3.91E-07 mm Hg (25°C'de)
Suda Çözünürlüğü	120 mg/L (25°C'de)

Sıklıkla kullanılan plastik şişelerin su ile olan etkileşimi, muhafaza edildiği ortamın fiziksel özellikleriyle ilişkilendirilmektedir (Sevencan ve Vaizoğlu, 2007). Bu amaçla öncelikle plastik şişelerin kimyasal yapısı, içeriği ve geri dönüşüm bilgileri önem arz etmektedir.

Uluslararası bir anlaşmayla 1988 yılından bu yana su ve yiyecek plastik kapları numaralandırılmaya başlanmıştır. Bu numaralar genellikle tabanda üçgen içinde gösterilmektedir. Plastikten yapılan maddelerde bulunan geri dönüşüm numaraları o plastiğin hangi hammaddeden yapıldığını belirtmektedir. Tablo 3.2'de verilmiş olan bu numaralar hammaddenin içeriği ve risk faktörleri hakkında bilgi vermektedir. Paketlemelerde kullanılan plastikler 7 çeşit ve bu plastiklerden geri dönüşüm kodu 1, 2, 4, 5 ve 6 olanlar polimerizasyon ya da paketlemede BPA içermediklerinden dolayı, paketlenmiş içecek ve gıdalara BPA migrasyonu söz konusu değildir. BPA bulunan

plastiklerin geri dönüşüm kodu 3'tür, ancak polikarbonat ve epoksi gibi malzemeleri içeren plastiklerin geri dönüşüm kodu ise 7 (diğer) olan plastikler olarak adlandırılmakta ve bu grupta yer alan ürünler BPA momonerinden yapılmaktadır (Sevencan ve Vaizoğlu, 2007; www.wikipedia.org). BPA içeren bu malzemelerin gıda ve içeceklerle temas etmesi halinde belli miktarlarda BPA gıda ve içeceklere geçmekte ve plastiklerin zarar görmesi halinde ise BPA'nın gıdalara migrasyonu artmaktadır. BPA, yüksek sıcaklık ile karşılaştığında salınım hızı ve miktarı da doğru orantılı olarak artmaktadır (www.who.int).

Tablo 2.3. Plastiklerin geri dönüşüm numaraları (http://en.wikipedia.org/wiki/Plastic_recycling).

Tanım Kodu	Polimer Tipi	Polimerlerin Özellikleri	Kullanıldığı Alanlar
	PETE (Polietilen tereftalat)	Duru, açık, dayanıklı, sert	Polietilen tereftalat, soda, meyve suyu, su ve yağ şişeleri, şeffaf ve kapaklı market kapları, elyaf, köpük ile çeşitli yiyecek ambalajları üretiminde kullanılmaktadır. Gıda ve içeceklere herhangi bir zararlı madde sızdırmaz, ancak tekrar kullanım için iyi temizlenemezse zararlı bakteriler ürer ve pet şişeleri tekrar tekrar kullanma alışkanlığını bırakmamız gerekmektedir. Ayrıca bu şişeler doğada oldukça zor çözünmektedir. Geri dönüşüm oranı %23'tür.
	HDPE (Yüksek yoğunluklu polietilen)	Sert, sağlam, dayanıklı, gazları geçirebilme, neme dayanıklı,	Taşınmaya elverişli kapların yapımında kullanılır. Deterjan ambalajları, süt şişeleri, poşetlerde kullanılmaktadır. %30'luk bir geri dönüşüm olmaktadır. Uzmanlar tarafından en tercih edilen plastik olarak gösterilmektedir. Kullanımı nispeten daha güvenlidir.
	PVC (Polivinil klorür)	Dayanıklılık, sağlam, izolasyon malzemesi, yanmaz elektrik özellikleri,	Plastik borularda, bahçe hortumlarında, çit ve parmaklık malzemelerinde, havuz kenarı döşemesinde, evlerde süpürgeliklerde, oyuncaklarda, temizlik ürünlerinin ambalajlarında, streç filmde kullanılmaktadır. Gıda malzemeleri ile temasının olmaması gerekmektedir. Zararlı toksin barındırmaktadır.
	LDPE (Düşük yoğunluklu polietilen)	Esnek, izolasyon malzemesi	Bazı plastik poşetlerde, elektrik sanayiinde, çöp kovalarında, dondurulmuş yiyecek kaplarında ve pet şişelerde kullanılmakta ve kullanımı daha güvenli olan plastiklerdendir.

Tablo 2.3. Plastiklerin geri dönüşüm numaraları **devamı**

Tanım Kodu	Polimer Tipi	Polimerlerin Özellikleri	Kullanıldığı Alanlar
	PP (Polipropilen)	Sert, sağlam, sıcaklığa dayanıklı	İlaç kutularında/ ambalajlarında, mikrodalgaya girebilen yemek saklama kaplarında, petrol baca kısımlarında, sinyal ışıklarında, yoğurt kutularında, ilaç ambalajlarında, peynir kaplarında kullanılmakta ve ısıya ve ekşimeye karşı dayanıklı plastiklerdir. Kullanımı güvenli plastiklerdir.
	PS (Polistiren)	Duru, açık ve kullanım kolaylığı	Plastik çatal-kaşık-bıçaklarda, yumurta kartonlarında, köpük ambalajlı gıdalarda, çocuk oyuncaklarında, plastik tepsilerde, izolasyon malzemelerinde kullanılmaktadır. Bu plastiklerin geri dönüşümü oldukça zordur ve kullanımının sınırlandırılması doğa için çok önemlidir.
	Diğer (Polikarbonat, naylon vb.)		Plastik şişelerin üzerinde herhangi bir numara yoksa hepsi 7 numara olarak kabul edilmektedir. Bunların üretiminde polikarbonatlar (Bisfenol-A bu ürünlerde karşımıza çıkıyor) veya daha farklı malzemeler kullanılmış olabilmektedir. Bu kaplar bir madde ile üretilmiş olabileceği gibi birden fazla maddenin karışımıyla da üretilmiş olabilirler.

BPA bir monomer'dir ve polikarbonat plastiklerinin (damacana ve pet şişe vb. gibi) daha sağlam, esnek ve dayanıklı olmasını sağlamaktadır. Tablo 3.1.'den de görüldüğü gibi; polikarbonat plastikler genellikle üçgen döngü sembollerinde "7 (Diğer: üzerinde herhangi bir numara olmayan plastikler.)" ile işaretlenirler (Şişe, 2011).

2.2.3. BPA'nın Çevreye Etkisi

Fenol ve ürünleri doğal çevrede bol miktarda bulunmaktadır. Bu bileşikler, polimerlerin, ilaçların ve diğer organik maddelerin içeriğinde mevcuttur. Bazı fenoller doğal süreçler sırasında oluşmaktadır. Ekosisteme sıklıkla evsel veya endüstriyel atıkların yüzeysel suya drenajı sonucu giren fenol bileşikler çok sayıdaki bileşiğin üretimi, yıkımı ve jenerasyonu ile ilişkilidir. Fenoller, klor atomlarıyla reaksiyona girebilen, nitratlanabilen, metillenebilen ve alkillenebilen tehlikeli ekzotoksinlerdir (Michalowicz ve Dua, 2007).

BPA'nın yaygın kullanımından dolayı büyük miktarlarda BPA atıklarla ve atık sularla kara, su ve deniz ortamlarına ulaşmaktadır (Dorn ve ark., 1987). BPA'nın çevrede dağılımı fiziksel özelliklerine bağlıdır (Staples ve ark.,1998). Oda sıcaklığında düşük eriyebilirlikte katı bir maddedir. Suda çözünürlüğü litrede 120-300 mg'dır. Bu çözünürlük alkali ortamlarda artmaktadır.

BPA'nın sudaki yarı ömrü 1-4 gün, sedimentteki yarı ömrü ise 28 gün olarak belirtilmiştir. Biyolojik arıtma sistemleri sayesinde ortamlara düşük seviyelerde BPA ulaşmaktadır. BPA'nın hızlı biyolojik parçalanması söz konusudur (Klecka ve ark., 2001) bu da çevreden uzaklaştırılmasında büyük rol oynamaktadır (Staples ve ark.,1998).

OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) tarafından yapılan biyoparçalanma testi sonucunda BPA'nın hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştığı rapor edilmiştir (West ve ark., 2001). Bu kimyasalın zararlı etkileri kazalar sonucunda çevreye dağılım ile meydana gelmekte ve bu etkiler kısa süreli olmaktadır. Amerikan Çevre Koruma Ajansı tarafından bildirildiğine göre, sucul organizmaların bünyesinde bu kimyasalın birikimi söz konusu değildir (Staples ve ark., 1998).

BPA'nın üretim kapasitesinin yüksek olması ve birçok kullanım alanlarının bulunması dikkate alındığında, doğaya önemli miktarlarda BPA girişi olmaktadır. Bu kimyasal maddenin kendi üretimi sırasında çevreye giren miktarı, üretim işlemi kapalı sistemlerde gerçekleştiğinden, minimal olarak kabul edilmektedir. Çevrede bulunan BPA büyük ölçüde epoksi, polikarbonat ve polisülfon sertleştirici ve kauçuk imalatı sırasında meydana gelen büyük hacimlerdeki endüstriyel atık suların bir sonucudur (Yıldız, 2009). Akarsularda tespit edilen BPA konsantrasyonları Tablo 3.3'de verilmiştir.

Japonya'da 1998'de yapılan bir çalışmada, akarsulardan alınan 109 örneğin %57'sinde, 20 sediment örneğinin 19'unda BPA tespit edilmiştir (Lintelmann ve ark., 2003).

Sıcaklık, ısıtma zamanı, paket içindeki gıdanın türüne bağlı olarak BPA ortama özütlenmektedir (Kang ve Kondo., 2003). BPA'nın çevresel konsantrasyonları hakkında yapılan çalışmalarda, yüzey sularında BPA konsantrasyonlarının farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmada, BPA'nın yüzey sularındaki oranlarının farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde (Rhine nehri) dahi farklılık gösterdiği

görülmüştür (Çizelge 3.3). BPA'nın, Belçika, Almanya ve Hollanda'nın şehir şebeke suyunda (8-11 mgL⁻¹) bulunduğu belirtilmektedir (Wenzel ve ark., 2003).

Tablo 2.4. BPA'nın bazı Avrupa ülkelerindeki yüzey sularında (akarsular, göller, bataklıklar ve deniz suyu gibi) bulunan derişimleri (Wenzel ve ark., 2003).

Ülke	Bulunduğu Yer	Miktar (mgL ⁻¹)	Kaynak
Avusturya	Yüzey suyu (akarsular, göller, bataklıklar ve deniz suyu gibi)	< 11 – 75	(Austria., 1999)
Hollanda	Yüzey suyu (akarsular, göller, bataklıklar ve deniz suyu gibi)	10-160	(Belfroid ve ark., 1999)
Hollanda	Rhine nehri	< 8.8 – 1000	(Ghijsen ve ark., 2000)
Almanya	Rhine nehri	42-229	(Fromme ve ark., 2002)
Almanya	Havel nehri	<5 – 410	(Fromme ve ark., 2002)
Belçika	Meuse nehri	< 8.8 – 21220	(Ghijsen ve ark., 2000)

BPA'nın yıllık üretim miktarı 1,7 milyar kg civarındadır ve özellikle endüstriyel alanda üretilen veya endüstriyel aktiviteler sonucunda oluşan ksenoostrojenik (östrojeni taklit) kimyasalların artması sebebiyle üzerinde durulması gereken önemli bir maddedir (Zemheri, 2011).

BPA yüzeysel sularda, atıksu arıtma tesislerinde ve biyolojik atıksu sistemlerinde hızlı bir şekilde biyolojik bozunmaya girer (Staples at al., 1998). Çevreye dağılan BPA, biyolojik olarak yıkılıp sedimente adsorbe olur ve muhtemelen yüzeysel sularda ve atmosferde fotokimyasal yıkıma uğrar (Bahadır, 2011).

Endokrin bozucu bir kimyasal olan BPA ve birçok üründe kullanılması insanların bu kimyasalla karşılaşma sıklığını artırmaktadır (Kang ve ark., 2006). Yapılan birçok çalışma bu sıklığın giderek arttığını göstermektedir (Kang ve ark., 2006; Yamamoto ve Yasuhara, 1999; Dekant ve Völkel, 2008). BPA'nın atık sularda tespit edilmesi daha çok çevresel kirlenmeye bağlıdır (Kang ve ark., 2006). BPA'nın sudaki yarılanma süresi

1-4 gün arasında ve bu süre suda bulunan organizmaları etkilemek için yeterli bir süredir (Fürhacker ve ark., 2000).

BPA'nın üretimi esnasında meydana gelen atıkların yeterince arıtılmadan yüzey sularına verilmesi veya BPA depolarında oluşan kaçaklar sonucunda büyük miktarlarda BPA çevreye bulaşmaktadır. 1993'te üretilen 640.000 ton BPA'nın yaklaşık olarak % 0,017'si (109 ton) birçok yollarla çevreye yayılmıştır (Staples ve ark., 1998).

Ortamda kısa sürede degradasyona uğrayan BPA, çevresel olarak birikim potansiyeli bu yüzden oldukça düşüktür. (Howard, 1989; Staples ve ark., 1998). Genellikle biyokonsantrasyon faktör (BAF) değeri 1000'in altında olan bileşikler birikimi az olan ve önlem gerektirmeyen bileşiklerdir ve BPA'nın BAF değeri 200'ün altındadır (Staples ve ark., 1998).

2.2.4. BPA'nın Canlılar Üzerine Etkisi

BPA'nın, glukoz intoleransı, tiroit hormonu, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler ve yağlı karaciğer hastalıklarına yol açmakta ve östrojenik aktiviteye sahip olan her yerde bulunan bir endokrin bozucu kimyasaldır (Beydoun, H.A., Zonderman, A. B., Eid, S.M. 2016). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise, puberte (erken ergenlik), prostat hiperplazisi (prostat büyümesi), bağışıklık işlevlerinde azalma, beyinde, cinsiyet yapılarında ve cinsel davranışta bozukluk, hiperaktivite, antioksidan enzimlerde azalma, obezite, insülin artışı, osteoporoz (kemik erimesi) gibi çok çeşitli etkileri saptanmıştır. BPA'nın düşük çevresel derişimleri (2,4 µg/kg) farelerde postnatal gelişmelerde anormallikler ve eşeysel olgunluğun hızlanmasına sebebiyet vermektedir (Howdeshell ve ark., 1999).

İçme suyu ile farelere verilen BPA'nın üreme, spermatogenezis ve testis patolojisi üzerine etkisi dört nesil boyunca incelenmiş ve olumsuz sonuçlar meydana getirdiği gözlemlenmiştir (Buckiova ve ark., 2001). Oral yolla alınan BPA miktarının % 83'ü 72 saatte dışkı ile atılmaktadır. Vücuda alınan BPA, ilk önce karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha sonra BPA idrarla vücuttan atılmaktadır (Xiao ve ark., 2011). Anne sütüne geçebilen BPA, monoglukuronid formunda bulunan BPA'dır (Snyder ve ark., 2000).

Hamile farelere gıdalarla verilen BPA'nın, plasentada 0,4 ve kanda 1,6 µg/kg olarak bulunduğu ve plasenta yolu ile fetüse geçtiği belirtilmekte ve yavruda BPA derişiminin anneye göre daha az olduğu ancak BPA'nın birikebilme özelliğinden dolayı fetüsün risk altında olduğu belirtilmektedir (Degen ve ark., 2001; Miyakoda ve ark., 1999; 2000).

2.2.5. BPA'nın İnsan Sağlığına Etkisi

Endüstri sektöründe yüksek miktarlarda plastik üretilmekte ve plastik üretiminde kullanılan BPA'nın üreme sisteminde hormonların yerine geçerek insanlara zarar vermektedir (Wozniak ve ark., 2005). Plastik endüstrisi kullanılan BPA düzeyinin insanlara zarar vermediğini savunsa da, BPA'nın yenidoğan, çocuk ve fetusta beyin ve prostat üzerine yan etkilerinin olması yönünde endişeler bulunmaktadır (Erickson, 2010; EPA, 2010; Rubin ve Soto, 2009). Türkiye'de bebek biberonlarında BPA kullanımına ilişkin yasaklama Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından 10 Haziran 2011 tarihinde yayınlanan 27960 sayılı Resmi Gazete'de bildirilmiştir.

BPA ve bileşiklerinin yenidoğanlarda, fetüslerde, çocuklarda ve yetişkinlerde ne tür riskler oluşturduğunun aşamalı olarak araştırılması ve tartışılması gerekmektedir. BPA'nın güvenli olup olmadığı ile alakalı endişelerin bulunması dünyada sağlık ajansları tarafından çok fazla dikkate alınmamasının nedenleri vardır, en önemli nedeni ise BPA gibi hormon engelleyici kimyasalların risklerini değerlendirmek için ne tür bilimsel kanıtların gerektiğine dair net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Risk değerlendirilmesinin yapılabilmesi için direk kontrollü deneylerin insanlarda yapılması etik olmayacaktır, aynı şekilde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların ise insanlar üzerinde ne tür etkiler çıkarabileceği konusunda da belirsizlikler bulunmaktadır. BPA, kullanılan binlerce kimyasallardan birisi ve bu kimyasal özellikle üreme sistemi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (Şişe, 2011).

BPA'nın geniş bir kullanım alanının olması günlük hayatta insanların BPA ile temas etme risklerini artırmaktadır (Sheehan, 2000; Staples, 1998). Bebek biberonların kullanımı ile 0,030-5,00 ppm (Mounfort ve ark., 1997), epoksi film kaplı konserve kutusunda 80 ppm (Brotons ve ark., 1995), 50 mg dış dolgu maddesinin kullanılmasından bir saat sonra 0,050-1,00 ppm (Olea ve ark., 2000) BPA'nın açığa çıktığı belirtilmektedir. İnsanlardan alınan yağ dokusu üzerinde yapılan araştırmada, BPA'nın "adiponectin"(insülin

hassaslığını düzenleyen hormon) adı verilen hormona baskı yaparak insanları metabolik sendrom açısından riske soktuğu bulunmuştur (Ben ve ark., 2009).

Polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerin, yiyecek ve içecek kutuların, pet şişe ve damacanelerin yapımında kullanılan BPA, östrojeni taklit ederek endokrin sisteme zarar verdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.

BPA, bebek biberonları, yeniden doldurulabilen plastik damacaneler, plastik su bardakları, yeniden kullanılabilir yiyecek ve içecek kapları, medikal cihazlar ve plastik gıda ambalaj malzemelerinde bulunabilen bir maddedir. Avrupa Gıda Kurumu (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tolere edilebilir günlük alım sınırları içerisindeki BPA'nın vücuttan hızla atılabileceği sınırlar standartlaştırılmış olup, polikarbonat ürünlerde maksimum 0,020 mg/l BPA maddesi bulunmasına izin verilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2008).

Ho ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan çalışmada, BPA'ya düşük seviyelerde maruz kalmanın insandaki prostat kanseri gibi hastalıklara yakalanmada arttırıcı bir etkisi olup olmadığını araştırmışlardır ve bu araştırma sonucunda düşük dozlarda BPA'ya maruz kalan sıçanlarda, prostat kanserine yol açtığı gözlenmiştir.

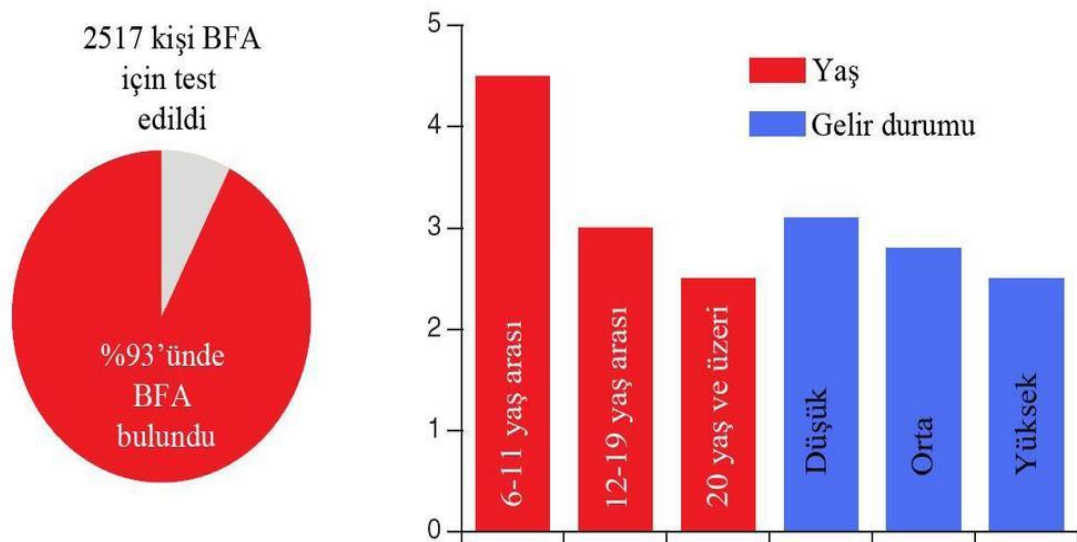
Polikarbonat plastiklerin üretiminde kullanılan BPA moleküllerinin polimerizasyonu sırasında serbest kalan monomerler, yüksek sıcaklık ve asidik/bazik ortamlarda yiyecek içecek kaplarından (polikarbonat plastik kaplar, epoksi reçine kaplamalar gibi) salınarak, sindirime geçebilen BPA moleküllerini oluştururlar (Vandenberg ve ark., 2007; Rubin ve Soto, 2009; Halden, 2010). Kapların yüksek ısıda ve tekrarlanan yıkanmaları sırasında sıcak sıvıyla teması ya da asidik/bazik saklama koşulları polimer yıkımına sebep olarak, polikarbonat kaplarla temas eden sıvılara daha fazla BPA'nın salınmasına neden olur. Ürünlerin üretim sırasındaki tamamlanmamış polimerizasyonu, ısıtılma sırasında artan sıcaklıkla birlikte saklama kaplarından besinlere salınımı arttırır (Michalowicz ve ark., 2007; Halden, 2010).

BPA salınımının en yüksek düzeyine asidik yapıya sahip meyve sularında rastlanmaktadır (Markey ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada plastik bebek biberonları ve kaplarının sterilizasyonu sırasında polikarbonat materyalin gramı başına 7-58 µg BPA salındığı HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografi) yöntemi ile tespit

edilmiştir. Bu şekilde besinlerle alım en önemli kaynak olarak düşünülse de inhalasyon yoluyla çevresel maruziyet de gerçekleşebilir (Halden, 2010).

BPA ile ilgili çalışmalara hızla yenileri eklenirken, insanlarda olumsuz etki yaratabilecek en düşük doz konusunda tartışmalar devam etmektedir. Amerika’da yapılan çalışmada, insanların idrarında %95 BPA bulunmuştur (Welshons ve ark., 2006). Bazı araştırmalar polikarbonat şişelerden, içinde bulunan sıvıya BPA’nın geçebileceğini saptamışlardır. Bu araştırmalar her ne kadar farelerde gerçekleştirilmiş olsa da insanlarda da benzeri sonuçlarının olabileceği ileri sürülmektedir.

BPA, Çevre Koruma Örgütü (EPA) tarafından “yetişkinlerin ve çocukların endokrin sistemi fonksiyonel yapısını değiştiren ve yan etkileri bulunan dış bir kimyasal madde veya karışım” olarak tanımlanmaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar genetik düzeydeki olayları engellerler. Maruz kalma süresi oldukça kritiktir çünkü yaşam süresince yararlanabilirlik değişmektedir. Bir yetişkinde cinsel fizyoloji ve davranışlar olgunluğa ermiş ve fonksiyonlar düzgün çalıştığından ilk maruz kalınma sona erdiğinde hormon hareketleri tekrar normale dönebilmekte, fakat fetus ve yenidoğan bebekler BPA gibi endokrin bozucularından kaynaklanan yan etkiler için en önemli risk grubunu oluşturmaktadırlar (Patisaul, 2010).



Şekil 2.4. 2.517 kişi üzerinde idrarlarında tespit edilen BPA düzeyleri ve yaş ve gelir durumu ile karşılaştırılması (Patisaul, 2010).

Tolere edilebilir günlük alım miktarı (TDI), bir maddenin vücut ağırlığı baz alınarak ifade edilen ve yaşamı boyunca herhangi bir risk olmadan hergün tüketilebilir olan miktardır ve EFSA'nın yaptığı çalışmalara göre, insan vücudunun günlük tolere edebileceği BPA miktarı, vücut ağırlığının her kilogramı için 0,050 mg, 3 aylık 6 kg olan bir bebeğin, TDI değerine ulaşabilmesi için, biberonların yapısında bulunan değerden 4 kat daha fazla BPA alması gerektiği bildirilmektedir (Scientific opinion of CEF Panel).

Nasir ve ark., (2018), şehir hayatı yaşayanların %41'inde, kırsal hayat yaşayanların ise %14.8'inin saç örneğinden BPA tespit edilmiş ve dolayısıyla yaşam tarzının BPA maruziyetinin önemli bir indikatörü olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Yapılan bir araştırmada Chamorra-Garcia ve ark. (2012)'ı, düşük düzeylerde maruz kalınan BPA'ların osteoblast olma yönünde farklılaşması gereken kök hücrelerin adiposit olarak değiştirilmesine neden olduğu ve dolayısıyla kemik oluşumuna zarar verdiğini belirtmişlerdir. Klinik çalışmalar ise BPA'nın kemik mineral yoğunluğu üzerine menopoz sonrası kadınlarda önemli düzeyde etki gösterdiği belirtilmektedir. Dolayısıyla osteoporoz riski altında bulunan popülasyonlarda BPA maruziyetinin daha bariz bir şekilde kemik metabolizmasını etkilediği belirtilmektedir. Sonuç olarak yüksek düzeydeki BPA maruziyetinin sitotoksik ve DNA'ya hasar verici etkisinden ve düşük düzeydeki BPA maruziyetinin ise kemik gelişimi ve göğüs kanseri oluşumu üzerine etkileri vurgulanmaktadır. Bununla birlikte DNA da meydana gelen hasarların birçoğu onarılabiliyorken çift iplikli DNA hasarının onarılamadığı belirtilmektedir. BPA'nın bilinenin çok daha ötesinde etkiler ortaya koyabileceği ve beyin içerisinde sinir impulslarının elektrokimyasal geçişleri üzerine de etkili olabileceği belirtilmektedir. BPA'nın özellikle gıda ile temasının yasaklanması önemli bir adım olsada sadece yüksek dozlarının değil çok düşük dozlarının dahi ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği, sadece kısırlık sorunlarına değil karsinogenik ve mutajenik etkilerinin de olabileceği bilinmektedir.

Takeuchi ve ark., (2004)'nın yaptıkları çalışmada, BPA'ya maruz kalmış obez veya obez olmayan polikistik over sendromlu(adet görememe ya da uzun aralıklarla adet görme) kadınların BPA serum düzeylerinin sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte sağlıklı obez olan kadınların BPA konsantrasyonlarının

sağlıklı obez olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişler ve sonuçta beden kitle indeksi ile BPA düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.5.1. Davranışsal Değişiklikler Üzerine Etkisi

Düşük doz BPA ile etkileşim sonucunda, farelerde anne davranışlarında uzun süre yuvadan ayrılma, yavrusu ile geçirdiği zamanda azalma, agresyonda artış, cinsiyet ayırımında zorluk, ağrı ve korku uyaranında farklılık gibi davranış bozuklukları görülebilmektedir (Pirkle ve ark., 2005). 249 anne ve yenidoğan bebeklerde yapılan bir çalışmada, prenatal BPA etkilenimleri ile iki yaşında çocukluk davranışları incelenmiş ve BPA ile etkilenimin davranışsal değişikliklere neden olabileceği görülmüştür (Pirkle ve ark., 2005).

Gebeliğin 16. Haftasında kız ve erkek bebeklerde idrar örnekleri alınmış ve on altıncı hafta BPA örnekleri ile bebeklerin sinirlilik ve hiperaktivite davranışları arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu ilişkinin kız çocuklarda daha kuvvetli olduğu saptanmıştır. Hayvanlarda ve insanlarda belirlenen bu değişiklikler, özellikle prenatal dönemde BPA ile etkilenimin davranışsal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir (Krishnan ve ark., 2010).

2.2.5.2. Tiroid Hormonlarına Etkileri

BPA ile etkilenim sonucu, tiroid hormon düzeyleri ve etkilerinde değişiklik olabileceğine belirten az sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Farelerde yapılan çalışmada, gebelik döneminde BPA ile etkilenim sonucu doğan yavruların 15. gün T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış gözlemlendiği, ancak 35. günde bu değerlerin normal düzeylere geldiği belirtilmiş ve BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroid hormon reseptör kaynaklı gen baskılanmasına neden olabileceği saptanmıştır (Ginsberg ve ark., 2009).

Choonghee Park ve ark., (2017)'nin yaptığı bir çalışmada, toplam 603 yetişkin koreli bireyden idrar örnekleri toplanarak fitalat ve BPA düzeyleri ölçülmüş ve bunların tiroid hormonları etkisi üzerine araştırma yapılmış. Elde edilen sonuçlar idrarında yoğun bir şekilde fitalat bulunduran bireylerin t3 ve t4 seviyelerinin düşük, TSH seviyelerinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Tiroid hormonlarının büyüme gelişme, enerji

metabolizması ve üreme sistemi üzerine etkileri bilinmektedir. Fetus ve infant gelişimi esnasında tiroid hormonlarında meydana gelen ufak değişiklikler bile bebekte nöro-bilişsel problemlere sebebiyet vermektedir. Fitalat ve BPA maruziyeti TSH reseptörleri ile bağlanarak tiroid hücrelerinin iyot alımına müdahale ederek endokrin işleyişi engellemektedir. İdrarda fitalat metabolitlerinin bulunduğu özellikle yetişkin erkek bireylerde t3 ve t4 seviyeleri düşerken, TSH düzeyleri artış göstermektedir.

2.2.5.3. Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri

Nature dergisinin 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada, 21 gebe fareye düşük doz (2.4 µg/ kg/gün) BPA, gebeliklerinin 11. gününden 17. gününe kadar verilmiş ve doğum sonrası 22. günde BPA ile karşılaşan yavru dişi farelerin kontrol grubuna oranla daha ağır oldukları bildirilmiştir. BPA ile karşılaşan grupta kontrol grubuna göre vajinal açıklığın oluşma ve vajinal östrojenin varlığının belirtisi olan vajinal smear (sürüntü) da tamamen oluşmuş epitelyum hücrelerinin görülme zamanlaması değerlendirilmiş ve anlamlı ölçüde erken olduğu saptanmıştır. Sonuçların ilk postpubertal ovulasyon zamanlaması ile ilişkili olmasının, bu kimyasalın endokrin bozucu özelliğini destekler nitelikte olduğu öne sürülmüştür (Brotons ve ark., 1995). Daha sonrasında birçok hayvan çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (Olea ve ark., 1996; Fung ve ark.,2000).

Yapılan bir başka çalışmada, doğumdan itibaren on gün boyunca düşük ve yüksek doz BPA ile karşılaşan farelerin kontrol grubuna göre puberteye daha erken girdikleri saptanmıştır. Bir hayvan çalışmasında ise, neonatal dönemde BPA ile karşılaşan farelerin pubertal döneminde mRNA düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Maragou ve ark., 2006).

Amerika’da 2010 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada, 6-8 yaşları arasında bulunan 1151 kız çocuğunun çalışmaya alındıkları dönemde, bir yıllık pubertal gelişimleri değerlendirildikten sonra BPA düzeyleri incelenmiş ve pubertal gelişim ile BPA düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır (Er, 2010).

Deborah Watkins ve ark., (2017)’nın, fitalat ve BPA maruziyetinin kız çocuklarında erken pubertaya neden olduğu bununda riskli davranış ve fizyolojik durumlarını etkileyerek ileriki yaşlarda kardiyometabolik hastalıklara yol açtığı ve kanser riskini

önemli düzeyde arttırdığı çok iyi bilinmektedir. Yakın dönemde yapılan bu iki çalışmada da, BPA düzeyleri ile pubertal gelişim arasında belirgin bir ilişki kurulamamış ve hayvanlarda gösterilen ilişkinin insanlarda gösterilememiş ve bu ilişki olası diğer etkenlere bağlı olabileceği bildirilmiştir.

Anne karnında gelişim esnasında endokrin bozucu kimyasallara maruziyet büyük bir rol oynamaktadır. Bu çerçevede Meksika’da yapılan bir çalışmada, gebeliğin ilk 2. ve 3. trimesterlerinde maternal idrar fitalat ve BPA düzeyleri belirlenmiş ve bunların doğan kız çocuğundaki serum testosteron, östrodiol gibi hormonları üzerine etkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak anne karnındaki kız çocuklarının spesifik kritik dönemlerde fitalat ve BPA maruziyetine bebeğin reproduktif gelişimi açısından çok duyarlı olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda kız çocuklarında erken puberta olguları dünya çapında önemli düzeyde artış göstermiştir. Erken puberta ise erken gençlik döneminde, alkol ve diğer bağımlılık yaratan maddelere eğilim, psikolojik ve sosyal sorunlarla birlikte, yetişkinlikte metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve endokrin temelli kanser oluşumlarına sebebiyet vermektedir. Bunun yanı sıra aşırı beslenme ve çocukluk çağlarındaki obezite sorunları da erken pubertaya sebebiyet vermektedir. Şunu belirtmek gerekir ki anne karnındaki organogenesis aşamasındaki maruziyetle hormonal aktivitenin artması sonucu meydana gelen duyarlılıklar hayatın diğer süreçlerindeki hiçbir maruziyetle karşılaştırılamayacak kadar etkili sonuçlar doğurmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda fitalat ve BPA maruziyetleri yetişkinlerde steroid hormon artışı ile belirlenmektedir (Aksglaede ve ark., 2008, 2009; Biro ve ark., 2013; Euling ve ark., 2008a; Ma ve ark., 2009).

Kelly ferguson ve ark., (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, erkek çocukların anne karnında ve erken çocukluk dönemlerinde maruz kaldıkları fitalat ve BPA’ların puberta başlangıcı ve 8-14 yaş aralığındaki erkek çocukların sex hormonları üzerine etkisi araştırılmıştır. BPA ve fitalat metabolitleri gebeliğin 3. trimesterinde ve çocukluk dönemindeki erkeklerin idrarında ölçülmüş, serumlarında ise sex hormonları ölçülmüştür. Sonuç olarak gebelik sürecinde maruz kalınan kimyasalların pubertal gelişimi geciktirdiği, çocukluk sürecinde maruz kalınanların ise pubertal gelişimle ilişkilendirilemediği bununla birlikte bazı fitalat ve BPA’ların total ve serbest testosteron düzeylerini düşürdüğü belirtilmektedir.

Fitalat ve BPA'ların sırasıyla antiandrojenik ve östrojenik mekanizmalar yoluyla hormon metabolizmalarını bozdukları iyi bilinmektedir.

Araştırmacılar bu konuyla ilgili elde edilen verilerin uzun ve kısa dönem antiandrojenik etkileri üzerindeki çalışmaların konfirme edilmesi gerektiğini daha büyük ölçekte çalışmalarla daha net kanıtlarla ortaya konması gerektiğini belirtmektedirler.

Konuyla ilgili farklı kapsamlarda birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, anne karnındaki maruziyetlerin erken gelişme ve sağlıklı yetişkinlik süreci üzerindeki etkileri belirlemek için gebeliğin farklı dönemlerinde geniş kapsamlı çok detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Kelly ferguson ve ark., 2014).

2.2.5.4. Hamilelik ve Hamilelik Sonrasına Etkileri

1936'da Dodds ve Lawson tarafından BPA'nın östrojenik aktivitesi ilk kez farkedilmiştir (Rykowska ve Wasiak, 2006). Bazı araştırmacılar BPA'nın endokrin bozukluğuna neden olmasının görmezden gelinebileceğini bildirmektedir (Gray ve ark., 2004), fakat yapılan çalışmalarda BPA'nın annenin vücudundan fetusa geçebildiği, fetusun üreme organlarında anormalliklere neden olduğu ve davranış değişikliklerine neden olduğu belirtilmektedir (Sajiki ve ark., 2007).

Marina ve ark., (2016)'nın yaptığı bir çalışmada, yaşamın çok erken dönemlerinde maruz kalınan BPA'nın ileriki yaşlarda obezite ve kardiyometabolik risk faktörlerini arttırıp arttırmadığına ilişkin veriler değerlendirilmiştir. Hamilelik süresince annelerin ilk trimesterlerinde ve bu annelerden doğan çocukların 2.5 ila 4 yaş aralığındayken idrar örnekleri toplanmış, aynı zamanda çocukların doğum ağırlığı vücut kütle indeksleri, 6 aylıktan 4 yaşa kadar olan süreçte ise deri kalınlıkları, kan basınçları, bel çevreleri, serum lipidleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar doğum öncesi maruz kalan BPA'nın kız çocuklarında değil ama erkek çocuklarda vücut kütle indeksi ve adipoziteyi etkilediğini belirlemişlerdir. Bununla birlikte doğumdan sonraki ilk çocukluk dönemlerinde maruz kalınan BPA'nın çocuklarda gelişen adipoziteyle yüksek oranda ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çok fazla gıda tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite obeziteye yol açan en önemli risk faktörleri olarak bilinse de, günümüzde ki obezite epidemisini açıklayabilecek kadar etkili görünmektedir. Çevreden maruz kalınan

obezojen kimyasallar yağ birikimini teşvik etmekte özellikle erken yaşlarda veya hamilelik döneminde daha etkili olmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, obezjenik kimyasalların başta kalıcı organik kirleticiler (DDT, organoklorürlü bileşikler, dioksinler, dibenzofronlar) fitalatlar ve BPA olarak sıralandığını belirtmektedir. BPA sıklıkla polikabobanat plastik, oyuncak, su damacaneleri gıda depolama materyalleri ve alışveriş fişlerinde yoğun bir şekilde bulunduğunu belirlemiştir.

Jessie ve ark., (2018)'nın yaptıkları bir çalışmada, prenatal dönemde idrarında yüksek miktarda BPA bulunan annelerin erkek çocuklarında solunum ve alerjik sorunların yaşandığı fakat kız çocuklarında böyle bir etki ile sonuçlanmadığı belirtilmiştir. Bir diğer çalışmalarında ise prenatal dönemde maruz kalınan çeşitli kimyasalların 5 yaşına kadar olan erkek çocuklarda alerjik ve solunum yolu hastalıklarına sebebiyet verdiği teyit edilmiştir.

Bir diğer çalışmada ise benzer kimyasalların hırıltılı solunuma bronşit ve güç solunuma yol açtığı belirtilmektedir. Özellikle erkek çocuklardaki astım olgularının sıklıkla gebeliğin son trimesterinde maruz kalınan BPA konsantrasyonları ile çok güçlü ilişkide olduğu belirtilmiştir. Benzer sonuçlar ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (Donohue ve ark., 2013; Gascon ve ark., 2015; Spanier ve ark., 2012; Spanier ve ark., 2014b; Vernet ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2017).

Araştırmacılar sonuç olarak gebeliğin spesifik dönemlerinde maruz kalınan spesifik kimyasalların farklı cinsiyetlerdeki çocuklarda farklı şekillerde solunum yolu ve alerjik rahatsızlıklara sebebiyet vereceğini belirtmektedirler. Özet olarak gebeliğin ilk trimesterinde maruz kalınan kimyasallar hırıltılı solunuma, geç dönemdeki maruziyet ise astıma neden olmaktadır (Donohue ve ark., 2013; Gascon ve ark., 2015; Spanier ve ark., 2012; Spanier ve ark., 2014b; Vernet ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2017).

Elise ve ark., (2019)'nın yaptıkları çalışmada, BPA ve fitalat idrar konsantrasyonlarının 1396 anne adayını ve bebek üzerindeki negatif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada BPA, BPS ve BPF hamilelerin sırasıyla %79.2, %67.8 ve %40.2'sinde belirlenmiş, fitalatlar ise çalışma popülasyonunun %90'ında tespit edilmiştir. Obezite gelişiminin fitalat alımıyla alakalı ve aynı zamanda folik asit eksikliğiyle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.

BPA ve ftalatlar vücuda alındıktan sonra glukorinadasyon veya sülfatasyon metabolizmalarından sonra kan plasenta bariyerini geçerek yavruya ulaşır. Son 10-20 yılda ftalat ve BPA maruziyeti Kuzey Amerika ve Avrupa birliğinde bunların kullanımına ilişkin yasal düzenlemelere neden olmakla birlikte bu düzenlemeler sadece oyuncak ve bebek bakım ürünleriyle sınırlı kaldı (Elise ve ark., 2019).

Son yıllarda hayatın erken dönemlerinde ftalat ve BPA'ya maruz kalmanın kısa ve uzun süreli sağlık sorunlarına neden olabileceği ve diyet yoluyla alınabileceği söz konusu kimyasallara maruziyet konusunda önemli bir kaynak teşkil ettiği bildirilmektedir (Lorber ve ark., 2015; Schecter ve ark., 2013; Schettler, 2006). Bunlardan bazıları konserve gıdalar, balık, et ve kanatlı eti olarak sıralanmaktadır (Braun ve ark., 2011; Cantonwine ve ark., 2014; Trasande ve ark., 2013b; Watkins ve ark., 2014).

Yine hamile bayanlar arasında yapılan çalışmalar, en yüksek düzeyde ftalat ve BPA maruziyetinin sosyoekonomik statüsü düşük, çok genç ve sigara kullanan annelerde görüldüğü belirtilmektedir. Yine annenin kilolu olması da BPA ve ftalat düzeyleri ile alakalı bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada, hamile kadınlar arasında BPA maruziyetleri araştırıldığında sadece BPA değil BPA haricindeki diğer bisfonellerde maruziyetin oldukça yaygın olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra ilk trimesterde idrarda görülen BPA ve ftalat konsantrasyonlarının annenin yaşam tarzı ile vücut kondisyon indeksi ve folik asit yetersizliği ile çok yakından alakalı olduğu belirlenmiştir (Braun ve ark., 2011; Cantonwine ve ark., 2014; Trasande ve ark., 2013b; Watkins ve ark., 2014).

Nasir Jalal ve ark., (2018)'ı, BPA diyetle vucuda alındıktan sonra plasenta ve fetusta en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır. BPA'nın bu şekildeki akümüasyonu DNA da kolay onarılabilen kopmalara neden olabileceği gibi çoklu kırılmalara da sebebiyet verebilir. Her ne kadar karaciğer BPA'yı glukorinidasyon ve sülfasyon yolları ile metabolize edebiliyor olsada ortaya çıkan ara ürünler DNA'ya yapışarak zarar vermektedir. Düşük düzeylerdeki BPA ise kalsiyum disregulasyonuna yol açarak kalsiyum kanallarını yok etmektedir.

Yine yapılan çalışmalarda, erkek fetuslardaki BPA birikiminin dişi fetuslara oranla daha fazla olduğu belirlendi. Kuzey Amerika ve Avrupa BPA'nın gıda kaplarında kullanımını yasaklama yönünde önemli adımlar atmışken, 2008 yılında BPA kullanımını yasaklayan Kanada olmuştur. Diğer ülkeler maruziyete karşı uyarıcı önlemler alsalarda tam olarak yasaklamamıştır. Genel olarak Asya BPA'nın biyotoksik etkilerinin henüz farkına yeni varmıştır (Nasir Jalal ve ark., 2018).

Emily ve ark., (2015)'ı, BPA'nın hamilelik esnasında maruziyeti sonucu erken yaşam dönemlerinde nöro-gelişimsel ve davranış problemlerine yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Prenetal ve erken çocukluk dönemlerinde BPA maruziyetinin 7 ila 9 yaş aralığındaki çocuklardaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, anne karnında BPA'ya maruz kalan erkek çocukların depresyon ve agresif davranışlarında artış gösterdiği ve bu durumun kalıcı davranış haline dönüşme olduğu bildirilmektedir. Öte yandan kızlarda ise postnatal BPA maruziyetleri depresyon ve agresif davranışlarında artışa neden olmaktadır. Bu durumda anne karnında veya doğumdan sonra maruz kalan BPA'ların çocukları cinsiyetlerinin spesifik olarak etkilendiği ortaya konmuştur.

Son yıllarda özellikle çocuklarda mental ve davranış bozukluklarına ilişkin önemli artışlar halk sağlığı açısından önemli bir problem haline gelmiştir. 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre toplumdaki genç bireylerin %17'sinin duygusal mental ve davranışsal bozukluklar yaşadığı bildirilmektedir. Çocuklarda ise sıklıkla dikkat dağınıklığı, hiperaktivite davranış problemleri anksiyete ve depresyon görülmektedir. Bu bozukluklar çocuğun öğrenme kabiliyetini ve gelecekteki sağlığını önemli düzeyde etkilemekle birlikte sadece Amerika da 24 yaş altı bireylerde mental ve davranışsal bozukluklar ilişkin sağlık harcamaları kişi başına 2380 dolar düzeyine kadar ulaşmıştır. Bu bozuklukların etiyolojisinde çoklu sosyal ve çevresel faktörlerin bulunduğu bir gerçektir (Emily ve ark., 2015).

Yapılan bir araştırmada, toplumun %93 ünün idrarında BPA tespit edilmiş ve en yüksek BPA düzeyleri ise kadınlarda ve düşük gelirli bireylerde tespit edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar, BPA'nın beyin yapısı ve fonksiyonlarında ve davranışlarda meydana getirdiği değişikliklerin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum muhtemelen östrojen reseptörlerine bağlı bir takım değişikliklerle açıklanabilmektedir. Anne karnında BPA'ya maruz kalan erkek çocuklarda duygusal

duyarlılık agresyon, depresyon semptomlarının gözlemlendiği belirtilmektedir. Sonuç olarak anne karnındaki maruziyetler erkek çocukları, erken çocukluk dönemindeki maruziyetler ise kız çocukları etkilemektedir. Yapılan çalışmalar anne karnında maruz kalınan sadece BPA değil çeşitli tarım ilaçları ve kurşun gibi kimyasallara da erkek çocuk beyninin anne karnında çok daha duyarlı olduğunu davranışsal problemler ve IQ düşüklüğüne neden olduğu belirtilmektedir. (Emily ve ark., 2015).

Changging ve ark., (2015)'nin yaptığı bir çalışmada, BPA doğurganlığı etkileyen bir toksik madde olarak bulunmaktadır. Bilindiği gibi dişiler belli sayıda foliküllerle depolar ve hayatları boyunca bu folikül havuzundakileri kullanmaktadırlar. Anne karnında BPA'ya maruz kalanlarda folikül yüzdeleri düşmektedir. Endokrin bozuculara maruz kalmanın insanlarda kısırlığa yol açtığı veya çocuk sahibi olma olasılıklarını azalttığı bilinmektedir.

2.2.6. BPA'nın Toksikolojik Etkileri ve Gıdalardaki Yasal Sınır Değerleri

BPA'ya mesleki nedenlerle maruz kalanlar dışında bütün yaş gruplarında temel BPA kaynağı tüketilen gıdalardır (Dekant ve Völkel, 2008) ve gıda maddelerinin tüketimi ile yetişkinler vücut ağırlığı baz alınarak günlük 0,000480 mg/kg ve çocuklar ise 0,00160 mg/kg BPA'ya maruz kalabilmektedirler (EC, 2002a). Yenidoğanların gıdalarında BPA miktarı 0,10-13,20 ppb düzeylerinde olabilmektedir. Çocuklar açısından bakıldığında bu maruziyet oldukça önemli ve BPA'nın 1 ng/L'den az konsantrasyonlarda alınması östrojenik aktiviteyi etkileyebilmektedir (Rykowska ve Wasiak, 2006).

Avrupa Birliği'nin Bilimsel Gıda Komitesi (SCF) tarafından ilk kez 1986'da BPA'nın, plastik materyallerde kullanımı ve gıda maddeleri ile temas halinde bulunması ile değerlendirilmeye alınmış ve bu komite tarafından farelere 90 gün boyunca uygulanan deneyler sonucunda BPA'nın geçici olarak TDI değeri 0,010 mg/kg olarak bildirilmiştir. Gıda maddeleri ile temasta bulunan malzeme ve maddeler ile ilgili 2002/72/EC sayılı komisyon direktifinde BPA'nın migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir (EC, 2002b).

Türkiye'de BPA ile ilgili yapılan düzenlemeler Avrupa Birliği direktiflerine uyumludur. Türk Gıda Kodeksi, "Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve

Malzemeler Hakkındaki Tebliğ”de BPA’nın migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir (TGK, 2005).

Nasir ve ark., (2018)’ı, FDA’nın 2008 çalışmalarında, bile BPA’nın insanlar için toksik olmadığını savunmaktadır. EFSA ise 2011 yılında BPA’nın günlük tolere edilebilir alım düzeyleri 4 µg/kg’dır. 2014 güz döneminde ise FDA uzmanları yaklaşık 300 bilimsel çalışmayı incelenmiş ve FDA’nın BPA açısından güvenlik değerlendirmelerinde herhangi bir değişikliğe gerek duyulmadığını belirtmiştir. Buna rağmen Avrupa da bebek biberonlarında BPA kullanımı kesinlikle sınırlandırılmıştır. Gıda kaplarındaki, plastik biberonlardaki, cep telefonu ve laptop kullanımı yoluyla maruz kalınan BPA’lardan ziyade insanın gün içerisinde en fazla BPA maruziyetine alışveriş fişleri yoluyla olduğu belirtilmektedir.

Yapılan bir araştırmaya göre 5 saniye boyunca alışveriş fişini elinde tutan bir insanın baş ve işaret parmağı yoluyla maruz kalacağı BPA düzeylerinin 0.2-6µg (ortalama 1µg) düzeylerinde olduğu fakat el terli veya yağlı ise 10 kat fazla maruziyetin söz konusu olduğu belirtilmektedir. Bu durumda günde 10 saat boyunca alışveriş fişlerine temas eden çalışanların yüksek düzeyde BPA’ya maruz kaldığı ve bu fişlerin herhangi bir el bakım ürünü uygulanmış deri ile teması sonucunda transdermal geçişin 100 katı kadar artabileceği (BPA lipofilik bir bileşendir) belirtilmektedir. Glukorinidasyon sonucunda hepatik glukonidasyon hamilelik esnasında oldukça yavaşlamaktadır (Nasir Jalal ve ark., 2018).

BPA’nın düşük östrojenik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi BPA’nın düşük östrojenik etkisi yıllardır bilinmektedir (Bitman ve ark., 1970; Dodds ve ark., 1936). Ayrıca, insanlar çok sayıda pestisit, PCB, vb. düşük östrojenik etkili kimyasala maruz kalmaktadır (Bolt ve ark., 2001; Safe, 2000). Bu nedenle, BPA’nın düşük doz etkilerini açıklayan çalışmalar, risk değerlendirmesine temel oluşturmaya yetecek kadar sağlıklı kabul edilmemektedir (EFSA, 2006).

Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), BPA için kabul edilebilir günlük doz alımını ağırlıklı olarak iki kemirgenli çok aşamalı çalışmaya dayandırmaktadır. Bu çalışmada, geniş bir doz yelpazesi kullanılmakta, düşük doza maruz kalma ve toksikinetiği farklı türler de çalışmaya dahil edilmektedir. Sıçanlarda üç nesili kapsayan çalışmada, günde 50 mg/kg/gün ve üzeri BPA alımında yetişkin vücut ağırlığı ve yavru vücut ile organ

ağırlıklarında dikkat çekici düşüşler gözlenmiştir. İki nesili kapsayan fare çalışmasında ise günde 50 mg/kg/gün BPA alımının ardından hafif veya orta şiddette hepatosit büyümesi görülmüştür (Tyl RW ve ark., 2007). Her iki çalışma da günde 50 mg/kg/gün altındaki dozlarda üreme ve gelişim toksisitesi görülmemiştir. Bu nedenle, BPA'nın advers etki gözlemlenmeyen düzeyi (NOAEL) hem farelerde hem de sıçanlarda günde 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu NOAEL değerine dayanarak kabul edilebilir günlük alım miktarı, genel uygulanabilir emniyet faktörü 100 olmak üzere (türler arası farklılık için 10, bireysel farklılıklar için 10) EFSA tarafından 0.05 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir (EFSA, 2006) ve bu ölçü, türlerin BPA toksikokinetiklerindeki farklılıklar nedeniyle koruyucu kabul edilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu da (US EPA), sıçanlarda 50 mg/kg/gün BPA dozunun 103 hafta yüksek belirsizlik faktörüyle (1000) uygulanmasının ardından görülen vücut ağırlık artışıdaki düşüşler nedeniyle (gözlemlenen en düşük yan etki düzeyi) LOAEL, kullanımı sonucu) BPA için 0.05 mg/kg/gün referans doz (RfD) belirlemiştir (IRIS, 2002).

BPA'nın insan sağlığı üzerindeki etkisini netleştirmek için; bağımsız bilim adamları Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) of the National Toxicology Program (NTP) tarafından düzenlenen bir organizasyon ile 2007'de bir araya gelerek 2,5 gün süren bir toplantı yapmışlardır. Bu toplantının raporunun basına yansıyan özeti şöyledir; “BPA'nın yeni doğan bebekler ve çocukların üzerinde potansiyel negatif etkileri üzerine “bazı endişeler” vardır. Bu risklerin ne olduğunun tamamen anlaşılabilmesi için BPA ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır” (National Toxicology, 2008).

BPA dünyada ilk kez Kanada tarafından Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edilmiştir. 2011 yılında Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye, 2012 yılında da Amerika Birleşik Devletleri de bebek biberonlarında kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Birçok Avrupa ülkesinde üç yaşın altında çocuklar için kullanılan ürünler ve yiyecek kaplarında da BPA kullanımı büyük ölçüde azaltılmıştır. 12 Ekim 2011 tarihinde Fransa Parlamentosu 2014 yılına kadar Fransa'da tüm gıda ambalajlarında BPA'nın kullanımının yasaklanması kararını almıştır. Fransız Parlamentosu yasaklama kararını French Agency for Food, Environmental and

Occupational Health & Safety (ANSES) raporlarına dayandırmaktadır. Japonya’da ise 1998-2003 yılları arasında BPA içeren birçok ürünün (okul sıralarından yiyecek kaplarına kadar) yerini polietilentereftalat (PET) malzeme almıştır. Bu gönüllü dönüşüm üzerine yapılan çalışmalarda Japon halkının BPA maruziyetinin %50 azaldığı gözlenmiştir.

Avrupa Birliği 2002/72/EC sayılı komisyon direktifinde, gıda maddeleri ile temasta bulunan madde ve malzemeler ile ilgili BPA’nın özgün migrasyon limiti 0,60 mg/kg olarak belirtilmiştir (EC, 2002b). Türkiye’de BPA ile ilgili yapılan düzenlemeler Avrupa Birliği direktiflerine uyumludur. Türk Gıda Kodeksi ile Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki Tebliğ’de BPA’nın özgün migrasyon limiti 0,60 mg/kg olarak belirtilmiş (TGK, (2005) olup, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü’nün 17.01.2011 tarih 1919 sayılı yazısında, AB Komisyon kararı dikkate alınarak, "Bisfenol-A maddesi kullanılarak üretilen bebek biberonlarının ithalatı ve üretiminin 1 Mart 2011 tarihinden itibaren yasaklanması ve bu tarihten önce ithal edilmiş veya üretilmiş biberonların 1 Haziran 2011 tarihinden itibaren piyasaya sunumuna izin verilmemesi" hususunun Bakanlıklarınca uygun görüldüğü bildirilmiştir (TGK, 2005).

2.2.7. BPA’nın Üretimi ve Kullanım Alanları

Dünyada BPA, kullanım hacmi en yüksek olan kimyasal maddelerden birisidir. Dünyadaki yıllık üretimi ortalama 1.700 ton civarında olan ve Hollanda, Almanya, Amerika ve Japonya gibi ülkelerde Dow, Bayer, Shell, Mitsubishi, Mitsui ve Shin Nihon gibi firmalar tarafından BPA üretilmektedir. BPA’nın kullanım alanının fazla olması ve küresel ihtiyacın giderek artması nedeniyle yıllık üretim de artış göstermekte, örneğin 2006 yılında 3,9 milyon ton BPA üretilmiştir (Gün, 2009). 2010 yılında ise BPA üretiminin 5 milyon tona ulaştığı tahmin ediliyor.

1997–1998 yılları arasında sadece Avrupa’da 40.000 ton BPA kullanılmış olup, en fazla kullanıldığı alan %60’lık oranla polikarbonat plastik üretimi ve bunu %26’lık oranla endüstride güçlü yapıştırma özelliği ile kullanılan epoksi reçine üretimi takip etmektedir. Genel olarak poliester üretimi, kağıt üretimi, polivinil klorür plastiklerde katkı maddesi olarak kullanımı, lastik ve naylon sanayinde (poliamid) kullanımı % 0,20–0,30 oranlarında değişmektedir. Günlük hayatımızda kullandığımız polivinil klorür

plastik pencereler, cd, iş güvenlik kaskları, toz boya, kurşungeçirmez camların yüzeyine kaplanan film, damacana, su ve süt şişesi, birçok elektrik ve elektronik parça yapımında BPA kullanılmaktadır (ECB, 2003).

Polikarbonat plastikler dayanıklılığı, hafifliği, yüksek performansı ve çok iyi bir elektrik rezistansı olduğu için dijital medyada (CD, DVD, VCD), elektrikli ve elektronik aletler, otomobiller, trafik ışığı, gözlük, spor güvenlik ürünleri, besin ve içecek kutuları, lensler ve diğer birçok üründe yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (ENDS, 1995).

Ayrıca BPA epoksi reçinelerin üretilmesinde de kullanılmaktadır. Epoksi reçine kaplı gıda paketleri besinlerin ve içeceklerin daha uzun süreli taze kalmasını sağlamaktadır. Normal şartlar altında tüketici için bu kimyasalın zararlı etkisi olmadığı, Amerikan Çevre Koruma Ajansı tarafından 2002 yılında rapor edilmiştir (Anonymus, 2005).

Epoksi reçine reaksiyonlarının polimerizasyonu tamamlanamayabildiği kanıtlanmış ve reaksiyona girmeyen epoksi bileşiklerinin önemli bir bölümü bu plastikler ile kaplanmış gıda paketlerine geri dönebilmektedir. Aseton ve fenolün asit katalizlenmiş kondenzasyonu ile üretilen BPA, polikarbonatlar fenolik reçineler ve epoksi reçinelerin üretiminde önemli bir başlangıç maddesidir (Goodson ve ark., 2004, Munguia- Lopez ve ark., 2001, Prokop ve ark., 2004, Staples ve ark., 1998). Bununla birlikte otoklavlanabilir kapların üretiminde, biberon şişelerinde ve diğer gıda maddelerinin paketlerinde BPA kullanılmaktadır (Maragou ve ark., 2006). Doymamış poliester-stiren reçineler ve alev önleyiciler için hammadde olan BPA, plastiklerde antioksidantlar olarak, toz boya olarak, termal kağıt üretiminde katkı maddesi olarak, gıda saklama, konserve kutularında koruyucu kaplama maddesi olarak son ürün formunda kullanılmaktadır (Kaneco ve ark., 2004).

Polikarbonat plastikler ve epoksi reçineler; su, kola ve meyve suyu şişeleri, gıda saklama kapları, kola ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film (lak) yapımında, bebek biberonu ve kompakt disk yapımında, gemi kaplamasının yapımında, boyalarda, mühendislik uygulamalarında, bina yapımında ve kıyafet koruyucularda kullanılmaktadır. Otomotiv sektöründe kullanılması ise, yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler olmasından dolayı kullanılmaktadır. Görüldüğü gibi BPA'nın

oldukça geniş bir kullanım alanının olması günlük hayatta kişilerin BPA ile temas etme ve maruz kalma risklerini arttırmaktadır (Sheehan, 2000; Staples, 1998).

2.2.7.1. BPA'nın Kullanım Alanları

BPA monomerleri içeren polikarbonat plastikler günlük yaşamamızda çok geniş bir kullanım alanına sahiptir (Mihaich ve ark., 2009);

- Besin saklama kapları ve paketlenmesi,
- Bebek biberonları,
- Diş tedavi malzemeleri,
- Oyuncak ve gözlükler,
- Otomobil parçaları,
- Kontakt lensler,
- Ambalaj endüstrisi,
- Spor ile ilgili ürünler,
- Polikarbonatların ve epoksi reçinelerin üretimi (sebze ve meyve ambalajları, deniz ürünleri kapları, bira ve alkolsüz içecek şişeleri, süt tozu kutuları vb.),
- CD'ler, DVD'ler, cep telefonları ve çeşitli elektronik malzemeler

Dünyada, BPA en yüksek kapasiteyle üretilen ikinci kimyasaldır (EU, 2003). Dünyada üretilen BPA'nın %70'i polikarbonat plastiklerin, %25'i epoksi reçinelerin üretiminde kullanılan BPA; dışılıkte kullanılan karışımlarda ve dolgu macunlarında, (Howe ve ark., 1998; Sajiki ve Yonekubo, 2003; Arenholt-Bindslev ve ark., 1999; Live ark., 2011), oyuncaklarda plastiklerin dayanıklılığını artırmak için de kullanılmaktadır (Staples ve ark., 1998).

Renk geliştirici madde olarak kullanılan BPA, daha çok karbonsuz kopya kağıtlarında ve termal kağıtlarda tercih edilmektedir. BPA içeren ürünler su borularının

kaplanmasında ve dokum kalıplarında da kullanılmaktadır (Wolstenholme ve ark., 2011; Fleisch ve ark., 2010; Tsai, 2006).

2.2.8. BPA'nın Gıdalar ile Alınması ve Metabolizması

BPA konserve sebzelerde, yiyecek ve içecek kaplarında, balık kaplarında, bebek maması kutularında, et ve süt ürünlerinin ambalajlarında bulunabilmektedir. Gıda ürünlerindeki BPA kirliliğinin çoğunluğu, BPA içeren kaplardan migrasyonu ile gerçekleşmekte ve BPA'nın gıda ürünlerine geçişi ile de vücuda alınımı gerçekleşmektedir (Kang ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda, insanların idrar ve serumlarında BPA'ya rastlanmaktadır (Calafat ve ark., 2005; Fukata ve ark., 2006; Matsumoto ve ark., 2003).

Türler ve soylar arasındaki farklıktan dolayı BPA metabolizmasında çeşitlilik görülmektedir. BPA metabolizmasında, glukuronidasyon ve sülfasyon olmak üzere iki farklı yol bulunmakta ve bu da memelilerde görülmektedir. BPA, insanlarda mide barsak kanalından hızlı bir şekilde absorbe edilerek glukuronik asit veya sülfat ile birleşmektedir (Lee ve ark., 2008., 2004; Inoue ve ark.). Deney hayvanlarında, alım yolu farklı olmasına rağmen, serbest BPA'nın dışkı ile % 57-81, idrar ile de % 14-27 oranında atıldığı saptanmıştır (Kang ve ark., 2006).

Amerika'da, Calafat ve ark. (2005)'nin 394 yetişkinin idrar örneklerinde yaptıkları çalışmada, örneklerin %95'inde BPA miktarını 0,10 µg/L'den fazla tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Amerika'da, Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi Merkezi tarafından (CDC) 2007 yılında yapılan bir çalışmada, ise 6 yaş ve üstü 2.517 insanda idrar örneklerinde BPA düzeyleri araştırılmış ve örneklerin yaklaşık olarak %93'ünde BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir (CDC 2008).

2.2.8.1. Gıdalara BPA migrasyonu

BPA'nın insan bünyesine geçişindeki temel unsuru olan migrasyon-taşınım; ambalaj materyali ile gıda maddesi arasındaki etkileşim ile meydana gelen kütle transferi olarak bilinen kavramdır. Ambalaj materyalinden gıda maddesine, plastik katkı maddeleri, monomerler ve oligomerler gibi pek çok madde migrasyonla geçebilmekte (Lau ve Wong, 2000) ve bu madde geçişi ile gıda ve ambalaj materyalinin temas süresi, temas

yüzeyinin alanı, ambalaj materyalindeki taşınan çeşidi ve konsantrasyonu, ambalaj materyalinin kimyasal ve fiziksel özellikleri, sıcaklık, gıda maddesinin durumu, gıdanın sulu, yağlı, asitli, alkali olma gibi özellikleri ve ürün öğelerinin migrantlara olan ilgisi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir (Üçüncü, 2000).

BPA öncelikli olarak polikarbonat (PC) reçinelerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılan bir monomer olup, doymamış poliester reçineler, alev geciktirici, polisulfone (PS) reçineleri içeren ‘diğer’ kullanımları mevcuttur (CEH, 2010), ancak BPA’nın dünyadaki %95’ten fazla kullanımı PC ve epoksi reçineler için üretilmektedir. BPA’nın epoksi reçine ve polikarbonat olmak üzere iki sınıfı bulunmaktadır. BPA’dan yapılmış ambalaj materyallerinden gıdaya BPA migrasyonu olmakta ve çoğu kontaminasyon bu migrasyondan kaynaklanmaktadır. (Kang ve diğ., 2006). Aşağıda BPA’nın olası kaynakları listelenmiştir;

Polikarbonat reçineler; Geri dönüşebilir ve doldurulabilir büyük su damacaneleri ve pet şişeleri (19-23 litrelik) polikarbonatın gıda ambalajlamada kullanılan büyük bölümünü oluşturmakta ve ayrıca ilave ürünler olarak içecek şişeleri, bebek biberonları, plastik sürahiler, gıda saklama kapları gibi gıda servis malzemelerinden oluşmaktadır (CEH, 2007b).

Epoksi reçineler; BPA ve epiklorohidrin bazlı epoksi reçineler, BPA diglisidileter olarak da bilinen (BADGE ya da DGE BPA) epoksi reçineler, Amerika’daki üretimin % 90–95’lik kısmını oluşturmakta ve epiklorohidrin’in BPA’ya olan oranının değişmesiyle birlikte düşük, orta ve yüksek moleküler ağırlıklı epoksi reçineler üretilmektedir. Katalist varlığında ise sıvı epoksi BPA’yla tepkime verir ve yüksek molekül ağırlıklı özellik kazanmaktadır. Teneke kutuların iç yüzey kaplamalarında (laklama) sıklıkla kullanılmaktadır (CEH, 2007b).

Yüzey kaplayıcılar; Düşük moleküler ağırlıklı epoksi reçine olan katı BADGE yüzey kaplamalarında tercih edilmektedir. Epoksi yüzey kaplamalarının genel türleri çözücü-kaynaklı, su-kaynaklı, toz-kaynaklı kaplamalar olmak üzere üç şekildedir. Çözgen-kaynaklı kaplamalar, gıda teneke kutularının içerisinde kullanılırken, su-kaynaklı kaplamalar içecek kutularının kaplamalarında kullanılmaktadır (CEH, 2007b).

Yiyecek ve içecek kutuları; Su kaynaklı epoksi olan ve iki parça alüminyum tipinden üretilen ve günümüzde tüm içecek kutularının kutu iç yüzeyi ya da kapağında ve 355 ml biralarda (100–120 mg aralığında), alkolsüz içeceklerde (150–170 mg arasında) kullanılmakta ve ayrıca levha ya da spreycaplaması olarak kutu iç yüzeylerinde dip kısmında ve üst kısmında, sebzeler ve deniz ürünleri gibi aşındırıcı (korrosif) maddeleri önlemek amacıyla da kullanılmaktadır. Başlangıç maddelerinden biri olan Bisfenol-A, epoksi reçine üretiminde kullanılan ve metal konservelerde, paslanma ve korozyonu (aşınma) önlemek amacıyla çapraz bağlarla birbirine bağlanmaktadır (Piotrowska, 2005). Polimerizasyon tamamlanmadığında, depolama sırasında kalıntı BPA epoksi reçineden ayrışıp gıdaya kontamine olabilmektedir (Vandenberg, 2007).

Polimerizasyonun tamamlanmaması veya polimerlerin kısmi hidrolizi sonucunda ambalajdan gıdaya BPA migrasyonu gerçekleşmektedir (Estevez-Alberola ve Marco, 2004). Konserve gıdalarda BPA migrasyonunu etkileyen en önemli faktör konserve üretim işleminin yapıldığı sıcaklık ve ısıtma süresidir (Goodson ve ark., 2002; Kang ve ark., 2003; Munguia-Lopez ve Soto-Valdez, 2001; Takao ve ark., 2002). Konserveler de BPA migrasyonu, konserve prosesi sıcaklığına ısıtıldığında gözlenmektedir. (Vandenberg, 2007; Piotrowska, 2005; Kang ve diğ., 2006). Kang ve ark., (2003) yaptıkları çalışmada, konserve kutularında BPA migrasyonunu artıran en önemli faktörler, %5-10 sodyum klorid veya bitkisel yağ varlığında 121°C’de sıcaklık uygulandığında görülmektedir (>10 ng/mL). Ayrıca BPA migrasyonu, depolama süresinden kaynaklı olarak, depolama sırasında gıdada BPA birikebilmektedir (Munguia-Lopez ve Soto-Valdez, 2001). BPA içeren kaplara mikrodalga ile pişirme gibi yüksek sıcaklık uygulamaları yapıldığında reçineler bozunmaya uğramakta ve bunun sonucunda ambalajdan gıdaya BPA’nın migrasyonu daha hızlı ve yoğun olabilmektedir (Jordáková ve ark., 2003).

BPA migrasyonu, metal kutu iç yüzey kaplamalarında farklı üretim, yöntem ve kullanılan farklı kaplama materyalleri sebebiyle aynı gıda da bile farklı olmaktadır (Kang ve diğ., 2006).

Maragou ve ark., (2006)’nın yaptıkları çalışmada, süt ürünlerinin metal kutu ambalajlarında BPA değeri <1,70–15,20 ng/g düzeylerinde saptadıklarını bildirmişlerdir.

Cao ve ark., (2008)'nın çalışmalarında ise, bebek mamalarının metal kutu ambalajlarında BPA değeri 2,27–10,20 ng/g arasında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Yine Cao ve ark., (2009)'nın, Kanada Ottawa'dan marketlerden tedarik ettikleri 72 adet meyve suyunda, BPA miktarlarını araştırmışlar ve araştırma-analiz sonucunda 72 adet meyve suyu örneğininin %69'unda 0,0320-4,40 µg/L arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Shao ve ark., (2007)'nin, Beijing (Çin) marketlerinden tedarik ettikleri balık, domuz, tavşan, tavuk ve ördek etini kapsayan 27 et örneğinin 13 tanesinde yani yaklaşık olarak %48'inde 0,330-7,08 µg/kg değerlerinde BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

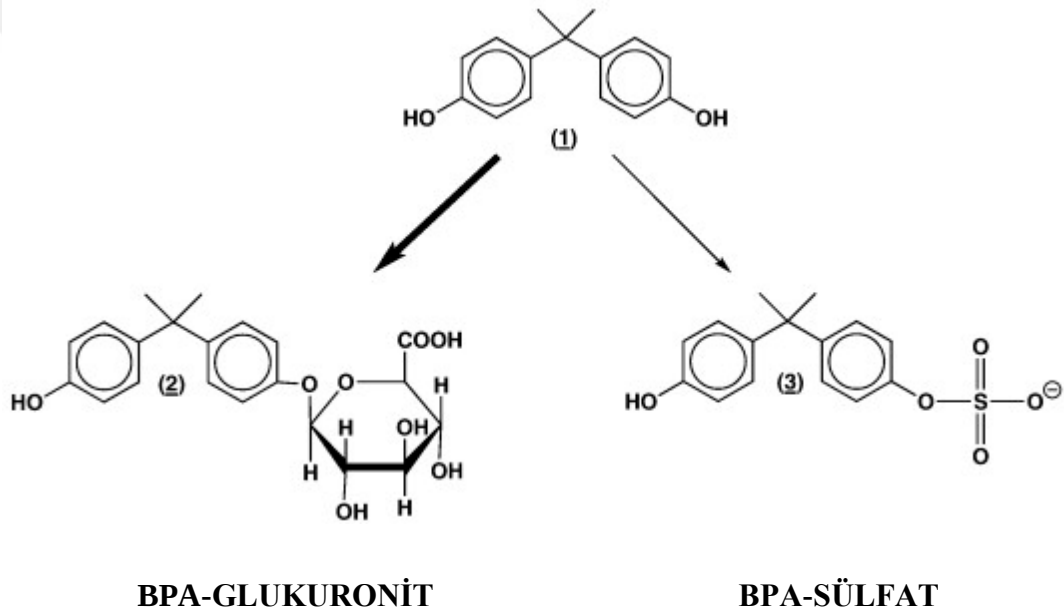
Erkan ve ark., (2005)'nin Türkiye'de yaptıkları çalışmada, marketlerden tedarik ettikleri farklı markalara ait balık örneklerinde BADGE (bisfenol-A diglisidileter) miktarlarını araştırmışlar ve araştırma sonucunda sardalya ve hamsi balıklarında yüksek miktarlarda BADGE tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Ankara bölgesinde yaptıkları bir diğer çalışmada (Er, 2010), tüketilen konserve ton balıklarında BPA miktarlarını araştırmışlar ve çalışmada analize alınan 160 örneğin %24,8'inin TGK sınır değerinden (0,60 mg/kg) yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Türkiye'de gıdalarda BPA miktarları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta ve literatürde BPA türevli bir madde olan BPA diglisidileter (BADGE) ile ilgili çok fazla çalışmaya ve yayınlara rastlanılmamıştır (CEH, 2010).

2.2.9. BPA'nın Biyotransformasyonu

BPA ile ilgili yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiş olup insanlarla yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır (kaza ile temas eden kişilerde veya gönüllülerde). Bu nedenle BPA'nın metabolik yoluyla ilgili bilinmeyen birçok nokta bulunmakta ve BPA'ya maruziyet en çok oral yolla gerçekleşmektedir. Okul çağı çocuklarında ve daha küçük çocuklarda maruziyetin %99.9'unun oral yolla olduğu (Vandenberg ve ark., 2009) ve insanlarda oral alınan BPA, gastrointestinal sistemden emiliminin ardından karaciğerde başlıca CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilmektedir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrayarak glukuronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla ana metaboliti BPA glukuronit (BPAG) ve minor metaboliti BPA sülfata dönüşmektedir (Şekil 3.5). Yarılanma süresi 6 saattir ve yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı tespit edilmiştir. Gönüllü olarak yapılan bir çalışmada, BPA'nın %9.5'nin hiç değişmeden, %69.5 BPAG ve %21'nin BPA sülfat

konjüatları şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir (National Toxicology Program (NTP), 2008; Ye ve ark., 2011). Dermal yoldan maruz kalındığında %10 kadar emilim olabileceği gösterilmiştir. İnhalasyon yoluyla da temas olasıdır; sentezi sonrasında BPA'nın yılda yaklaşık 100 tonunun atmosfere yayıldığı bildirilmektedir (National Toxicology Program (NTP), 2008).

BPA miktarı, yaklaşık olarak idrarda 0.40-149 µg/L, kanda 0.10-100 µg/L ve amniyotik sıvıda ise 0.10-100 µg/L değerlerinde bulunmakta, ayrıca anne sütü, plasenta, yağ dokusu, fetüs, kolostrum ve tükürükte de bulunduğu belirtilmiştir (Ikezuki, 2002; Lakind, 2008; Calafat ve ark., 2005).



Şekil 2.5. BPA'nın biyotransformasyonu (Dekant W. ve Völkel W., 2008).

2.2.10.BPA Analiz Yöntemleri

BPA analizi, ambalaj materyalinin önce gıda ürünleri ile belirli sıcaklık ve sürede migrasyonu yapıldıktan sonra HPLC- FLD (floresan dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi) ile kantitatif geçiş miktarının bulunması yöntemine dayanmaktadır. Türk Gıda Kodeksi (2005/34) gıda maddeleri ile temasta bulunan madde ve malzemelerinin bileşenlerin migrasyon testi için temel kuralları tebliğinden (TGK, 2005) veya AB Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Regülasyonundan (EU 10/2011) analiz koşullarına ulaşılmaktadır. Analiz için TS

CEN/TS 13130-13 veya TS EN 14350-2 metotları referans olarak kullanılabilmektedir (TGK, 2005).

BPA ve türevlerine olan ilgi artmakta ve yapılan çalışma ve yayın sayısı da buna bağlı oranda artış göstermektedir. Birçok yazar, özellikle yüksek sıcaklıklarda (örneğin, mikrodalga ısıtma ya da diğer termik işlemin altında) ve ambalajın yanlış kullanım sonucu olarak depolandığı polimer paketlemeden gıda içine BPA ve türevlerinin geçişini incelemiştir (Summerfield ve ark., 1998). Bilimsel Gıda Komitesi (SCF), Avrupa Komisyonunun bir danışma organı olarak gıda güvenliği açısından BPA toksisitesini tüm yönleriyle yapılan kapsamlı bir analizden sonra vücut kitle endeksine göre günlük tolere edilebilir BPA değerini $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ olarak belirlemiştir (SCF, 2008).

Gıda ürünleri ile BPA arasında kurulan taşınımın temelinde, gıda ürünlerinin ambalajları ile ilgili tüm kaynaklardan BPA'nın toplam maruziyeti (sentetik polikarbonat ve epoksi reçineden taşınımı dahil) yetişkinler ve çocuklar için günlük vücut kitle endeksinde $0,48 - 1,60 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ 'dir.

Avrupa Komisyonu tarafından kurulan migrasyon sınırları BPA için 3 mg.kg^{-1} vücut kütlesi ve BADGE ve BFDGE için 1 mg.kg^{-1} vücut kütlesi olarak verilmiştir (EU, 1990). Tablo 2.5.'te çeşitli gıda ürünleri, insan kan serumu ve göbek kordonu kanındaki BPA derişimi listelenmiştir (EU, 1990).

Tablo 2.5. Seçilen ürünler, insan kan serumu ve göbek kordonundan alınan kandaki BPA derişimi.

Gıda ürünleri	0,07–0,42 ppb
Bebekler için Gıda ürünleri	0,10–13,20 ppb
Süttozu	$\sim 45 \text{ ng g}^{-1}$
Su	$0,016 - 0,500 \text{ } \mu\text{g g}^{-1}$
Kan serumu	0,46–0,56 ppb
Kordon kanı	0,46–0,62 ppb

Gıda ürünlerinde BPA konsantrasyonu düşük olmasına rağmen, hergün bir ya da günde birkaç kez kullanılır, böylece birikmiş doz tabloda görüldüğünden çok daha yüksek

olabilmektedir. BPA'ya maruz kalmanın bebekler için özellikle önemli olduğu vurgulanmalıdır.

BPA ve türevlerinin ölçümü için literatür üç teknik ortaya koyar; sıvı-sıvı özütleme (LLE) (M. del Olmo ve ark., 1997; Vilchez ve ark.,2001, Mol ve ark., 2000; Gonzalez-Casada ve ark., 1998; Shintani ve ark., 2003; Lambert ve ark., 1997), katı faz özütlemesi (SPE) (Zafra ve ark., 2002; Ternes, 2001), ve katı faz mikro özütleme (SPME) (Hupper ve ark., 1998; Moeder ve ark., 2000) genellikle bu bileşiklerin izolasyonu ve derişimi için kullanılmıştır. Sıvı-sıvı özütleme, uygulama kolaylığı nedeniyle, en popüler tekniktir. Katı-faz adsorbanların kullanımına dayalı katı-faz özütlemesi (SPE), son zamanlarda büyük ilgi uyandırmıştır. Katı faz özütlemesi ile örnek hazırlanması zor ve zaman alıcıdır. BPA'nın belirlenmesi için bir adsorban kullanılır. Katı faz mikro özütleme (SPME) son zamanlarda BPA 'nın analizi için kullanılan popüler bir tekniktir. Bu yöntemde çözücüye ihtiyaç vardır ve tayini için gereken matris miktarları, örneğin SPE gibi diğer yöntemlerde ihtiyaç duyulanlarla karşılaştırıldığında çok küçüktür.

Özütler, tespit için genellikle yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ile analiz edilmektedir (farklı yöntemler için örneğin; UV, MS, floresans, MS, elektrokimyasal yöntemleri ile birlikte gaz kromatografisi (GC) (Hu ve ark., 2002) ve misel elektrokinetik kromatografi (MEKC) de kullanılabilir (Takeda ve ark., 2000; Takeda ve ark., 2003). Gaz kromatografisi ile BPA ve türevlerinin belirlenmesi üzerine bir derleme Tablo 3.5.'da verilmiştir; HPLC için benzer bir yorum Tablo 3.6.'de gösterilmiştir. Çevresel örneklerde BPA'nın belirlenmesi rapor edilmiştir. Örneğin; yüzey suyu, yer altı suyu ve atıksu, gıda ürünleri saklanan polikarbonatlardan yapılmış ambalajlar sayılabilmektedir. BPA insan kanında ve polikarbondan yapılmış bebek biberonlarında saklanan musluk suyunda da tespit edilmiştir.

Tablo 2.6. Gaz kromatografisi ile BPA belirlenmesi (Rykowska ve Wasiak, 2006).

Cihaz	Örnek	Tespit sınırı	Örnek hazırlama	Kromotografik veriler	Referans no
GC-MS	Yağmur suyu, deniz suyu	0,600 ng/ml	LLE: diklorometan	30 m × 0,25 mm × 0,25 µm	(Rykowska, 2006)
GC-MS	İçme suyu	0,0050 µg/ml	Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE): C18	30 m × 0,25 mm × 0,25 µm	(Wasiak, 2006).
GC-MS	Su	0,040 µg/ml	Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE)	30 m × 0,25 mm × 0,25 µm	(Rykowska, 2006)
GC-MS	Konserve tenekesi	0,200 µg/ml	Ekstraksiyon: asetik asit	30 m × 0,25 mm × 0,25 µm	(Wasiak, 2006).

^a Kılcal kolon**Tablo 2.7.** HPLC ile bisfenol-A belirlenmesi (Rykowska ve Wasiak, 2006).

Dedektör	Örnek	Tespit sınırı	Örnek hazırlama	Kromotografik veriler	Referans no
HPLC-FL ^a	İçme suyu	3 µg/l	SPE:C ₁₈	MPh ^b : asetonitril-su 30:70 (% v/v) MoS ^c : isokratik elüsyon C ₁₈ ;150 mm × 4,6 mm × 5 µm	(Rykowska, 2006)
LC-MS	Su, balık dokusu	0,10 µg/l 50 ng/g	SPE: Sep-Pak C ₁₈ , Sep-Pak NH ₂	MPh: asetonitril-su 30:70 (% v/v) C ₁₈ ;150 mm × 2,1 mm × 5 µm	(Wasiak, 2006)

^aFloresans, ^bMobil faz, ^cAyrılık modu, ^dKolon

2.3. Fitalatlar

Plastikleri toksikoloji yönünden değerlendirebilmek için, gıda ürünlerinin ambalajlanmasında plastik kullanımının tespit edilmesi ve bu yönde tedbirlerin alınması gerekmektedir. Bu toksikolojik etkilerinden ise katkı maddeleri sorumlu bulunmaktadır (Nakamura, 1987; Kluwe, 1982).

Plastik bir maddenin yapısında, polimer bir madde bulunmakta ve bu polimer madde değişen miktarlarda ve çeşitlilikte katkı maddeleri içermektedir. Bu küçük molekülü maddeler, plastik içinde polimerlerin tersine hareket halinde olduklarından dolayı bu maddelerin gıdaya geçebilmeleri mümkün olmaktadır (Harris, 1987; Environment Agency, 1999). Gıdaya geçebilen maddelere karşı önlem alabilmek için yönetmeliklerde bazı sınırlamalar getirilmiş olsa de devamlı kontrollerin yapılması gerekmekte ve bu maddelerin katılış oranları, gıdaya geçişleri ve getirebilecekleri sonuçlar tespit edilmelidir.

Gıda ambalajlanmasında, plastiklere plastifiyan (yumuşatıcı) olarak kullanılan polivinil klorürün kullanımı son yıllarda hızla artmış ve toplam plastifiyan kullanımının yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (Hashizume ve ark., 1999). Kullanılan en önemli fitalat di-2-etilhekzil fitalat (DEHP) ve di-bütil fitalat (DBP)'tir. 1979 yılında ABD'de kullanılan 138 milyon kg DEHP'in, bu ülkede tüketilen fitalatların yaklaşık % 26'sını oluşturmaktadır (Hashizume ve ark., 1999).

Ulusal Toksikoloji Programı'nın Amerika'da yaptığı çalışmaları sonucunda DBP'in, fare ve sıçanlarda karaciğer tümörüne neden olduğunu bulmuştur. (Hashizume ve ark., 1999). Çeşitli araştırmalar DBP'nin sıçanlarda testiküler harabiyete neden olabileceğini göstermiştir (Hashizume ve ark., 1997). Bir karaciğer karsinojeni olarak bildirilen ve PVC plastiklerine % 40'a varan yüksek oranlarda katılabilen DBP, ülkemizde de üretilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnsan hayatının hemen hemen tüm evrelerinde, endokrin sistemin vücuttaki tüm biyolojik sistemleri etkilemekte ve başta hipofiz, tiroit, testis, pankreas, böbreküstü bezleri, periferik sinir sistemi ve üreme sistemi olmak üzere birçok sistem ile etkileşim içinde çalışmaktadır. Endokrin işlevler; metabolizma, büyüme, gelişme ve kandaki şeker düzeyini etkilemektedir (Jameson, 2013). Endokrin bozucu kimyasal maddeler; hormonların taşınma, sentez, salgılanma, vücut dışına atılma, metabolizma ve reseptöre bağlanmayı etkileyen, üreme ve gelişimsel sorunlara neden olabilen ekzojen ajanlardır (EPA, 2017). Endokrin bozucu kimyasal maddeler, doğal veya sentetik yapıda olabilmektedirler; doğal yapıda olanlar, insanda ve hayvanlarda endokrin bozucu ajan olarak davranmaktadır. Sentetik yapıda olanlara ise, endüstride hemen hemen her alanda kullanılan maddeler ve bu maddelerin yan ürünleridir; bu maddelere en iyi örnek olarak

dioksinler, poliklorlu bifeniller (PCB), fungusitler (vinklozolin), bisfenol-A(BPA), fitalatlar, pestisitler(metoksiklor), polibromlu bifeniller(PBB), diklorodifeniltrikloroetan (DDT), farmasötik ürünler ve bazı ilaçlar (dietilstilbesterol (DES) verilmektedir (Rudel ve ark., 2003; Green ve ark., 2005).

Plastikler, polimerlerden veya yüksek molekül ağırlıklı organik maddelerden oluşmakta ve plastiklerin ana kaynağı olan ham petrolün işlenmesiyle oluşan maddelerdir. Dünyada plastik üretimi için kullanılan ham petrol, toplam üretimin sadece %4'ü kadardır (Öztürk, 2005). Plastikler hafif, sağlam ve elastik olmaları, iyi yalıtkan olmaları, taşınma maliyetlerinin az olması nedeniyle endüstride daha çok kullanılmaktadır. Plastiklere esneklik, dayanıklılık ve şeffaflık özelliği kazandırmak için bazı kimyasal maddeler kullanılmaktadır (Hines ve ark., 2011; Guo ve ark., 2011; Rudel ve Perovich, 2009). Fitalatlar, bunu sağlamak için başlıca kullanılan kimyasallardır. Plastik kullanımı ile fitalatlara yaygın maruziyet olmakta ve bu durum başta çocukları etkilemektedir. Dünya genelinde yapılan birçok çalışmayla, erken dönemde maruziyetin birçok istenmeyen etkiyi ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır (Buckley ve ark., 2016; Araki ve ark., 2014; Bamai ve ark., 2014; European Union, 2005).

Fitalatlar, fitalik asit veya aril esterleri olarak bilinmektedir. Fitalatlar, fitalik anhidrit ile uygun bir alkolün (6-13 karbonlu) reaksiyonu ile elde edilen oda sıcaklığında sıvı halde bulunan ve renksiz olan maddelerdir (Guo ve ark., 2011). Fitalatlar, alkil yan zincirlerinin uzunluğuna göre kısa ve uzun zincirli fitalatlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Uzun zincirli fitalatlara örnek olarak; di-izononil fitalat (DINP), di-2-etilhekzil fitalat (DEHP), di-2-propilheptil fitalat (DPHP) ve di-izodesil fitalat (DIDP) verilebilir ve polivinil klorür polimer üretiminde kullanılırlar. Kısa zincirli fitalatlar ise, di-bütill fitalat (DBP), di-metil fitalat (DMP) ve di-etil fitalat (DEP) örnek verilebilir (Nakajima ve ark., 2000).

2.3.1. Fitalat Esterleri

Fitalik asit diesterleri, yaygın olarak fitalatlar adı altında bilinmektedir. Organik bileşikler olup insan yapıımıdır. Benzer kimyasal özelliklere sahip olmalarının yanında her bir fitalat esterinin kendine has kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olup, farklı şekillerde biyolojik organizmaları etkilemektedirler (Kim, 2014). Katı, sıvı veya akışkan olmayan (viskoz) yapıda, düşük buhar basıncına sahip kimyasallardır. Fitalatlar,

homojen bir yapı sağlamak amacıyla polimerlerle fiziksel etkileşim içinde bulunmakta olup ve polimeri kolay terk ederek ortama geçmektedir. Tablo 4.1’de yaygın olarak kullanılan fitalat esterler gösterilmiştir.

Fitalatlar düşük molekül ağırlıklı (DMA) ve yüksek molekül ağırlıklı (YMA) olarak iki şekilde sınıflanmaktadır. YMA fitalatlar, polivinil klorür plastikleştiricisi olarak kullanılan DEHF, BBzF, DiNF, DnOF ve DiDF’dir. DMA fitalatlar ise, DEF, DBP, DiBF’dir. YMA’nın sıcaklık dayanımı daha az iken DMA’lar sıcaklığa daha dayanıklı olabilmektedir, ancak her ikisinde de sıcaklık durağan değildir (Johns ve ark., 2015; Miura ve ark., 2007). Aşağıda bazı fitalat esterlerinin, gıda ile temas eden maddelerde kullanımına izin verilen özellikleri verilmiştir. DEHF ve DBP; en yaygın olarak kullanılan fitalat esterleri olup, yıllık üretimi iki milyon tondan fazladır. Üretilen DBP’nin %90’dan fazlası polivinil klorür için plastikleştirici olarak kullanılmakta ve yapıştırıcılarda, gıda üretim araçlarında, medikal ürünlerde, gıda ambalajlarında, oyuncaklarda ve polivinil klorürün bulunduğu bütün alanlarda yer almaktadır. DBP çevresel bir kontaminant olup her yerde bulunabilmektedir. Aynı zamanda DBP’lar polimerlere kovalent bağla bağlanmazlar, mineral yağlar ve hegzanda çözülmemektedir, hidrofobiktir (Kim, 2014).

DEF, aspirin kaplamasında, birçok kozmetik ürün içeriğinde, diş malzemelerinde, gıda ve ilaç ambalajlarında yapıştırıcı, yüzey kaydırıcı ve plastikleştirici olarak kullanılmaktadır. DEF, daha çok sindirim yoluyla ve deri teması ile vücuda girmektedir. DEF, alkol, aseton, eter, benzen içerisinde çözülebilmektedir (Kim, 2014).

BBF, boyalar, gıda ambalajları, mobilya döşeme, deodorant, yapay deri malzemelerinde kullanılmaktadır. Özellikle yağ içeriği yüksek olan ürünler ile maruziyet olmakla beraber hava ve su yolu ile geçiş olmaktadır.

DiDF, okul malzemeleri ve ev eşyalarında kullanılmakta ve son yıllarda yapılan çalışmalarda DiDF’nin çocuk oyuncaklarında kullanılmadığı, gıdalarda ise dikkate alınmayacak düzeyde olduğu belirtilmektedir (Kim, 2014).

DiNF, yan zinciri 8 ile 10 karbondan oluşan fitalatların birleşimidir. Ev eşyaları, çocuk oyuncakları, kıyafetler, boyalar, gıda paketleri ve eldivenler içerisinde yer almakta olup ve sindirim, solunum ve deri teması ile vücuda geçiş olmaktadır (Kim, 2014).

Fitalat esterlerinin yarılanma ömrü kısa olup birincil olarak üre ile atılmaktadır (Swan ve ark., 2015). Fitalat esterleri; tükürük, anne sütü ve amniotik sıvı gibi sıvılara geçişi bilim insanları tarafından gözlenmektedir (Swan ve ark., 2015) ve fitalat esterleri organizmalarda endokrin bozucu kimyasallardır (Miura ve ark., 2007). Fitalat esterlerinin böbrek, üreme sistemi, karaciğere zarar vermekte ve DEF'e direk maruz kalındığında erkeklerde DNA yapısında hasara yol açarak üreme sistemine zarar vermektedir (Duty ve ark., 2003). DEHF, endokrin sisteme zarar vererek, erken doğumlara ve astım hastalığına sebebiyet vermektedir. Fitalat yoğunluğundaki artış ile birlikte kalp hastalıkları riskinin arttığı bildirilmiştir (Bamai ve ark., 2016). Fitalatlar özellikle çocukların nörolojik, üreme sistemine ve ergenlik dönemi gelişimine zarar vermekte ve obeziteye sebebiyet vermektedir. Fitalatların ev tozlarında bulunması alerji riskini arttırmaktadır (Bamai ve ark., 2016). DEHF ve DEF daha çok çocuklarda astıma (Kim ve Park 2014), BBF ise egzemaya yol açmakta, ellerini ağızlarına almaları, vücut ağırlığına göre geniş alanlarına sahip olmaları (Bornehgag ve ark., 2004), maruz kaldıkları fitalat içerikli oyuncaklar ve yüksek metabolik hızları sebebiyle çocuklar, yetişkin bireylere göre daha fazla fitalata maruz kalmaktadır (Kim ve Park 2014; Bamai ve ark., 2015).

Yapılan çalışmalarda, daha çok çocuklar olmak üzere yetişkinlerin hayatını olumsuz etkileyen fitalat esterlerinin kullanımına ilişkin yasal düzenlemeler yapılmakta ve sağlık riskleri sebebiyle Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı (USEPA) fitalat esterlerini “endişe yaratan kimyasallar” listesine eklemiştir (USEPA, 2007). Avrupa Kimyasal Ajansı (ECHA) tarafından 10 fitalat esteri kanser yapıcı, üreme veya mutajenik için toksik (CMR) olarak 1B kategorisinde sınıflandırılmış olup, bu sınıflandırma 1 ile 4 arasında yapılmaktadır ve bu sınıflandırma kapsamında 1 en tehlikeli grup olarak belirlenmektedir. DEHF, DiBF, DBP ve BBzF 1B sınıfında yer almaktadır. En tehlikeli grup içerisinde yer aldıklarından dolayı yasal düzenlemeler yapılması gerekmektedir (Chou ve ark., 2009).

EU No10/2011 nolu Avrupa Birliği, gıda ile temas eden malzemelerde plastik kullanımının amacına ilişkin teknik destek ajanı ise %0.1'den az miktarda, plastikleştirici ise %30 düzeyinde olacak şekilde fitalat kullanımına izin verilmektedir. Gıdalar, yağ bulunup bulunmadığına göre sınıflandırılmış olup; 1.'si yağlı gıdalar (fitalat alkol ve yağda kolay çözülebilmektedir), 2.'si yağsız gıdalar (fitalat su içerisinde

zor çözülebilmektedir) ve 3.'sü bebek mamaları şeklinde yapılmıştır. Belirtilen bu sınıflandırma içerisinde 5 fitalat esterinin (DEHF, DBP, BBF, DIDF ve DINF) kullanımına izin verilmiş olup, sadece BBF, DIDF ve DINF fitalatların yağsız gıda kategorisindeki bebek mamalarında, tek kullanımlık streç film malzemesi için plastikleştirici olarak kullanımına izin verilebilmektedir. DBP ve DEHF yağsız gıdalarda plastikleştirici olarak sırasıyla spesifik migrasyon limiti (SML) 0.30 mg/kg ve 1.50 mg/kg değerinde kullanılması gerekmektedir (EFSA, 2005).

Tablo 2.8'de, EFSA'ne göre 60 kg olan birey için günlük tolere edilebilir fitalat düzeyi verilmektedir. Ülkemizde ise Türk Gıda Kodeksi tarafından, fitalat esterlerinin gıda ile temas eden ürünlerde kullanımı sınırlandırılmaktadır (Anonim, 2008).

Tablo 2.8. Yaygın olarak kullanılan fitalat esterler (Kim, 2016)

Kısaltılmış İsmi	Yaygın Olarak Kullanılan Adı	Yaygın Olarak Kullanılan CAS (Chemical Abstracts Service) numarası
BBzF	bütilbenzilfitalat	CAS kayıt: 85-68-7
DBP	Dibütilfitalat	CAS kayıt: 84-74-2
DEHF	di(2-etilhekzil)fitalat	CAS kayıt: 117-81-7
DEF	Dietilfitalat	CAS kayıt: 84-66-2
DiBF	diizobütilfitalat veya di2metilpropilfitalat	CAS kayıt: 84-69-5
DiDF	diizodesilfitalat	CAS kayıt: 26761-40-0
DiNF	diizononilfitalat	CAS kayıt: 28553-12-0
DMF	Dimetilfitalat	CAS kayıt: 131-11-3
DnHF	Dinhekzilfitalat	CAS kayıt: 84-75-3
DnOF	Dinoktilfitalat	CAS kayıt: 117-84-0
DnPF	Dinpentilfitalat	CA kayıt S: 131-18-0

Tablo 2.9. Fitalat esterleri için TDI miktarı (EFSA, 2005)

Fitalat Esterlerinin Kısa Adı	TDI (tolere edilen günlük alım) miktarı µg/kg (vücut ağırlığı/gün)	60 kg birey için günlük tüketim sınır değeri
DEHF	40-50	3 mg
DBP	9-10	0.60 mg
BBF	400-500	30 mg
DINF	100-150	9 mg
DIDF	100-150	9 mg

Sağlık açısından bu kadar önemli sorunlara yol açabilecek olan fitalat esterlerine maruz kalınma oranları tüketici, üretici ve düzenleyiciler tarafından bilinmesi gereken önemli bir konudur.

2.3.2. Kullanım alanları

Fitalatlar, plastiklere şeffaflık, esneklik ve sağlamlık kazandırmaktadır (Van Holderbeke ve ark., 2014; Buckley ve ark., 2016). DBP, daha çok esnek vinil ürünlerde plastikleştirici olarak kullanılmakta olup, pastiklerde %1-40 oranında DBP içermektedir. DBP, suni deri, ayakkabı, yağmurluk, döşeme, tel ve kablo, duş perdesi, gıda ambalaj malzemesi, alüminyum folyo, masa örtüsü, çocuk oyuncakları, cam, mantar, çözücüler kauçuk ve teflon levhalarda, medikal malzemeler de yüksek oranda DBP içermediği bilinmektedir.

Uzun zincirli fitalatlar, endüstriyel yağlarda, sıvı deterjanlarda, kağıt ve mukavva imalatında ve pestisitlerde kullanılmakta (Nakajima ve ark., 2000), kısa zincirli fitalatlar ise, damacana ve pet şişelerde, kişisel bakım ürünleri, parfümler, boyalar, sabunlar, makyaj malzemeleri ve yapıştırıcılar da daha çok kullanılmaktadır. Bu fitalatlara örnek olarak dimetilfitalat (DMF), dietilfitalat (DEF), benzilbütülfitalat (BBzF), dibütülfitalat (DBP) ve diizobütülfitalat (DIBF) verilebilmektedir (Hines ve ark., 2011; Guo ve ark., 2011).

2.3.3. Maruziyete Neden Olma Yolları

Fitalatlara deri, ağız ve solunum yolları ile maruziyet olmakta ve en önemli fitalat maruziyet kaynakları arasında kan aktarım, diyaliz torbaları ve serum gibi medikal malzemeler sayılmaktadır (Green ve ark., 2005; European Commission, 2008) ve bir başka maruziyet yolları ise, damacana ve pet şişeler, polivinil klorür pencereler yer almaktadır (FDA, 2003). Bu nedenle kapalı alanlarda iç mekan hava fitalat düzeyleri dış mekan düzeylerine göre daha yüksek oranda fitalat bulunmaktadır. Kentlerdeki açık hava fitalat düzeylerinin kırsal bölgelerdeki düzeylerinden daha yüksek bulunmaktadır (Carlstedt ve ark., 2013; Rudel & Perovich, 2009). Ev içi tozlarında DMF, DINF, DEHF, DBP ve BBzF gibi fitalat türevleri bulunmaktadır (Bamai ve ark., 2014; Hopf ve ark., 2014). Fitalat içeren kaplarda bulunan içecek ve yiyecekler, daha çok bu kapların mikrodalga ile ısıtılmasıyla birlikte maruziyet artabilmektedir. Fitalat içeren, diş kaşiyıcısı, çocuk oyuncakları ve diğer bazı ürünleri çocukların ağızlarına almaları

maruziyet riskini artırmakta olup, yetişkinlerin kişisel bakım ürünleriyle fitalatlara maruziyeti bulunmaktadır (Wittassek ve Angerer, 2008; Guo ve ark., 2011).

2.3.4. Fitalatlar ve Doz Miktarları

Tablo 1’de, fitalat türevlerinin “ters etki görülen en düşük düzey (LOAEL)”, “ters etki gözlenmeyen düzey (NOAEL)”, “medyan letal doz (LD)” ve “referans dozları (RfD)” verilmektedir (EFSA, 2005; CPSC, 2011; Wittassek ve ark., 2011; WHO, 1997).

2.3.5. Biyotransformasyon

Fitalatların biyotransformasyonu, fitalat diesterlerinin lipaz veya esterazlar ile fitalat monoesterlerine dönüştürülmesiyle başlamış olup, fitalat monoesterleri sitokrom P450 enzimleri ile (CYP450) yan zincir oksidasyonuna uğrayarak monoester okside metabolitler oluşturmaktadır. Oksidasyon sonrasında oluşan oksidatif metabolitler ileri oksidasyona uğrayabilmekte ve oluşan bu metabolit ürünler glukroniltransferaz (UGT) ve sülfotransferaz (SULT) enzimleri aracılığı ile sülfat veya glukuronat konjugatlarına dönüştürülmektedir. Fitalat metabolitleri, konjugatlar ya da serbest şeklinde idrar ile atılmaktadır. Uzun zincirli fitalatlar 24 saat içinde vücuttan atılmaktadırlar (Erkekoğlu ve Gümüşel, 2014; Bajkin ve ark., 2014).

2.3.6. Erkek Üreme Sistemi

Erkeklerde testosteron üretiminin başlıca kaynağı olan Leydig hücrelerinin fitalat maruziyetinde ana hedeflerden biridir. DBP’nin Leydig hücrelerindeki toksik etkileri ile alakalı birçok çalışma bulunmaktadır (Ha ve ark., 2016; Erkekoğlu ve ark., 2010). Fitalat toksisitesine karşı selenyumun koruyucu etkisini konu alan bir çalışmada, 1000 mg/kg DBP’ye 10 gün boyunca ağız yolu ile maruz bırakılan farelerde DBP uygulaması ile testosteron, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) oranlarının azaldığı ve sperm hareketliliğinin yavaşladığı belirlenmiş ve selenyum eksikliğinde DBP’nin toksik etkilerinde artışa sebebiyet verdiği belirlenmektedir (Erkekoglu ve ark., 2011).

Erkek sıçanlarda yapılan çalışmada, DEHP ve DBP’in inmemiş testis ve testosteron üretimi inhibisyonu gibi bozukluklara sebep olmaktadır (S. H. Swan, 2008; Gray ve ark., 2000). Yetişkinlerde, fitalat maruziyetinin erkek üremesi üzerine istenmeyen etkileri olmaktadır ve bu etkiler daha çok polivinil klorür üreten yerlerde çalışan

işçilerin fitalatlara maruziyeti bulunmakta olup bunlar; üreme hormonları, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), estradiol, testosteron, FSH ve LH gibi hormonları etkileyerek DBP metabolitlerinin konsantrasyonları arasındaki ilişkiler incelenmiş ve DBP metabolitleri ve testosteron arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Fong ve ark., 2015).

Fitalatların insanlarda “testiküler disjenez sendromu” (inmemiş testis)’na yol açtıkları bilinmekte (Hauser ve ark., 2007) ve bu sendromun 30 ve 40’lı yaşlarda ise testis kanserine yol açmaktadır. Testiküler kanserler daha çok 65 yaş üstü bireylerde görülebilen kanserdir, ancak 30-40 yaş aralığında da görülme sıklığı dünya çapında artmış olup ve bu artış ile fitalatlar arasında pozitif ilişki olduğunu belirten bazı bilimsel çalışmalar bulunmaktadır (Hauser ve ark., 2015). Testiküler disjenez sendromu’nun, FSH ve testosteron oranlarındaki azalmaların sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir (Bajkin ve ark., 2014).

2.3.7. Dişi Üreme Sistemi Etkisi

Kadınlarda, fitalat maruziyetinin erken doğuma, döllenme sorunlarına, prenatal maruziyet ile fetüsün nörolojik gelişiminde bozukluklara ve üreme sistemi bozukluklarına sebebiyet vereceği görülmektedir (Wittassek ve ark., 2011; Ferguson ve ark., 2014; Hoppin ve ark., 2013; Bamai ve ark., 2014).

2015 yılında Niermann ve ark.’nın gebe fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, gebeliğin 11. gününden doğuma kadar olan süreçte, prenatal DBP maruziyetinin dişi üreme sistemi üzerine toksik etkilerini araştırılmış olup DBP maruziyetinin, yavrularda cinsiyet yönünden değişikliğe sebep olduğu ve prenatal folikül (primer folikül) sayısında artışa neden olduğu saptanmıştır.

AB, fitalatlarla ilgili yasal düzenlemelerle madde ve malzemelerde fitalat standart migrasyon limitleri; DBP’in gıda için 0,30 mg/kg ve DEHF’in gıda için ise 1,50 mg/kg belirlemiş olup (2015) ve fitalatların kullanımını sınırlandırma getirilmiştir. AB; DBP, DEHF ve BBzF’in bebek bakım ürünlerinde ve çocuk oyuncaklarında kullanımı yasaklamış ve Di-noktil fitalat (DnOF), DİNF ve DİDF’in ise, ağza alınan oyuncaklarda kullanımı yasaklanmıştır. DEHF, DBP, DiBF ve BBzF gibi fitalatların ise, kozmetik ürünlerde, vernik, boya gibi ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır. REACH (Registration Evaluation Authorisation Chemicals H) tüzüğünde (2007); “bakım eşyalarında ve

oyuncaklarda, plastikler içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek yoğunluklarda DEHF, BBF ve DBP bulunan ürünler kullanılmayacak ya da piyasada olmayacak'' ifadesi bulunmaktadır (REACH, 2007).

Amerika'da, Sağlık ve İnsan Hizmetleri Dairesi'ne bağlı Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri BBF, DBP, DEHF ve türevlerinin, oyuncaklarda ve çocukların kullanabileceği diğer ürünlerde %0,1 düzeyinin üzerinde kullanılmasını yasakladığını bildirmiştir (CDER, 2012) Ülkemizde getirilen kısıtlama ise, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın REACH tüzüğünü kabul eden "Bazı Tehlikeli Maddelerin ve Eşyaların Üretimine, Piyasaya Sürülmesine ve Kullanımına Bağlı Olarak Kısıtlamalar Hakkında Yönetmeliği'nde DEHF, BBF ve DBP için "Çocuk oyuncaklarında ve çocuk bakım ürünlerinde, plastik içerisinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek yoğunluklarda madde veya karışım bileşeni olarak piyasaya sürülemez ya da kullanılamaz. Plastik içerisinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek oranlarda bu ftalatları içeren çocuk oyuncakları ve çocuk bakım ürünleri piyasaya sürülemez" ifadeleri yer almaktadır. DiNF, DiDF ve DnOF için ise, "Çocukların ağızlarına alabilecekleri çocuk bakım ürünlerinde, oyuncaklarda ve plastik içerisinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek oranlarda madde ya da karışım içerisinde piyasaya sürülemez veya kullanılamaz. Plastik içerisinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek oranlarda bu ftalatları içeren çocuk bakım eşyaları ve çocuk oyuncakları piyasaya sürülemez" ifadeleri bulunmaktadır.

Fitalat maruziyetiyle birlikte en çok DBP maruziyetinin, erkeklerde üreme sistemi bozukluklarına sebebiyet vermektedir (Erkekoglu ve ark., 2012; Erkekoglu ve ark., 2014; Sharpe ve Skakkebaek, 2008). Yaygın olarak kullanımı sebebi ile önemli bir yere sahip olan ftalatlar ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bu konuda düzenleyici kuruluşların ve yapılan araştırmaların sonuçlarını değerlendirerek ftalatların kullanımına bağlı olarak gerekli kısıtlamaları yapması gerekmektedir. Toplumun ve çocukların sağlığı açısından bu kısıtlamalar önemlidir. Fitalat maruziyetinin mekanizmalarının daha kapsamlı olarak açıklanması ve ters etkilerinin kanıtlanması için daha çok çalışmalara gereksinim duyulmakta ve ftalatların başlıca maruziyet kaynağı olan plastik kullanımına ilişkin sınırlandırma ve yasaklama getirilmesi gerekmekte ve bu konu hakkında toplumun bilinçlendirilmesi gerekmektedir (Sharpe ve Skakkebaek, 2008).

2.3.8. İnsan Sağlığına Diğer Etkileri

Mohammed ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, fitalatlar renksiz, kokusuz, yüksek kaynama noktasına, düşük uçuculuğa ve düşük suda çözünbilme kapasitesine sahip yağ benzeri sıvılardır. Doğada çok yavaş yok olurlar ve yapıştırıcıların, kozmetiklerin, kokuların, boyaların, yazıcı mürekkeplerinin yapısında bulunmaktadır.

Liang Yu Lin ve ark. (2018)'nin yaptığı çalışmada, fitalat maruziyetinin alerjik hastalıklarla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Fitalatlar günlük hayatın her yerinde bulunmaktadır. Çoğunlukla bireysel bakım ürünlerinden aerosol yolla veya plastiklere elastikiyet verme ayarı olarak kullanılmaktadırlar. Fitalatlar plastiklere çok güçlü bağla bağlanmadıklarından ürünlerden peyderpeyi etrafa yayılmaktadırlar.

İnsanların muhtemel maruz kalma yolları ise ağız, deriden absorbsiyon, inhalasyon ve intravenöz yollarla olmaktadır. Absorbsiyondan sonra bu bileşikler monoesterlere metabolize olurlar ve sonuçta glukoronidler olarak idrarla atılmaktadırlar. Kısacası idrarda fitalat bulunması bu etkene maruz kalındığının belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Bu konuda bulunan fitalat ve fitalat metabolitlerinin çocukluktaki astım ve hırıltılı solunumla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle PVC yüzey kaplamalarının çoğu astım vakalarıyla ilişkisi vurgulanmaktadır (Liang Yu Lin ve ark., 2018).

Yapılan bazı çalışmalarda, idrarda fazla miktarda fitalat ve metabolitlerinin bulunması akciğer fonksiyonlarının düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (hoppin ve ark 2004). 9 yaşındaki çocuklar alerjik ve alerjik hastalıkları olmayan olarak 2 gruba ayrılmış, özellikle duyarlı grupta bulunan çocuklardaki fitalat maruziyetinin akciğer fonksiyonlarını önemli düzeyde azalttığı ortaya konmuştur (Liang Yu Lin ve ark., 2018).

Kız çocuklarında testosteron konsantrasyonlarının ve göğüs büyümesinin annenin gebelik boyunca maruz kaldığı spesifik fitalatlarla ilişkili olduğu, bununla birlikte erken puberta ve kasık tüylenmesi durumunun ise annenin gebeliğin son trimesterinde maruz kaldığı spesifik fitalatlara maruziyetle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar reproduktif gelişime ilişkin bazı konuların anne karnındaki belli periyotlarda maruz kalınan fitalat düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durumda ilk trimester da maruz kalınan fitalatlar kız çocuklarında erken menstural siklus

başlamasına, ikinci trimester da maruz kalınan BPA'ların erken göğüs gelişimine sebebiyet verdiği belirtilmektedir (Liang Yu Lin ve ark., 2018).

Wei Wang ve ark. (2018)'nın yaptığı bir çalışmada, Çin de bulunan üniversite öğrencilerinin idrar da fitalat metabolit ve çevresel fenol düzeyleri belirlenmiştir. Bunun yanı sıra öğrencilerin yaşam tarzlarını belirleyen bir araştırma yapılmıştır. Öğrencilerin idrarlarında ki endokrin bozucular ve bu endokrin bozuculara hangi yolla maruz kaldıkları ve maruziyet düzeyleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda öğrencilerin idrar örneklerinde 9 ayrı fitalat metaboliti, 3 paraben türevi ve BPA'nın, öğrencilerin %60'ından fazlasında bulunduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak kız öğrencilerin fitalat ve parabenlere çok daha yüksek düzeyde maruz kaldıkları bunun da muhtemelen yüksek oranda bireysel bakım ürünü kullanmalarından kaynaklandığı belirtilmektedir.

Fitalat ve çevresel fenollerin plastikler, prezervatifler, PVC kaplama materyalleri, bireysel bakım ürünleri, farmasötikler ve gıda maddeleri yoluyla alındığı bilinmekle birlikte en sık ev tozunun solunması yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Bu yolla sıklıkla obezite, baş ağrısı, öksürük ve kaşınmaya neden olduğu belirtilmektedir. (Maya Negev ve ark 2018) İz metaller, sentetik kimyasallar (fitalatlar, BPA ve alev önleyiciler) oyuncak ve çocuk bakım ürünlerinde çok yaygın bir şekilde kullanılmakta ve çocuklarda akut ve kronik sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bazı ülkelerde bununla ilgili yasal önlemler alınmış olsa da hala ciddi yasal boşluklar bulunmaktadır (Wei Wang ve ark., 2018).

Bebek tekstili, minderi ve bebek bezlerinin %14 ila 45' inin fitalat ve BPA içerdiği belirlenmiştir (Wei Wang ve ark., 2018).

Bebek ve küçük çocukların herşeyi özellikle oyuncakları ağızına alarak tanınması, bu yaş grubunun oral yolla fitalatlara maruz kalmalarına neden olmaktadır. Puset, araba koltukları ve bebek yastıkları fitalat ve BPA açısından bebeklerin muhtemel maruz kaldıkları en önemli kaynaklar olarak görülmektedir. İz elementlerden kurşun, kadmiyum, arsenik, krom, selenyum, civa, baryum ve çinko da oyuncakların çoğunun bileşimine yumuşaklık, parlaklık, esneklik ve dayanıklılık sağlamak için katılmaktadır. Bunlardan kurşun sinir, kardiyovasküler ve renal sistemleri etkileyen ve biriken bir elementtir. Çocuklar ve fetus kurşunun nörotoksik etkilerine karşın çok duyarlı

olabilmekte ve çok düşük dozları bile zeka ve dikkat gelişimi etkilemektedir (Wei Wang ve ark., 2018).

Fitalatların erkeklerde antiandrojenik etkilerle üreme organlarının gelişimini engellediği bildirilmektedir. Fitalatlar ürüne güçlü kimyasal bağlarla bağlı olmadığından bunlar çevreye yayılarak solunum ve deri yoluyla da insana geçebilmektedirler.

Changging ve ark (2015)'nın yaptığı çalışmada, fitalatlara maruz kalma yollarından ağız yolu ve inhalasyon yolu ile alımlar üzerine yoğunlaşmış, deri yolu ile maruziyetler göz ardı edilmiştir. Fitalatların deri yoluyla inhalasyon yolundan 10 ila 20 kat fazla geçiş sağladığı belirtilmektedir. Deri yoluyla kimyasallar direk olarak dermal kapilları geçerek doku ve organlara ulaşmaktadır. El yüzeyinde bulunan fitalatların total dermal maruziyetin %10-20 kadarını teşkil ettiği belirtilmektedir. Absorbsiyonun yanı sıra elle yemek yeme alışkanlığı olanlarda elde ki fitalatların ağız yoluyla alınmasında olasıdır. Islak mendillerde bulunan alev söndürücüler insan serumundaki düzeylerle yakından ilişkili bulunmuştur. Islak mendillerdeki kimyasalların havaya karışmasıyla inhalasyon yolu ile alım da söz konusu olmaktadır. Deri yoluyla maruziyet kıyafetlerin yıkanma durumuna, yüzeylerle temas durumuna ve kıyafetlerin değiştirilme sıklığına bağlı olarak da değişmektedir.

Özet olarak insanların günlük aktiviteleri, tercihleri ve alışkanlıklarına göre deri yoluyla maruz kaldıkları fitalat oranlarının değiştiği belirtilmektedir.

Mohammed ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, girdiği dokuda kanser, endokrin ve üreme sistemlerini engelleyerek, kızlar da az gelişmiş göğüs olgularına, erkeklerde ise sperm canlılığı ve sayısı üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Plastik şişelerde bulunan bütün yiyecek ve içecek maddeleri temel kirlilik kontaminantları olarak bu maddeyi içerirler. Plastik damacana ve pet şişelerde satılan sularda söz konusu kimyasalla kontamine bulunmuştur. Şişe lenmiş suların yüksek ısılarla depolanması suya geçen fitalat düzeylerini arttırmaktadır. 500°C de bekletilen şişe sulardaki fitalat oranları oda ısısında bekletilenlere oranla önemli düzeyde artış göstermiştir.

Xue ve ark. (2018)'nin çalışmasında, total diyetle alınan fitalat düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada toplam 192 gıda çalışmaya dahil edilmiş ve bu gıdaların %76'sında bir veya birden fazla fitalat esteri bulunduğu belirlenmiştir. Fitalatlara maruziyete neden olan gıdaların başında sebzeler ve tahıllar sıklıkla kahvaltılık gevrekler gelmektedir.

Yapılan bir çalışmada, Çin popülasyonunun gıda yoluyla maruz kaldığı fitalat esterlerinin tolere edilebilir günlük alım düzeylerini geçmediği belirtilmiştir. Fitalat esterleri sıvı yağlar, alkolik içecekler ve sebzelerde büyük oranla paketlenme materyaliden olmak üzere kısmen su ve topraktaki çevresel kirlilikten kaynaklanan bir kontaminasyona uğramaktadır. Gıda yoluyla alınan bu kimyasalların yüksek oranda testiküler rahatsızlıklar, karaciğer bozuklukları ve karaciğer kanserine sebep oldukları bildirilmektedir (Xue ve ark., 2018).

Elise ve ark. (2016)'nın Avrupa'da yaptıkları çalışmada, sadece obezite ve diyetle ilişkin sağlık harcamalarının 17 milyon euroyu geçtiği belirtilmektedir. Fetal ve çocukluk döneminde fitalat ve bisfenollerle maruziyetin bu iki önemli rahatsızlığın yanı sıra kardiyometabolik hastalıklara da neden olduğu bilinmektedir.

Kristin ve ark. (2014)'nin yaptıkları bir çalışmada, şehir hayatı yaşayan çocuklarda çikolata ve dondurma tüketenlerde ki fitalat maruziyetinin çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Genel olarak çocuklarda ki fitalat moleküllerinin (6-11 yaş) annelerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Konserve gıdalar başta olmak üzere ambalaj materyali ile temas halinde bulunan gıdalarda yoğun miktarda BPA ve fitalat bulunduğu bildirilmiştir.

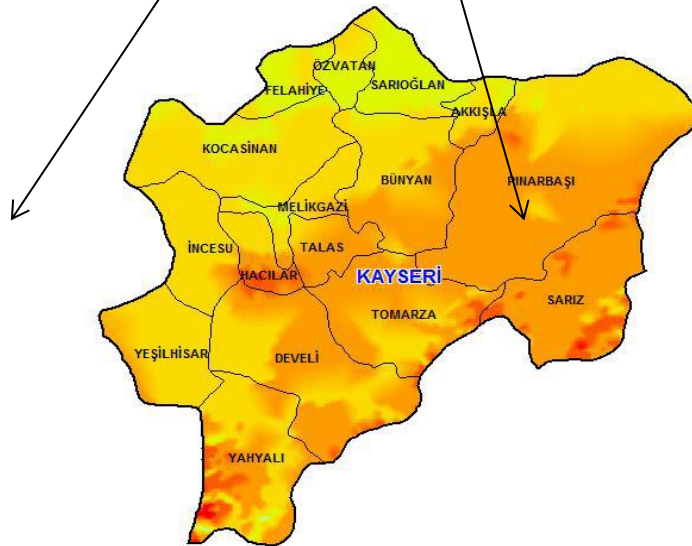
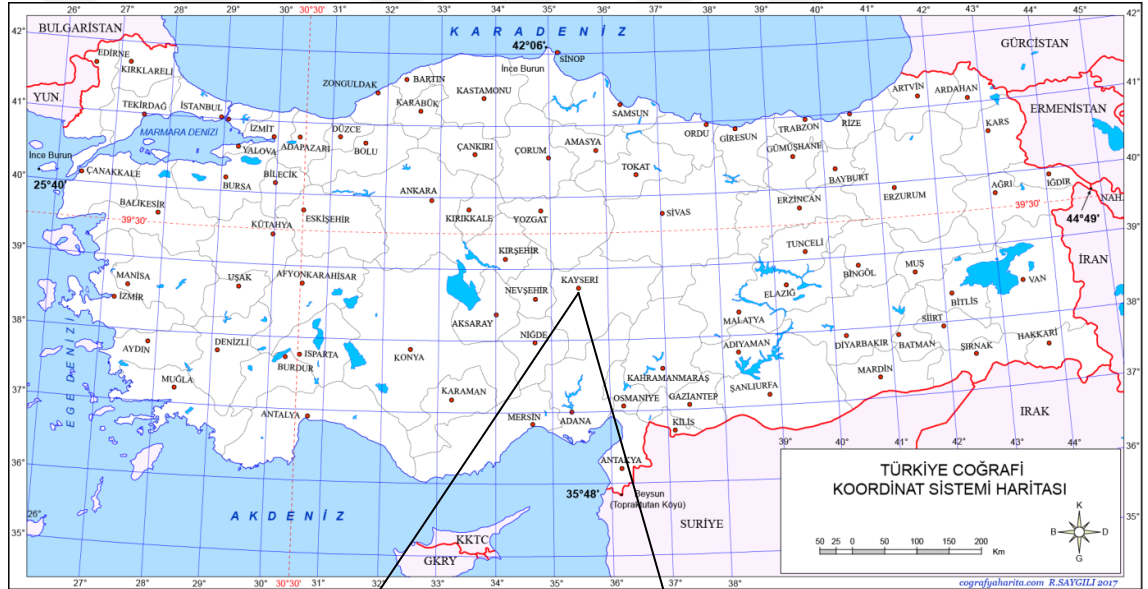
Hamileliğin spesifik dönemlerinde maruz kalınan fitalatlar düzeylerinin yavrudaki doğum aralığı, boy uzunluğu, kafa çevresini önemli düzeyde etkilediğini ve prematüre doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir (Deboah ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Su Numuneleri

Kayseri, İç Anadolu'nun güney bölümü ile birlikte Toros Dağlarının birbirine yaklaştığı bir yer olan Orta Kızılırmak bölümünde bulunmaktadır.



Harita 3.1. Çalışma alanı harita görüntüsü.

Piyasadan toplanan her biri farklı markalara ait 9 pet şişe (P1-P9), 7 damacana (D1-D7) ve çeşitli semtlerden alınan 4 çeşme suyu olmak üzere toplam 20 su örneği (Ç1-Ç4) 3 gün içinde toplanarak BPA ve DBP analizleri gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Kayseri’de ticari olarak satılan pet şişe ve damacana suları ile Kayseri’nin dört farklı ilçesinden toplanan çeşme sularıyla yürütülmüştür. Ticari pet şişe ve damacana sularını temsilen genellikle sık tüketilen ve en çok bulunan markalar tercih edilmiştir.

Numunenin toplanacağı şişe; iki kez örnek alınacak su ile çalkalandıktan sonra örnekleme suyu ile doldurulmuş; ısı ve ışık görmeyecek şekilde laboratuvara taşınmış ve analiz edilmiştir

Araştırma kapsamında alınan numune sayıları, saklama koşulları Tablo 5.1.’de ve numunelerin laboratuvarında analizler için hazırlanma görüntüleri Resim 5.1.’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Araştırma kapsamında alınan numuneler

Numune Tipi	Saklama Koşulları
Pet Şişe Suları P1-P9	Oda sıcaklığında, güneş almayan bir alanda saklanmıştır. Örnekler bekletilmeden analiz edilmiştir.
Damacana Suyu D1-D7	Su örnekleri damacanalardan 2000 mL olarak alınmış ve cam şişelerde muhafaza edilmiştir. Örnekler bekletilmeden analiz edilmiştir.
Çeşme Suları Ç1-Ç4	Farklı semtlerden alınan 2000 mL’lik numuneler cam şişelere konulmuş ve bekletilmeden analizleri yapılmıştır.



Resim 3.1. Su numunelerinin analiz öncesi hazırlanması.

3.1.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Koşulları ve Hazırlanması

BPA ölçümü için en çok gaz kromatografisi ile birlikte kütle spektrometresi (GC–MS) (Geens ve ark., 2008; Kondo ve ark., 2010) ve sıvı kromatografisi ile birlikte kütle spektrometresi (LC–MS) veya tandem MS (LC–MS/MS) olmak üzere çeşitli analitik metotlar geliştirilmiştir (Kondo ve ark., 2010; Ye ve ark., 2005).

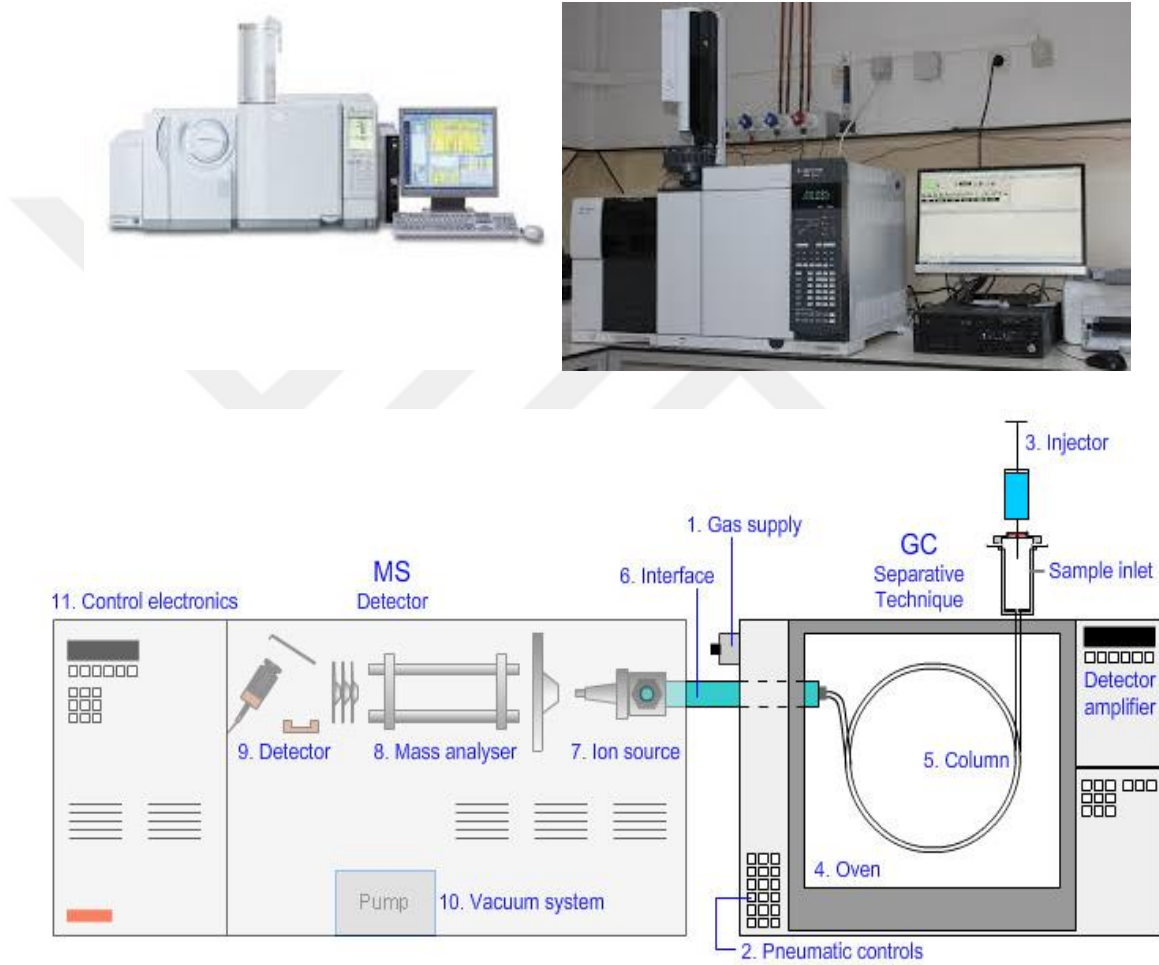
GC-MS yöntemi; gıda, yağ ve petrol analizlerinde, ilaç sanayinin kantitatif (nicel) ve kalitatif (nitel) analizlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Ye ve ark., 2005).

Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi cihazı şu kısımlardan oluşur;

- Numune enjekte eden kısım
- Detektör
- Kolon
- Fırın
- Kaydetme kısmı

3.1.2.1. Donanım

BPA analizleri, SHIMADZU QP2010 cihazı kullanılarak yapılmıştır. Yüksek kapasiteli turbo moleküler pompa, yüksek performanslı iyon kaynağı ve iyon optikleri, analitik ihtiyaçlara uygun olarak seçilebilecek konfigürasyonlar ve opsiyonel ünitelerden oluşmaktadır. Analizlerde kullanılan cihazların görüntüleri Resim 5.4-5.5'te verilmiştir.



Resim 3.2. Analizlerin yapıldığı sıvı kromatografi (GS/MS Shimadzu qp2010) cihazı.

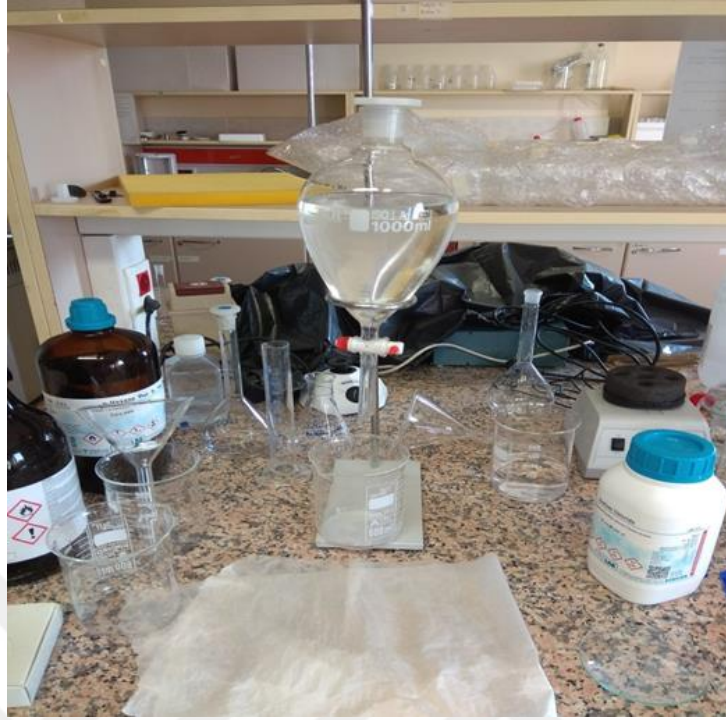


Resim 3.3. Analiz esnasında gaz kromatografi/kütle spektroskopisi cihazı ve numunelerin konulduğu kısım

3.2. Yöntem

3.2.1. Su örneklerinin ekstraksiyonu

Büyük hacimli (toplam 5000 ml) su örnekleri, 2000 ml'lik bir ayırma hunisine alındı ve 500 ml'lik cam balonlara n-heksan-etil asetat çözeltisi hazırlandı. 1000 ml su örneği, 300 mL n-heksan-etil asetat (8:2) ile 60-80 dk çalkalayarak ekstrakte edildi (Resim 6.2). Su örneği üzerine 25 gr NaCl eklenmiş ve 60-70 dk kadar çalkalama işlemi yapıldı. Oluşan faz ayrımını cam beherlere alındı ve evaporatör ile (Resim 6.3.) 200 mbar basınçta 90 rpm'de ve 37°C de uçurma işlemi gerçekleştirildi. Balondaki yağlı kalıntı az miktarda n-heksan içinde çözüldü ve 1 ml'lik cam viallere alındı. Bu vialler, Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'da GC-MS yöntemi ile analiz edildi.



Resim 3.4. Su Örneklerinde Ekstraksiyon İşlemi



Resim 3.5. Su Örneklerinin Evaporatör ile Uçurulması

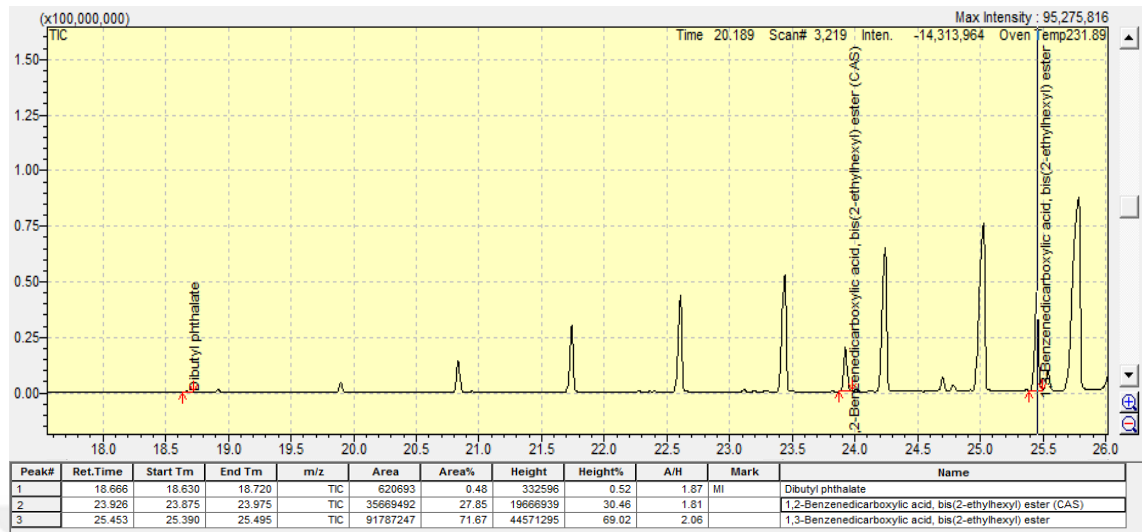
4. BULGULAR

4.1. Analizleri Yapılan Su Örneklerinin Analiz Sonuçları

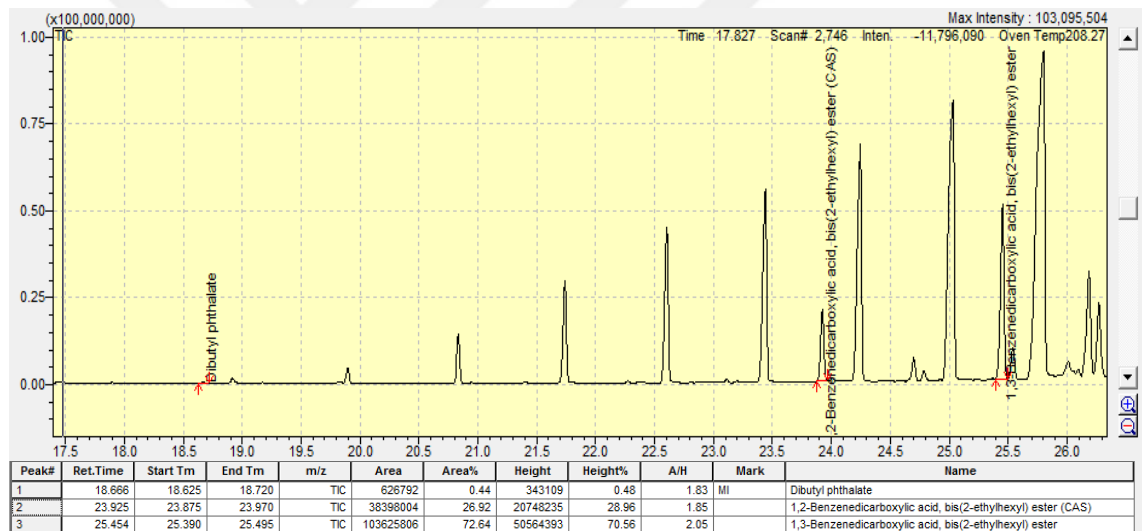
Çalışma kapsamında incelenen pet şişe örneklerine ait BPA ve DBP değerleri Şekil 4.1.'de; damacana su örneklerine ait BPA ve DBP değerleri Şekil 4.2.'de; çeşme suyu örneklerine ait BPA ve DBP değerleri ise Şekil 4.3.'de verilmiştir.

İncelenen İçme su örneklerinde BPA, DBP ve BPA türevlerine ait kontaminasyon oranları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

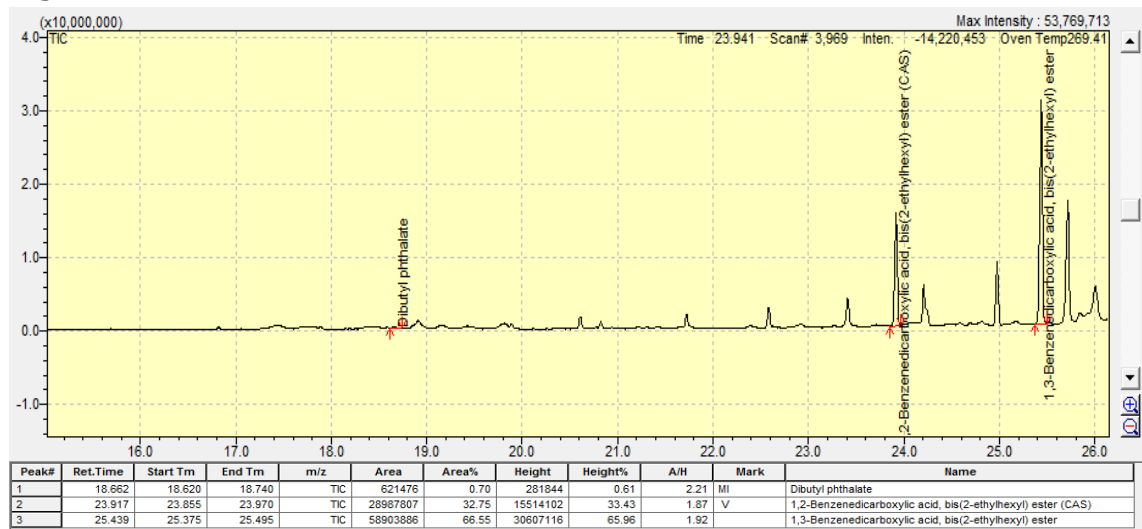
P-1-1



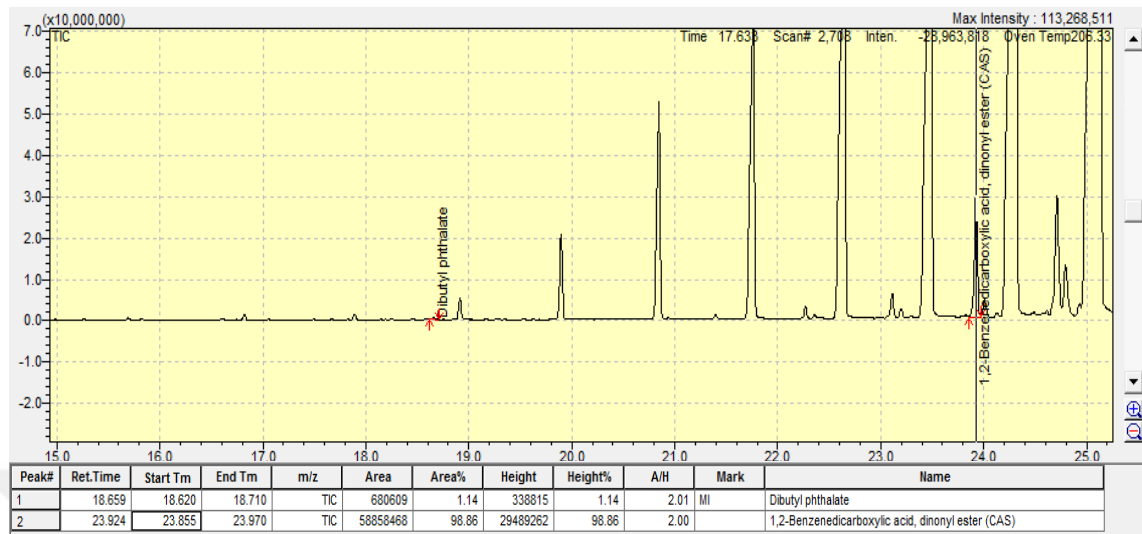
P-2-1



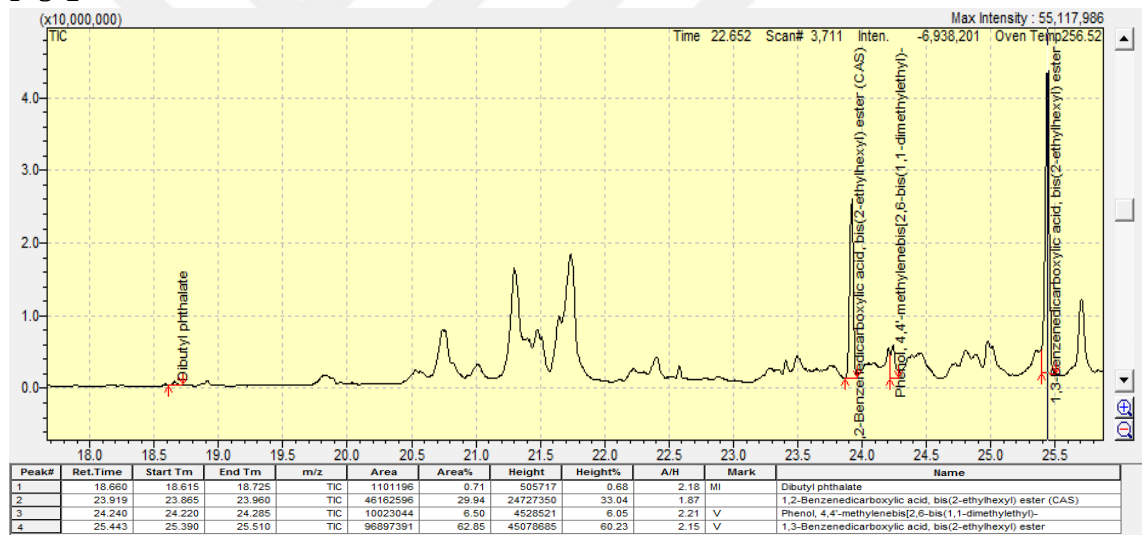
P-3-1



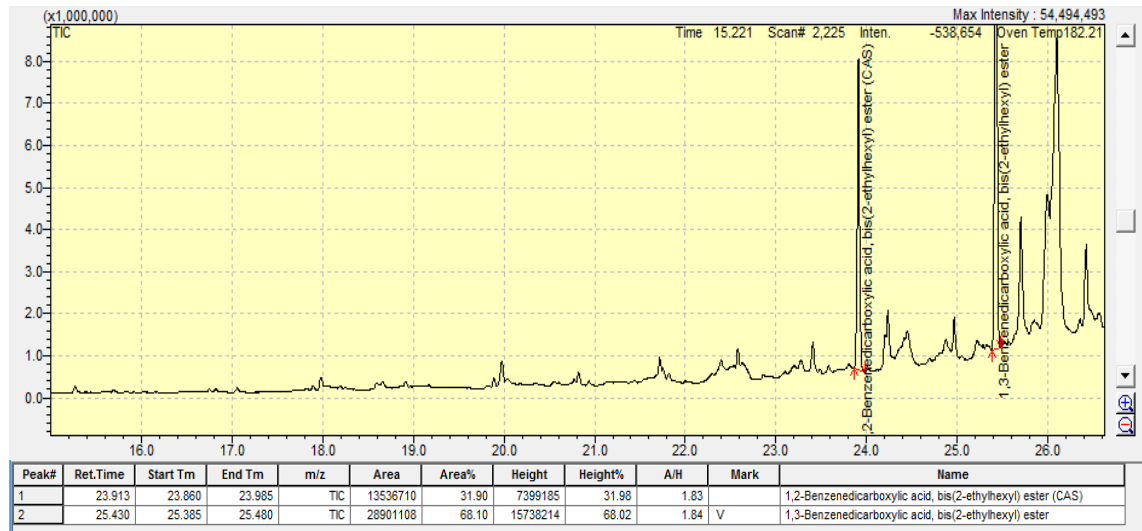
P-4-1



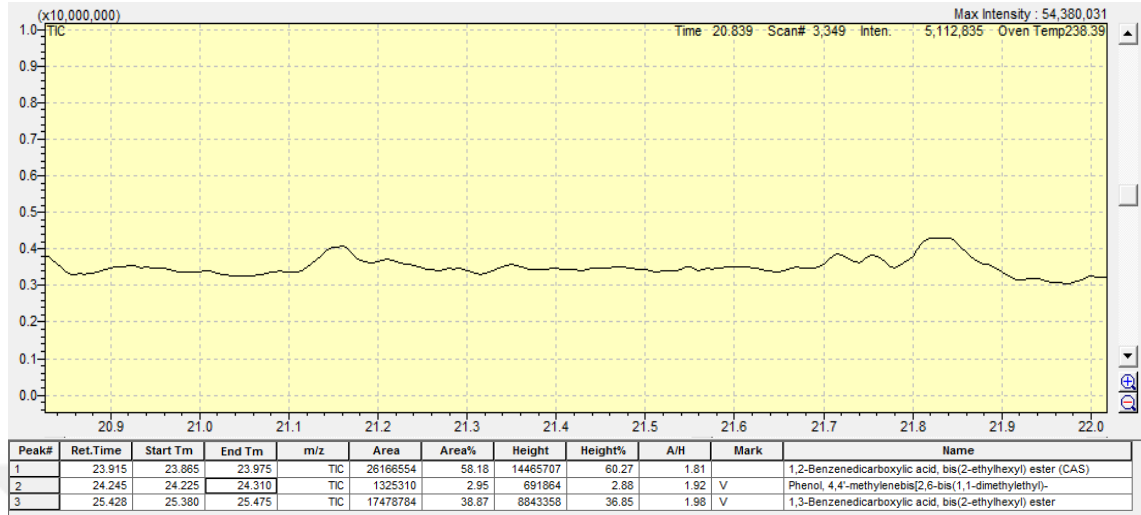
P-5-1



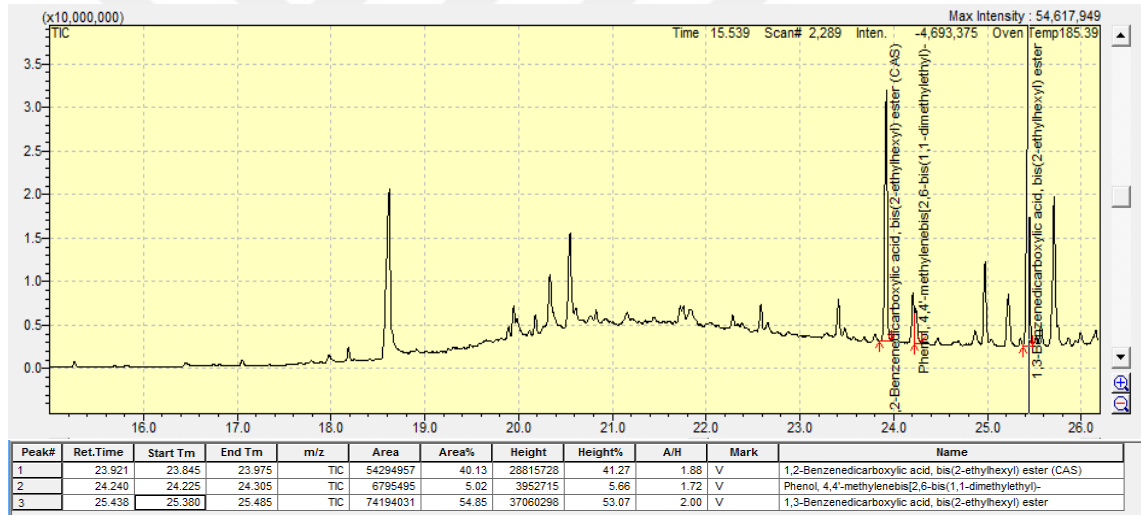
P-6-1



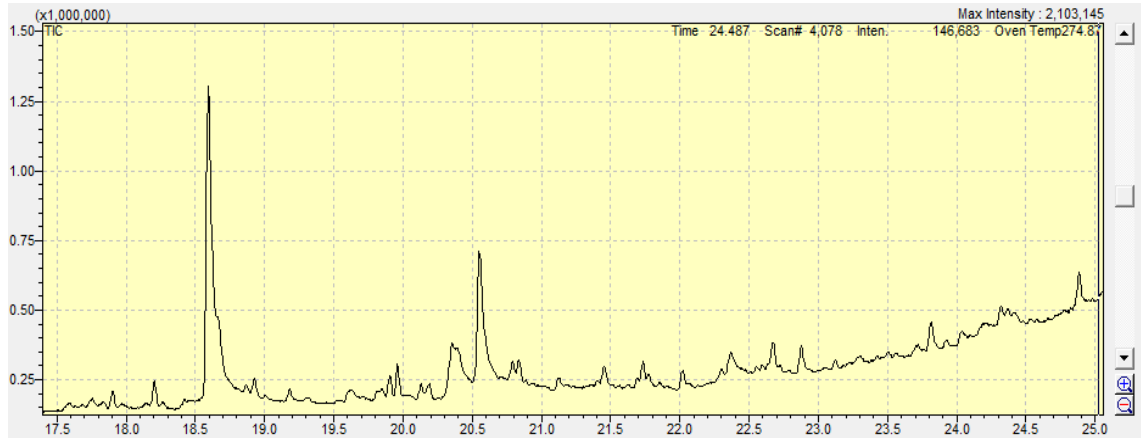
P-7-1



P-8-1



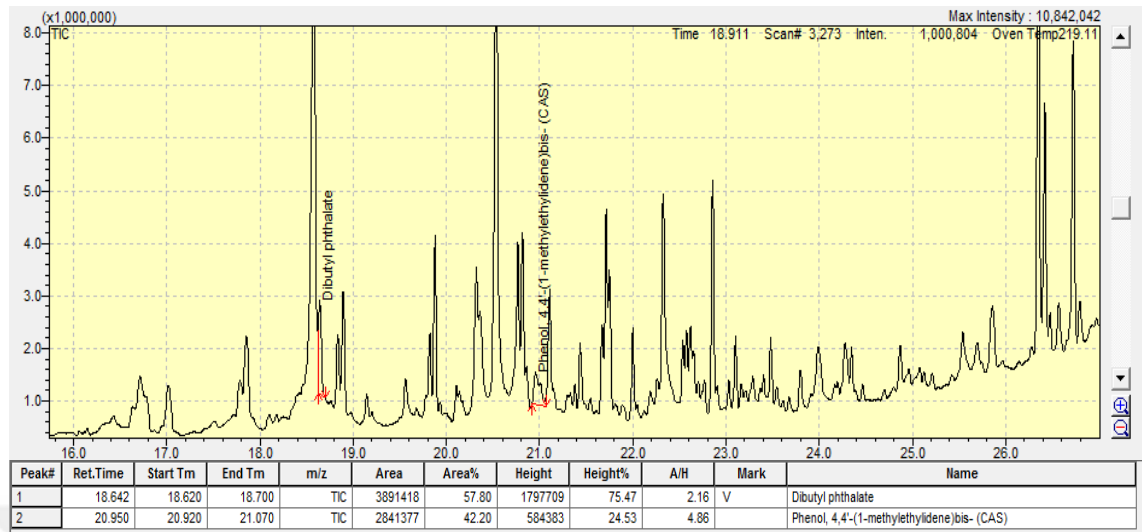
P-9-1



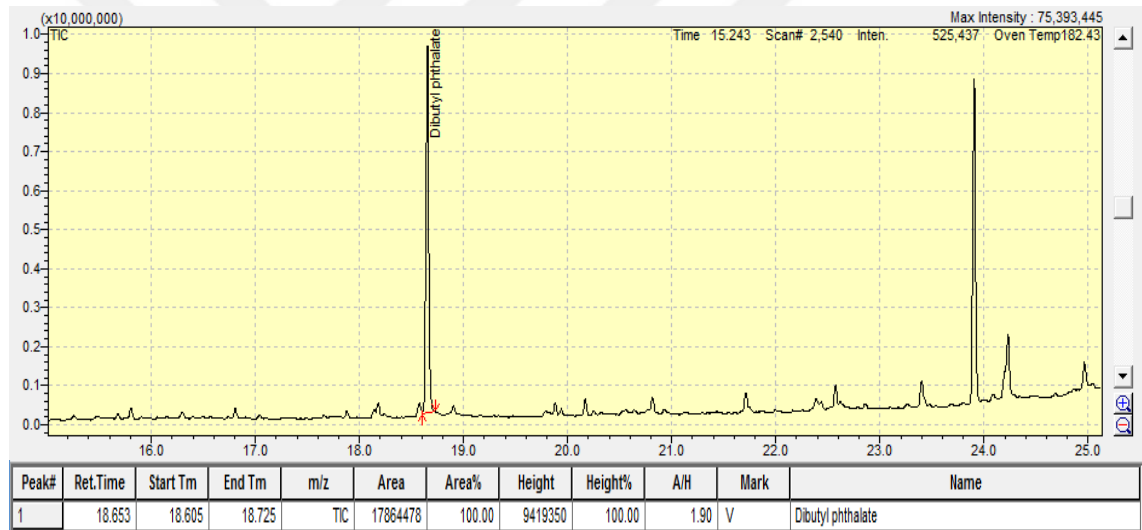
DBP-BPA gözlemlenmedi.

Şekil 4.1. Pet şişe su örneklerinde ölçülen BPA ve DBP değerleri.

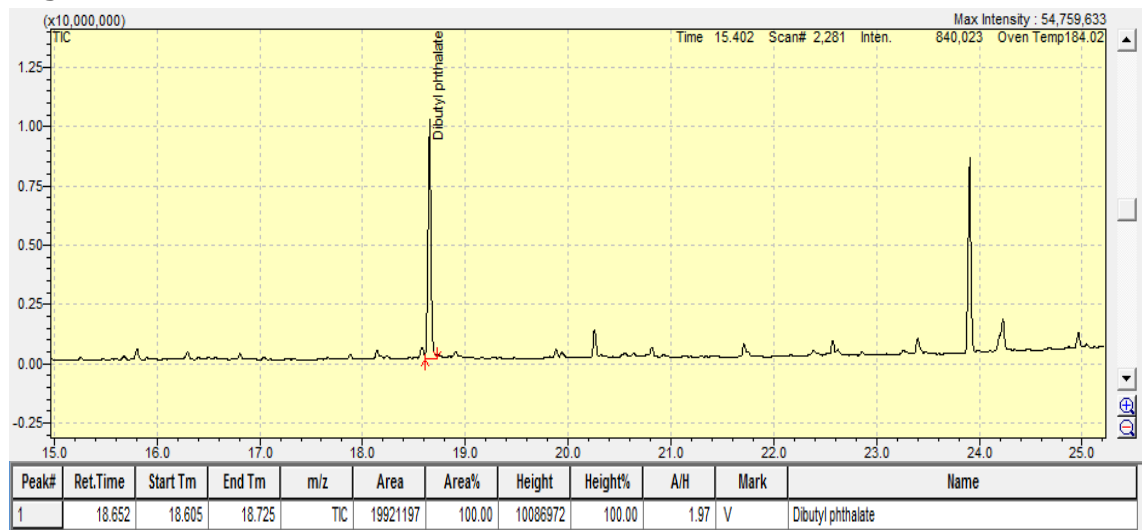
D-1-1



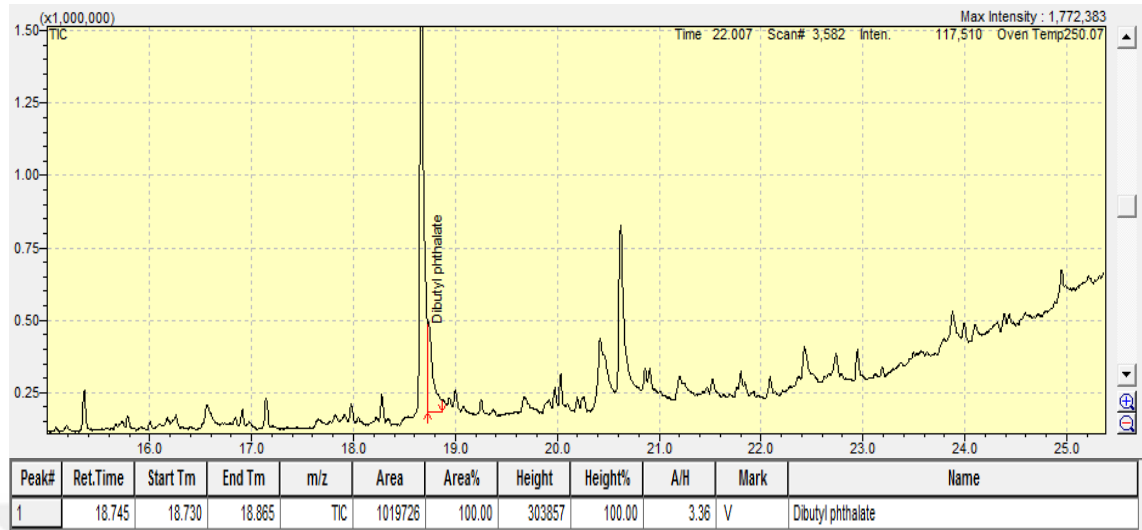
D-2-1



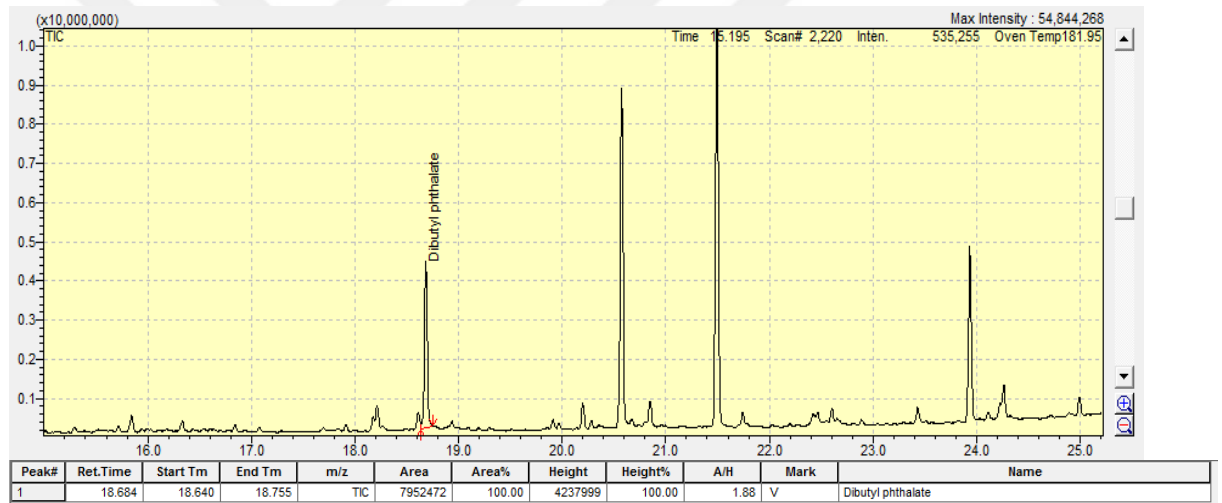
D-3-1



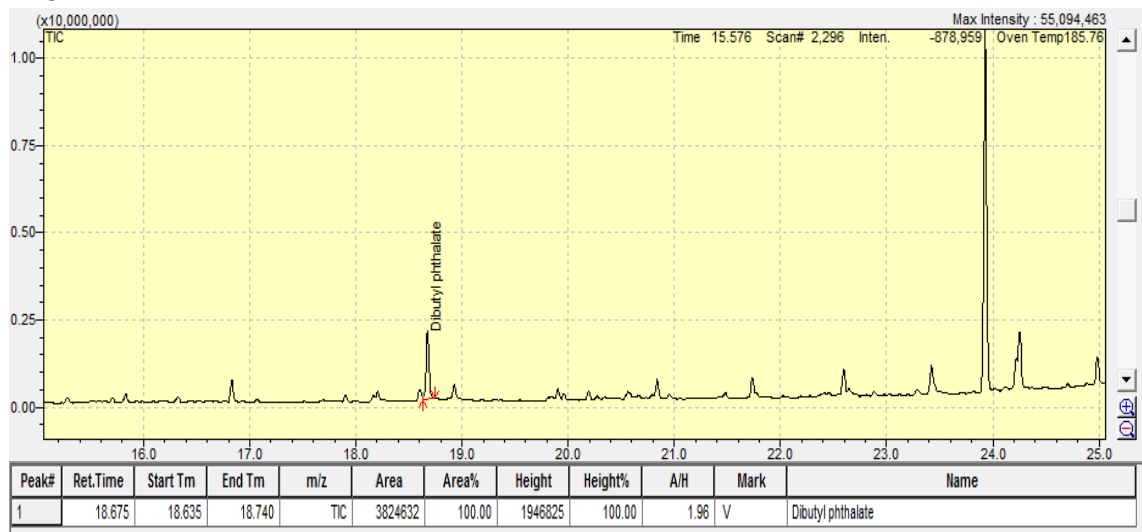
D-4-1



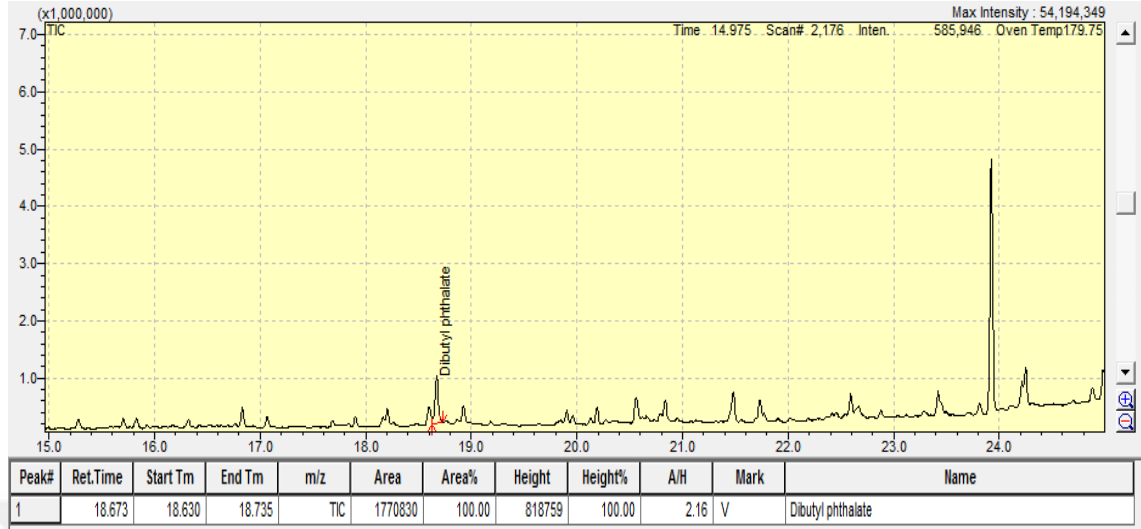
D-5-1



D-6-1

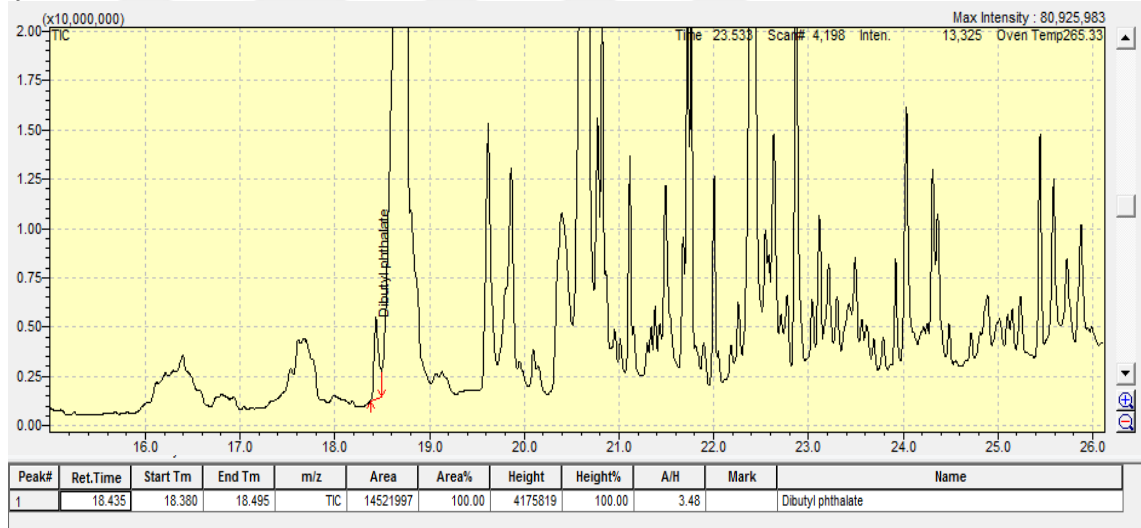


D-7-1

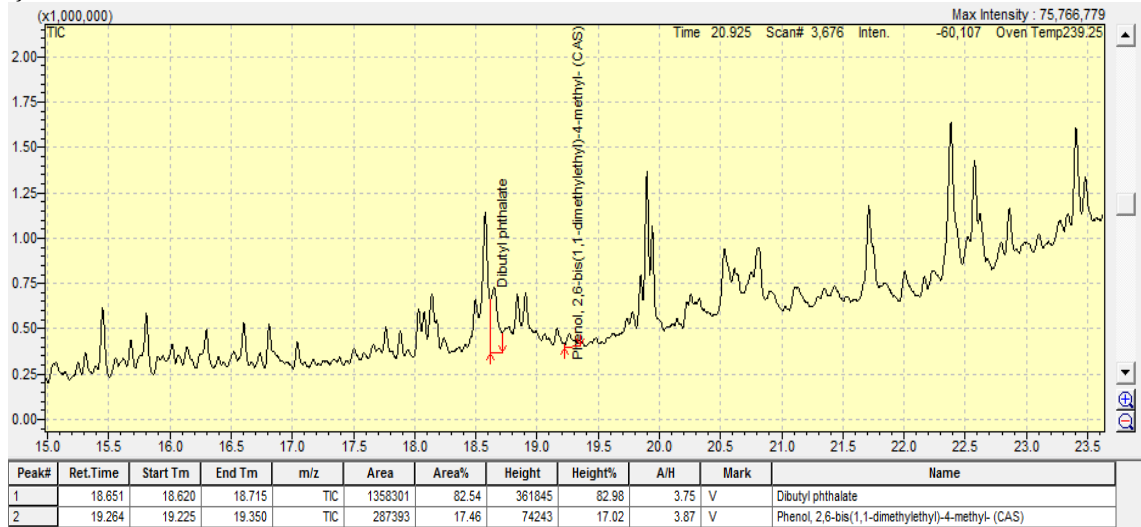


Şekil 4.2. Damacana su örneklerinde ölçülen BPA ve DBP değerleri

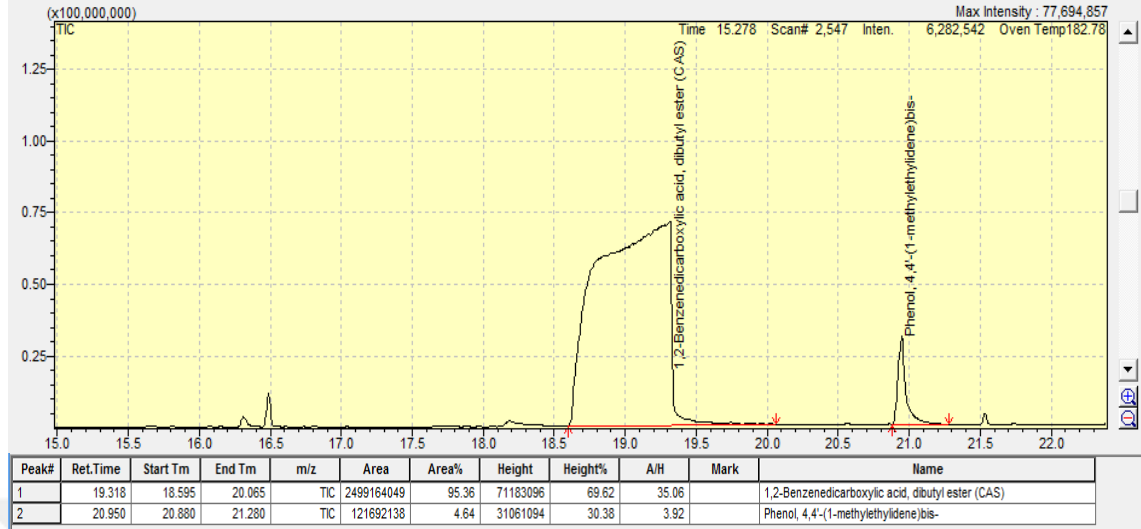
Ç-1-1



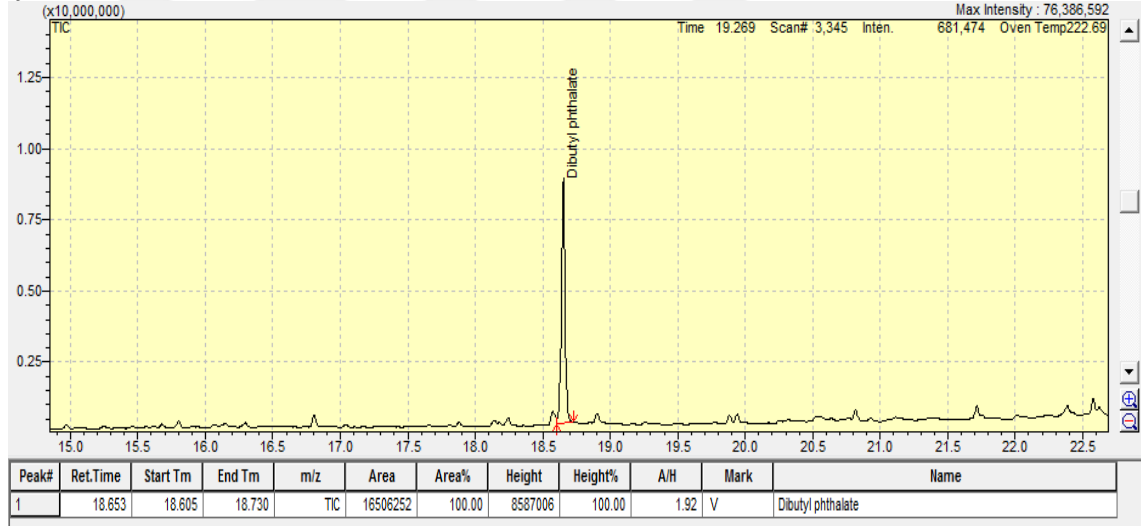
Ç-2-1



Ç-3-1



Ç-4-1



Şekil 4.2. Çeşme suyu örneklerinde ölçülen BPA ve DBP değerleri

Tablo 4.1. İçme su örneklerinde BPA, DBP ve BPA türevleri kontaminasyon oranları

	BPA (%)	DBP (%)	BPA TÜREVLERİ (%)
Pet Şişe (n=9) (P1-P9)	8 (88.88)	5 (55.55)	7 (77.77)
Damacana (n=7) (D1-D7)	1 (14.28)	7 (100)	-
Çeşme Suyu(n=4) (Ç1-Ç4)	2 (50)	4 (100)	-
Toplam 20	11	16	7

Bu çalışma kapsamında mevcut imkanlar dahilinde toplanan içme suyu örnekleri; içerdikleri DBP ve BPA miktarları yönünden finansal yeterliliklerden dolayı analiz

edilememiş sadece belli yüzdelerde varlık yokluk açısından değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışma bulguları pik değerler açısından incelendiğinde; pet şişe, damacana ve çeşme suyu örneklerindeki BPA ve DBP seviyelerinin oldukça değişkenlik gösterdiği görülmektedir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

TGK tarafından belirlenen kriterlere göre gıda ürünlerinde mücadele edilen maksimum BPA değeri 600 ppb'yi geçmemelidir (TGK, 2005). Aynı zamanda, EFSA tarafından belirlenen BPA için üst sınır değeri 50 ppb ve DBP için ise 0.005 mg/kg olarak belirlenmiştir (EFSA, 2015). Ülkemizdeki TS266 İçme suyu Standartları (EK-2) kapsamında BPA için herhangi bir limit değeri mevcut değildir. Sadece içilebilir özelliğe etki yapan maddeler grubunda fenolik maddeler için 0,002 mg/L'ye kadar mücadele edilmiştir (TS, 2019). Benzer şekilde WHO ve ABD içme suyu standartlarında fenol bileşikleri için 0,001-0,002 mg/L'ye kadar mücadele edilmektedir (WHO, 2010).

Analiz edilen örneklerin her birinde farklı seviyelerde BPA ve DBP ölçülmüştür. Pet şişe ve damacana sularında belirlenen BPA ve DBP değerlerindeki bu farklılıkların, değişik markalardaki ambalaj maddesinin hammaddesi olan polikarbonat plastiğin üretiminde kullanılan BPA ve DBP değeri ile ilgili olabileceği gibi, fiziksel saklama koşulları yani ortam sıcaklığı, bekletme süresi ve diğer bazı etkilere kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, pet şişe örneklerinin %88.88'i (8/9), damacana suyu örneklerinin %14.28'si (1/7) ve çeşme suyu örneklerinin ise %50'si (2/4) BPA yönünden pozitif bulunurken Shao ve ark., (2005) tarafından yapılan bir çalışmada plastik şişe veya tenekelerde satılan su ve diğer içeceklerde belirlenebilir düzeyde bir BPA kontaminasyonunun saptanmadığı bildirilmiştir. Öte yandan Maggioni ve ark (2012) tarafından yapılan çalışmada 35 İtalya şehir suyunun 15(%28.57)'i BPA ile kontamine bulunmuştur. Yine Colin ve ark., (2014) ise pet şişelerdeki BPA kontaminasyon insidensini %14.4 olarak belirlemiştir.

Bu çalışma bulgularından çok daha yüksek kontaminasyon oranları da bildirilmiştir; Santhi ve ark 2012 tarafından Malezya'da yapılan bir çalışmada içme ve kullanma suyu

olarak kullanılan sulardaki BPA kontaminasyonunun %93 olduğu belirtilirken, içme sularıyla maruz kalınan BPA düzeylerinin günlük tolere edilebilir değerlerin oldukça altında olduğu vurgulanmaktadır. Li ve ark (2010) tarafından Çin’de yapılan çalışmada ise çeşme sularındaki BPA kontaminasyonu %80.95 olarak belirlenmiş, Kuch (2001) ve Ivan Notardonato ve ark., (2018); içme sularında BPA varlığını sırasıyla %100 ve %98.1 olarak bildirmişlerdir. Yine çeşitli ülkelerde çeşme sularının BPA kontaminasyonuna ilişkin yapılan çalışmalarda ABD, Lübnan, Hindistan ve Avrupa’daki kontaminasyon oranları sırasıyla; %94, %94, %82 ve %72 olarak bildirilmektedir (Anonim, 2017).

Avrupa’da yapılan çalışmalarda, BPA’nın yüzey sularındaki düzeylerinin farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde dahi ciddi farklılık gösterdiği, bu farklılıkların çevresel koşullara bağlı şekillendiği belirtilmektedir (Wenzel ve ark., 2003).

İçme sularında fitalat varlığını bildiren bir çok çalışma bulunmaktadır (Benotti ve ark. 2008; Loraine ve Pettigrove 2006; Santana ve ark. 2014). Bu çalışmada pet şişe örneklerinin %55.55’i (5/9), damacana örneklerinin %100’ü (7/7), çeşme su örneklerinin ise %100’ünün (4/4) DBP ile kontamine olduğu belirlenmiştir. Şebeke suyu ve damacana sularındaki bu benzerliğin; şebeke dağıtım borularının ve damacana plastiklerinin sert plastikten olması ve yapılarında plastik sertleştirmede kullanılan DBP’nin pet şişelere oranla daha fazla kullanılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, damacanalardaki su tüketim hızının petlerden çok daha yavaş olması da temas süresinin artmasıyla ve daha uzun süre DBP salınımıyla ilişkilendirilebilir.

Benzer şekilde Serrano ve ark. (2014) de çeşme ve damacana sularındaki DBP kontaminasyon oranını diğer içecek örneklerine göre daha yüksek bulduklarını bildirmişler, bununla birlikte, yağ içeriği yüksek gıdalar, yağlı süt ürünleri ve kanatlı etini en yoğun fitalat maruziyet kaynağı olarak göstermişlerdir. Yine Ivan Notardonato ve ark., (2018); çeşme suyu örneklerinin %97.5’ini DBP ile kontamine bulduklarını bildirmişlerdir.

Serôdio and Nogueira (2006) da DBP’nin mineral sulara rastlanan en yaygın fitalat türevi olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, Li ve ark (2010) tarafından yapılan ve Çin’de çeşitli bölgelerden alınan içme suyu örneklerinin 6 farklı fitalat türevi açısından

değerlendirildiği bir çalışmada, içme sularındaki en yaygın fitalat kontaminantının DBP (%99.6) olduğu bununla birlikte hiçbir su numunesinin “Çin içme suyu kalite standartları”nı aşmadığı, risk değerlendirme çalışmalarında içme sularıyla fitalat maruziyetinin herhangi bir kanser nedeni olarak değerlendirilemeyeceği ve kuzey Çin bölgelerindeki su numunelerinin diğerlerine oranla daha yüksek düzeyde fitalat içerdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada Çin’de çeşme suyunda tespit edilen DBP oranının Amerika, İspanya ve Portekiz’den çok daha fazla olmasına karşın, Çin’de insanların genellikle çeşme suyunu kaynatarak içmelerinden dolayı, çeşme suyundaki fitalat içeriğinin yaklaşık %80’inin uçarak ortamdan uzaklaştığı dolayısıyla, Çin’de çeşme suyu ile fitalat maruziyetinin büyük oranda duş ve banyo esnasında deri yoluyla olabileceği belirtilmektedir.

Bu çalışma neticesinde elde edilen veriler, Kayseri’de tüketilen içme sularının yaygın bir şekilde BPA ve DBP ile kontamine olduğunu ortaya koymuştur. Pet şişelerdeki içme suyunun analiz edilen her üç BPA, DBP ve BPA türevleri ile birden kontamine bulunduğu, dolayısıyla ince plastik materyalde muhafaza edilen bu pet suların halk sağlığı açısından en riskli alternatifi teşkil ettiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada miktar tayini yapılamadığından, bu çalışma bulgularına göre söz konusu içme suyu örneklerine ilişkin risk değerlendirmeleri tam olarak yapılamamaktadır.

Bu değerler hem şebeke hem de ticari sularda belli oranlarda BPA ve DBF kontaminasyonuna işaret etmektedir. BPA ve DBP’nin su kaynaklarına karışmasını engelleyici çalışmaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde BPA ve DBP içeren ve gıda ve su ile temas eden her türlü materyale ilişkin alternatif materyallerin kullanımına yönelik çalışmalar uygulamaya konmalıdır. Başta çocuklar ve toplumun diğer duyarlı bireyleri olmak üzere maruziyet riskinin daha yüksek olduğu risk grubunun maruziyet kaynaklarının belirlenmesi ve alınması gereken önlemlere ilişkin kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ulusal mevzuatta söz konusu kimyasal değerlere ilişkin limit değerler yer almasına karşın içme sularının kimyasal açıdan denetlendiği rutin uygulamalara rastlanmadığı gözlemlenmiştir. Türkiye genelinde fitalat ve bisfenol kontaminasyonları açısından rutin olarak alınacak içme suyu örneklerinin hızlı ve güvenilir yöntemlerle analiz edilebilmesi için referans laboratuvarların kurularak, suların rutin kontrolünde güvenli, miktar

ölçecek yöntemlerin bir an önce uygulamaya konması, kontaminasyon kaynaklarının belirlenmesi ve halk sağlığının korunması için gereken önlemlerin alınması gerekmektedir.

BPA ve DBP'nin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri hakkında yayınlanmış yüzlerce bilimsel çalışma bulunmasına rağmen (nöronal gelişimdeki değişiklikler; doğurganlığın azalmasıyla ilişkili üreme sistemindeki değişiklikler; endokrin bozuklukları; metabolik, kardiyovasküler ve immünolojik hastalıklar; genetik materyalde değişimler ve kanser) EFSA'ya göre, BPA'nın insan sağlığı için toksik olduğunu iddia etmeyi imkansız kılan değişkenler bulunmaktadır (örneğin, hayvan ve insan modelleri arasındaki toksikokinetik farklılıklar, farklı maruz kalma yolları ve insanlarda büyük ölçekler üzerinde yapılan çalışmaların tekrarlanamaması) ve yapılan çalışmalar mevcut sorulara yanıt verecek nitelikte değildir. Yine son EFSA raporunda (2015), mevcut günlük BPA maruziyeti dozunun (TDI: 4 µg / kg BW / gün ve SML: 0.05 mg / kg gıda) popülasyon için bir risk oluşturmadığı iddia edilmekle birlikte, yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışmaları, çocuklarda erken BPA maruziyeti ile hiperaktivite arasında ilişki bulunduğunu rapor etmektedir.

Söz konusu kimyasalların halk sağlığı risklerini gözardı etmek yerine modern hayatların karşı karşıya olduğu görünmez tehlikelere karşı daha realistik yaklaşımlar sergilemenin zorunlu olduğu inkar edilemez bir gerçektir. Popülasyondaki duyarlı bireylerde (hamilelik ve emzirme döneminde kadınlar, bebekler ve çocuklar) risk analizlerinin tamamlanarak popülasyona duyurulması gerekmektedir. Bu bağlamda maruziyetin telafi edilemez sağlık sorunları teşkil ettiği özellikle kritik hamilelik süreci için başta hamileler ve hamile kalmayı planlayanlar olmak üzere toplumun tüm bireylerinin kapsamlı ve iyi planlanmış eğitimlerle bilinçlendirilmesi hayati önem arz etmektedir. BPA maruziyetine karşı en hassas grup oldukları için 3 yıla kadar olan çocukların maruziyetine vesile olabilecek gıda kap ve ambalajlarında BPA kullanımını engelleyen yasaların etkin bir şekilde uygulanması gereklidir.

BPA'nın kullanımının yasal olarak sınırlandırıldığı veya yasaklandığı kullanım alanlarında alternatif olarak henüz sağlık etkilerinin tam olarak ortaya konmadığı bisfenol F ve S gibi kimyasalların kullanımına ilişkin çalışmaların da tamamlanarak bu kimyasallar için de ilgili yasal düzenlemelerin bir an önce uygulamaya konması gerekmektedir. Bununla

birlikte bazı çalışmalar, bisfenoln diğervrevlerinin de “BPA'ya benzer” endokrin bozucu etkilerini zaten sonuçlandırmıştır. Dolayısıyla gıda ile temas eden yüzey ve kaplar için bisfenol içerikli plastiklerden ziyade cam porselen gibi materyallerin tercih edilmesi maruziyeti ve yan etkileri azaltmak için en iyi seçenek gibi görünmektedir. Bu sonuçlara rağmen, küresel BPA sanayi üretimi artırmakta ve 2020 yılında % 4,8 oranında büyüyeceği tahmin edilmektedir.

Bu alışma bulguları günlük hayata BPA ve DBP hedefli bir bakış açısı geliştirmeyi amaçlamakta, insan sağlığı ve çevrenin korunması için ispatlanan sağlık etkileri göz önüne alınarak daha çevreci ve daha sağlıklı ürünler elde etme çabalarının artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Etkisi daha sonraki nesillere de aktarılabilen bu kimyasallara maruziyetin potansiyel sonuçları hakkında toplum bilincinin artırılması, sürekli ve iyi koordine edilmiş eğitim çalışmaları ile bireylerin bu kimyasallara maruziyetinin sınırlandırılması ve gelecek nesiller üzerindeki riskin hafifletilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

- (BADGE) in canned fish in oil from the Turkish market, *Deut Lebensm-Rundsch*, 2005; 101(7), 301–305.
- “Surveillance of Endocrine Disrupters at Public Water Areas,” by Water Quality Management Division, Environment Agency, 1999.
- Ackerman L.K. Determination of bisphenol A in U.S. infant formulas: updated methods and concentrations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010; 58:2307–2313.
- Alonso-Magdalena, P., Morimoto, S.E., Ripoll, C., Fuentes, E., Nadal, A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ. Health Perspect.*, 2006; 114: 106-112.
- Andreas Kortenkamp, O. M., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., & Rosivatz, E. (2011). *State Of The Art Assessment Of Endocrine Disrupters Final Report*.
- Araki, A., Mitsui, T., Miyashita, C., Nakajima, T., Naito, H., Ito, S., Sasaki, S., Cho, K., Ikeno, T., Nonomura, K. Association between maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: the Hokkaido study on environment and children’s health. *PLoS One*, 2014; 9(10), e109039.
- Arenholt-Bindslev, D., Breinholt, V., Preiss, A., Schmalz, G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants, *Clin. Oral. Investig.*, 1998; 3(3): 120-125.
- Aykut O, Orhan G, KOÇ MORGİL G. İlköğretim çağı çocuklarının çevresel kirleticiler ile temas durumları ve sağlık göstergeleri ile davranış üzerine etkileri. *Türk Hij. Den. Biyol. Derg*, 2008; 65(2): 7-8.
- Bahadır, A., “Ratlarda uzun dönem bisfenol A kullanımı üzerine alfa tokoferol ve alfa lipoik asitin etkileri” Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D., Samsun, 2011; 4-11.

- Bajkin, I., Bjelica, A., Ičin, T., Dobrić, V., KovačevZavišić, B., & Medić-Stojanoska, M. Effectsof phthalic acid esters on fetal health. *MedicinskiPregled*, 2014; 67(5-6), 172-175.
- Bamai, Y. A., Shibata, E., Saito, I., Araki, A., Kanazawa,A., Morimoto, K., Nakayama, K., Tanaka, M.,Takigawa, T., Yoshimura, T. Exposure tohouse dust phthalates in relation to asthma andallergies in both children and adults. *Science of theTotal Environment*, 2014; 485, 153-163.
- Barroso, J. (2011). Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Ofical Journal of the European Union*.
- Benotti MJ, Trenholm RA, Vanderford BJ, Holady JC, Stanford BD, Snyder SA. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. *Environ Sci Technol*, 2008; 43(3):597–603.
- Beşergil, B., Petrokimya teknolojisi, Ege Üniversitesi basımevi, İzmir, 2009.
- Bitman J, Cecil H. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agric. Food Chem*, 1970; 18: 1108.
- Bolt HM, Janning P, Michna H, Degen GH. Comparative assessment of endocrine modulators with oestrogenic activity: I. Definition of a hygiene-based margin of safety (HBMOS) for xeno-oestrogens against the background of European developments. *Arch. Toxicol*, 2001; 74: 649–662.
- Bornehag, C.-G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S., Swan, S. H. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental Health Perspectives*, 2015; 123(1), 101.
- Braun, J.M., Hauser, R. Bisphenol A and children's health, *Curr Opin Pediatr.*, 2011; 23(2):233-239.
- Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect*, 1995; 103(6):608-12.

- Brunelle, D.J. Advances in polycarbonates: An overview. American Chemical Society Symposium Series, 2005; 898: 1-5.
- Buckiova, D., Kyselova, V., Peknicova, J., Boubelik, M. Low doses of bisphenol A (BPA) affect fertility in CD1 mice. *Reprod. Toxicol.*, 2001; 15:459.
- Buckley, J. P., Engel, S. M., Braun, J. M., Whyatt, R.M., Daniels, J. L., Mendez, M. A., Richardson, D. B., Xu, Y., Calafat, A. M., Wolff, M. S. Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4-to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiology*, 2016; 27(3), 449-458.
- Buyukgebiz A, Bober E. Premature thelarche caused by plant growth factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16: 237.
- Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Persp*, 2005; 113(41):391-395.
- Cao X, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian Markets. *J Agr Food Chem*, 2009; 57: 1307–1311.
- Cao Xl, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicki M, Beraldin F, Rulibikiye A. Levels of bisphenol A in canned liquid infant Formula products in Canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem*, 2008; 56(17):7919-7924.
- Cao, X.L., Corriveau, J., Popovic, S. “Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian Markets”. *J Agr Food Chem*, 2009; 57, 1307–1311.
- Cao, X.L., Dufresne, G., Belisle, S., Clement, G., Falicki, M., Beraldin, F., Rulibikiye, A. Levels of bisphenol A in canned liquid infant Formula products in Canada and dietary intake estimates. *J. Agric Food Chem*, 2008; 56(17), 7919-7924.
- Cao, X. L. Chemistry and Analytical Methods for Determination of Bisphenol A in Food and Biological Samples. *FAO/WHO Expert Meeting on Bisphenol A (BPA) Ottawa, Canada, 2010; 2–5 November.*
- Carlstedt, F., Jönsson, B., & Bornehag, C. G. PVC flooring is related to human uptake of phthalates in infants. *Indoor Air*, 2013; 23(1), 32-39.

Carson R. Silent Spring. 40th Ed., Boston: Houghton Mifflin Company, 2002.

Casals-Casas, C., & Desvergne, B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*, 2011; 73, 135-162. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142200.

Caserta, D., Maranghi, L., Mantovani, A., Marci, R., Maranghi, F., & Moscarini, M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*, 2008; 14(1), 59-72. doi: 10.1093/humupd/dmm025.

CDER (U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration/ Center for Drug Evaluation and Research) (2012). Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products. Internet Adresi: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm330792.htm>, 09.03.2017

Changqing Zhou, Wei Wang, Jackye Peretz, Jodi A. Flaws Bisphenol A exposure inhibits germcell nest breakdown by reducing apoptosis in cultured neonatal mouse ovaries. *Reproductive Toxicology*, 2015; 57, 87–99.

Chemical Week, 2005 Chemical Week, “Product focus. Bisphenol A”, Northbrook, IL, USA, 2005; October 26, p. 42.

Chen, M. Y., Ike, M., & Fujita, M. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environmental Toxicology*, 2002; 17(1), 80-86.

Choonghee Park, Wookhee Choi, Moonyoung Hwang, Youngmee Lee, Suejin Kim, Seungdo Yu, Inae Lee, Domyung Paek, Kyungho Choi. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population Korean. *National Environmental Health Survey*, 2017; (KoNEHS).

Chou, Y.-Y., Huang, P.-C., Lee, C.-C., Wu, M.-H., & Lin, S.-J. Phthalate exposure in girls during early puberty. *The Journal of Pediatric Endocrinology*, 2009; 22(1), 69.

Colin A, Bach C, Rosin C, Munoz JF, Dauchy X. Is Drinking Water a Major Route of Human Exposure to Alkylphenol and Bisphenol Contaminants in France?

Arch Environ Contam Toxicol., 2014 Jan;66(1):86-99. doi: 10.1007/s00244-013-9942-0. Epub 2013 Aug 7. PMID:23921451.

ConsumersUnion. Policy & Action from Consumer Reports. State laws on BPA. İnternet Adresi: <http://consumersunion.org/research/progress-in-protecting-our-children/>. Son Erişim Tarihi: 15 Haziran 2017.

Coşkun T. Çevre–besin etkileşimi ve çocuk. Erişim: <http://www.danoneenstitusu.org.tr/newsfiles/111cevre-beslenme.pdf> Erişim Tarihi:05.02.2012

CPSC (U. S. Consumer Product Safety Commission) (2011). Toxicity Review For Diethyl Phthalate (DEP) İnternet Adresi: <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125770/dep.pdf>, 03.03.2017

Çetinkaya S. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. Dicle Tıp Dergisi, 2009; 36(1): 59-66.

Deborah J. Watkins, Brisa N. Sánchez, Martha Maria Téllez-Rojo, Joyce M. Lee, Adriana Mercado-García, Clara Blank-Goldenberg, Karen E. Peterson, John D. Meeker. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of MARK susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. Environmental Research, 2017; (159), 143–151.

Degen, G.H., Janning, P., Upmeier, A., Diel, P., Michna, H., Bolt, H.M. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in pregnant and nonpregnant DA/Han rats. Reprod. Toxicol., 2001; 15: 589.

Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. Toxicol Appl Pharmacol, 2008; 228(1):114-34.

Dekant, W., Völkel, W. Human Exposure to Bisphenol A by Biomonitoring: Methods, Results and Assessment of Environmental Exposures. Toxicology and Applied Pharmacology, 2008; 228: 114-134.

Dekant, W. Comparison of potential endocrine disrupting properties of di-isononyl phthalate (DINP), di-isodecyl phthalate (DIDP), and di-n- butyl phthalate (DNBP). İnternet Adresi: <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125729/ecp.pdf>, 08.03.2017.

- Del Olmo, M., Gonzalez-Casado, A., Navas, N.A., and Vilchez, J.L. Determination of bisphenol A (BPA) in water by gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 1997; 346, 87-92.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice L, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 2009; 30(4): 293-342.
- Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, 1936; 137:996.
- Dorn P.B., Chou C.S., Gentempo J. Degredatio of Bisphenol A in natural waters. *Journal of Chemosphere*, 1987; 16: 1501-1507.
- Durmaz E, Özmert EN. Fitalatlar ve çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2010; 53: 305-317.
- EC(2002b): European Parliament and Council Directive No 2002/72/EC. Relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Erişim:<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:220:00,18:0058:EN:PDF>. Erişim Tarihi:01.08.2008.
- ECB, (European Chemicals Bureau), European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). EINECS No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (2003).
- EFSA (European Food Safety Authority) (2005). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. İnternet Adresi: <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/243>, 05.03.2017
- EFSA, “Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on the toxicokinetics of Bisphenol A”, *The EFSA Journal*. 759, 1-10 (2008).
- EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on request from the Commission related to 2,2-bis(hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) Question number

EFSA-Q-2005–100, adopted on 29 November 2006. The EFSA Journal 428:1–75.

Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M.-J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Habert, R. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 2015; 103(1), 11-21.

Elise M. Philips (MD), Vincent W.V. Jaddoe (MD PhD), Leonardo Trasand (MD MPP). Effects of early exposure to phthalates and bisphenols on cardiometabolic outcomes in pregnancy and childhood. *Reproductive Toxicology*, 2017; (68), 105–118.

Elise Marescaux Sophie De Winne, , Luc Sels, Ilke Van Beveren, Stijn Vanormelingen. The impact of employee turnover and turnover volatility on labor productivity: a flexible non-linear approach. *The International Journal of Human Resource Management*, 2019; 30:21, 3049-3079.

Emily L. Roen, Ya Wang, Antonia M. Calafat, Shuang Wang, Amy Margolis, Julie Herbstman, Lori A. Hoepner, Virginia Rauh, Frederica P. Perera. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. *Environmental Research*, 2015; (142), 739–745.

ENDS, “Public exposed to oestrogen risks from food cans”, *ENDS Report* 1995; 246: p3.

EPA (Environmental Protection Agency). What is Endocrine Disruption? 2017. İnternet Adresi: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/whatendocrine-disruption>.

EPA, “Bisphenol A Action Plan”. (CASRN 80-05-7) CA Index Name: Phenol, 4,4'-(1-ethylethylidene)bis-, 2010-3-29 (2010).

Er B. Ton balığı konservelerinde katı faz ekstraksiyon ve HPLC metodu ile bisfenol A varlığının incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara 2010.

Erickson, B. FDA raises flag on bisphenol A. *Chem Eng News*, 2010; 88: 8.

Erişim: www.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1211/unite04.pdf Erişim tarihi: 18.04.

- Erkan N, Hele N, Özden O. Determination of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) in canned fish in oil from the Turkish market. *Deut Lebensm-Rundsch*, 2005; 101(7): 301–305.
- Erkan N, Hele N, Özden O. Determination of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) in canned fish in oil from the Turkish market. *Deut Lebensm-Rundsch*, 2005; 101(7): 301–305.
- Erkekoğlu, P., & Gümüşel, B. Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2014; 24(9), 616-626.
- Erkekoğlu, P., Rachidi, W., Yuzugullu, O. G., Giray, B., Favier, A., Ozturk, M., & Hincal, F. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di (2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono (2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010; 248(1), 52-62.
- Estevez-Alberola, MC., Marco, MP. Immunochemical determination of xenobiotics with endocrine disrupting effects. *Anal Bioanal Chem*, 2004, 378, 563-575.
- EU, Commission of the European Communities 90/128/EU, Off. J. Eur. Community, 1990; L75, 19.
- European Commission - PRESS RELEASES - Press release - Bisphenol A: EU ban on use in baby bottles enters into force next week. (2017).
- European Commission. (2008, 2015). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP - plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. İnternet Adresi: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf, 09.03.2017
- European Union. (2005). Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). İnternet Adresi: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0084&from=EN>, 20.03.2017

- FDA (Food and Drug Administration) (2003). Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. İnternet Adresi: [https://www.fda.gov/downloads/ MedicalDevices/.../UCM080457.pdf](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf), 02.03.2017
- Feng, Y., Jiao, Z., Shi, J., Li, M., Guo, Q., & Shao, B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 2016; 147, 9-19.
- Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Ko, Y.-A., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environment International*, 2014; 70, 118-124.
- Fiege, H., Voges, H. W., Hamamoto, T., Umemura, S., Iwata, T., Miki, H., Paulus, W. Phenol derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000; 47.
- Finkelstein JS, McCully WF, MacLaughlin DT, Godine JE, Crowley WF. The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. *N Eng J Med*, 1988; 318: 5-961.
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics.*, 2010; 126(4):760-768.
- Fong, J.-P., Lee, F.-J., Lu, I.-S., Uang, S.-N., & Lee, C.-C. Relationship between urinary concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites and reproductive hormones in polyvinyl chloride production workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 2015; oemed-2014-102532.
- Fromme, H., Küchler, T., Otto, T., Pilz, K., Müller, J., & Wenzel, A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Research*, 2002; 36(6), 1429-1438.
- Fromme, H., Küchler, T., Otto, T., Pilz, K., Müller, J., Wenzel, A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Res.*, 2002; 36, 1429-1438.

- Fukata, H., Miyagawa, H., Yamazaki, N., Mori, C. Comparison of elisa- and lc-msbased methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicol Mech Method*, 2006; 16, 427– 430.
- Fung EY, Ewoldsen NO, St Germain HA Jr, Marx DB, Miaw CL, Siew C, Chou HN, Gruninger SE, Meyer DM. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J Am Dent Assoc.*, 2000; 131(1):51-8.
- Fürhacker, M., Scharf, S., Weber, H. Bisphenol A: Emissions from Point Sources. *Chemosphere*, 2000; 41: 751-756.
- Garcia Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martinez-Baz I, Martinez Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20552.
- Garcia, R.S., Losada, P.P. Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography–mass spectrometry. *J., Chromatogr A*, 2004; 1032, 37–43.
- Geens, T., Neels, H., Covaci, A. Sensitive and selective method for the determination of bisphenol-A and triclosan in serum and urine as pentafluorobenzoate-derivatives using GC-ECNI/MS. *J., Chromatogr. B: Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2008; 877-4042.
- Ginsberg G, Rice DC. Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environmental Health Perspectives*, 2009; 117: 1639-1643.
- Gonzalez-Casada, A., Navas, N., M. del Olmo, and Vilchez, J.L. Determination of bisphenol A in water by micro liquid-liquid extraction followed by silylation and gas chromatography-mass spectrometry analysis. *J., Chromatogr. Sci.*, 1998; 36, 565.
- Goodson, A., Summerfield, W., Cooper, I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam*, 2002; 19, 796-802.
- Göktekin E. Gebelik süresince uygulanan oktilfenolün ergin sıçanlarda endokrin sistem üzerindeki histopatolojik etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, 2006; 1-29.

- Gramec Skledar, D., Troberg, J., Lavdas, J., Peterlin Mašič, L., & Finel, M. Differences in the glucuronidation of bisphenols F and S between two homologous human UGT enzymes, 1A9 and 1A10. *Xenobiotica*, 2015; 45(6), 511-519.
- Gray, G.M., Cohen, J.T., Cunha, G., Hughes, C., McConnell, E.E., Rhomberg, L., Sipes, I.G., Mattison, D. Weight of the evidence evaluation of low-dose reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Hum Ecol Risk Assess*, 2004; 10, 875–921.
- Gray, L. E., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D. R., & Parks, L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, . 2000; 58(2), 350-365.
- Green, R., Hauser, R., Calafat, A. M., Weuve, J., Schettler, T., Ringer, S., Huttner, K., Hu, H. Use of di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspectives*, 2005; 1222-1225.
- Guo, Y., Wu, Q., & Kannan, K. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environment International*, 2011; 37(5), 893-898.
- Gün, M.S. Bisfenol A'nın enzimatik olarak sentezlenmesi ve reaksiyon koşullarının optimize edilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D., Van, 2009; 8-9.
- Ha, Guan, X., Wei, L., Li, P., Yang, M., & Liu, C. Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits testosterone level through disturbed hypothalamic–pituitary– testis axis and ERK-mediated 5 α -Reductase 2. *Science of the Total Environment*, 2016; 563, 566-575.
- Ha, M., Wei, L., Guan, X., Li, L., & Liu, C. p53-dependent apoptosis contributes to di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity. *Environmental Pollution*, 2016; 208, 416-425.
- Halden, R.U. Plastics and health risks. *Annu Rev Public Health*, 2010; 31, 179-194.

- Harris C. A., Henttu P., Parker M. G., Sumpter J. P. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ. Health Perspect.*, 1997; 105, 802-811.
- Harvey, P.W., Johnson, I. Approaches to the assessment of toxicity data with endpoints related to endocrine disruption. *Journal of Applied Toxicology*, 2002; 22: 241- 247.
- Hashizume K., Toda C., Yasui T., Nagano H. Phthalate esters detected in various water samples and biodegradation of the phthalates by microbes isolated from river water. *Environ. Sci.*, 1999; 12, 41- 49.
- Hashizume K., Toda C., Yasui T., Nagano H., *Environ. Sci.*, 10, 233—243 (1997).EU, Commision of the European Communities 90/128/EU, Off. J. Eur. Community, 1990; L75, 19.
- Hauser, R., Barthold, J. S., & Meeker, J. D. Epidemiologic evidence on the relationship between environmental endocrine disruptors and male reproductive and developmental health. *Endocrine-Disrupting Chemicals*, 2007; 225-251.
- Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A. M., Kortenkamp, A., Heindel, J. J., Trasande, L. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; 100(4), 1267-1277.
- Hejmej, A., Kotula-Balak, M., & Bilińska, B. Antiandrogenic and estrogenic compounds: Effect on development and function of male reproductive system. *Steroid-Clinical Aspect*, HA (ed). InTech: Rijeka 2011; 51-82.
- Hines, C. J., Hopf, N. B., Deddens, J. A., Silva, M. J., & Calafat, A. M. Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2011; 21(2), 133-141.
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Takeuchi, T., Momoeda, M., Ikezuki, Y., Okamura, A., Yokota, H., Taketani, Y. Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J*, 2004; 51(6), 595-600.

- Ho, S.M., Tang, W.Y., Frausto, J.B., Prins, G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 3 variant 3. *Cancer Research.*, 2006; 66, 5624-5632.
- Hoppin, J. A., Jaramillo, R., London, S. J., Bertelsen, R. J., Salo, P. M., Sandler, D. P., & Zeldin, D. C. Phthalate exposure and allergy in the US population: results from NHANES 2005-2006. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 2013; 121(10), 1129.
- Howard, P.H. Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Lewis Publishers, 1989 Chelsea, MI.
- Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Thayer, K.A., Vandenberg, J., Gandvomsaal, F. S. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999; 401: 763-764.
- Howe, S.R., Borodinsky, L. Potential Exposure to Bisphenol A from Food- Contact Use of Polycarbonate Resins. *Food Additives and Contaminants*, 1998; 15: 370-375.
- Hu, S.S., Wu, K.B., Yi, H.C., and Ci, D.F. Voltammetric behavior of indole-3-acetic acid and kinetin at pencil-lead graphite electrode and their simultaneous determination in the presence of anionic surfactant. *Anal. Chim. Acta*, 2002; 464, 209.
- Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod*, 2002; 17: 2839–41.
- Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishi, T, Fukushima Y, Iwano H, Yokota H, Kato S. Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metab Dispos*, 2004; 33:55–59.
- Inoue K. Application of liquid chromatography–mass spectrometry to the quantification of bisphenol a in human semen. *Journal of Chromatography B*, 2002; 773(2):97–102.

- Inoue, H., Tsuruta, A., Kudo, S., Ishi, T., Fukushima, Y., Iwano, H., Yokota, H., Kato, S. Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metab Dispos*, 2004; 33, 55–59.
- IRIS (2002). US Environmental Protection Agency-Integrated Risk Information System: Bisphenol A (CASRN 80–05–7). Erişim: <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>. Erişim tarihi: 16.09.2012.
- Ivan Notardonato, Mario Vincenzo Russo, Pasquale Avin. Phthalates and bisphenol-A residues in water samples: an innovative analytical approach. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali* (2018) 29:831–840 <https://doi.org/10.1007/s12210-018-0745-0>.
- İnternet: Lyons, G. Bisphenol A. A Known Endocrine Disruptors. WWF European Toxics Programme Report Godalming, Surrey: WWF-UK (2000). <http://www.wwfuk.org/filelibrary/pdf/bpa.pdf>.
- İnternet: Bisphenol-A (BPA) - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO INFOSAN Information Note No. 5/2009. Available from: www.who.int/foodsafety/publications/fs_managment/no_05_BisphenolA_No_v09_en.pdf ; Erişim taihi: 27 November 2009.
- İnternet: CDC, The Centers for Disease Control and Prevention USA –CDC. National report on human exposure to environmental chemical; Erişim: http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/factsheet_bisphenol.pdf; ErişimTarihi: 01.08.2008 (2008).
- İnternet: EC(2002b): European Parliament and Council Directive No 2002/72/EC. Relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Erişim:<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:220:0018:0058:en:pdf>. (2008).
- İnternet: EC, “European Parliament and Council Directive No 90/ 128 /EEC. Relating to plastics materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Erişim:http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/foodcontact/leg_files/90_128_en.pdf. (1990); Erişim tarihi: 03.09.2002.
- İnternet: Scientific opinion of CEF Panel: Bisphenol A. EFSA Journal 2010;8(9):1829 (116 pages). Available from: www.efsa.europa.eu/fr/

efsajournal/pub/1829.htm (Doi:10.2903/j-sfsa.2010.1829); Erişim tarihi: 23 September 2010.

İnternet: TGK., “Türk Gıda Kodeksi.Gıda maddeleri ile temasta bulunan plastik madde ve malzemeler tebliği- 2005/31”. Erişim: <http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2005-31.html#27652>. 2005; Erişim Tarihi: 07.03.2011.

İnternet: Anonymus, Dr. J. Hardin. University of Wisconsin. http://www.ches.com/biologypassion/horia/urchin_stages.htm (2005).

İnternet: Anonymus, Endocrine Disruptor Information for Researchers. <http://www.nihs.go.jp/hse/endocrine-e/index.html> (2005).

İnternet: Anonymus, <http://www.rhodes.edu/biology/stinemetz/seaurchin.htm> (2005).

İnternet: Bisphenol-A. Available from: <http://www.en.wikipedia.org/wiki/Bisphenol-A>; Erişim tarihi: 14 Haziran 2012.

İnternet: EC(2002a): European Commission SCF/ CS/PM/3936 Final. Opinion of the Scientific Committee on food on bisphenol A. Scientific Committee on Food. Erişim:<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128en.pdf> (2008); Erişim tarihi: 05.05.2020.

İnternet: You're probably drinking little bits of plastic in your tap water. <https://qz.com/1071764/83-of-tap-water-tested-had-bits-of-plastic-in-it>; Erişim tarihi: 7 September 2017.

Jalali Farahani, S., Chin, Y. S., Nasir, M. T., & Amiri, P. Disordered eating and its association with overweight and health-related quality of life among adolescents in selected high schools of tehran. *Child Psychiatry & Human Development*, 2015; 46(3), 485-492.

Jameson, L. J., (2013). *Harrison's Endocrinology*, U. S., McGraw-Hill, New York.

Jessie P. Buckley, Lesliam Quirós-Alcalá, Susan L. Teitelbaum, Antonia M. Calafat, Mary S. Wolff, Stephanie M. Engel. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years. *Environment International* 2018; 115, 79–88.

- Ji, K., Hong, S., Kho, Y., & Choi, K. Effects of bisphenol S exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 2013; 47(15), 8793-8800.
- Jobling S., Reynolds T., White R., Paker G. M., Sumpter P. Expression Profiling of Estrogenic Compounds Using a Sheepshead Minnow cDNA Macroarray. *J., Environ Health Perspect.*, 1995; 103, 582-587.
- Johnson I., Harvey P. Study on The Scientific Evaluation of 12 Substances In The Context of Endocrine Disrupter Priority List of Actions European Commission. Wrc-Nsf Ref., 2002; Uc 6052.
- Jordáková, I., Dobiáš, J., Voldřich, M., Poustka, J. Determination of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol A diglycidyl ether and bisphenol F diglycidyl ether migrated from food cans using gas chromatography-mass spectrometry. *Czech J. Food Sci*, 2003; 21, 85-90.
- Kaneco, S., Rahman, M.A., Suzuki, T., Katsumata, H., Ohta, K. Optimization of solar photocatalytic degradation conditions of BPA in water using titanium dioxide. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 2004; 163, 419-424.
- Kang, J.H., Kondo, F., Katayama, Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 2006; 226, 79-89.
- Kang, J.H., Katayama, Y., Kondo, F. Biodegradation or metabolism of bisphenol A: From microorganisms to mammals. *Toxicology*, 2006; 217, 81-90.
- Kang, J.H., Kito, K., Kondo, F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *J Food Protect*, 2003; 66, 1444-1447.
- Kang, J., Kondo, F., Katayama, Y. Human Exposure to Bisphenol A. *Toxicology*, 2006; 226: 79-89.
- Keith, L. H. Environmental Endocrine Disruptors. *Pure and Applied Chemistry*, 1998; 70(12), 2319-2326.
- Kelly K. Ferguson, Karen E. Petersona, Joyce M. Leea, Adriana Mercado-García Clara Blank-Goldenberg Martha M. Téllez-Rojo John D. Meeker. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reproductive Toxicology*, 2014; 47, 70-76.

- Kienhuis, P. G., & Geerdink, R. B. Liquid chromatography–tandem mass spectrometric analysis of surface and waste water with atmospheric pressure chemical ionisation: II. Applications¹For Part I, see Ref.(15) 1. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2000; 19(7), 460-474.
- Kim, J. H., Park, H., Lee, J., Cho, G., Choi, S., Choi, G., Kim, S. Y., Eun, S., Suh, E., Kim, S. K. (2016). Association of diethylhexyl phthalate with obesityrelated markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health*, jech-2015-206315.
- Kim, J. H., Park, H., Lee, J., Cho, G., Choi, S., Choi, G., Kim, S. Y., Eun, S., Suh, E., Kim, S. K. Association of diethylhexyl phthalate with obesityrelated markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2016; jech-2015-206315.
- Klecka, G.M., S.J. Gonsior, R.J. West, P.A. Goopwin, and D.A. Markham. Biodegradation of Bisphenol A in Aquatic Encironments: River Die-Away. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2001;vol. 20, pages 2725-2735.
- Kluwe W. M., Haseman J. K., Douglas J. F., Huff J .E. The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice J. *Toxicol. Environ. Health*, 1982; 10, 797-815.
- Kondo, F., Ikai, Y., Hayashi, R., Okumura, M., Takatori, S., Nakazawa, H., Izumi, S., Makino, T. Determination of Five Phthalate Monoesters in Human Urine Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2010; 85-92.
- Kortenkamp, A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect*, 2007; 115 Suppl 1, 98-105. doi: 10.1289/ehp.9357.
- Kosky, P.E., Guggenheim, E.K. The Aqueous Phase in the Interfacial Sythesis of Polycarbonates, 1. Ionic Equilibra and Experhmental Solubilities in the BPA-NaOH-H₂O System *Ind. Eng Chem.*, 1991; Aes., 30 (3): 462-467.
- Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM. Biomonitoring Equivalents for Bisphenol A (BPA). *Regul Toxicol Pharmacol*, 2010; 58: 18-24.

- Kristin Larsson, Karin Ljung Björklund, Brita Palm, Maria Wennberg, Lennart Kaj, Christian H. Lindh, Bo A.G. Jönsson, Marika Berglund. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment International* 2014;73, 323–333.
- Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environ Sci Technol.* 2001; 35(15):3201–6, <http://dx.doi.org/10.1021/es010034m>.
- Lake B. G., Gangolli S. G., Grasso P., Lloyd A. G. Turnover of fatty acyl-CoA oxidase in the liver of rats fed on a partially hydrogenated marine oil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1975; 32, 355-367.
- Lakind JS, Naiman DQ. Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003–2004 NHANES urinary BPA data. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2008; 18: 608-15.
- Lambert C., and Larroque, M. Chromatographic analysis of water and wine samples for phenolic compounds released from food-contact epoxy resin. *J. Chromatogr. Sci.*, 1997; 35, 57.
- Lau, O.W., Wong, S.K. Contamination in food from packaging material. *J. Chromatogr A*, 2000; 882, 255-270.
- Lee, Y.J., Ryu, H.Y., Kim, H.K., Min, C.S., Lee, J.H., Kim, E., Nam, B.H., Park, J.H., Jung, J.Y., Jang, D.D., Park, E.Y., Lee, K.H., Ma, J.Y., Won, H.S., Im, M.W., Leem, J.H., Hong, Y.C., Yoon, H.S. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol*, 2008; 25, 413-419.
- Li, X., Ying, G.G., Su, H.C., Yang, X.B., Wang, L. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. *Environ. Int.* 2010; 36, 557e562.
- Liang-Yu Lin, Meng-Shan Tsai, Mei-Huei Chen, Sharon Ng, Chia-Jung Hsieh, Ching-Chun Lin, Frank Leigh Lu, Wu-Shiun Hsieh, Pau-Chung Chen. Childhood exposure to phthalates and pulmonary function. *Science of the Total Environment* 2018; 615, 1282–1289.

- Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore, L., Wenzel, A. Endocrine disrupters in the environment. *Pure Appl Chem.*, 2003; 75, 631-681.
- Lopez-Cervantes, J., Paseiro-Losada, P. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretchfilm used for food packaging. *Food Addit Contam.*, 2001; 20, 596-606.
- Loraine Gregory A. and Mark E. Pettigrove. Seasonal Variations in Concentrations of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Drinking Water and Reclaimed Wastewater in Southern California. *Environ. Sci. Technol.* 2006, 40, 3, 687–695. Publication Date: December 17, 2005 <https://doi.org/10.1021/es051380x>.
- Maggioni S, Balaguer P, Chiozzotto C, Benfenati. E Screening of endocrine-disrupting phenols, herbicides, steroid estrogens, and estrogenicity in drinking water from the waterworks of 35 Italian cities and from PET-bottled mineral water. *Environ Sci Pollut Res.*, 2012; 20(3):1649-1660.
- Maragou NC, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Determination of Bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2006; 1129:165–173.
- Maragou, N.C., Lampi, E.N., Thomaidis, N.S., Koupparis, M.A. Determination of Bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr A*, 2006; 1129, 165–173.
- Marina Vafeiadi, Vaggelis Georgiou, Georgia Chalkiadaki, Panu Rantakokko, Hannu Kiviranta, Marianna Karachaliou, Eleni Fthenou, Maria Venihaki, Katerina Sarri, Maria Vassilaki, Soterios A. Kyrtopoulos, Emily Oken, Manolis Kogevinas and Leda Chatzi. Association of Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants with Obesity and Cardiometabolic Traits in Early Childhood: The Rhea Mother–Child Cohort. A Section 508–conformant HTML version of this article is available at 2016; Oct;123(10):1015-21.
- Markey, C.M., Michaelson, C.L., Sonnenschein, C., Soto, A.M., “Alkylphenols and Bisphenol A as Environmental Estrogens”, *The Handbook of Environmental Chemistry Vol. 3, Part L Endocrine Disruptors, Part I* (ed. By

- M.Metzler) Springer-Verlag Berlin Heidelberg. *Environ Health Perspect.*, 2001; 115(4): 592–598.
- Markham DA, Waechter JM Jr, Wimber M, Rao N, Connolly P, Chuang JC, Hentges S, Shiotsuka RN, Dimond S, Chappelle AH. Development of a Method for the Determination of Bisphenol A at Trace Concentrations in Human Blood and Urine and Elucidation of Factors Influencing Method Accuracy and Sensitivity. *J Anal Toxicol*, 2010; 34: 293-303.
- Markham, D.A. Development of a method for the determination of bisphenol A at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity. *Journal of Analytical Toxicology*, 2010; 34(6):293–303.
- Matsumoto, A., Kunugita, N., Kitagawa, K., Isse, T., Oyama, T., Foureman, G.L., Morita, M., Kawamoto, T. Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Persp*, 2003; 111(1), 101-104.
- Michalowicz, J., Duda, W., Stufka-Olczyk, J. Transformation of phenol, catechol, guaiacol and syringol exposed to sodium to hypochlorite. *Chemosphere* 2007; 66, 657-663.
- Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C. S., & Goldblum, R. M. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environmental Health Perspectives*, 2010; 118(2), 273.
- Mihaich, E.M., Friederich, U., Caspers, N., Hall, A.T., Klecka, G.M., Dimond, S.S., Staples, C.A., Ortego, L.S., Hentges, S.G. Acute and chronic toxicity testing of bisphenol A with aquatic invertebrates and plants. *Ecotoxicol Environ. Saf*, 2009; 72, 1392-1399.
- Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S., Takeda, K. Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol A glucuronide, in fetal and mature male rat. *J. Health Sci.*, 2000; 46: 269-274.
- Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S., Takeda, K. Passage of bisphenol A into the fetus of the pregnant rat. *J. Health Sci.*, 1999; 45: 318-323.

- Moeder, M., Schrader, S., Winkler, M., and Popp, P. Solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry of biologically active substances in water samples. *J., Chromatogr. A*, 2000; 873, 95.
- Mohammed F. Zaater, Yahya R. Tahboub and Ayman N. Al Sayyed. Department of Chemical Sciences, Jordan University of Science & Technology. Irbid 22110- Jordan Journal of Chromatographic Science, 2014; 52:447-452.
- Munguia-Lopez, E.M., Soto-Valdez, H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food stimulant from Mexican can coatings. *J Agric Food Chem*, 2001; 49, 3666-3671.
- Nakajima, T., Hopf, N. B., & Schulte, P. A. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). 2000; İnternet Adresi: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-18.pdf>, 08.03.2017
- Nakamura Y., Tomita I., Jpn. J. Antimutagenicity of Tochu tea (an aqueous extract of *Eucommia ulmoides* leaves):: 1. The clastogen-suppressing effects of Tochu tea in CHO cells and mice. *Toxicol. Environ. Health*, 1987; 33, 71-89.
- Nasir Jalal, Austin R. Surendranath, Janak L. Pathak, Shi Yu, Chang Y. Chung. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology Reports*, 2018; 5, 76–84.
- National Disease Research Interchange. Human Tissues and Organs for Research Resource Program funded by the National Institutes of Health. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506003>); Erişim tarihi: 15 November 2016.
- National Toxicology Program (NTP). U.S. Department of Health and Human Services. Center For The Evaluation of RisksTo Human Reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential HumanReproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008. NIH Publication No. 08–5994, 2008. Erişim: [http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/state_listing/data_callin/pdf/NTP_CERHR_0908_bisphenol A pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/state_listing/data_callin/pdf/NTP_CERHR_0908_bisphenolA.pdf).

- National Toxicology Program U.S. Department of Health and Human Services (NTP). Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction. Brief on Bisphenol A (CAS NO. 80 – 05 – 07).
- Nishihara T., Nishikawa J., Kanayama T., Dakeyama F., Saito K., Imagawa M., Takatori S., Kitagawa Y., Hori S., Utsumi H. Estrogenic Activities of 517 Chemicals by Yeast Two-Hybrid Assay. *J. Health Sci*, 2000;46, 282-298.
- Norrgrén L., Blom A., Andersson P. L., Börjeson H., Larsson D. G. J., Olsson P.-E. Brazilian mangroves. *Aquatic Ecosystem Health and Management*, 1999; 2, 331-317.
- Ohishi S., Hiraga K. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: Effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980; 53, 35-41.
- Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*, 1996; 104(3):298-305.
- Öman, C., & Hynning, P.-Å. Identification of organic compounds in municipal landfill leachates. *Environmental Pollution*, 1993; 80(3), 265-271.
- Öztürk, P. D. M. Daha İyi Bir Çevre İçin Plastikleri Geri Kazanalım, 2005; İnternet Adresi: http://www.pagev.org.tr/admin/pics/dosyalar/plastik_geri_kazanim.pdf.
- P. Serôdio, M.F. Nogueira Considerations on ultra-trace analysis of phthalates in drinking water. *Water Res.*, 2006; 40, pp. 2572-2582.
- Patisaul, H. Assessing risk from Bisphenol A, *American Scientist*, 2010; 98: 30-39.
- Pirkle JL, Osterloh J, Needham LL, Sampson EJ. National exposure measurements for decisions to protect public health from environmental exposures. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2005; 208: 1–5.
- Prokop, Z., Hankova, L., Jerabek, K. Bisphenol A Synthesis –Modeling of Industrial Reactor and Catalyst Deactivation. *Reac. And Func. Polym*, 2004; 60: 77-83.

- Prokop, Z., Hankova, L., Jerabek, K. Bisphenol A Synthesis –Modeling of Industrial Reactor and Catalyst Deactivation. *Reac. And Func. Polym*, 2004; 60: 77-83.
- REACH (Registration, Evaluation, Authorisation/ Restriction, Chemicals, H) (2007, 2013). List of substances subject to Authorisation. Internet Adresi: [http://reach.immib.org.tr/en-us/ Authorisation-List1](http://reach.immib.org.tr/en-us/Authorisation-List1), 05.03.2017.
- Rouessac F., Rouessac A., *Chemical Analysis: Modern Instrumentation Methods and Techniques*, English Ed., John Wiley&Sons, Ltd., 2005.
- Rubin, B.S., Soto, A.M. Bisphenol A: perinatal exposure and body weight. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2009;304: 55-62.
- Rudel, R. A., & Perovich, L. J. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmospheric Environment*, 2009; 43(1), 170-181.
- Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology*, 2003; 37(20), 4543-4553.
- Rykowska, I., Wasiak, W. Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol a and its derivatives. *Acta Chromatogr*, 2006; 16, 7-27.
- Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology*, 2004; 205:3–10.
- Safe SH. Endocrine disruptors and human health is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect*, 2000; 108:487–493.
- Sajiki, J., Miyamoto, F., Fukata, H., Mori, C., Yonekubo, J., Hayakawa, K. Bisphenol A (BPA) and its source in food in Japanese markets. *Food Addit Contam*, 2007; 24(1), 103-112.
- Sajiki, J., Yonekubo, J. Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species. *Chemosphere*, 2003; 51: 55-62.
- Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring an overview. *Reproductive Toxicology*, 2011; 31: 359–362.

- Santana J, Giraudi C, Marengo E, Robotti E, Pires S, Nunes I, Gaspar EM Preliminary toxicological assessment of phthalate esters from drinking water consumed in Portugal. *Environ Sci Pollut Res.*, 2014; 21(2): 1380–1390.
- Santhi, V.A., Sakai, N., Ahmad, E.D., Mustafa, A.M. Occurrence of bisphenol A in surface water, drinking water and plasma from Malaysia with exposure assessment from consumption of drinking water. *Sci. Total Environ.*, 2012; 427-428, 332-338.
- Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health A.* 2014; <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-43>.
- Sevencan, F., Vaizoglu, S.A. PET ve geri dönüşümü. *TSK Koruyucu Hekimlik Bulteni*, 200; 6(4):307-312.
- Shao B, Han H, Li D, Ma Y, Tu X, Wu. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chem*, 2007; 105:1236–1241.
- Shao B., H., Li, D., Ma, Y., Tu, X., Wu. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in eggs and milk by matrix solid phase dispersion extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2007; 850(1–2):412–416.
- Shao X, Ma J, Wen G. Survey on endocrine disrupting chemicals in a drinking water work in Songhua River Basin. *Environ Sc.*, 2005; i 29(10):2723–2728 (in Chinese).
- Shao, B., Han, H., Li, D., Ma, Y., Tu, X., Wu. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chem*, 2007; 105, 1236–1241.
- Sharpe, R.M., Drake, A.J. Bisphenol a and metabolic syndrome. *Endocrinol.*, 2008; 151(6):2404-2407.

- Sheehan, D.M. Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Result Confirmed. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 2000; 224: 57-60 .
- Shintani, H., Suzuki, E., and Sakurai, M. Determination of Compounds Inhibiting Bacterial Growth in Sterilized Medical Devices. *Chromatographia*, 2003; 58, 193.
- Singh A. R., Lawrence A. R., Autian J. Teratogenicity of Phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.*, 1972; 61, 51-55.
- Snyder, R.W., Maness, S.C., Gaido, K.W., Welsch, F., Sumner, S.C.J., Fennell, T.R. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000; 168: 225-234.
- Solecki, R., Kortenkamp, A., Bergman, Å., Chahoud, I., Degen, G. H., Dietrich, D. R. ve diğerleri. Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals a consensus statement. In Outcome of an international expert meeting organized by the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR). The statement is publicly available on the Bf webpage and has been submitted to the journal *Environmental Health Perspectives* for publication, 2016; 91(2):1001-1006.
- Staples, C.A., Weeks, J., Hall, J., Naylor, C. Evaluation of aquatic toxicity and bioaccumulation of C8-and C9- Alkylphenol ethoxsilates. *Environmental Toxicology and Chemistry.*, 1998; 17, 2470-2480.
- Staples, C. A., Dome, P. B., Klecka, G. M., Oblock, S. T., & Harris, L. RA review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 1998; 36(10), 2149-2173.
- Staples, C.A., Dorn, P.B., Klecka, G.M., O'Block, S.T., Harris, L.R. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 1998; 36, 2149-2173.
- Sullivan FM, Barlow SM. Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1979; 205: 91-110.

- Summerfield, W., Goodson, A., and Cooper, I. Survey of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE) in canned foods. *Food Addit Contam.*, 1998; 15, 818.
- Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research*, 2008; 108(2), 177-184.
- Swan, S., Sathyanarayana, S., Barrett, E., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R., Redmon, J. B., Liu, F., Scher, E., Stasenکو, M. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction*, 2015; 30(4), 963-972.
- Şişe, Ş., “Anne sütünde nonilfenol ve bisfenol A düzeylerinin belirlenmesi”, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Medikal Biyoloji ve Genetik A.B.D., Afyonkarahisar, 2011; 18-27.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Bülteni Yıl:3 Sayı:24 Kasım 2008 “Aydın Mesajı” syf:3.
- Takao, Y., Lee, H.C., Kohra, S., Arizono, K. Release of Bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci*, 2002; 48(4), 331-334.
- Takeda, S., Lida, S., Chayama, K., Tsuji, H., Fukushi, K., and Wakida, S. Biochemical Studies on Buckwheat α -Glucosidase. *J. Chromatogr. A*, 2000; 895, 213.
- Takeda, S., Omura, A., Chayama, K., Tsuji, H., Fukushi, K., Yamane, M., Wakida, S., Tsubota, S., and Terabe, S. Separation and on-line concentration of bisphenol A and alkylphenols by micellar electrokinetic chromatography with cationic surfactant. *J. Chromatogr. A*, 2003; 1014, 103.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*, 2004; 51(2), 165-169.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., Taketani, Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*, 2004; 51(2), 165-169.

- Ternes, T.A. Analytical Methods for the Determination of Pharmaceuticals in Aqueous Environmental Samples. Trends Anal. Chem., 2001; 20, 419.
- TGK (2005): Türk Gıda Kodeksi. Gıda maddeleri ile temasta bulunan plastik madde ve malzemeler tebliği- 2005/31. Erişim:<http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2005-31.html#27652>. Erişim Tarihi: 07.03.2012.
- Toyo'oka, T., Oshige, Y. Determination of alkylphenols in mineral water contained in PET bottles by liquid chromatography with coulometric detection. Anal. Sci. 2000; 16, 1071e1076.
- TS 266/T1:2014; TS 266/T2 2019; 98/83/EC Direktifi, Standard Methods for the Examination of Water and Waste Water, 1985, Guidelines for Drinking Water Quality Who World Health Organization Geneva 1993, İnsani tüketim amaçlı sular yönetmeliği 17.Şubat.2005 tarihli Resmi Gazete.
- TS CEN/TS 13130-13 “Gıda maddeleriyle temas eden madde ve malzemelerde 2, 2-bis (4-hidroksifenil) propan (Bisfenol-A) tayini.”
- TS EN 14350-2 “Çocuk kullanım ve bakım eşyaları ölçme donanımı Bölüm 2: Kimyasal özellikler ve deneyler.”
- Tsai, W.T. Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: A Review. J Environ Sci Heal C. 2006; 24, 225-55.
- Tyl RW, Myers CB, and Marr MC. Final Report: Two-generation reproductive toxicity evaluation of Bisphenol A (BPA; CAS No. 80-05-7) administered in the feed to CD-1 Swiss mice (modified OECD 416). RTI International Center for life Sciences and Toxicology, Research Triangle Park, NC, USA 2007.
- Üçüncü, M. Gıdaların Ambalajlanması. Ege Üniversitesi Basım Evi, 2000; 656-679, İzmir.
- Van Holderbeke, M., Geerts, L., Vanermen, G., Servaes, K., Sioen, I., De Henauw, S., & Fierens, T. Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. Environmental Research, 2014; 134, 345-352.

- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*, 2009; 30: 75-95.
- Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W.V. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 2007; 24, 139-177.
- Vandenberg, L. N. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose-response*, 12(2), dose-response. 13-020. Vandenberg. National Library of Medicine, 2014; 7;12(2):259-76.
- Vikipedi. Plastik geri dönüşüm. (http://en.wikipedia.org/wiki/Plastic_recycling); Erişim tarihi: 4 Mayıs 2009.
- Vilchez, J.L., Zafra, A., Gonzalez-Casado A., Hontoria E., and Del Olmo, M. A rapid method for determining phenolic endocrine disrupters in water samples. *Anal. Chim. Acta*, 2001; 431, 31.
- Viñas, R., & Watson, C. S. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 2013; 121(3), 352.
- Volkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol a and bisphenol a glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 2005; 33(11):1748–1757.
- Volkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., Dekant. W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.*, 2002; 15, 1281-1287.
- Wei Wan, Anna Oi Wah Leung, Lam Hang Chu, Ming Hung Wong. Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure-with an emphasis on oral intake. *Environmental Pollution*, 2018; 238, 771e782.
- Welshons, W.V., Nagel, S.C., Vom Saal, F.S. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 2006; 147(6 Suppl.): S56-S69.

- Wenzel, A., Muller, J., Ternes, T. Study on endocrine disruptors in drinking water. Fraunhofer Institute Schmallenberg, Germany. Report 2003; ENV.D.1./TU/2000/0083.
- West, R.J., Goodwin, P.A., and Klecka, G.M. Assessment of the ready biodegradability of Bisphenol A. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2001; vol. 67, pages 106-112.
- WHO (World Health Organization). Environmental Health Criteria 189, Di-n-butyl Phthalate, 1997; Internet Adresi: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>, 09.03.2017.
- Wittassek, M., & Angerer, J. Phthalates: metabolism and exposure. *International Journal of Andrology*, 2008; 31(2), 131-138.
- Wittassek, M., Koch, H. M., Angerer, J., & Brüning, T. Assessing exposure to phthalates– the human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011; 55(1), 7-31.
- Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.*, 2011; 59(3):296-305.
- Wozniak, A.L., Bulayeva, N.N., Watson, C.S. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 113: 431-439.
- Wu, S.Y., Xu, Q., Chen, T.S., Wang, M., Yin, X.Y., Zhang, N.P., Shen, Y.Y., Wen, Z.Y., Gu, Z.Z. Determination of bisphenol A in plastic bottled drinking water by, high performance liquid chromatography with solid-membrane extraction based on electrospun nylon 6 nanofibrous membrane. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2010; 38, 503-507.
- Xiao, J., Shao, B., Wu, X., Sun, X., Wu, Y. A Study on Bisphenol A, Nonylphenol, and Octylphenol in Human Urine amples Detected by SPE-UPLC-MS. *Biomed. Environ. Sci.*, 2011; 24(1): 40-46.

- Xue-Mei Zhang, Xiang-Ying Lou, Liu-Hong Wu, Cong Huang, Da Chen, Ying Guo. Urinary phthalate metabolites and environmental phenols in university students in South China. *Environmental Research*, 2018; 165, 32–39.
- Yamamoto, T., Yasuhara, A. Quantities of Bisphenol A Leached from Plastic Waste Samples. *Chemosphere*, 1999; 38: 2569-2576.
- Yang, Y., Lu, L., Zhang, J., Yang, Y., Wu, Y., & Shao, B. Simultaneous determination of seven bisphenols in environmental water and solid samples by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2014; 1328, 26-34.
- Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect*, 2011; 119: 983-8.
- Ye, X. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for determination of nine environmental phenols in urine. *Analytical Chemistry*, 2005b; 77:5407–5413.
- Ye, X. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by on line solid phase extraction–high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005a; 383(4):638–644.
- Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L.L., Calafat, A.M. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Anal. Chem.*, 2005; 77-5407.
- Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri Dergisi*, 2008; 6: 76-82.
- Yıldız, N., “Çevresel östrojenlerden bisfenol-A ve oktilfenolün erkek sıçanlarda subkronik etkileri”, Yüksel Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Biyoloji A.B.D. Ankara, 2009; 23-31.
- Zafra, A., Del Olmo, M., Pulsar, R., and Vilchez, J.L. Properties, Threats, and Methods of Analysis of Bisphenol A and Its Derivatives. *Chromatographia*, 2002; 56, 213.

Zorba, Y.O., Yıldız, M. Adesiv restoratif materyallerde biyo uyumluluk testleri ve kriterleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hek. Fak. Derg. 2007; 2:15-21.



EKLER

Ek-1. İçme suyu standartları

Tablo-1. Ülkemiz İçin Kabul Edilen İçme Suyu Standartları (TS-266)			
1.ZEHİRLİ MADDELER	Kurşun	-	0,050 mg/l
	Selenyum	-	0,010 mg/l
	Arsenik	-	0,050 mg/l
	Krom	-	0,050 mg/l
	Siyanür	-	0,20 mg/l
	Kadmiyum	-	0,010 mg/l
2.SAĞLIĞA ETKİ EDEN MADDELER	Florür	1.00 mg/l	1,50 mg/l
	Nitrat	-	450 mg/l
3.İÇİLEBİLME ÖZELLİĞİNE ETKİ EDEN MADDELER	Renk	5 birim	50 birim
	Bulanıklık	5 birim	25 birim
	Koku ve tad	kokusuz normal	kokusuz normal
	Buharlaşma	500 mg/l	1500 mg/l
	Kalıntısı Demir	0,30 mg/l	1,00 mg/l
	Mangan	0,10 mg/l	0,50 mg/l
	Bakır	1,00 mg/l	1,50 mg/l
	Çinko	5,00 mg/l	15,00 mg/l
	Kalsiyum	75 mg/l	200 mg/l
	Magnezyum	50 mg/l	150 mg/l
	Sülfat	200 mg/l	400 mg/l
	pH	7.0 - 8.50	6.50 - 9.20
	Klor	0,10 mg/l	0,50 mg/l
	Fenolik Maddeler	-	0,002 mg/l
	Alkali Benzil	0,50 mg/l	1,00 mg/l
	Sülfonat		
	Mg+Na ₂ SO ₄	500 mg/l	1000 mg/l
4.KİRLENMEYİ GÖSTEREN MADDELER	Toplam Organik Madde	3,50 mg/l	-

Ek-1. (Devam). İçme suyu standartları

Tablo-2. Dünya Sağlık Teşkilatı(WHO), A.B.D. ve Hollanda İçme Suyu Standartları.								
Toksik Maddeler	WHO		Avrupa	A.B.D		SDWA	HOLLANDA	
	Beynelmilel	Hedef		USPHS	Hedef		DWA	NWWA
Madde	Standart	Hedef	Standart	Standart	Hedef	Standart	Standart	Hedef
Arsenik (mg/l)	0,050	-	0,050	0,050	0,010	0,050	0,20	-
Baryum (mg/l)	-	-	-	1,00	-	1,00	-	-
Kadmiyum (mg/l)	0,010	-	0,010	0,010	-	0,010	-	-
Krom (6 değerlik) (mg/l)	-	-	0,050	0,050	-	0,050	0,050	-
Siyanür (mg/l)	0,050	-	0,050	0,20	-	0,20	0,010	-
Kurşun (mg/l)	0,10	-	0,10	0,050	-	0,050	0,10	-
- Sulfat > 250 mg/l	150	30	30	-	-	-	-	-
Sulfat < 250 mg/l	150	-	125	-	-	-	-	-
Civa (mg/l)	0,0010	-	-	-	-	0,0020	-	-
Nitrat (mg/l)	45	-	100	-	45	45	100	-
Nitrit (mg/l)	-	-	-	-	-	-	0,1	-
Hidrokarbonlar (mg/l)	-	0,00020	0,00020	-	-	-	-	-
Selenyum (mg/l)	0,010	-	0,010	0,010	-	0,010	0,050	-
Gümüş (mg/l)	-	-	-	0,050	-	0,050	-	-
Radyum 226/228(pC/l)	-	-	-	3	-	5	-	-
Stronsiyum 90 (pC/l)	-	-	-	10	-	8	-	-
Endrin (mg/l)	-	-	-	-	-	0,00020	-	-
Lindan (mg/l)	-	-	-	-	-	0,0040	-	-
Metoksiklor(mg/l)	-	-	-	-	-	0,100	-	-
Florür (Maksimum günlük sıcaklıklardaki ortalama)								
10 - 12 °C mg/l	-	1,70	1,70	-	1,70	2,40	-	-
12 - 15,5 °C mg/l	-	1,50	1,50	-	1,50	2,40	-	-
14,5 - 17 °C mg/l	-	1,30	1,30	-	1,30	2,00	-	-
17 - 21,5 °C mg/l	-	1,20	1,20	-	1,20	1,80	-	-
21,5 - 26 °C mg/l	-	1,00	1,00	-	1,00	1,60	-	-
26 - 32,5 °C mg/l	-	0,80	-	-	0,80	1,40	-	-

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Şule MERDİM

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 13.08.1992, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 544 767 16 32

email: boyrazsule92@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü	2020
Lisans	CÜ Müh. Fak. Gıda Müh.	2016
Lise	Çok Programlı Lise, Kayseri	2011

YABANCI DİL

İngilizce