

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİSFENOL-A’NIN KONTAMİNASYONU VE RİSK ETMENLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdul Munir AMİNİ

Enstitü Anabilim Dalı : ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Füsun BOYSAN

Ağustos 2017

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

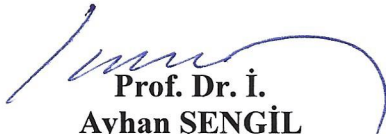
**BİSFENOL-A'NIN KONTAMİNASYONU VE
RİSK ETMENLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

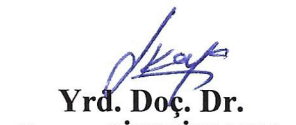
Abdul Munir AMİNİ

Enstitü Anabilim Dalı : ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ

Bu tez 17/08/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. İ.
Ayhan ŞENGİL
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr.
Füsün BOYSAN
Üye


Yrd. Doç. Dr.
Sezen SİVRİKAYA
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini tüm bilgileri akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu beyan ederim.

Abdul Munir AMİNİ

17 / 08 / 2017

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmam boyunca sabrından, anlayışından, yardım ve katkılarından dolayı beni her zaman anlayan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren danışman hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Füsun Boysan’a çok teşekkür ederim. Bana maddi manevi her konuda destek veren ve her zaman arkamda duran aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
ENDOKRİN SİSTEMİ BOZUCULAR.....	3
2.1. Endokrin Sistem.....	3
2.2. Endokrin Sistemi Bozucuları	4
2.3. Endokrin Sistemi Bozucuların Etki Mekanizmaları	5
BÖLÜM 3.	
BİSFENOL-A	6
3.1. Bisfenol-A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	6
3.2. Bisfenol-A'nın Üretimi ve Kullanım Alanları.....	7
3.3. Bisfenol-A'nın Gıdalar ile Alınması ve Metabolizması.....	9
3.4. Bisfenol-A'nın Gıdalardaki Miktarı ve Sağlıkla İlgili Literatür Çalışmalar	10
3.5. BFA'nın İnsan Doku Ve Sıvılarındaki Seviyesi	12
3.6. Bisfenol-A'nın Hormonal Aktivitesi	14
3.7. Bisfenol-A'nın Toksik Etkileri	14

3.7.1 Toksikokinetik.....	16
3.7.2. Akut toksisite	16
3.7.3. Üreme ve Gelişme Toksisitesi.....	17
3.7.4. Karaciğer-Böbrek Toksisitesi.....	17
3.7.5. Genotoksisite	17
3.8. Bisfenol-A'nın Canlılar ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi	18
3.9. Bisfenol-A ve Kardiyovasküler Hastalıklar	21
3.9.1. Bisfenol-A ve Obezite.....	22
3.9.2. Bisfenol-A'nın Erkek ve Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri.....	22
3.9.3. Bisfenol-A'nın Bebeklik Çağı ve Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri.....	23
3.9.4. Bisfenol-A ve Kanser.....	23
3.10. Bisfenol-A'nın Diğer Organlara Etkisi	25
3.11. Bisfenol-A'nın Çevreye Salınımı ve Etkisi.....	26
3.12. Bisfenol-A'nın Uzaklaştırma Yöntemleri ve Kullanılacak Alternatif Materyaller	29
3.12.1. Bisfenol-A yerine geçen maddeler ve Alternatif Plastik Ürünleri	30
3.12.1.1. Bisfenol-S.....	30
3.12.1.2. Polietilen.....	31
3.12.1.3. Poliüretan	31
3.12.1.4. Etilen Vinil Asetat.....	32
3.13. BFA Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler	32
 BÖLÜM 4.	
BİSFENOL-A RİSK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	35
4.1. Genel Popülasyonda Maruz Kalma Seviyeleri ile İlgili Sonuçlar	35
 BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	39

KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ	56



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

C	: Karbon
H	: Hidrojen
O	: Oksijen
Mg	: Miligram
Kg	: Kilogram
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
%	: Yüzde
0C	: Derece santigrat
L	: Litre
ml	: Mililitre
PPm	: Milyonde bir kısım
PPb	: Milyarda bir kısım
M ³	: Metreküp
Mm	: Milimetre
BPA-BFA	: Bisfenol-A
PVC	: Polivinildiklorür
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HPLC	: yüksek performanslı sıvı kromatografi
İRNA	: Ulusal Gıda Araştırmaları Enstitüsü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
TGK	: Türk Gıda Kodeksi
TDI	: Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı
DMSO:	: Dimetilsülfoksit
BADGE	: Bisfenol-A Diglisidileter

PET	: Polietilentereftalat
Ng	: Nanogram
mg/L	: Miligram/Litre
LD ₅₀	: Deney hayvanlarının %50'sinin öldüren doz
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
NOAEL	: No-gözlenen-yan etki düzeyi
RD	: Referans Doz
CERHR	: İnsan Üreme Risklerinin Değerlendirme Merkezi
NTP	: Ulusal Toksikoloji Programı
BFS	: Bisfenol-S
EVA	: Etilen Vinil Asetat
RIA	: Rahim İçi Araç
LPL	: Lipoprotein Lipaz
DGAT	: Diaçilgliserol Açıl Tranferaz
PCB	: Poliklorlu Bifeniller
DES	: dietilstilbesterol
US EPA	: Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliğinin kısa adı
CAS	: Kimyasal maddenin Kimyasal Kuramlar Servisi
LH	: Lüteinize Edici Hormon
SHBG	: Cinsiyet Hormon Bağlayıcı Globülin
SCF	: Bilimsel Gıda Komitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Yetişkin iç salgı bezleri	4
Şekil 3.1. Bisfenol-A'nın fenol ve asetondan kondensasyonu	6
Şekil 3.2. Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı	6
Şekil 3.3. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen BFA düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması	20

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Bisfenol-A'nın fiziksel-kimyasal özellikleri	7
Tablo 3.2. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük BFA alımı	9
Tablo 3.3. İnsan sıvılarında bisfenol-A seviyeleri.....	14
Tablo 3.4. Akarsularda tespit edilen bisfenol-A konsantrasyonları (µg/l)	27
Tablo 3.5. Bisfenol-A'nın bazı Avrupa ülkelerindeki yüzey sularında Bulunan konsantrasyonları.....	28
Tablo 3.6. Kişisel bakım ürünlerinde ve çevrede Bisfenol-S (BFS) seviyeleri	30
Tablo 4.1. Farklı risk değerlendirmelerinden gelen genel nüfus için maruz Kalma değerlendirmelerinin özeti.....	37

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Bisfenol-A, Kontaminasyon, Endokrin, Estrojenler, Tiroid Hormonu

Bisfenol-A dünyada kullanım hacmi en yüksek kimyasallardan birisidir. Endokrin sistemini bozabilen insan sağlığına çeşitli zararlar verdiği yapılan çalışmalarla gösterilen Bisfenol-A maddesine maalesef çok fazla maruziyet söz konusudur. Bisfenol-A'nın dünyadaki yıllık üretimi ortalama 1.7 milyar kg civarındadır. Almanya, Hollanda, Japonya ve Amerika gibi ülkelerde Dow, Bayer, Shell, Mitsubishi, Mitsui ve Shin Nihon gibi firmalar tarafından üretilmektedir [1]. Plastiklerin imalatında BFA diğer kimyasallarla birlikte kullanılmaktadır. Özellikle gıda maddelerinin ambalajlama malzemelerinde hammadde olarak kullanılan polikarbonatların ve epoksi reçinelerin monomeri olan bir endüstriyel kimyasaldır. [2,3]. Gıdalardaki kontaminasyonu BFA içeren kaplardan geçişle olmaktadır. Kontamine gıdanın alınmasıyla da vücuda girişi gerçekleşmektedir. İnsanlar fetus dönemi yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca BFA ile karşılaşabilmektedir. Özellikle süt çocukluğu dönemi etkilenmenin en yüksek olduğu dönem olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe etkilenme azalmaktadır. İnsanların serum, kan, idrar örneklerinde maruziyet dozuna ve süresine bağlı olarak çeşitli düzeylerde BFA tespit edilebilir. İlk kez 1936'da Dodds ve Lawson BFA'nın östrojenik aktivitesini belirlemiştir [4]. BFA özellikle ve öncelikli olarak endokrin sistemi negatif olarak etkilemektedir. BFA hormonal sistemi etkileyerek kadınlarda östrojenlerin aktivitesini, erkeklerde ise androjen sistemi bozabilmektedir. Ayrıca BFA yine hormonal sistemde etkili olarak tiroid hormon fonksiyonunu bozabilmekte, merkezi sinir sistemi fonksiyonunda değişiklikler yapabilmekte ve immün sistemin baskılanmasında da etkili olabilmektedir.

Bu çalışmada BFA'nın üretimi, kullanımı, fiziksel ve kimyasal özellikleri, gıdalara geçişi ve gıdalardan insanların vücuduna, üretim faaliyetlerin sonucunda atıkların çevreye geçişi ve farklı yollarla bütün canlıların vücuduna geçişi, metabolizması, vücuttan atılımı ve bıraktığı genel toksikolojik etkileri ve bu zararlı kimyasalın yerine kullanılacak alternatif materyaller, uzaklaştırma yöntemleri, aksi takdirde kullanışıyla ilgili yasal düzenlemeler, tedbirler ve genel bilgiler araştırılmıştır.

BISPHENOL-A CONTAMINATION AND RISK FACTORS

SUMMARY

Keywords: Bisphenol-A, Contamination, Endocrin, Eustrogens, Thyroidhormone

Bisphenol-A (BPA) has vast applications in the world, causing a damage to endocrin system and disrupting human health in various aspects due to high exposure. Annual production of BPA in the world is around 1.7 billion kg on average. It is produced by companies such as Dow, Bayer, Shell, Mitsubishi, Mitsue and ShinNihon in countries such as Germany, Netherlands, Japan and America. BPA is mainly used in combination with other chemicals to manufacture plastics and also used as an industrial monomer in the production of epoxy resins and polycarbonates as well as a raw material in food and drink packaging. BPA food contamination usually occurs due to contact of food stuff and BPA containing packaging. As a result of contaminated food consumption, it is finally transfered to human bodies. Mankind may encounter BPA associated problems during their whole life time starting from intrauterine life and considered to be the period when the influence of the infancy period is highest, that influence decreases as age progresses. The BPA exposure may be analyzed through serum, blood and urine samples. The estrogenic activity of BPA was first noticed by Dodds and Lawson in 1936 and demonstrated the primary affects to the endocrine system. This endocrin damaging chemical has many affects on the activity of endogenous eustrogens and the androgen system. BPA, also may play a role in thyroidhormone disfunctions, central nervous system function disorder and immunesupres.

In this study, production, usage, physical and chemical attributes, food transition and human transition via food, environmental transition and transition to living beings body caused by the production, metabolism, elimination from the body and general toxicologycal effects and alternative materials that can be used instead of this chemical, removal methods, legislative regulations, measures and general information about Bisphenol-A has been investigated.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Evsel ürünlerde oldukça sık kullanılan polikarbonat plastiklerin yapı malzemesinde, diş tedavi malzemelerinde, polivinil klorid (PVC) plastiklerin üretilmesinde katkı maddesi olarak ve yiyecek içecek kaplarının iç kaplaması gibi pek çok ürünün içeriğinde bulunan bisfenol-A'nın ilk keşfi 1891 yılında Dianin tarafından olmuştur [5].

Ticari alanlarda BFA'nın kullanımı amaçlı geliştirmesi 1950'li yıllarının başında gerçekleşmiştir. 1953 yılında Almanya'nın BAYER şirketinden Dr. Herman Schnell ve ABD'nin General Electric firmasından Dr. Dan Fox başlıca materyali BFA olan polikarbonat yapılı plastik materyalleri geliştirmiştir. Benzersiz kombinasyonu, optikal şeffaflık, kırılmalara ve yüksek ısıya karşı dirençli olması gibi özellikleriyle polikarbonat plastikler oldukça kullanışlı maddelerdir. Bu özelliklerinden dolayı polikarbonatlar günlük hayatta geniş ölçekte kullanım alanları bulunmaktadır [6].

Polikarbonatlı plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde BFA kullanılan başlıca monomerdir. Biberon, yiyecek saklama kapları, su şişeleri ve şişe kapakları, gözlük camları, CD, DVD ve elektronik cihazların yapımında polikarbonatlı plastikler yaygın olarak kullanılır. Diş hekimliğinde diş dolgularının yapısında bulunur. Yiyecek ve içecek kaplarının iç yüzeylerinin kaplanmasında BFA içeren epoksi reçineler kullanılmaktadır [6,7].

Bisfenol-A çok yaygın kullanışlı olmasına karşılık maalesef endokrin sistemi bozucu etkiye sahip bir zararlı kimyasaldır. Bu maddenin vücutta çok düşük miktarlarda bile bulunduğu hayvan ve az sayıda insan çalışmalarında toksikolojik etkileri belirlenmiş ve laboratuvar hayvanlarının üreme sistemlerinde değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. BFA insan vücudundaki dozuna bağlı olarak üreme sistemini, beyni ve

metabolik sistemi de etkilemektedir. BFA'nın yine doza bağı olarak kanserojen etkisi vardır, diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi sağık problemlerine de neden olabilmektedir [8].

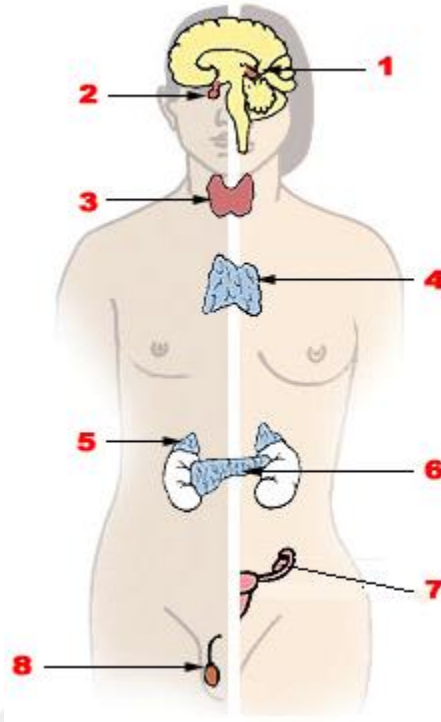
Bu hormonal sistemi bozucu madde dünyada en çok kullanılan kimyasallardan biri olup, 2006 yılında dünya genelinde 3.9 milyon ton, 2010 yılında yaklaşık 5 milyon ton kullanıldığı tahmin edilmektedir. Amerika, Almanya, Çin gibi endüstriyel anlamda gelişmiş ülkelerde oldukça yaygın kullanılmaktadır [9].

Bu tez çalışmasında bütün dünyada son yıllarda oldukça gündeme gelen ve kullanımı artan konserve gıdaları, damacana sular, pet şişe, elektrik malzemeler, sağık alanında kullanılan malzemeler, vs alanlarda kullanılan endokrin bozucu ve değışik toksik etkiye sahip olan bisfenol-A'nın genel sağıkla ilgili yönleri üzerinde durulmuştur.

BÖLÜM 2. ENDOKRİN SİSTEMİ BOZUCULAR

2.1. Endokrin Sistem

Hormonlar iç salgı bezleri tarafından üretilen, kan dolaşımına salgılanan ve yalnızca hedef hücrelere etki yapabilen bileşiklerdir. Hormonları salgılayan, belirli doku hücrelerindeki biyokimyasal tepkimeleri, iç ve dış değişime göre düzenlemek için mesajcı denilen etkin kimyasalları sentezleyen ve bunları kan dolaşımına veren bez veya beze şeklindeki organ ve dokuların tümü ‘endokrin sistem’ olarak adlandırılmaktadır. Endokrin sistem bileşenlerinin insan vücudunda bulunduğu bölgeler şekil 2.1’de gösterilmiştir. Metabolik fonksiyonlar, hücre içi reaksiyonlar ve hızları, hücre içine madde geçişi, hücrelerin büyüme ve salgılama faaliyetleri hormonlar tarafından kontrol edilirler. Hormonal sistemin bu faaliyetleri bazen çok kısa sürede saniyelerle bazen de bir kaç gün içinde başlayıp haftalar, aylar hatta yıllar boyunca devam etmektedir. Hormonların salgılanmasında düzensizlikler, yani yetersizlikler ve aşırılıklar endokrin sistem hastalıklarının görülmesine yol açar [10].



Şekil 2.1. Yetişkin iç salgı bezleri. (Erkek sol, kadın sağ tarafta) 1.Epifiz 2. Hipofiz 3. Tiroit 4.Timus 5. Böbreküstü bezleri 6. Pankreas 7. Yumurtalıklar 8. Testis [10].

2.2. Endokrin Sistemi Bozucuları

Biyolog Rachel Carson 1962’de yazdığı ‘Silent Spring’ isimli kitapta kimyasal maddelerin kuşlar üzerindeki zararlı etkilerinden bahsettiğinde aslında endokrin sistemi bozucuları gündeme taşımış oluyordu [11]. Sullivan ve Barlow 1970’lerde, çevredeki kimyasal maddelerin fetus ve insanlar üzerindeki zararlı etkilerini bildirmişlerdir [12]. 1988’de Finkelstein ve ark. ‘Bir Cenaze Hazırlayıcısının Gizemi’ başlıklı makalelerinde, 50 yaşındaki bir cenaze hazırlayıcısı erkekte, yavaş gelişen cinsel istek kaybı, testislerde küçülme, sakal büyümesinde yavaşlama, memelerde büyüme şikayetlerinin endokrin sistemi bozucuları ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [13].

Son yıllarda yapılan birçok çalışma çevredeki kimyasal maddelerin endokrin sistemin normal fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bileşikler insan üretimi sonucu oluşan oranoklorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller, bisfenol-A, alkilfenoller, ftalatlar gibi bileşikler olabileceği gibi, doğal yolla oluşan bitkisel bileşikler de olabilir. Yapılan çalışmaların birçoğu bu kimyasal maddelerin östrojen

etkilerini taklit özellikleri üzerine yoğunlaşmış olsa da, bugün endokrin sistemi bozucuların yalnızca östrojenik sistemi değil, adrenal ve tiroit hormon sistemlerini de etkilediği bilinmektedir [14]. 1996 yılında İngiltere’de yapılan Weybridge konferansında, endokrin sistemi bozucu ve potansiyel endokrin sistemi bozucu bileşikler şu şekilde tanımlanmıştır: ‘Endokrin sistemi bozucu, hormonal sistem fonksiyonunda değişikliklere neden olarak organizmada veya organizmanın yavrularında istenmeyen etkilere yol açan dış kaynaklı bir maddedir’, potansiyel bir endokrin sistemi bozucu, organizmada endokrin sistemde bozulmaya yol açması beklenen özellikler sergileyen maddedir [15].

2.3. Endokrin Sistemi Bozucuların Etki Mekanizmaları

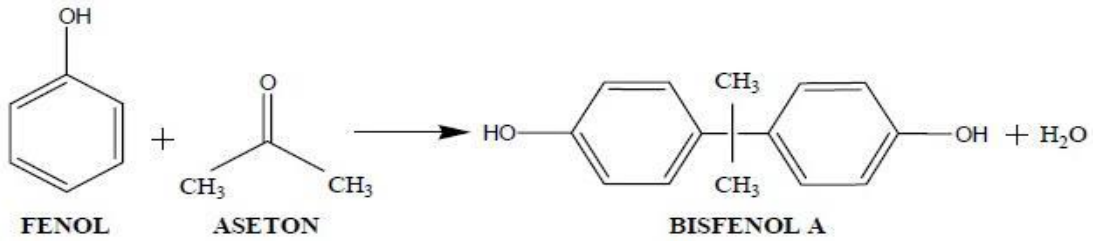
Endokrin sistemi bozucular; hormonların üretimini, transferini, yıkımını ve atılımını bozabildikleri gibi, hedef hücredeki etkilerini de değiştirebilmektedir. Bu etkiler tek tek görülebilir ya da bir kaç da birarada görülebilmektedir [16].

Endokrin sistemi bozucu kimyasalların kendine özgü doz-yanıt eğrileri vardır. Maruz kalma hangi düzeyde olursa olsun (özellikle de maruz kalma kritik bir gelişim penceresinde meydana gelmişse), çok düşük düzeylerde bile endokrin sistemi bozukluklar ve üreme anormallikleri gelişebilir. Bazen ilginç olarak, küçük dozlar büyük dozlardan daha güçlü etkiler yapabilir [17].

BÖLÜM 3. BISFENOL-A

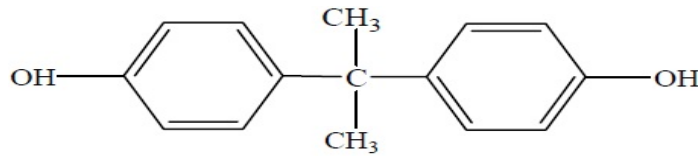
3.1. Bisfenol-A'nın Genel, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bisfenol-A (BFA) genel olarak 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan olarak bilinmektedir. İlk olarak Zincke 1905 tarafından iki mol fenolün bir mol aseton ile düşük pH'da ve yüksek sıcaklıkta kondensasyonu (yoğuşma) ile elde edilmiştir [18]. Bisfenol-A'nın fenol ve asetonla kondensasyonu Şekil 3.1'de verilmiştir. Üretilen Bisfenol-A'nın saflığı genelde %99-99,8 aralığında olmaktadır [19]. Bu polihidrik fenol epoksi reçinelerinin üretilmesinde kullanılan epoklorohidrinli reçinedir [20].



Şekil 3.1. Bisfenol-A'nın fenol ve asetonla kondensasyonu [14].

Bisfenol-A katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıdadır. Kimyasal yapısı Şekil 3.2'de gösterilmektedir. 25°C'deki yoğunluğu 1,1-1,2 gL⁻¹'dir. Etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir. Sudaki çözünürlüğü 25°C'de 120 mgL⁻¹'dir [21].



Şekil 3.2. Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı.

Tablo 3.1 Bisfenol-A'nın Genel Özellikleri [22].

IUPAC adlandırması	2,2-bis(4-hidroksifenil) propan
CAS numarası	80-05-7
Kimyasal formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Yapısal formülü	$(CH_3)_2C - (C_6H_4-OH)_2$
Moleküler ağırlığı	228.9
Erime sıcaklığı	153-156°C
Kaynama sıcaklığı	220°C (0.5 kPa)
Alevlenme sıcaklığı	270°C
Uçuculuğu	193°C (1 atm basınçta)
Log kow	3.32
Log Pow	3.32
Sudaki çözünürlüğü (25°C)	120 mgL ⁻¹

3.2. Bisfenol-A'nın Üretimi ve Kullanım Alanları

Artan talep nedeniyle polikarbonat ve epoksi reçine üretimindeki artışlar bunlarla bağlantılı olarak BFA'nın da üretiminin artmasına neden olmuştur. BFA'nın kullanım alanlarının artması, üretim miktarını da artırmaktadır. Almanya, Hollanda, Japonya ve Amerika gibi ülkelerde Dow, Bayer, Shell, Mitsubishi, Mitsui ve Shin Nihon gibi firmalar tarafından yıllık yaklaşık 1.7 milyar kg civarında üretilmektedir. Bisfenol-A'nın kullanım alanının fazla olması ve küresel ihtiyacın giderek artması nedeniyle yıllık üretim de artış göstermektedir. Örneğin 2006 yılında 3,9 milyon ton BFA üretilmiştir [1,23]. 2010 yılında ise bisfenol-A üretiminin 5 milyon tona ulaştığı

tahmin ediliyor. Sadece Avrupa’da 1997-1998 yılları arasında 40.000 ton bisfenol-A kullanılmıştır [22].

BFA monomerleri içeren polikarbonat plastikler günlük yaşamımızda çok geniş bir kullanım alanına sahiptir [24].

- Besin saklama kapları ve paketlenmesi,
- Bebek biberonları,
- Diş tedavi malzemeleri,
- Kontakt lensler,
- Ambalaj endüstrisi,
- Spor ile ilgili ürünler,
- Polikarbonatların ve epoksi reçinelerin üretimi,
- CD’ler, DVD’ler, cep telefonları ve çeşitli elektronik malzemeler.

BFA dünyada en fazla üretilen ikinci kimyasaldır. Üretilen BFA’nın % 70’i polikarbonat plastiklerin, % 25’i epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır [25].

BFA dışçilikte kullanılan karışımlarda ve dolgu macunlarında da kullanılmaktadır [26,27]. Ayrıca çocuk oyuncaklarında plastikleri güçlendirmek için kullanılmaktadır [28]. BFA karbonsuz kopya kağıtlarında ve termal kağıtlarda renk geliştirici madde olarak da fazlaca tercih edilmekte, su borularının kaplanması ve döküm kalıplarında da kullanılmaktadır [29,30].

Gıdaları saklamak için kullanılan poşetler, su, gazlı içecekler ve meyve suyu şişeleri, bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında, biberonu ve kompakt disk yapımında, gemi kaplamasında, boyalarda, mühendislik uygulamalarında, bina yapımında ve kıyafet koruyucularda polikarbonat plastikler ve epoksi reçineler kullanılmaktadır. Yüksek sıcaklığa dayanması özelliği sayesinde polikarbonat plastikler otomotiv sektöründe de oldukça kullanılmaktadır. Bisfenol-A nın yaygın kullanım alanının olması günlük hayatta insanların bisfenol-A ya maruz kalma risklerini arttırmaktadır [31,32].

3.3. Bisfenol-A'nın Gıdalar ile Alınması ve Metabolizması

BFA'nın insan vücuduna geçişindeki temel unsuru olan taşınım; gıda maddesi ile ambalaj malzemesi arasındaki temas neticesi oluşan kütle transferi olarak tanımlanmaktadır [33].

İnsanlar anne karnından başlayarak ömürleri boyunca BFA ile karşılaşabilmektedir. Bunun miktarı temas ettiği maddelerdeki BFA miktarı, o madde ile olan günlük temas ve günlük etkinliklerin hepsi ile beraber matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Bu tür hesaplamalar, subjektif ve hataya açık olabilmektedir. Yaş gruplarına göre günlük BFA alımı Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Etkilenim, erişkinlere göre çocukluk çağında daha fazladır. Özellikle süt çocukluğu dönemi etkilenimin en yüksek olduğu dönem olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe etkilenim azalmaktadır [34].

Tablo.3.2. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük BFA alımı [34].

Yaş grubu	Günlük medyan BFA alımı (µg/kg/gün)
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Mama	1-24
Anne sütü	0.2-1
Süt çocuğu (6 ay-12 ay)	1.65-13
Çocuk (1.5-6 yaş)	0.043-14.7
Yetişkin	0.008-1.5

BFA ambalaj malzemesinde bulunmasına bağlı olarak konserve sebze, içecek, balık, bebek maması, et ve süt ürünlerinde bulunabilmektedir. Gıdalardaki BFA kirliliğinin çoğunluğu BFA içeren kaplardan taşınım ile şekillenmektedir [35].

Tür ve ırklar arasındaki ayrılıklardan dolayı BFA metabolizması da çeşitlilik göstermektedir. Memelilerde BFA metabolizmasında glukuronidasyon ve sülfasyon olmak üzere iki yol olduğu işaret edilmektedir. İnsanda, BFA gastro-intestinal

(sindirim) sisteminden hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Daha sonra glukuronik asit veya sülfat ile birleşmektedir [36,37]. Serbest BFA'nın % 56-82 sinin dışkı ile, % 13-28 sinin ise idrar ile atıldığı rapor edilmektedir[35].

Farmakokinetik veriler (ilaçların vücutta emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi süreçleri matematiksel modeller kullanarak ifade eden bilim dalı) ve biyoizleme verileri, BFA'nın alındıktan sonra hızlı ve etkin bir şekilde vücuttan atıldığını doğrulamaktadır[8].

3.4. Bisfenol-A'nın Gıdalardaki Miktarı ve Sağlıkla İlgili Literatür Çalışmalar

Bir çok ülkede BFA taşınımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

Inoue ve ark. epoksi bazlı ambalajlarda muhafaza edilen 107 adet bal örneğinde çalışma yapmışlar ve tespit edilmeyen düzey ile 33,3 ng/g arasında BFA bulduklarını bildirmişlerdir [38].

Maragou ve ark. yaptıkları çalışmada metal kutuda ambalajlanmış süt örneklerinde <1,7-15,2 ng/g arasında BFA tespit ettiklerini bildirmişlerdir [39].

Cao ve ark. Kanada Ottawa'da piyasadan rastgele topladıkları 72 adet içecekte BFA miktarlarına bakmışlardır. Analize aldıkları 72 adet içecek örneğinin % 69'unda 0,032-4,5 µg/L aralığında BFA saptadıklarını belirtmişlerdir [40].

Shao ve ark. Pekin (Çin) de çeşitli merkezlerden temin ettikleri domuz, balık, tavuğan, ördek ve tavuk etinden oluşan 27 et örneğinin 13 tanesinde 0,33-7,08 µg/kg oranlarında BFA belirlemişlerdir [41].

Kang ve ark. çalışmalarında konserve kutularında %5-10 sodyum klorid veya bitkisel yağ olduğunda 121°C'de sıcaklıkta BFA geçişinin arttığını belirtmişlerdir (>10 ng/mL). Çalışmacılara göre BFA geçişi depolama süresinden de etkilenmekte olup, depolama sırasında gıdada BFA birikebilmektedir [42].

Hugo ve ark. insanlardan alınan taze yağ dokusu üzerinde çalışmışlar ve sonuçta BFA'nın vücuttaki insülin duyarlılığını düzenleyen adiponektin hormonunu inhibe ettiğini, insanları metabolik sendrom açısından fazlaca riske soktuğunu belirlemişlerdir. Bu çalışma, BFA ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalardan farklı olarak, ilk defa bir ekip BFA'nın insan sağlığı üzerine olan etkilerini, deney hayvanları yerine insan dokusu üzerinde denemeleri ve bunların sonuçlarını bilimsel olarak yayınlamışlardır [43].

Hiroi ve ark. yüksek konsantrasyonlardaki BFA'nın kadınlarda östrojen reseptörlerine bağlandığını ve östrojenik etki gösterdiğini belirterek rahim duvarı kalınlaşmasını arttırdığını bulmuşlardır. Araştırmacılar BFA ve östrojen bağlantılı hastalıklar arasında karmaşık bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [44].

Takeuchi ve ark. yaptıkları çalışmada polikistik over sendromlu obez ve normal kilolu kadınların serumlarındaki BFA miktarlarının sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğunu ve buna göre beden kitle indeksi ile BFA düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar BFA düzeyleri ile testosteron ve androjen düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [45].

Ho ve ark., BFA'ya, düşük seviyelerde maruz kalmanın insandaki prostat kanseri gibi hastalıklara yakalanmada artırıcı bir etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Araştırma sonucunda çevredeki oranlarına eşdeğer miktarlarda düşük dozlarda BFA'ya maruz kalan ratlarda, prostat kanserine yol açabilen kanser öncesi lezyon ve hormonal karsinogenezlerde artış olduğu gözlenmiştir [46].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yaygın ileriye dönük bir çalışmada da 6-8 yaş (ortalama yaş 7.77) arası 1151 kız çocuğun idrar BFA düzeyleri ile bir yıllık ergenlik gelişimleri arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır [47]. Ancak, insanlarda uzun süreli ileri dönük çalışmalar yapmak güçtür. Anne karnındaki maruziyet ile ileriki yaşlarda görülebilecek sorunlar veya hastalıkları ilişkilendirmek

oldukça zordur. Bu yüzden insan çalışmaları ile doğrudan kesin bir neden-sonuç ilişkisi yakalamak güç olmaktadır.

Sakaue ve ark., erkeklerde yüksek dozda BFA'nın ağızdan alımının günlük sperm üretimini azalttığı ve genelde doğurganlıkta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [48].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 375 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada erkek üreme hücreleri ve idrar BFA derişimleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, serbest androjen indeksi (FAI) ve FAI/lüteinize edici hormon (LH) oranı ile idrar BFA düzeyleri arasında belirgin bir ters ilişki ve BFA ile cinsiyet hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri arasında belirgin bir pozitif ilişki bulunmuştur [49].

Öte yandan, hamile kadınlar ve eşleri üzerinde yapılan bir çalışmada, çiftlerin idrar BFA düzeylerinin birbirine yakın olduğu belirlenmiş ancak bu yakınlığın birbirine bulaştırmayla değil BFA maruziyetiyle ilgili olduğu belirtilmiştir [50].

Calafat ve ark. Amerika'da 394 yetişkinin idrar örneklerinde yaptıkları çalışmada, örneklerin %95'inde BFA miktarını 0,1 µg/L'den fazla tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi Merkezi tarafından (The Centers for Disease Control and Prevention-CDC) 2007 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada 6 yaş ve üstü 2,517 insanda idrar örneklerinde BFA düzeyleri araştırılmıştır ve örneklerin yaklaşık olarak %93'ünde BFA varlığı bildirilmiştir [51,52].

3.5. BFA'nın İnsan Doku Ve Sıvılarındaki Seviyesi

İnsanda BFA düzeyini ölçmek üzere çeşitli analitik metodlar uygulanmıştır [52]. LC-MS metoduyla insan plazma serumunda yapılan çalışmada BFA 0.1 ng/mL hassasiyetinde tespit edilmekle birlikte 2002 yılında yapılan çalışmalarda GC-MS tekniği kullanılıp fetal kordon serumunda, anne serumunda ve plasentada BFA hassasiyeti 0.01 ng/mL olduğu bulunmuştur. 2003 yılında HPLC floresans tekniğiyle

yapılan analizlerde yine aynı materyallerde BFA duyarlılığının 0.04 ng/mL olduğu tespit edilmiştir [53,54, 55].

Ağızdan besin yoluyla alınan BFA sindirim sistemi yoluyla vücuda girmektedir. Yağda çözünen bir bileşik olan BFA yağa ve anne sütüne geçebilmektedir [56]. Sun ve ark. 23 sağlıklı anneden aldıkları sütü araştırmışlar ve BFA konsantrasyonunun 0.28-0.97 ng/mL arasında değiştiğini ve ortalama değerin 0.61 ng/mL olduğunu belirtmişlerdir [57]. Otaka ve arkadaşları SPE-GC-MS tekniğiyle çalışıp anne sütündeki BFA duyarlılığını 0.09 ng/mL olarak hesaplamışlardır [58]. 2007 yılında Japonya’da yapılan bir çalışmada ise anneden gelen ilk sütün BFA değerinin ELİSA tekniği ile 0.3 ng/mL olduğu bulunmuştur [59].

Dünya üzerinde birçok ülkede insanların idrarlarındaki BFA düzeyi ölçülmüştür. Bu ölçümler sonucunda idrardaki BFA’nın büyük bir kısmı BFA-glukuronid veya BFA-sülfat olarak bağlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle idrardaki toplam BFA miktarını hesaplayabilmek için araştırmacılar enzimatik uygulamalar kullanmaktadırlar [60]. Kore’de yapılan bir çalışmada 15’i erkek, 15’i de kadın olmak üzere 30 yetiştikten idrar örnekleri alınmış ve HPLC yöntemiyle BFA miktarları ölçülmüştür. Erkeklerin idrarındaki BFA değeri 2.82 ng/mL, kadınların idrarındaki BFA değeri ise 2.76 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu sonuca bakıldığında idrardaki toplam BFA değerinin cinsiyete göre farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ancak, erkeklerin idrarında BFA-glukuronid, kadınların idrarında ise BFA-sülfat oranı daha yüksek çıkmıştır yani bağlı BFA’ların oranlarında farklılıklar görüldüğü rapor edilmiştir [61].

Araştırmaların çoğunda yüksek BFA düzeyleri özellikle fetüs kordon serumu, hamile kadın serumu ve fetüs amniyotik sıvıda ölçülmüştür, bunun nedeni de insan organizmasının gelişim döneminde daha duyarlı olmasıyla açıklanmıştır [60]. Bir araştırmada 15-18 haftalık fetüs amniyotik sıvıda BFA seviyesinin ortalama 8.3 ng/mL seviyede olmasına karşın, anne serumunun daha düşük olarak 1.4-2.4 ng/mL olduğu rapor edilmiştir [62]. Çok sayıda araştırmacı kordon kanı ve fetüs plazmasında BFA seviyelerini ölçmüşlerdir [62,63]. Yapılan çok sayıda çalışmalar, BFA’nın plasenta bariyerini geçebildiğini göstermektedir [60].

İnsan sıvılarında bisfenol-A seviyelerini tespit etmek için yürütülen birkaç araştırmanın sonuçları Tablo 3.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. İnsan sıvılarında bisfenol-A seviyeleri [64].

Örnek	BFA seviyesi	Referans
Kan (ng/mL)	12.4-14.4	Bushnik et al. (2010)
Anne kanı (ng/mL)	0.63-14.36	Yamada et al. (2002)
Fetal kanı (ng/mL) (2002)	0.2-9.2	schonfelder et al.
İdrar (ng/mL)	0.02-21.0	Liao et al. (2012c)
Tükürük (ng/mL)	0.3	Joskow et al. (2006)
Foliküler sıvı (ng/mL)	2.4-0.8	İkezuki et al. (2002)
Amniyotik sıvı (ng/mL)	1.1-8.3	İkezuki et al. (2002)
Plasenta dokusu (ng/g) (2002)	1.0-104.9	schonfelder et al.
Anne sütü (ng/mL)	0.5-1.3	Mendonka et al. (2014)
Sperma plazması (pg/mL)	66 (kısır olmayan erkekler) 132-179 (kısır erkeler)	Vitku et al. (2015)

3.6. Bisfenol-A'nın Hormonal Aktivitesi

İnsan, ve farelerde östrojen reseptörlerinin ER α ve ER β olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Bisfenol-A'nın ER α ve ER β reseptör bölgelere bağlanabilme özelliği 17 β -estradiol'e göre 10.000 kez daha zayıftır [65]. Fareler ile yapılan çalışmalarda Bisfenol-A'nın östrojen reseptörlerine bağlanabilme oranının 17 β -estradiol'e göre 1/2000-8000 kez daha zayıf olduğu belirtilmiştir [66,67]. Östrojen antagonisti hidroksitamoksifen varlığında bisfenol-A'nın östrojenik aktivitesi 17 β -estradiol gibi inhibe olmaktadır. Bisfenol-A MCF-7 hücrelerinde 17 β -estradiol gibi progesteron seviyesinin artışına neden olmaktadır [66]. Bisfenol-A'nın progesteronik aktivite göstermediği ve anti-androjenik aktiviteli olduğu belirtilmiştir [68].

3.7. Bisfenol-A'nın Toksik Etkileri

Rus kimyager A. P. Dianin ilk olarak 1891 yılında BFA'yı sentezlemiştir. Aslında kemirgenler için sentetik östrojen olarak düşünülmüş, sonra bu amaçla

kullanımından vazgeçilmiştir. Sonra kimyasal yapısındaki özelliği öne çıkararak plastiklerin ve reçinelerin üretiminde kullanılmaya başlanmıştır. Yaygın kullanımı sonrasında da çevrede ve insan vücudunda rastlanmaya başlanmıştır. Yüksek oranlarda amniyotik sıvıda belirlenmiştir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda embriyonun gelişmesini tamamladığı aydan doğuma kadar ki dönemde ve doğum sırasında ve hemen doğum sonrasında BFA maruziyeti durumunda hormonal sistem kanserleri görüldüğü bildirilmiştir [8].

Dodds ve Lawson 1936 yılında BFA'nın östrojenin aktivitesine etkisini açıklamışlardır [69]. Bazı araştırmacılar BFA'nın hormonal sisteme etkisinin önemsiz olduğunu ve görmezden gelinebileceğini bildirmektedir [70]. Ancak yapılan birçok detaylı çalışmalarda BFA'nın anneden fetüse geçebildiği, fetüste üreme organlarında bozukluklara yol açabildiği ve davranış değişikliklerine neden olduğu belirtilmektedir. Böylece BFA'nın fetüs döneminden itibaren insanları etkileyebildiği bildirilmiştir [71].

Eğer mesleki maruziyet yoksa tüm insanlığın BFA maruziyeti büyük oranda tükettikleri gıda maddeleridir [72]. Yaklaşık olarak yetişkin bir kişi gıda alımıyla vücut ağırlığına göre günde 0,00048 mg/kg ve çocuklar ise 0,00160 mg/kg BFA'ya maruz kalabilmektedir. Yenidoğanlar beslenmesiyle 0,1-13,2 ppb düzeylerinde BFA alabilmektedir. BFA'nın 1 ng/L'den az konsantrasyonlarda alınması östrojen aktivitesini etkileyebildiği göz önüne alındığında çocuklar açısından bakıldığında bu oldukça önemli bir maruziyettir [73]. 1986'da toplanan Avrupa Birliği'nin Bilimsel Gıda Komitesi (Scientific Committee for Food-SCF) BFA'nın plastik materyallerde kullanımı ve gıda maddeleri ile temas halinde bulunmasını işaret etmesiyle değerlendirilmeye alınmıştır. Bu komitenin ratlar ve farelere 90 gün uyguladığı deneyler sonucunda BFA'nın geçici olarak tolere edilebilir günlük alım miktarı (Tolereble Daily İntake-TDİ) 0,01 mg/kg olarak bildirilmiştir. Gıda maddeleri ile temasta bulunan materyal ile ilgili 2002/72/EC sayılı komisyon talimatında BFA'nın spesifik taşıyım limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir. Türkiye'de BFA ile ilgili yapılan düzenlemeler Avrupa Birliği talimatlarına uyumludur. Türk Gıda Kodeksi,

Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki tebliğ’de BFA’nın spesifik migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir [74].

3.7.1 Toksikokinetik

Bisfenol-A’nın hayvanlarda ve erişkin insanlardaki toksikokinetik özellikleri iyi tanımlanmıştır. Konjugasyon reaksiyonları ile detoksifiye edilir. Oral yolla alınan bisfenol-A insanlarda, karaciğerde ana metaboliti olan bisfenol-A glukuronide metabolize edilir ve hızlı bir şekilde idrarla atılır [75].

Bisfenol-A sülfat insanlarda bisfenolün minör üriner metaboliti olarak bildirilmiştir [76]. Bisfenol-A’nın bu metabolitlerinin üreme sisteminin hormonal regülasyonunu etkilemediği bildirilmiştir. Bisfenol-A’nın sıçanlarda detoksifasyonu glukuronidasyon ve sülfatasyon yoluyla olur. Ancak bisfenol-A glukuronit karaciğerden safra kanalıyla uzaklaştırılırken sindirim kanalında tekrar bisfenol-A’ya dönüşmekte ve kana geçmektedir. Bisfenol-A’nın sıçanlarda karaciğer sistemine girmesi daha yavaş elimine olmasına yol açmaktadır. İnsanlarla karşılaştırıldığında karaciğer sisteminde dolaşımı ve azalan ilk geçişte eliminasyon sıçanlarda kanda konjuge olmamış bisfenol-A’nın daha yüksek plazma seviyelerinde bulunmasına yol açmaktadır [77].

3.7.2. Akut toksisite

96 saat içinde bisfenol-A’ya maruz kalan balık popülasyonunun (pimephales promelas) %50’sini öldüren madde konsantrasyonu (LC_{50}) 4,7 mg/L, 48 saat içinde bisfenol-A’ya maruz kalan Daphnia manga popülasyonunun %50’sini öldüren madde konsantrasyonu ise 10 mg/L’dir [78]. Doğrudan uygulanan bisfenol-A’nın, sıçan popülasyonunun %50’sini öldüren oral dozu (LD_{50}) 3250 mg/kg, farelerde ise 5280 mg/kg’dır.

3.7.3. Üreme ve gelişme toksisitesi

Gelişme çağındaki erkek sıçanlara 44 gün boyunca ağızdan gıdalarla 235, 466 ve 950 mg/kg miktarlarda BFA verilmiştir. Sonuçta yüksek doz uygulananlarda vücut, prepusyal bez (bazı memeli türlerinde genital organların önünde bulunan ve feromon üreten ekzokrin bezler) ve karaciğer ağırlığının anlamlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra tüm uygulama gruplarında çeşitli histopatolojik bulgular kaydedilmiştir, ancak BFA'nın serumdaki testosteron (erkeklik hormonu) miktarında azalmaya yol açtığına dair bir sonuç bildirilmemiştir [79]. Yine bir çalışmada, erkek sıçanlarda bisfenol-A'nın ergenliği geciktirdiğini ve testislerde bozulmalar meydana getirdiği ortaya konmuştur [80].

3.7.4. Karaciğer-Böbrek Toksisitesi

Bisfenol-A'nın ergenlik gelişimi üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, sıçanlara oral yolla kg başına 100 mg dozda bisfenol-A uygulanmıştır. Bu dozun belirgin bir biçimde karaciğer ve böbrek ağırlığını arttırdığını, ama böbrek dış zarının incelttiği bildirmiştir. Karaciğerin bir morfolojik değişikliğe uğramadığı histopatolojik incelemeler yapılarak tespit edilmiştir. Böbreklerde ise büyüme tespit edilmiştir. Karaciğerde Bisfenol-A'nın nasıl etki ettiği tam olarak açıklanabilmiş değildir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları bisfenolün düşük dozlarda bile antioksidan enzim aktivitesini azalttığı ve lipid peroksidasyonunu artırarak karaciğerde oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir [81].

3.7.5. Genotoksite

Bisfenol-A'nın mutajenik aktivitesinin farklı *Salmonella typhimurium* suşlarında (TA 97a, TA 98, TA 100, TA 102) ve memeli V79 hücrelerinde test edildiği bir çalışmada, bisfenol-A'nın prokaryotik sistemde 0,05-0,50 mg/plate, ökaryotik sistemde ise 0,1 ve 0,2 mM konsantrasyonlarında uygulanan dozlarının mutajenik etkisinin olmadığı açıklanmıştır [82].

BFA'nın kanser yapma potansiyelini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 103 hafta boyunca 50 erkek ve 50 dişi Fischer sıçana 0, 1000 ve 2000 ppm konsantrasyonlarında, 50 erkek B6C3F1 fareye 0, 1000 ve 5000 ppm konsantrasyonlarında, 50 dişi B6C3F1 fareye ise 0, 5000 ve 10000 ppm konsantrasyonlarında bisfenol-A içeren gıda verilmiştir. Bisfenol-A uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda lösemi görülme sıklığında, erkek farelerde ise hem lenfoma hem de lösemi görülme sıklığında ciddi yükselmelere sebep olduğunu göstermektedir. Bu bulgular bisfenol-A uygulamasının artan kan sistem kanserleriyle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır [83].

Ulusal Toksikoloji Programı'nın daha önceki yıllarda yayınladığı raporda bisfenol-A'nın B6C3F1 fareler ya da F344 sıçanlar için karsinojenik olduğuna dair herhangi bir kesin bulgunun olmadığı bildirilmiştir (NTP, 1982). Bisfenolün mutajenik etkisini belirlemek amacıyla yapılan araştırmaların çoğu bisfenolün mutajenik olmadığını söylemesine rağmen, bisfenolün nokta mutasyonları, DNA kırıkları ve kanserde yaygın görülen kromozomal bir bozukluk olan anöplodiyi indüklediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [84]. Meme kanseri hücre dizisinde (MCF-7) DNA kırıklarını indüklediği belirtilen BFA'nın bu çalışmada uygulanan dozların oldukça yüksek olması nedeniyle gerçek potansiyeli karsinojenik mekanizmasını yansıtmadığını düşündürmektedir [85].

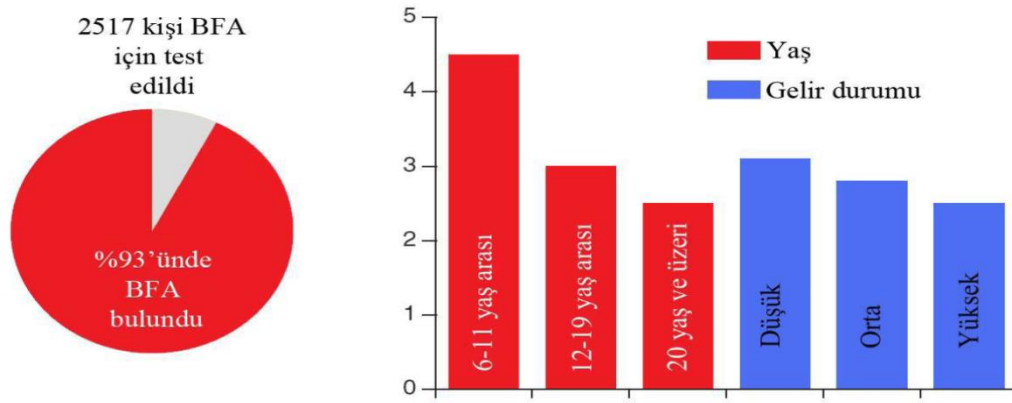
3.8. Bisfenol-A'nın Canlılar ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi

BFA, östrojen reseptörlerine bağlanmakta ve östrojenik etki gösterebilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda BFA'nın üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği belirlenmiştir. BFA deney hayvanlarının sperm sayılarında azalmaya ve meme dokularında meme kanserinin erken dönemlerine benzer nitelikteki değişikliklere yol açmaktadır [86].

Hayvanlar üzerinde uygulanan deneylerde erken ergenlik, prostat büyümesi, bağışıklık sisteminde zayıflama, beyinde, cinsiyet yapılarında ve cinsel davranışta değişme, antioksidan enzimlerde azalma, hiperaktivite, insülin artışı, obezite, kemik

erimesi gibi çok çeşitli etkileri saptanmıştır [87]. Sıçanlara içme suyu ile BFA verilmiş, üreme sistemleri üzerine etkisi dört nesil boyunca incelenmiş ve olumsuz sonuçlar meydana getirdiği gözlemlenmiştir [88]. Ağız yoluyla alınan BFA, gastrointestinal (ağızdan bağlayıp mide ve bağırsakları geçerek anüste sonlanan) yolla vücuda girmektedir ve % 83 kadarı 72 saat içinde vücuttan dışarı atılmaktadır [56]. Vücuda alınan BFA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha sonra idrarla vücuttan atılmaktadır [89]. BFA'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebileceği belirtilmektedir [56]. Hamile sıçanlara besinlerle verilen BFA'nın, plasentada, 0, 4 ve kanda 1,6 µg/kg olarak bulunduğu ve plasenta yolu ile fetüse geçtiği belirtilmektedir. Fetüste BFA konsantrasyonunun anneye göre daha az olmakla birlikte BFA'nın birikebilmesi nedeniyle fetüsün risk altında olduğu belirtilmektedir [90,91]. Düşük dozlarda BFA'ya maruz kalan anne farelerin yavrularının vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. BFA ile metabolik sendrom ve obezite arasında bir ilişkinin olabileceği belirtilmektedir [92].

İnsanların BFA'ya maruz kaldığı yollardan en önemlisi besin tüketimi yoluyla dolaylı olarak olmaktadır. Mikrodalga veya fırında ısıtıldıklarında BFA kolaylıkla gıda ambalajlarından gıdanın içeriğine geçebilir. İnsan plazmasında BFA konsantrasyonunu erkekler için $0,59 \pm 0,21$ ng/mL ve kadınlar için $0,33 \pm 0,54$ ng/mL olarak ölçülmüştür. ABD'de yapılan bir çalışmanın sonucunda Amerikan halkının % 90'nın vücutlarında BFA bulunmuştur ve en yüksek düzeyler çocuklarda çıkmıştır [Şekil 3.3]. Kadınlar üzerine yapılan başka bir çalışmada idrarda ortalama BFA düzeyi ortalama 1.33 µg/L (1,12-4,83 µg/L) olarak ölçülmüştür [93].



Şekil 3.3. 2.517 kişi üzerinde idrarda yapılan ölçümlerde tespit edilen BFA düzeyleri ve yaş ve gelir durumuyla karşılaştırılması [94].

Plastik ambalajlardaki katkı maddeleri migrasyonla (gıda maddesi ile ambalaj maddesi arasındaki etkileşim sonucu oluşan madde transferi) gıda maddelerine geçebilir. Bu migrasyon gıda ile ambalaj maddesinin temas yüzeyi, temas süresi, sıcaklık, ambalajın fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi bir takım etkenlere bağlıdır. BFA'nın plastiklerden, asidik ya da yüksek sıcaklıktaki sıvılardan ve deterjanlardan süzüldüğü biliniyor [95]. Son yıllarda Kanada'da yapılan bir sağlık araştırmasında içeceklerin çoğunda az fakat ölçülebilir düzeyde BFA bulunduğu tespit edilmiş ve BFA'nın yaygın kullanımının önemli risklere yol açacağı bildirilmiştir [96,97].

Plastik endüstrisi BFA'nın insanlara zarar verecek düzeyde olmadığını iddia etse de, BFA'nın özellikle çocuk, bebek ve fetusta beyin ve prostat üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu yönünde ciddi endişelerin bulunduğu bildirilmiştir [98,99,100].

BFA'ya maruz kalmanın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri üzerinde yeni yeni durulmaktadır. Özellikle bebeklerin gelişiminde olumsuz etkileri olabileceği ve günümüz insanı için önemli bir sağlık problemi haline dönüşebileceği bildirilmektedir. İnsan sağlığına olası etkileri hakkında geçmişte yapılan az sayıda temel çalışma bulunmaktadır. BFA içeren plastiklerin insan sağlığına zararlı etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı ise her geçen gün artmaktadır [101,102,103].

BFA, kadınlık hormonuna oldukça benzer (ksenostrojen) sentetik bir yapıya sahiptir. Yakın zamanlarda yapılan araştırmalar BFA ve benzer kimyasal maddelerin insan ve hayvanlarda hormonal sisteme ciddi zararlar verdiği, bunun da yalnızca üremeyi

değil, vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ve BFA'nın hamileleri de etkilediği ileri sürülmüştür [104].

Kadınlarda uzun süre BFA ve BFA benzeri kimyasallara maruz kalmanın üretkenlik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hamilelerde yapılmış olan çalışmada hamilelerin idrarlarında tespit edilen BFA düzeyleri ile kendiliğinden gelişen ve tekrarlayan düşük arasında ilişki olabileceğini bildirilmiştir [105]. İdrarda bulunan BFA düzeyi ile seks hormonu arasında alaka olduğunu ve yapılan bir çalışmada idrarında yüksek miktarda BFA olan kızlarda göğüs büyümesinin geciktiğini bildirmiştir. Ayrıca, prenatal (doğum öncesi) dönemde BFA'ya maruz kalmanın kız çocuklarında görülen hiperaktif ve agresif olma durumu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır [106].

BFA'nın insanda obeziteye yol açabileceği, yağ dokusunda faydalı bir hormon olan adinopektin salgısını azaltıp aksine zararlı iltihabi olaylara yol açan interlokin-6 ve TNF- α adlı zararlı moleküllerin kandaki düzeyini artırdığı belirtilmektedir [107]. BFA metabolik sendroma sebep olabilmekte, meme ve prostat gibi bazı kanserin tedavisine zarar verebilmektedir [108]. BFA maruziyeti epoksi reçine ile kaplı gıda ambalaj malzemelerinden, polikarbonat şişelerden, gıda maddelerinin kontaminasyonu ile olmaktadır. Çalışmalar yiyecek kaynaklı olmayan BFA risklerine de dikkat çekmektedir. Bazı malzemerde, örneğin termal kağıtlarda BFA katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. BFA'nın bu malzemelerden kolayca ayrılabilmesi ve termal kağıtlara dokunan kişilerin derisinden geçebileceği gösterilmiştir [109-110].

3.9. Bisfenol-A ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Son yıllarda BFA'nın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Son epidemiyolojik çalışmalar insanda yüksek ürener BFA atılımının anjina, hipertansiyon, kalp krizi, koroner ve periferik arteriyel hastalar gibi farklı tipteki kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Akut BFA maruziyetinin dişi kemirgenlerde aritmiye, kronik

maruziyetinin ise ateroskleroz ve bozulmuş kan basıncına neden olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Bunun altında yatan mekanizmanın BFA tarafından indüklenmiş kardiyak Ca^{+2} tutulumu, iyon kanalı inhibisyonu/aktivasyonu, oksidatif stres ve genomik modifikasyonlar olabileceği düşünülmektedir [111].

3.9.1. Bisfenol-A ve obezite

Plazma östrojen seviyelerinin artışı yetişkinlerde yemek alımında azalma, kilo kaybı ile ilişkili iken, östrojen salınımının azalması menapoz ile ilişkilidir ve genelde kilo alımını tetikler. Östrojen, besin ve enerji tüketiminde merkezi rol oynamakta ve adipositlerde yağ depolanmasını inhibe etmektedir. Bu olay leptin-östrojen etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Adipositler aromataz enzimi varlığında testosteronu östrojene dönüştürüp sekresyonunu sağlamaktadır. Farklı dokuların aromataz aktivitesi glukokortikoidler, androjen, prostoglandinler ve östrojenik bir kimyasal olan bisfenol-A'dan etkilenmektedir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalar düşük dozda bisfenol-A uygulamasının adiposit sayısını azaltırken hacimlerini arttırdığını ve bunun da obezite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Perinatal periyotta düşük dozlardaki BFA'nın vücut ağırlığında artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Burdan hareketle BFA'nın obezite ile ilişkisi yeni ve ilgi çekici bir çalışma alanı oluşturmuştur. PPAR gama, C/EBPalfa, LPL (lipoprotein lipaz), GLUT4, Cyp19 (aromataz) ve DGAT (diacylglycerol açıl tranferaz) adiposit farklılaşması ve obezite ile ilişkili genlerdir. Yetişkin farelerde 70- μ g/kg/gün BFA uygulaması abdominal adiposit sayısını; PPAR gama, C/EBPalfa, LPL gen ekspresyonunu arttırmıştır [112]. Carwile ve ark. ABD'de yaptığı çalışmada popülasyondaki obez kişilerin idrar BFA konsantrasyonlarının artış gösterdiğini belirlemiştir [113].

3.9.2. Bisfenol-A'nın erkek ve dişi üreme sistemi üzerine etkileri

BFA'nın genetik seviyede STAT3, MAPK ve P13K/AKT gibi pek çok onkogenik sinyalizasyon yolağına etki ettiği gösterilmiştir. Dahası BFA diğer steroid reseptörleriyle etkileşerek prostat kanseri gelişimde rol oynamaktadır. BFA'nın bu östrojen benzeri aktivitesi üreme organlarına toksisite gelişimine neden olmakta ve

testesteron sentezini inhibe etmektedir. Farelerde yapılan çalışmalar BFA'nın spermatogenezi baskıladığını ortaya koymuştur [114]. İn vitro ve in vivo çalışmalar BFA maruziyetinin meme, prostat, overyum ve endometriyel karsinoma gibi hormon ilişkili kanserlerin gelişimine neden olduğunu göstermiştir.

3.9.3 Bisfenol-A'nın bebeklik çağı ve pubertal gelişim üzerine etkileri

BFA'ya maruziyet fetal hayatta başlamaktadır. Çünkü BFA kolaylıkla plasentadan geçip alfa fetoproteine bağlanabilir. Bu da sekonder seksüel özellikleri, davranışları, nöral gelişimlerini etkileyebileceği gibi immün hastalıklara da zemin oluşturabilmektedir [115]. Bebekler BFA maruziyetine karşı en hassas popülasyonu oluştururlar. Özellikle anne sütüyle beslenmeyen bebekler mama ve diğer sütleri içmek durumundadır. Bu kutu ve tenekelerde bulunan BFA ürünleri kolaylıkla karıştığından bebekleri farklı açıdan etkileyebilmektedir. Hayvan çalışmaları plasentanın yüksek geçirgenliğinden dolayı BFA'nın fetusa geçebileceğini göstermiştir [116]. Ayrıca ankonjuge yani biyolojik olarak aktif BFA'nın plasenta, fetal dokularda ve kanda yüksek konsantrasyonlara erişebileceğini göstermiştir. Hayvan çalışmaları, maternal BFA maruziyetinin fetusun gelişimini etkilediğini ileri sürmektedir. BFA'nın fetal hayat üzerine etkilerini ortaya koyan çalışmalar neticesinde Kanada BFA'yı toksik kimyasallar kategorisine almış, US-FDA ise BFA'nın bebek biberonlarında kullanıma yasaklama getirmiştir [117].

3.9.4. Bisfenol-A ve kanser

Bazı plastik damacanalarda bulunan ve kimyasal bir madde olan Bisfenol-A'nın (BFA) belirli bir dozda kanserojen etkisi vardır; ayrıca vücutta zararlı oksijen bileşiklerinin birikmesine yol açabilmektedir. BFA'ya maruz kalınması durumunda, hormonlarla ilişkili olan meme ve yumurtalık kanseri gibi kanserlerin ortaya çıkabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Östrojenik etkilenim, meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. BFA'nın meme dokusunda en belirgin olarak iki tür etki ile kanser geliştirme riski oluşturabileceği ileri sürülmektedir. Birincisi, doğrudan östrojen bağımlı hücrel tümör büyümesine yol

açabilir. Perinatal düşük doz BFA ile etkilenim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında azalma olduğu gözlenmiştir. İkincisi, meme dokusunda doğrudan morfolojik değişiklik yapmaksızın moleküler değişikliklere yol açabilir. Örnek olarak, in utero BFA ile etkilenen hayvanların doğum sonrası meme dokularında östradiol duyarlılığında artış gözlenmesi veya prenatal BFA ile karşılaşma sonucu meme dokusunun pubertede ve erişkin dönemde östrojenik uyarılara daha duyarlı hale gelmesi verilebilir. Sonuç olarak, kanser riskini artırıcı birçok faktör vardır. Yapılan çalışmalarda beslenmenin kanser riski oluşturmada önemli olduğu belirtilmiştir. Kanserde tıbbi beslenme tedavisi her zaman etkin bir yöntemdir. Kanseri tıbbi beslenme tedavisi ile yok etme hayali bir düşünce, kanserin hızını etkileme düşüncesi ise gerçek bir yaklaşımdır. Kanserden korunmak için beslenme önerisi önemlidir. Ancak beslenme ve kanser konusu üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [118].

BFA özellikle meme dokusu olmak üzere tüm vücutta, östrojen reseptör β (ER β) ve östrojen reseptör α 'ya (ER α) bağlanmaktadır. 4.35 Ancak BFA'nın ER α ve ER β reseptör bölgelerine bağlanabilme özelliği, 17 β -estradiole göre 10.000 kez daha zayıftır. Asıl östrojenik etkinin bir nükleer hormon reseptörü olan östrojen ile ilişkili reseptör gama (ERR-y) ile olduğu düşünülmektedir. ERR-y, östrojen ile ilişkili reseptör y geninin (ESRRG) kodladığı, endojen ligandi bilinmeyen bir nükleer hormon reseptörüdür. Asıl olarak transkripsiyonun temel aktivatörü olarak yer alır. Bir sentetik östrojen olan dietilstilbestrol ve seçici östrojen reseptör modülatörü olan 4-hidroksitamoksifen ters agonist olarak davranarak ESRRG'yı inaktive eder. ERR-y, östrojenik etkinliği sağlanmasının yanında, kendisine BFA'nın bağlanması ile BFA'yı 4-hidroksitamoksifenin deaktive ediciliğinden korur. ERR-y vücudun birçok yerinde eksprese olur, ancak yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen yerlerden biri, çalışmalarda BFA'nın da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilen plasenta dokusudur. Son yıllarda BFA'nın nükleer östrojen reseptörlerine etkisinin dışında östrojen ile tetiklenen klasik olmayan yol olarak adlandırılan hücre membranında ve sitozolde başka reseptörleri aktive edebileceği ve östrojenik etki yaratabileceği gösterilmiştir. Östrojenik etkilenim meme kanser gelişimde en önemli

dokusunda en belirgin olarak iki tür etki ile kanser geliştirme riski oluşturabileceği ileri sürülmektedir. Birincisi, doğrudan östrojen bağımlı hücrel tümör büyümesine yol açabilir. Perinatal düşük doz BFA ile etkilenim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında azalma olduğu gözlenmiştir. İkincisi, meme dokusunda doğrudan morfolojik değişiklik yapmaksızın moleküler değişikliklere yol açabilir. Örnek olarak, in utero BFA ile etkilenen hayvanların doğum sonrası meme dokularında östradiol duyarlılığında artış gözlenmesi veya prenatal BFA ile karşılaşma sonucu meme dokusunun ergenlikte ve erişkin dönemde östrojenik uyarılara daha duyarlı hale gelmesi verilebilir [119].

3.10. Bisfenol-A'nın Diğer Organlara Etkisi

BFA ile ilgili bugüne kadar birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bu araştırmaların büyük bir kısmı BFA'nın üreme ve beyin gelişimine etkisini içermektedir. Fransa'nın Toulouse kentinde bulunan Ulusal Gıda Araştırmaları Enstitüsü (İRNA) ise BFA'nın öncelikli olarak temas ettiği barsaklara etkisini araştırmışlar ve maddenin barsaklara olumsuz etkisini göstermişlerdir. Çalışmalarda BFA'nın, insanların barsak hücrelerinde vücut için gerekli mineral tuzlar ve suyun dolaşımına imkan sağlayan barsak dokusunun geçirgenliğini azalttığını bulmuşlardır. BFA'nın öncelikli endokrin sistem bozukluğu (vücudumuzdaki hormon salgılayan iç salgı bezlerinin rahatsızlığı), tiroid hormonu fonksiyonu bozukluğu, merkezi sinir sistemi fonksiyonu farklılığı, immün (bağışıklık) sistemin baskılanması gibi etkileri olabilmektedir [120]. BFA'nın düşük dozlarda alınması sonucunda bile farklı dokularda çok çeşitli biyolojik etkiler meydana getirdiği ve yağ sever özelliğinden dolayı insanda yağlı bölgelerde biriktiği endokrin sistemini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir [121]. Gıda maddelerinin vücuda alınması ile yetişkinler vücut ağırlığına göre günlük $4,8 \times 10^{-4} \text{ mg/kg}^{-1}$, çocuklar ise $1,6 \times 10^{-3} \text{ mg/kg}^{-1}$ BFA'ya maruz kalabilmektedir. Yeni doğan çocukların gıdalarında BFA miktarı 0,1-13,2 ppb (milyarda bir) düzeylerinde olabilmektedir. Bu aralıklarda BFA'ya maruz kalma çocuklar açısından oldukça önemlidir [68].

3.11. Bisfenol-A'nın Çevreye Salınımı ve Etkisi

BFA önemli bir endüstriyel kimyasal olup, başlıca olarak polikarbonat (PC) plastik ve epoksi reçine yapımında kullanılmaktadır. Bu maddeler çoğunlukla dijital malzemelerde (CD ve DVD), elektronik malzemeler, otomobil, inşaat malzemelerinde, güvenlik ekipmanlarının yapımında, medikal malzemelerin yapımında, bebek biberonları gibi tekrar kullanılabilen şişelerde ve gıda kaplama/saklama malzemelerinde kullanılmaktadır [28]. Bu maddenin sanayide kullanılması sonucunda, atıklarının bırakılması nedeniyle kanalizasyonlara, topraktan emilim ile yeraltı sularına karışarak sucul sistemlere geçmesi kaçınılmazdır. Tatlı su ekosistemlerinin önemi ise küresel iklim değişimine bağlı olarak her geçen gün daha da artmaktadır. Yüzey sularında BFA konsantrasyonlarının farklılıklar gösterdiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Çevredeki konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalarda, yüzey sularında BFA konsantrasyonlarının farklılıklar gösterdiği belirtilmekle birlikte, BFA miktarının nehir sularında 5-320 ng/L, lagım sularında 20-700 ng/L, havada 2-208 ng/L ve besinlerde 0.1-384 ng/L düzeyinde olduğu rapor edilmiştir [122].

Bisfenol-A'nın yaygın kullanımından dolayı büyük miktarlarda BFA atıklarla ve atık sularla karasal, sucul ve denizel ortama ulaşmaktadır [123]. BFA'nın çevrede dağılımı fiziksel özelliklerine bağlıdır [28].

Oda sıcaklığında düşük eriyebilirlikte katı bir maddedir. Suda çözünürlüğü litrede 120-300 mg'dır. Bu çözünürlük alkali ortamlarda artmaktadır. BFA'nın sudaki yarı ömrü 1-4 gün, sedimentteki yarı ömrü ise 28 gün olarak belirtilmiştir. Biyolojik arıtma sistemleri ile bisfenol-A düşük seviyelerde ortama ulaşmaktadır. Bisfenol-A'nın hızlı biyolojik parçalanması söz konusudur [124]. Bu da çevreden uzaklaştırılmasında büyük rol oynamaktadır [28]. OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) tarafından yapılan biyoparçalanma testi sonucunda BFA'nın hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştığı rapor edilmiştir [125].

Bu kimyasalın zararlı etkileri kazalar sonucunda çevreye dağılım ile meydana gelmektedir ve bu etkiler kısa sürelidir. Amerika Çevre Koruma Ajansı tarafından bildirildiğine göre, sucul organizmalar tarafından bu kimyasalın birikimi söz konusu değildir [28].

Bisfenol-A'nın yoğun kullanımı nedeniyle üretiminin fazla olması ve farklı alanlarda kullanımı dikkate alındığında, çevreye çok yoğun bisfenol-A girişi olduğu tahmin edilmektedir. Üretimi esnasında, üretim kapalı sistemlerde yapıldığından çevreye çok fazla salınımı olmadığı kabul edilmektedir. Çevrede bulunan bisfenol-A büyük ölçüde epoksi, polikarbonat ve polisülfon sertleştirici ve kauçuk imalatı sırasında meydana gelen büyük hacimlerdeki endüstriyel atık suların bir sonucudur [126]. Akarsularda tespit edilen bisfenol-A konsantrasyonları Tablo 3.4'de verilmiştir.

Tablo 3.4. Akarsularda tespit edilen bisfenol-A konsantrasyonları ($\mu\text{g/l}$) [127].

Ülke	Bisfenol-A	Referans
Portekiz	0,07-4,00	(Azevedo et al., 2001)
Almanya	0,0005-0,0140	[Kuch & Ballschmiter, 2001]
	<0,050-0,272	[Bolz et al., 2001]
	0,0038-0,030	[Stachel et al., 2003]

1998 yılında bilim adamlarının Japonya'da yaptığı araştırmada, akarsulardan alınan sediment numunelerin hemen hepsine bisfenol-A tespit edilmiştir [128]. Almanya'da 2001'de yapılan bir araştırma sonuçlarına göre ise 116 yüzeysel su kaynağında, 35 sedimentte, 37 kanalizasyon suyunda BFA'ya rastlanmıştır [129].

Sıcaklık, ısıtma zamanı, paket içindeki gıdanın türüne bağlı olarak bisfenol-A ortama özütlenmektedir. BFA'nın çevrede bulunuşu üzerine yapılmış araştırmalarda yüzey sularında BFA'nın farklı konsantrasyonlarında bulunduğu gösterilmiştir. Hatta bisfenol-A'nın yüzey sularındaki miktarlarının birden fazla ülkeden geçen aynı nehirde bile farklılık gösterdiği Avrupa'da yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir ve Tablo 3.5. de gösterilmiştir. Almanya, Belçika ve Hollanda'nın şehir şebeke suyunda $8-11 \text{ mgL}^{-1}$ bisfenol-A bulunduğu belirtilmektedir [130].

Tablo 3.5. Bisfenol-A'nın bazı Avrupa ülkelerindeki yüzey sularında bulunan konsantrasyonları [131].

Ülke	Sistemi	Miktar(mgL ⁻¹)	Referans
Avusturya	Yüzey suyu	<10-75	[UBA Austria., 1999]
Hollanda	Yüzey suyu	10-160	[Belfroid ve ark., 1999]
Hollanda	Rehine nehri	<8.8-1000	[Ghijsen ve ark., 2000]
Almanya	Rehine 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]

ksenoostrojenik kimyasallar endüstriyel amaçlı üretilmekte veya endüstriyel aktiviteler sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bu artışa paralel olarak üretimi artan ve yıllık üretimi 1,7 milyar kg civarında olan BFA karada ve suda yaşamını sürdüren canlıların hayatın devamlılığının korunması için üzerinde durulması gereken önemli bir maddedir.

BFA yüzeysel sularda, atıksu arıtma tesislerinde ve biyolojik atıksu sistemlerinde hızlı bir şekilde biyodegradasyona (biyolojik bozunma) girer [28]. Çevreye dağılan BFA, biyolojik olarak yıkılıp sedimente adsorbe olur ve muhtemelen yüzeysel sularda ve atmosferde fotokimyasal yıkıma uğrar. BFA, polikarbonat plastiklerde sıklıkla kullanılan çevresel bir kirletici ajandır. Pek çok çevresel kirletici maddenin prooksidan ve antioksidan maddelerin oluşturduğu hücre dengesine zarar verdiği ve bundan dolayı da oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir [132].

BFA çevresel kirlenmenin etkisiyle atık sularda tespit edilmiştir [35]. Su içerisinde yarı ömrü 1-4 gün arasındadır ve sucul organizmalar bu süre zarfında etkilenebilmektedir [133].

BFA'nın çevreye fazlaca yayılması, üretim sonrası çıkan atıkların etkili arıtılmadan alıcı ortama verilmesi veya depolarda oluşan sızmalar ve nakliyesi sırasında olabilen kazalarla gerçekleşmektedir. 1993 yılında üretilen 640.000 ton BFA'nın yaklaşık %0,017'si (109 ton) yukarıda sözü geçen şekillerde çevreye dağılmıştır [28].

Çevresel olarak BFA'nın birikim potansiyeli oldukça düşüktür, çünkü ortamda kısa sürede degradasyona uğramaktadır. Biyokonsantrasyon faktörü 200'ün altındadır [134,28].

3.12. Bisfenol-A'nın Uzaklaştırma Yöntemleri ve Kullanılacak Alternatif Materyaller

BFA üretimi sırasında, işlenme ve geri dönüşüm esnasında yüzey sularına karışarak kirlilik yaratarak sağlığı tehdit edebildiği gibi BFA içeren plastiklerin uzun süre kullanılması veya yüksek sıcaklığa maruz kalması sonucuyla sağlığı da olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle sudan BFA'nın ekonomik bir şekilde uzaklaştırılması oldukça önemlidir. Bisfenol-A'nın kullanım alanının geniş olması ve zararlı etkilerinden dolayı BFA'yı uzaklaştırmak için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında elektrokimyasal prosesler, kimyasal oksidasyon, ozonizasyon, adsorpsiyon gibi metotlar mevcuttur. Bu metotların yanında moleküler baskılı polimerler de BFA uzaklaştırmasında kullanılan materyallerdir. Polimerik adsorbanların çevresel atık bırakmama, kompleksleştirici ajan sayesinde belli bir materyale karşı seçicilik sağlayabilme ve mekanik dayanıklılıklarının fazla olması gibi birçok avantajı vardır [135].

BFA polikarbonat plastiklerde ve yiyecek maddelerinin ambalaj yapımında epoksi reçine maddesi olarak çok yaygın olarak kullanılan bir kimyasaldır. Şişe, saklama kabı ve konservelede BFA'ya alternatif olarak bazı materyaller kullanılabilir. Polikarbonatlar için saklama kabı, şişe ve konservelede kullanılan kaplama malzemesi içerisinde cam, polipropile, polietersülfon, polietilen, yüksek yoğunluklu polietilen, PVC, poliamid ve silikon gibi polimerler içermektedir. Ayrıca polikarbonatlar alternatif olarak tritan kopoliester de örnek verilebilir. Poliesterler, poliakrilitler, vinil reçineler ve oleo-reçineler alternatif olarak mümkün olmakla birlikte BFA reçinenin göstermiş olduğu performansı gösterememektedir. Örneğin alkidler yiyecek konservelede çabuk hidrolize uğraması ve tepkimeye girme eğilimli olmasından dolayı iç kaplama olarak kullanılmamaktadır [23].

3.12.1. Bisfenol-A yerine geçen maddeler ve alternatif plastik ürünleri

3.12.1.1. Bisfenol-S

Bisfenol-A'nın yerini daha güvenli oldukları iddiası ile bisfenol-F ve bisfenol-S isimli kimyasal maddeler alıyor. Yani üretim prosesinden bisfenol-A çıkarılıyor ve yerine bisfenol-S (BFS) ya da bisfenol-F (BFF) maddeleri konuluyor. BFS polikarbonat sert plastik, para kağıtları ve termal kağıt makbuzlarında, birden fazla olası sağlık riski taşıdığından şüphelenilen bilinen bir endokrin bozucu kimyasal olan BFA'dan arındırılmış olduğu ileri sürülen birçok üründe kullanılmaktadır [64].

Tablo 3.6. Kişisel bakım ürünlerinde ve çevrede Bisfenol-S (BFS) seviyeleri [64].

Örnek	BFS seviyesi	kaynaklar
Konsrve gıda (ng/kg)	8.9-17	Vinas et al. (2010)
Termal kağıt (mg/kg)	0.0000138-22.0	Liao et al. (2012c)
Biletler (µg/kg)	0.183-5.93	Liao et al. (2012c)
Para fişleri (µg/kg)	0.00-6.26	Liao et al. (2012c)
Diğer kağıt türleri (µg/kg)	0.00-8.38	Liao et al. (2012c)
Belediye kanalizasyon çamuru (Ng/g kuru ağırlık)	0.17-110.00	Song et al. (2014)
Nehir suyu (ng/L)	0.29-18.99	yang et al. (2014)

BFS hakkında Her ne kadar çok fazla bilgi olmasa da, BFS' de endokrin bozucu etkilerin endişelerini daha da artırıyor. Günümüzde sınırlı sayıda mevcut olan çalışmalar BFS'nin organizmalarla etkileşimde bulunmak ve Hormonların özelliklerini taklit etmek gibi özelliklerini kanıtlıyor. Birkaç araştırma sonucu BFS'in östrojenik aktivitesi östradiole göre daha yüksektir [64].

Oakland Üniversitesi Sağlık Bilimleri Okulu'ndan doçent, Sumi Dinda, BFA'ya daha güvenli bir alternatif umuduyla piyasaya sürülen BFS'nin çalışmalar sonucu BFA'ya benzer östrojen taklitçiliği sergilediğini gösterdi dedi. Dinda çalışmalar, BFS'nin meme kanseri hücrelerinde östrojen gibi davrandığını doğruladı. BFS, güçlü bir endokrin bozucu gibi görünüyor dedi. O ve meslektaşları BFS'nin östrojen reseptör

alfa ve BRCA1 geni üzerindeki etkilerini inceledi. Çoğu meme kanseri östrojen reseptörü pozitif ve Ulusal Kanser Enstitüsüne göre, BRCA1 geninde zararlı bir mutasyona kadınların yüzde 55-65 kadarı meme kanseri geliştirecektir. Östrojen reseptör pozitif meme kanseri olan kadınlardan elde edilen iki piyasada bulunan meme kanseri hücre dizisini kullanarak, araştırma ekibi kanser hücrelerini çeşitli kuvvetteki BFS'ye veya bir kontrol olarak inaktif bir maruz bıraktı. Araştırmacılar, göğüs kanseri hücrelerini östrojen ile de tedavi ettiler ve BFS'nin meme kanseri hücrelerini çoğaltmada östrojen gibi buldular. Kontrol ile karşılaştırıldığında, östrojen gibi 24 saat sonra BFS östrojen reseptörü ve BRCA1'deki protein ekspresyonunu artırdı. BFS ile yapılan altı günlük bir tedaviden sonra, her iki hücre hattındaki meme kanseri hücrelerinin en düşük dozda (4 mikromolar) yüzde 12 ve 8 mikromolar'da yüzde 60 oranında arttığı bildirildi. Araştırma ekibi, daha sonra meme kanseri hücrelerinde östrojen bağlayıcı proteinlere (östrojen reseptörleri) verilen östrojen etkisi engellemek için kullanılan anti-östrojen ilaçlarıyla hücreleri tedavi ederek BFS'nin neden olduğu meme kanseri hücresi çoğalmasını engellediler. Dinda, bulgularının BFS'nin meme kanserini daha agresif hale getirebileceğini gösterdiğini belirtti. Onay için meme kanseri hücrelerinde BFS ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekse de bir kadının mutasyona uğramış bir BRCA1 genine sahip olması ve BFS içeren ürünleri kullanması halinde meme kanseri geliştirme riski daha da artabilir diye konuştu [136].

3.12.1.2. Polietilen

Termoplastik bir polimer olup geri dönüştürülebilir bir malzemedir. toksisitesi olmadığından özellikle tıbbi malzemelerin yapımında yaygın kullanılmaktadır. [137].

3.12.1.3. Poliüretan

Bu polimer malzemenin geri dönüşümü yoktur. Sağlık için zararlı olup olmadığına dair yeterli sonuç bulunmamaktadır. Diğer plastiklere göre oldukça dayanıklıdır. Bazı tıbbi malzemelerin üretiminde kullanılmaktadır [138].

3.12.1.4. Etilen vinil asetat

Etilen Vinil Asetat (EVA) etilen ve vinil kopolimerizasyonu ile elde edilir. Yüksek oranda suda çözülebilen EVA plastikler arasında en düşük lipofilik özelliğe sahiptir. Rahim içi araç (RİA) yapımı, tıbbi amaçlı vücut beslenme malzemelerinin yapılmasında kullanılmaktadır. EVA imalatında kullanılan hammaddelerin toksik olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen kanserojen olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır [139].

3.13. BFA Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler

BFA'nın östrojenik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi BFA'nın düşük östrojenik etkisi yıllardır bilinmektedir [140]. Ayrıca, insanlar çok sayıda pestisit, PCB, vb düşük östrojenik etkili kimyasala maruz kalmaktadır [141-142]. Bu nedenle, BFA'nın düşük doz etkilerini incelemek için yapılan araştırmalar, risk değerlendirmesine baz olacak kadar yeterli görülmemektedir [143]. Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), BFA için tolere edilebilir günlük miktarı ağırlıklı olarak kemirgenlilerde birkaç aşamalı araştırmayla belirlemişlerdir. Bu araştırmada, geniş bir doz aralığı uygulanmıştır. Düşük dozla yapılan çalışmada, günde 50 mg/kg/gün ve üzeri BFA alımında yetişkin vücut ağırlığı ve yavru vücut ile organ ağırlıklarında belirgin azalmalar gözlenmiştir. İki nesli kapsayan fare çalışmasında ise günde 50 mg/kg/gün BFA alımının sonra hafif veya orta şiddette karaciğer hücrelerinde büyüme izlenmiştir [144]. İki araştırmada da günde 50 mg/kg/gün den az miktarlarda üreme ve gelişim toksisitesi izlenmemiştir. Bu nedenle, BFA'nın yan etki göstermeyen düzeyi (NOAEL) hem farelerde hem de sıçanlarda günde 5 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Bu NOAEL değeri kabul edilerek günlük alım miktarı, genel uygulanabilir emniyet faktörü 100 olmak üzere (türler arası farklılık için 10, bireysel farklılıklar için 10) EFSA'nın AFC paneli tarafından 0.05 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir [135]. Bu doz, türlerin BFA toksikokinetiklerindeki farklılıklar sebebiyle koruyucu kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu da (US EPA), sıçanlarda 50 mg/kg/gün BFA dozunu 103 hafta yüksek belirsizlik faktörüyle (1000) denemişler ve sonucunda vücut ağırlıklarının artışlarında düşüşler görülmesi

sebebiyle (gözlemlenen en düşük yan etki düzeyi, LOAEL, kullanımı sonucu) BFA için referans doz (RD) 0.05 mg/kg/gün bildirilmiştir [145]. Bağımsız bilim adamları 2007 yılında Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) of the National Toxicology Program (NTP) tarafından düzenlenen bir organizasyon ile BFA'nın insan sağlığı üzerine risklerini açıkça ortaaya koymak ve ortak dil oluşturmak için toplanmışlardır. Yayınladıkları basın raporunda ise BFA'nın yeni doğan bebekler ve çocuklar üzerinde potansiyel olumsuz etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir. Risklerin tam olarak anlaşılabilmesi için BFA ile ilgili çok daha fazla araştırma yapılması gereklidir. BFA dünyada ilk kez Kanada'da Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edilmiştir. Kanada'da Federal Sağlık ve Çevre Bakanlığı, BFA içeren polikarbonat bebek biberonlarının satışı ve ihracatı ile ilgili sınırlamalar getirmiştir [23]. Bebek biberonlarında kullanımı 2011 yılında Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye, 2012 yılında da Amerika Birleşik Devletlerinde tamamen yasaklanmıştır. Avrupanın bazı ülkelerinde üç yaş altındakiler için üretilen malzemeler ve gıda maddesi kaplarında da BFA kullanımı önemli miktarda azaltılmıştır. Fransa Parlamentosu 12 Ekim 2011 tarihinde 2014 yılına kadar Fransa'da tüm gıda ambalajlarında BFA'nın kullanımının yasaklanması kararını almıştır. Fransız Parlamentosu yasaklama kararını French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) raporlarına dayandırmıştır. Japonya'da ise 1998-2003 yılları arasında BFA içeren birçok ürün (okul sıralarından gıda kaplarına kadar), polietilentereftalat (PET) malzemelerle değiştirilmiştir. Bu değişim sonrasında yapılan araştırmalarda Japon halkının BFA maruziyetinin %50 azaldığı gözlenmiştir. Gıda maddeleri ile temasta bulunan madde ve malzemeler ile ilgili Avrupa Birliği 2002/72/EC sayılı komisyon direktifinde BFA'nın özgün taşınım limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir [146]. Türkiye'de BFA ile ilgili yapılan düzenlemeler Avrupa Birliği direktiflerine uyumludur. Türk Gıda Kodeksi ile Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki Tebliğ'de BFA'nın spesifik migrasyon limiti 0,6 mg/kg olarak belirtilmiştir [147]. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğünün 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, bu tarihten önce

ithal edilmiş veya üretilmiş biberonların 1 Haziran 2011 tarihinden itibaren piyasaya sunumuna izin verilmemesi hususunun Bakanlıklarınca uygun görüldüğü bildirilmiştir [147].



BÖLÜM 4. BİSFENOL-A RİSK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

4.1. Genel Popülasyonda Maruz Kalma Seviyeleri ile İlgili Sonuçlar

Farklı risk değerlendirme belgelerinde yer alan genel nüfus için maruz kalma değerlendirmeleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. En fazla maruz kalmış alt gruplar ve en yüksek maruz kalma seviyeleri ile ilgili olarak kabul edilen maruz kalma tipi ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. EFSA’nın (2006 ve 2008) iki görüşü aynı maruz kalma değerlendirmesine dayanmaktadır ve bu nedenle tablo 4.1’de birleştirilmiştir. Değerlendirmelerin birçoğunda, hem beslenme kaynaklarından hem de çevreden gelen maruz kalma ele alınmıştır. Maruz kalma tahminleri ya çevresel düzeylerin hesaplanmasına ya da idrarda ya da kandaki BFA konsantrasyonlarına dayanıyordu. SCF (2002), EFSA (2006 ve 2008) ve US FDA (2008) tarafında yapılan değerlendirmelerde sadece diyet maruziyeti göz önüne alındı. Bununla birlikte, diyet genel popülasyonda BFA’ya maruz kalmanın ana kaynağı olduğu varsayılan olarak kabul edilmiştir. Araştırılan risk değerlendirmelerindeki maruz kalma tahminlerinin çoğu, bazı gıda ürünlerindeki gıda alımı ve BFA konsantrasyonları ile ilgili çalışmalar veya varsayımlara dayanmaktadır. Gıda ve gıda alımındaki BFA konsantrasyonları için maksimum ve/veya ortalama değerlerin kullanımı değerlendirmeler arasında değişir. Tahminlerin genellikle en kötü durum maruziyet senaryolarını temsil ettiği düşünülmektedir. Bütün değerlendirmelerde, gıda tüketimi ve konsantrasyon verilerinden elde edilen tahminlere dayanılarak bebeklerin ve küçük çocukların genel popülasyonda en yüksek BFA maruziyetine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Çocuklar ayrıca yetişkinlere kıyasla kg başına kg’dan fazla miktarda yiyecek tüketirler. AİST (2005) ve ABD FDA (2008) değerlendirmelerinde, erkekler ve kadınlar için farklı maruz kalma tahminleri yapılmıştır. Dişinin maruz kalma düzeyleri her iki değerlendirmedeki erkeklerinkinden bir az daha yüksek olarak hesaplandı. AİST değerlendirmesinde, 1-6 yaş arasındaki çocukların ortalama günlük alım miktarı erkeklerde ve kızlarda aynı iken (1.2 g/kg / gün), kızların ise 95.

Persentil değeri marjinal olarak daha yüksek (4.1 g / kg / gün vs 3.9 g / kg / gün). Bununla birlikte, bu farklılığın cinsiyete özgü maruz kalma yollarının varlığı değil, gıda tüketim verilerindeki ve ortalama vücut ağırlığındaki farklılıklardan dolayı olduğu belirtildi [148]. İdrar konsantrasyonlarına dayalı erişkinlerde maruz kalma tahminleri, kadınlarda erkeklerden (0.028-0.49 ve 0.037-0.064 g / kg) bir daha yüksek ortalama ve 95. Persentil alımı gösterdi (sırasıyla 0.034-0.059 ve 0.043-0.075 g / kg / gün) / gün, sırasıyla). Bu değerler, kişi başı günlük bir alımı hesaplamak için kullanılan üriner konsantrasyon verilerine dayanmaktadır ve bu veriler sırasıyla kadınlar ve erkekler için ortalama ağırlığa bölünmüştür. Başka bir deyişle, cinsiyetler arasındaki tahmini maruz kalıştaki farklılıklar, maruz kalma veya kinetik farklılıklar yerine vücut ağırlıklarındaki farklılıkları yansıtıyordu. Benzer şekilde US FDA tarafından yapılan değerlendirme günlük BFA alımının bebek kızları ve erkekler için aynı olduğu ve kg bw başına günlük BFA alımının (2.25 g / kg / gün ile 2.42 g / kg / gün arasındaki farklar) 1-2 aylık erkek ve kızlarda sırasıyla kızların ortalama vücut ağırlığının düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Araştırılan risk değerlendirmelerin çoğunda, tahmin edilen maruz kalma seviyeleri 0.07 ila 14 g / kg / gün arasında değişmektedir. Bununla birlikte Şapel Tepe uzmanları, mevcut verilerin, 65 kg'lık bir insana bakıldığında 100 mg BFA 7 gün, yani 1.5 mg / kg / gün oral alımının, kandaki konjuge olmayan BFA'nın dolaşımdaki seviyelerini açıklaması gerektiğini belirttiğin savundu. Burada araştırılan diğer değerlendirmelerin, hangi oral alımını veya üriner konsantrasyonların esas alındığı poz tahminlerinin aksine, Chapel Hill uzmanları BFA ve fizyoloji temelli farmakokinetik (PBPK) modellemenin bildirilmiş insan kan konsantrasyonları üzerine tahminlerini temel aldı. İnsan medyan kan seviyeleri, kemirgen metabolizması çalışmalarında 50 g / kg / gün oral doz sonrası beklenen kan seviyeleri ile karşılaştırıldı. 500 mg / kg ile 1 g / kg arasında oral doz verilen kemirgenlerdeki 11 çalışmadan, düşük dozların (50 g / kg / günde veya daha düşük) ağızdan uygulanmasından sonra BFA kinetiğinin araştırılan herhangi bir metabolizma çalışması bulunmadığından, 50 g / kg / günlük oral bir dozu temsil edecek şekilde küçültüldü. Chapel Hill uzman grubu tarafından BFA'nın günümüz insan dolaşım seviyelerini hesaba katmak için insan maruziyetinin 500 g / kg günü aşması gerektiği sonucuna vardı [149].

Tablo 4.1. Farklı risk değerlendirmelerinden gelen genel nüfus için maruz kalma değerlendirmelerinin özeti [150].

Risk Değerlendirmesi	İncelenen Maruziyet Tipi	kg başına tahmin edilen en fazla maruziyet	Tahmin edilen en fazla maruziyet (g/kg /day)	Yorumlar
SCF 2002	Oral	0–4 aylık bebekler	1,6	PC şişelerinden gelen en fazla miktardaki gerçekçi geçişe ve en yüksek alım miktarına dayalıdır.
ECB 2003	Oral	1.5–4.5 yaşındaki çocuklar	14; 9	Konserve kutuları (100 g/kg), teneke içecek kutuları (10 g/kg) ve PC kap ve çatal kaşıklardan(5 g/kg) gelen en fazla miktardaki gerçekçi geçişe ve yüzde 97,5 günlük konserve yemek, içecek ve şarap tüketimine dayalıdır.
	Çevre (kirlenmiş balık, et, sebze, su ve hava)	Sadece yetişkinler için hesaplanmıştır	0.018 (bölgesel) 60 (lokal, PVC üretim tesisine yakın)	EUSES yazılımıyla yapılan modellemeye dayalıdır.
AIST 2005	Bütün(Yemek ve Çevre)	1-6 yaşındaki çocuklar	1,2; 4,1	Yemek ve çevre (atmosfer, oyuncaklar vs.)’den gelen konsantrasyon aralıkları ölçülmüştür ve tüketim çalışmaları, akciğer emilimi, oyuncakların ağıza alınması vs. ‘ye dayalıdır.
	Toplam	Sadece yetişkinler için hesaplanmıştır	0.034–0.059; 0.043–0.075	İdrar konsantrasyonlarına dayalıdır.
EFSA 2006 and 2008	Oral	6 aylık bebekler	8,3; 13	Sırasıyla ortalama ve en fazla BPA konsantrasyonlarının formüle edilmesi ve en yüksek tüketim oranlarına dayalıdır.
Chapel Hill 2007 [15]	Toplam	Sadece yetişkinler için hesaplanmıştır	1500	İnsan dolaşımındaki ortalama değer ve kemirgen PBPk modellerine dayalıdır.

Tablo 4.1 (Devamı)

ECB 2008	Oral	1.5–4.5 yaşındaki çocuklar	10; 1,5	Konserve kutuları (50 µg / kg), teneke içecek kutuları (10 µg / kg) ve PC kap ve çatal kaşıklar (5 µg / kg) sırasıyla çocuklar ve yetişkinler için 2-3 kg yiyecek ve içecek tüketimine dayalıdır.
	Çevre (kirlenmiş balık, et, sebze, su ve hava)	Sadece yetişkinler için hesaplanmıştır	0.018 (bölgesel) 41 (lokal, BPA üretim tesisine yakın)	EUSES yazılımıyla yapılan modellemeye dayalıdır.
Health Canada 2008	Oral	Mamayla beslenen bebekler	4,12	Sıvı formüldeki maksimum BPA konsantrasyonu, kaynayan su ile PC şişelerden gelen ortalama miktar ve en yüksek tüketime dayalıdır.
	Toplam (Gıda ve çevre)	Mamayla beslenen bebekler	4,30	Sıvı formüldeki maksimum BPA konsantrasyonu, kaynayan su ile PC şişelerden gelen ortalama miktar ve en yüksek tüketime, ayrıca çevre ortamından gelen maksimum konsantrasyona dayalıdır.
NTP-CERHR 2008	Oral	1.5–4.5 yaşındaki çocuklar	14,7	Ortalama 2 kg/gün konserve yemek tüketimine bağlı, konserve kutusundan gelebilecek maksimum miktara bağlıdır.
	Toplam	6-8 yaşındaki çocuklar	0,07; 2,17	24 saatte %100 BPA'nın idrar yoluyla atıldığı varsayılarak 6-8 yaşındaki 90 tane ABD'deki kızın idrar metabolitlerine dayalıdır.
		12-19 yaşındaki gençler	0,077	24 saatte %100 BPA'nın idrar yoluyla atıldığı varsayılarak, idrar metabolitlerine dayalıdır.
US FDA 2008	Oral	1-2 aylık bebekler	2,42	PC şişelerinden gelen, sıvı formülden ve ortalama ağız yoluyla alınan en yüksek değerlerin seçilmesine dayalıdır.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA ve ÖNERİLER

Teknolojik gelişmeler insanlara daha konforlu bir hayat sunmakta, yaşamı kolaylaştırdığı algısını yaratmakta ise de beraberinde daha önce görülmemeyen birçok sağlık sorununu getirmektedir. Artan dünya nüfusu ve bu nüfusun gereksinimlerini karşılamak üzere ortaya çıkan nükleer denemeler, yediğimiz, içtiğimiz, soluduğumuz havaya karışan sanayi atıkları, kimyasallar, bilinçsizce üretilmiş ve üretilmekte olan günlük hayatın her alanında kullanılan ürünler sağlığımızı çok ciddi olarak tehdit etmektedir. Ksenobiyotikler de denilen vücudun üretmediği ve dışarıdan alınan bu kimyasallar hayatımıza bu hızla girmeye devam ettiği sürece ileride insanlar kendi ürettikleri hastalıklarla boğuşmak zorunda kalacaktır. Bu da aslında artmasını beklediğimiz yaşam kalitesini daha da bozacaktır.

Genellikle sorunların farkına varmak insanlara iyi gelmez, o konuda bir şeyler yapmak gerekliliği vicdanları rahatsız edebilir. Toplumda kimyasal fobi denilen bir rahatsızlık yayılmakta, insanlar ‘ne yiyip içiyoruz, nelere maruz kalıyoruz’ endişesiyle bu fobiye kapılmakta ve sürekli bu endişeyle yaşamaya çalışmaktadırlar. Düşünen insanlar bu gün için nasıl ciddi sorunlarla karşı karşıya bulunduğumuzu farkındadırlar.

Dünya nüfusunun artması ve buna bağlı olarak ihtiyaçların da artmasıyla hayatı kolaylaştırmak amacıyla kullanıma giren ve hormonal sistemi bozan, çevreyi kirleten çok sayıda kimyasal madde ve onların insan sağlığı üzerine etkileri tartışmaların odağı haline gelmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan pek çok ürün, endokrin sistemi bozucu olarak adlandırılan kimyasal maddeleri içermektedir ve son yıllarda bu kimyasal maddelerin olası toksik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Endokrin sistemi bozucu olarak değerlendirilen kimyasal maddeler içinde yer alan BFA da, başta çocuklar olmak üzere tüm popülasyonun başlıca

biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, kola ve meyve suyu şişeleri gibi plastik ürünlerde, elektrik malzemeler, sağlıkta kullanılan cihazlar, hatta otomobillerde kullanılmak üzere günlük yaşantıda karşılayabileceğimiz pek çok ürün içinde yaygın olarak istifade edilmektedir. Bisfenol-A hakkında son dönemlerde birçok araştırma yapılmıştır ve bu araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular bisfenol-A'nın insan sağlığını olumsuz etkilediği yönündedir. Yapılan araştırmalarda BFA ile ilişkilendirilen diyabet, obezite, kalp hastalıkları, astım, karaciğer hasarı, meme ve prostat kanseri gibi pek çok hastalık vardır.

Bu maddenin olası zararlı etkileri gözönüne alınarak hem Avrupa Birliği'nde, hem de ülkemizde çocukların kullanabileceği polikarbonat materyalin yapısında bulunması yasaklanmıştır. Ancak, Türkiye'de özellikle ithalat ile gelen ucuz plastik ve polikarbonatların yapısında hala BFA'nın bulunabileceği dikkate alınarak, bu ürünlerin özellikle bebekler ve çocuklar tarafından kullanılmaması konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

İnsanların BFA'ya maruz kalması, epoksi reçine ile kaplı yiyecek ve içeceklerden, özellikle polikarbonat şişelerden, yiyeceklerin kontaminasyonu ile de olmaktadır. Çalışmalar yiyecek kaynaklı olmayan BFA risklerine de dikkat çekmektedir. Bazı malzemelerde (termal kağıtlarda, yanmayı geciktiricilerde vb.) BFA katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. BFA'nın bu malzemelerden kolayca ayrılabilmesi ve dokunan kişilerin derisinden geçebileceği gösterilmiştir. Mümkün olduğunca BFA maruziyetinden korunmak için şunları dikkate alınmalıdır:

Günlük hayatta bazı tedbirler alarak BFA'ya maruziyeti engelleyebiliriz. Plastik kapları kullanmak zorunda kalırsak sıcak özellikle de kaynar durumdaki gıda maddelerini bunlara koymamak, bu kaplarda bulunan yiyecek ve içecekleri mikro dalga fırında ısıtmamak, mümkünse plastik malzemeleri bebeklerde kullanmamak, en iyisi bu malzemeleri hayatımızdan çıkarmak, BFA salan türden plastik malzeme ile kaplı metal ve diğer kutularda satılan yiyecekleri satın almamak (konserve tarzı hazır gıdalar) verilebilecek tavsiyelerdir. Plastik malzemeler kodlanması takip

edilerek BFA içerenler tespit edilebilir. Özellikle 3 ve 7 kodlu olanlardan kaçınılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere pek çok ülke hükümeti, 'Çevre ve Doğal Kaynakları Koruma Komiteleri' kurarak, endokrin sistemine zarar veren kimyasallarla ilgili çalışmalar başlatmış ve stratejiler geliştirmişlerdir. 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Çevre Koruma Örgütü endokrin sistemi bozucuları bir çevre sağlık sorunu olarak belirlemiştir. Avrupa Komisyonu 1999'da endokrin sistemi bozucuların belirlenmesi için strateji oluşturmuştur. 2000 yılında 553 insan yapımı madde ve 9 yapay/doğal hormon, potansiyel hormonal sistemi bozucu madde olarak belirlenmiştir. Hormonal sistemi bozan maddelerin tespit edilmesini sağlayacak testlerin belirlenmesi için her iki komisyon ortak çalışmalar yapmaktadır. Türkiye'de ise endokrin sistemi bozan bu maddeler son yıllarda daha sıklıkla incelenmeye başlanmıştır.

Plastiklerin yapımında yaygın kullanılan BFA'nın literatürde yer alan yukarıda bahsedilen endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri daha çok deney hayvanları üzerinde araştırılmıştır. İnsanlar üzerindeki araştırmalar maalesef çok sınırlıdır. Örneğin; Aynı sağlık problemi olan kişilerle ilgili yapılan çalışmaları azdır. Yapılması planlanan çalışmaların sonuçları karşılaştırılabilir olmalıdır. BFA'nın biyolojik yarı ömrü kısa olduğundan yanlış sınıflandırılma ihtimali tehlikesi vardır. İdrarda ölçülen BFA düzeyi son 6 ila 12 saat aralığındaki maruziyeti yansıttığı bildirilmektedir, uzun süreli maruziyette bir idrar örneğiyle sonuç bildirmek hatalı olacaktır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin yayınladığı BFA ile ilgili çalışmaları rapor ederek derleyen bir grubunun yayınladığı, 2014 yılına ait güncel rapora göre ağız yolu ile günde 5 mg/kg BFA'ya maruz kalmak önceki raporlarda da belirtildiği gibi olumsuz etki göstermeyen seviye olarak gösterilmiştir. Tüm çalışmalara bakılınca, BFA'nın zararlı etkilerinin tam olarak doğru tanımlaması, maruziyetiyle oluşabilecek risklerin yönetilebilmesi için daha doğru ve net sonuçlar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Tunal, D., & ifi, D. Endokrin Bozucu Bisfenol A'nın ince Film Fotokatalitik Oksidasyon Prosesi ile Arıtılabilirliği. Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. , 5-6, 2016.
- [2] Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ., “The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior”, Horm Behav., 59(3):296-305, 2011.
- [3] Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ., “Bisphenol A and related compounds in dental materials”, Pediatrics., 126(4):760-768, 2010.
- [4] Erdem Durmaz, B. K. (Mersin Devlet Hastanesi ,Pediatrik Endokrinoloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkların Dergisi). Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin, 2013.
- [5] Dünder, B. S. İçme Sularında Bisfenol-A araştırması, Ankara Örneği, Yüksek Lisans Tezi-Çevre Bilimleri, P. 1, 2014.
- [6] Anonim, ‘Bisphenol A Synthesis and Use’ <http://www.bisphenol-a.org/about/bpa-info/bpa-synthesis.html>. Erişim Tarihi, 01.05, 2017.
- [7] Serap Akyüz, A. Y. (Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D1 ve Temel Tıp Bilimleri Bölümü2, Nişantaşı 34365, İstanbul-Türkiye). Bisfenol-A İçerikli Dental Materyallere Güncel Yaklaşım, 2011.
- [8] Prof. Dr. Adil Denizli, H. Y. (Hacettepe Üniversitesi.). İnsan Sağlığı için Olası Bir Tehdit:Bisfenol-A, 2015.
- [9] Mumcu, T. (İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi). Bisfenol-A'nın nano-TiO2 ile Fotokatalitik parçalanması ve yıkım ürünlerinin belirlenmesi, 2013.
- [10] Tunçel N. Endokrin sistem. Fizyoloji. Erişim: www.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1211/unite04.pdf Erişim Tarihi: 18.2004.

- [11] Carson R. Silent Spring. In: Lear L, Wilson EO, eds. 40th ed. Boston: Houghton Mifflin Company, 2002.
- [12] Sullivan FM, Barlow SM. Congenital malformations and other reproductive hazards from environmental chemicals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*;205:91-110, 1979
- [13] 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*;318:961-5, 1988.
- [14] Göktekin, E., Barlas, N., Histopathological effects of 4-tert-octylphenol treatment through the pregnancy period, on the pituitary, adrenal, 2008.
- [15] European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, 1996, Report of Proceedings, 2–4 December, Weybridge, UK, 1996.
- [16] Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best. Practice&Research Clin Endocrinol Metabol*; 16:105-121, 2002.
- [17] Battal D. D., Mersin İlinde yaşayan bireylerdeki Bisfenol-A düzeyinin belirlenmesi, 2012.
- [18] Brunelle, D.J., “Advances in polycarbonates: An overview”, American Chemical Society Symposium 898: 1-5. Series, 2005.
- [19] Prokop, Z., Hankova, L., Jerabek, K., “Bisphenol A Synthesis –Modeling of Industrial Reactor and Catalyst Deactivation”, *Reac. And Func. Polym*, 60: 77-83, 2004.
- [20] Arslan, Ö. Ç., “Nonilfenol, oktilfenol ve bisfenol’ün deniz kestanesi embriyo gelişimi üzerine etkileri” Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 55-58, 2005.
- [21] 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: Uc 6052, 2002.
- [22] ECB, (European Chemicals Bureau), European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2003.

- [23] Tunçal, D., & Çifçi, D. Endokrin Bozucu Bisfenol A'nın ince Film Fotokatalitik Oksidasyon Prosesi ile Arıtılabilirliği. Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. , 5-6, 2016.
- [24] 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* 72, 1392-1399, 2009.
- [25] Tsai, W.T., "Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a Review", *J. Environ. Sci. Health C*, 24: 225-255, 2006.
- [26] Sajiki, J., Yonekubo, J., "Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species", *Chemosphere*, 51: 55-62, 2003.
- [27] 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.*, 3(3): 120-125, 1998.
- [28] 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*. 17 (1998); 2470-2480, 1998.
- [29] Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ., "The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior", *Horm Behav.*, 59(3):296-305, 2011.
- [30] Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ., "Bisphenol A and related compounds in dental materials", *Pediatrics.*, 126(4):760-768, 2010.
- [31] 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*. 36, 2149-2173, 1998.
- [32] 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.*, 224: 57-60, 2000.
- [33] Lau, O.W., Wong, S.K., "Contamination in food from packaging material". *J Chromatogr A*, 882, 255-270, 2000.

- [34] US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September NIH Publication No. 08-5994, 2008.
- [35] Kang, J.H., Katayama, Y., Kondo, F., “Biodegradation or metabolism of bisphenol A: From microorganisms to mammals”, *Toxicology*, 217, 81-90, 2006.
- [36] 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*, 33, 55–59, 2004.
- [37] 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*, 25, 413–419, 2008.
- [38] 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*,; 33:55–59, 2004.
- [39] 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*,; 1129:165–173, 2006.
- [40] 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*,; 56(17):7919-7924, 2008.
- [41] 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*,; 105:1236–1241.56, 2007.
- [42] Kang, J.H. Kito, K., Kondo, F., “Factors influencing the migration of bisphenol A from cans”, *J Food Protect*, 66, 1444-1447, 2003.
- [43] Hugo RE, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environ Health Perspect*,; 116(12):1642–1647, 2008.

- [44] 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*, 51(2), 165-169, 2004.
- [45] 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*, 51(6), 595-600, 2004.
- [46] 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*. 66, 5624-5632, 2006.
- [47] Wolff MS Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Godbold J, Biro F, Kushi HL, Pfeiffer CM, Calafat AM. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect*,; 115:116-21, 2007.
- [48] Sakaue M. Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J Occup Health*,; 43: 185-90, 2001.
- [49] Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Silva MJ, Redmon JB, Sparks A, Drobnis EZ, Wang C, Liu F, Swan SH. Associations between urinary metabolites of di(2- ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl*,; 34: 369-78, 2011.
- [50] Mahalingaiah S. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect*, 116:173-8, 2008.
- [51] Calafat, AM., Kuklenyik, Z., Reidy, J.A., Caudill, S.P., Ekong, J., Needham, L.L., "Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population", *Environ Health Persp*, 113(41), 391-395, 2005.
- [52] Sajiki, J., Takahashi, K., Yanekubo, J. " Sensitive method for the determination of bisphenol A in serum using two systems of high performance liquid chromatography " , *J. Chromatogr B*. 736: 1255- 1266,
- [53] Inoue, K., Yamaguchi, A., Wada, M., Yoshimura, Y., Makino, T., Nakazawa, H. " Quantitative detection of BPA and BPA diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography- electrospray mass spectrometry " , *J Chromatogr B*. 765: 121-126, 2001.

- [54] Schonfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C.E., Paul, M., Chahoud, I. Parent BPA accumulation in the human maternal- fetal- placental unit Environ Health Perspect. 110: A703- 707, 2002.
- [55] Kuroda, N., Kinoshita, Y., Sun, Y., Wada, M., Kishikawa, N., Nakashima, K., et al. " Measurement of BPA levels in human blood serum and ascitic fluid by HPCL using a fluorescent labeling reagent " , J Pharm Biomed Anal, 30:1743-9, 2003.
- [56] Snyder, R.W., Maness, S.C., Gaido, K.W., Welsch, F., Sumner, S.C.J., Fenneli, T.R., " Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 168: 225-234, 2000.
- [57] Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., Nakashima, K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection " , Biomed Chromatogr. 18: 501-507, 2004.
- [58] Otaka, H., Yasuhara, A., Morita, M. " Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and clean up by solidphase extraction " , Anal. Sci. 19: 1663- 1666, 2003.
- [59] Kuruto-Niwa, R., Tateoka, Y., Usuki, Y., Nozawa, R. " Measurement of BPA concentrations in human colostrum " , Chemosphere. 66: 1160- 1164, 2007.
- [60] Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W.Y. " Human exposure to bisphenol " , Reprod. Toxicol. 24 (2): 139-177, 2007.
- [61] Kim, Y.H., Kim, C.S., Park, S., Han, S.Y., Pyo, M.Y., Yang, M. " Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine " , Biochem Biophys Res Commun. 312: 441-448, 2003.
- [62] Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y. " Determination of bisphenol A concentration in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure " , Hum Reprod. 17: 2839- 2841, 2002.
- [63] Tan, B.L.L., Ali Mohd, M. " Analysis of selected pesticides and alkylphenols in human cord blood by gas chromatograph- mass spectrometer " , Talanta. 61: 385-391, 2003.
- [64] Tereza Z, «Bisphenol S instead of bisphenol A: a story of reproductive disruption by regrettable substitution,» Review, pp. 440-441, 2016.

- [65] Kuiper, G.G.J.M. Enmark, E. Peltö-Huikko, M., Nissson, S. And Gustafsson J.A., Cloning of a Novel Estrogen Receptor Expressed in Rat Prostate and Ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1996.
- [66] Feldmler A, Xu M, DeLuca J, et al. Estrogens In Unexpected Places: Possible Implications for Researchers and Consumers. *Environ. Health Perspect.* 103, 129-133, 1995.
- [67] Olea, N., Pulgar, R., Perez, P., Olea-Serano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza, V., Soto, A.M., Sonnenschein, Estrogenicity of Resin-Based Composites and Sealants Used in Dentistry. *Environ. Health Perspect.*, 104: 298-305, 1996.
- [68] Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell, S., Gould, J.C., Babai, D., Portier, C.J., McDonnell, D.P., Evaluation of Chemicals With Endocrine Modulating Activity in a Yeast-Based Steroid Hormone Receptor Gene Transcription Assay. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 143: 205, 1997.
- [69] Rykowska, I., Wasiak, W., "Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol A and its derivatives", *Acta Chromatogr*, 16, 7-27, 2006.
- [70] 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*, 10, 875-921, 2004.
- [71] 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*, 24(1), 103-112, 2007.
- [72] Dekant, W., Völkel, W., "Human Exposure to Bisphenol A by Biomonitoring: Methods, Results and Assessment of Environmental Exposures", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228: 114-134, 2008.
- [73] Rykowska, I., Wasiak, W. Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol A and its derivatives. *Acta Chromatogr.* (16): 7-27, 2006.
- [74] 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>. Erişim Tarihi: 07.03. 2011,
- [75] Völkel, W., Kiranoglu, M., Fromme, H., Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment, *Toxicol Lett.* 179, 155-162, 2008.

- [76] Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L.L., Calafat, A.M., Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem.* 383, 638-644, 2005.
- [77] 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.
- [78] Alexander, H.C., Dill, D.C., Smith, L.W., Guiney, P.D., Dorn, P., Bisphenol A: acute aquatic toxicity, *Environ Toxicol Chem.* 7, 19-26, 1988.
- [79] Takahashi, O., Oishi, S., Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats, *Arch Toxicol.* 75, 42- 51, 2001.
- [80] Tan, B.L., Kassim, N.M., Mohd, M.A., Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol, *Toxicol Lett.* 143, 261-270, 2003.
- [81] Li, Y.J., Song, T.B., Cai, Y.Y., Zhou, J.S., Song, X., Zhao, X., Wu, X.L., Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice, *Toxicol Sci.* 108, 427-436, 2009.
- [82] Bindhumol, V., Chitra, K.C., Mathur, P.P., "Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats", *Toxicology* 188, 117-124, 2003.
- [83] Schweikl, H., Schmalz, G., Rackebrandt, K., The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells, *Mutat Res.* 415, 119-130, 1998.
- [84] Huff, J., Carcinogenicity of bisphenol-A in Fischer rats and B6C3F1 mice, *Odontology.* 89, 12-20, 2001.
- [85] Iso, T., Watanabe, T., Iwamoto, T., Shimamoto, A., Furuichi, Y., DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity, *Biol Pharm Bull.* 29, 206-210, 2006.
- [86] Keri, R.A., Ho, S.M., Hunt, P.A., Knudsen, K.E., Soto, A.M., Prins, G.S., An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A, *Reprod Toxicol.* 24, 240-252, 2007.

- [87] Schönfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C.E., Paul, M., Chahoud, I., "Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal- Fetal-Placental Unit", *Environmental Health Perspectives*, 110: 703-707, 2002.
- [88] Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Thayer, K.A., Vandenberg, J., Gandvomsaal, F., "S. Exposure to bisphenol A advances puberty", *Nature* 401: 763-764, 1999.
- [89] Buckiova, D., Kyselova, V., Peknicova, J., Boubelik, M., "Low doses of bisphenol A (BPA) affect fertility in CD1 mice", *Reprod. Toxicol.*, 15:459, 2001.
- [90] 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.*, 24(1): 40-46, 2011.
- [91] Miyakoda, H., Tabata, M., Onodera, S., Takeda, K., "Passage of bisphenol A into the fetus of the pregnant rat", *J. Health Sci.*, 45: 318-323, 1999.
- [92] 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.*, 15: 589, 2001.
- [93] 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.*, 114: 106-112, 2006.
- [94] Calafat, AM., Kuklenyik, Z., Reidy, J.A., Caudill, S.P., Ekong, J., Needham, L.L., "Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population", *Environ Health Persp.* 113(41), 391-395, 2005.
- [95] Patisaul, H., "Assessing risk from Bisphenol A", *American Scientist*, 98: 30-39, 2010.
- [96] Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit contam.* 19(8):796-802, 2002.
- [97] Wilson, N.K., Chuang, J.C., Lyu, C., Menton, R., Morgan, M.K. Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *J. Expo. Anal. Environ. Health.* 13 (3): 187–202, 2003.
- [98] Zalko, D., Jacques, C., Duplan, H., Bruel, S., Perdu, E. *Chemosphere*. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. 82(3): 424-430, 2011.

- [99] Wozniak, A.L., Bulayeva, N.N., Watson, C.S., “Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alphamediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells”, *Environ. Health Perspect.*, 113: 431-439, 2005.
- [100] Rubin, B.S., Soto, A.M., “Bisphenol A: perinatal exposure and body weight”, *Mol. Cell Endocrinol.*, 304: 55-62, 2009.
- [101] Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ., “The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior”, *Horm Behav.*, 59(3):296-305, 2011.
- [102] Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ., “Bisphenol A and related compounds in dental materials”, *Pediatrics.*, 126(4):760-768, 2010.
- [103] Caserta, D., Mantovani, A., Marci, R., Fazi, A., Ciardo, F., La Rocca, C., Maranghi, F., Moscarini, M., “Environment and women’s reproductive health”, *Hum Reprod Update.* 17(3):418-433, 2011.
- [104] Arnich, N., Canivenc-Lavier, M.C., Kolf-Clauw, M., Coffigny, H., Cravedi, J.P., Grob, K., Macherey, A.C., Masset, D., Maximilien, R., Narbonne, J.F., Nesslany, F., Stadler, J., Tulliez, J., “Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A”, *Int J Hyg Environ Health.* Jan 7 [Epub ahead of print], 2011.
- [105] Golub, M.S., Wu, K.L., Kaufman, F.L., Li, L.H., Moran-Messen, F., Zeise, L., Alexeeff, G.V., Donald, J.M., “Bisphenol A: developmental toxicity from early prenatal exposure”, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 89(6):441-466, 2010.
- [106] Liu, Y.M., Shen, Y.P., Liang, H., Wang, Y., Luo, X.M., Shen, Z.J., Chen, X., Yuan., “A correlative study on Bisphenol A and recurrent spontaneous abortion”, *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 45(4):344-349, 2011.
- [107] Braun, J.M., Hauser, R., “Bisphenol A and children’s health”, *Curr Opin Pediatr.* 23(2):233-239, 2011.
- [108] Ben-Jonathan, N., Hugo, ER., Brandebourg, TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 304(1-2): 49–54, 2009.
- [109] Sharpe, R.M., Drake, A.J., “Bisphenol a and metabolic syndrome”, *Endocrinol.* 151(6):2404-2407, 2010.

- [110] Mielke, H., Partosch, F., Gundert-Remy, U., “The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man”, *Toxicol Lett.* 204(2-3):190-198, 2011.
- [111] Y. T. H. Gül Otlı, «Bisfenol A: Maruziyeti, Metabolizması ve Toksik Etkileri,» İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, pp. 25-26, 2016.
- [112] vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*; 354: 74–84, 2012.
- [113] Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environ Res*; 111: 825–30, 2011.
- [114] Wisniewski P, Romano RM, Kizys MML, Oliveira KC, Kasamatsu T, Giannocco G, Chiamolera MI, Dias-da-Silva MR, Romano MA. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis. *Toxicology*; 329: 1–9, 2015.
- [115] Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, Liu SJ. Bisphenol A and Hormone- Associated Cancers: *Curr Prog Perspect Med*; 94(1): e211, 2015.
- [116] Corbel T, Gayrard V, Viguie C, Puel S, Lacroix MZ, Toutain PL, Picard-Hagen N. Bisphenol A Disposition in the Sheep Maternal-Placental-Fetal Unit: Mechanisms Determining Fetal Internal Exposure. *Biol Reprod*; 89(1): 1–9, 2013
- [117] vom Saal FS, VandeVoort CA, Taylor JA, Welshonsd WV, Toutaine PL, Hunt PA. Bisphenol A (BPA) pharmacokinetics with Daily oral bolus or continuous exposure via silastic capsules in pregnant rhesus monkeys: Relevance for human exposures. *Reprod Toxicol*; 45: 105-16, 2014.
- [118] Burçin Aygün Çeviki, E. P. (Fırat Tıp Dergisi). Beslenme, Kanser, Çevresel Faktörler, Nutrition, Cancer, Environmental Factors, 2017.
- [119] Erdem Durmaz, B. k. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 195-196, 2013.
- [120] Wetherill, Y. B., Akingbemic, B. T., Kannod, J., McLachlane, J. A., Nadalf, A., Sonnenscheing, C., Watsonh, C.S. Zoelleri, R. T., Belcher,S.M.

- [121] Wetherill, Y. B., Akingbemic, B. T., Kannod, J., McLachlane, J. A., Nadalf, A., Sonnenscheing, C., Watsonh, C.S. Zoelleri, R. T., Belcher,S.M. Reproductive Toxicology. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. 24(2): 178–198, 2007.
- [122] Tuçal., D., & Çifçi, D. Endokrin Bozucu Bisfenol A'nın ince Film Fotokatalitik Oksidasyon Prosesi ile Arıtılabilirliği. Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. , 5-6, 2016.
- [123] Dorn P.B., Chou C.S., Gentempo J., “Degredatio of Bisphenol A in natural waters”, Journal of Chemosphere 16: 1501-1507, 1987.
- [124] Klecka, G.M., S.J. Gonsior, R.J. West, P.A. Goopwin, and D.A. Markham., “Biodegradatation of Bisphenol A in Aquatic Encironments: River Die-Away”, Environmental Toxicology and Chemistry, vol. 20, pages 2725-2735, 2001.
- [125] West, R.J., Goodwin, P.A., and Klecka, G.M., “Assessment of the ready biodegradability of Bisphenol A,” Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, vol. 67, pages 106-112, 2001.
- [126] Yıldız, N., “Çevresel östrojenlerden bisfenol-A ve oktilfenolün erkek sıçanlarda subkronik etkileri”, Yüksel Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Biyoloji A.B.D. Ankara, 23-31, 2009.
- [127] Sharma, V.K., Anquandah, G.A., Yngard, R.A., Kim, H., Fekete, J., Bouzek, K., Ray, A.K., Golovko, D., “Nonylphenol, octylphenol, and bisphenol-A in the aquatic environment: a review on occurrence, fate, and treatment”, J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 44, 423-442, 2009.
- [128] Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore, L., Wenzel, A., “Endocrine disrupters in the environment”, Pure Appl Chem. 75, 631-681, 2003.
- [129] 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. 36, 1429-1438, 2002.
- [130] Wenzel, A., Muller, J., Ternes, T., “Study on endocrine disruptors in drinking water”. Fraunhofer Institute, Schmallenberg, Germany. Report ENV.D.1./TU/2000/0083, 2003.
- [131] Dündar, B. S. İçme Sularında Bisfenol-A araştırması, Ankara Örneği, Yüksek Lisans Tezi-Çevre Bilimleri, P. 11, 2014.

- [132] Bindhumol, V., Chitra, K.C., Mathur, P.P., 2003, Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats, *Toxicology*. 188, 117-124.
- [133] Fürhacker, M., Scharf, S., Weber, H., “Bisphenol A: Emissions from Point Sources”, *Chemosphere*, 41: 751-756, 2000.
- [134] Howard, P.H., “Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals”, Lewis Publishers, Chelsea, MI, 1989.
- [135] Beşler, S. Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Bisfenol-A'nın Sulu Ortamdan Hidrojellerle Adsorpsiyonu, 2013.
- [136] İnternet. Kansere Sebep Olan BPA (Bisphenol-A)'nin Yerine Geçen BPS (Bisphenol-S)'de Kansr Riski Var. Erişim Tarihi: 16.07.2017.
- [137] Loff PD, Subotic U, Oulmi Kagermann J, Kranzlin B, Reinecke MF Staude C. Diethylhexylphthalate extracted by typical newborn lipid emulsions from polyvinylchloride infusion system causes significant changes in histology of rabbit liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;31(3):188-93, 2007.
- [138] Sartori S, Trevisani L, Neilsen I, Tassinari D, Cecctti P,. Longevity of silicone and polyurethane catheters in long term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther*;17(6):853-6, 2003.
- [139] Rahman M, Brazel CS. The plasticizer market: an assesment of traditional plasticizers and reserch trends to meet new challenges. *Prog. Polym. Sci*;29(1):1223-48, 2004.
- [140] Bitman J, Cecil H. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agric. Food Chem*18: 1108, , 1970.
- [141] 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*; 74: 649–662, 2001.
- [142] Safe SH. Endocrine disruptors and human health—is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect*; 108:487–493, 2000.
- [143] 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(hydroxyphenol)propane (bisphenol A) Question number EFSA-Q-2005, *The EFSA Journal* 428:1–75, 2006.

- [144] IRIS 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, 2002.
- [145] 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, 2007.
- [146] 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>. Erişim Tarihi: 01.08, 2008.
- [147] 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.
- [148] Japanese National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Risk Assessment Document Series No 4: Bisphenol A.. Available on-line at, 2005.
- [149] Anna B, Helen H, Christina R, Annika H, «Risk to all or none?: A comparative analysis of Controversies in the Health risk Assessment of Bisphenol-A,» Researchgate, pp. 135-136, 2010.

ÖZGEÇMİŞ

Abdul Munir Amini, 30.03.1989'da Afganistan Sarepul'da doğdu. İlk ve orta okulu General Abdul Reşit Dostum Lisesinde okudu, Lise eğitimini Cevizcanda tamamladı. 2008 yılında İbn-i Yemin Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında başladığı Cevizcan Üniversitesi Kimyasal Teknoloji Mühendisliği Bölümü'nü 2012 yılında bitirdi. Üniversite dahil tüm tahsil hayatını Afganistan'da tamamlayan Abdul Munir Amini 2015 yılında Sakarya Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü'nde yüksek lisans eğitimine başladı.