

PLASTİKLEŞTİRİCİLER; FTALATLAR VE BİSFENOLLER

PLASTICIZERS: PHTHALATES AND BISPHENOLS

Pınar Erkekoğlu

Atıf için: Erkekoğlu, Pınar (2022). Plastikleştiriciler; Ftalatlardan ve Bisfenoller. K. şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 35-64). Tőrkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch03.

PLASTİKLEŞTİRİCİLER; FTALATLAR VE BİSFENOLLER

Prof. Dr. Pınar Erkekoğlu

Hacettepe Üniversitesi

Özet

Endokrin sistemin işleyişı birçok faktörden etkilenebilir. Endokrin bozucu kimyasal maddeler çevrede çok yaygın bulunan, farklı kimyasal yapılara sahip hormonların sentez, sekresyon, taşıma, metabolizma, bağlanma etkisi veya yıkımını etkileyen ekzojen ajanlardır. İnsanların günlük hayatta aynı anda birçok endokrin bozucu maddeye maruz kaldığı bilinmektedir. Ftalatlar ve bisfenoller plastiklerde “plastizer (plastikleştirici) olarak kullanılan ve dünya genelinde çok yüksek miktarda üretilip kullanılan maddelerdir. Ftalatlar, genelde plastiği yumuşatmak için kullanılırken, bisfenoller polikarbonat plastiklere şekil vermek için kullanılmaktadır. Ftalatların anti-androjenik etkili maddeler olduğu, başta gelişmekte olan erkek üreme sistemi olmak üzere birçok organ ve sistem üzerinde istenmeyen etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Son yıllarda nöroendokrin etkilerinin üzerinde de sıklıkla durulmaktadır. Bisfenoller ise, genelde östrojenik etkili kimyasal maddeler olarak bilinirler ve endokrin sisteme etkilerinin dışında obezite, diyabet ve farklı kanser türleriyle ilişkilendirilmektedirler. İnsanların her iki plastizer grubuna da aynı anda yoğun teması vardır. Henüz bu maddelere tek başına maruziyetin tam etkileri konusunda ciddi soru işaretleri varken, birlikte maruziyetin etkilerini değerlendirmek için oldukça kapsamlı ve mekanistik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Özellikle prenatal ve erken postnatal maruziyetin azaltılması gerekmektedir. Bunun için başta gebelikte olmak üzere önlemlerin alınması gerekmektedir. Halkın özellikle plastizer maruziyetinin azaltılması konusunda bilinçlendirilmesi gelecek nesillerin sağlığı için büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler

Endokrin Bozucu Kimyasal, Plastikleştiriciler, Ftalatlar, Bisfenoller, DEHP, BPA

PLASTICIZERS: PHTHALATES AND BISPHENOLS

Abstract

The functioning of the endocrine system can be affected by many factors. Endocrine-disrupting chemicals are environmentally abundant exogenous agents with different chemical structures, and they can affect the synthesis, secretion, transport, metabolism, binding, or elimination of hormones. It is known that humans are exposed to many endocrine disruptors at the same time in daily life. Phthalates and bisphenols are substances that are used as plasticizers in plastics and are produced and used in large quantities around the world. Phthalates are generally used to soften plastic, while bisphenols are used to shape polycarbonate plastics. It is stated that phthalates are substances with anti-androgenic effects and may have unwanted effects on many organs and systems, especially on the developing male reproductive system. In recent years, their neuroendocrine effects have been frequently emphasized. On the other hand, Bisphenols are generally known as estrogenic chemicals and are associated with obesity, diabetes, and different types of cancer, apart from their effects on the endocrine system. Humans have intense contact with both groups of plasticizers at the same time. While serious questions remain about the full effects of individual exposure to these substances, extensive and mechanistic studies are needed to evaluate the effects of combined exposure. In particular, prenatal and early postnatal exposure should be reduced. Therefore, precautions should be taken, especially during pregnancy. It is of great importance for the health of future generations to raise awareness of the public, especially about reducing plasticizer exposure.

Keywords

Endocrine-Disrupting Chemical, Plasticizer, Phthalates, Bisphenols, DEHP, BPA

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler

Endokrin bezler, salgılarını sentezleyen, saklayan ve doğrudan kana veren özelleşmiş hücrelerden oluşmaktadır ve organizmadaki fizyolojik homeostazı korumak için iç ve dış ortamdaki değişikliklere yanıt verirler. Endokrin bezlerin salgıları “hormonlar” olarak bilinir. Hormonların yapıları birbirinden farklıdır ve polipeptit, steroid gibi çok farklı kimyasal yapılarda olabilirler. Pek çok ksenobiyotik, hormon sentez yollarındaki spesifik enzimleri inhibe ederek salgı bezlerinde toksisiteye neden olur. Bazı bileşikler ise, endokrin sistem üzerindeki toksik etkilerini daha farklı mekanizmalarla gösterirler. Bir endokrin bez üzerinde herhangi bir ajanın doğrudan toksik etki göstermesi, bezin fazla veya az çalışmasına neden olabilir ya da endokrin ve endokrin olmayan hedef dokular arasındaki etkileşimleri etkileyebilir (Rana, 2014).

Endokrin bozucu kimyasal maddeler, endokrin sistemin gelişimi ve işlevini değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Çevre Koruma Ajansı (EPA)'ya göre endokrin bozucu kimyasal maddeler şöyle tanımlanır: “Endokrin bozucular doğal olarak kanda bulunan hormonların sentez, sekresyon, taşınma, metabolizma, bağlanma etkisi veya yıkımını etkileyen ekzojen ajanlardır”. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer alabilmektedirler. Doğal endokrin bozucular (örn. fitoöstrojenler) farklı bitkilerde bulunurlar ve ancak çok yüksek miktarda alındıklarında endokrin bozucu etki gösterirler (Yeşilkaya, 2008).

İlk araştırmalar, endokrin bozucu kimyasal maddelerin östrojen reseptörleri (ER'ler), androjen reseptörleri (AR'ler), progesteron reseptörleri (PR'ler), tiroit reseptörleri (TR'ler) ve retinoid reseptörleri de olmak üzere nükleer hormon reseptörlerini etkileyerek istenmeyen etkilerini gösterdikleri sonucuna varmıştır. Ancak, günümüzde mekanizmaların çok daha geniş olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda elde edilen veriler, endokrin bozucu kimyasal maddelerin nükleer reseptörler, nükleer olmayan steroid hormon reseptörleri (örn. membran ER'leri), nonsteroid reseptörler (örn. serotonin, dopamin ve norepinefrin reseptörleri), steroid biyosentezi ve/veya metabolizmasında yer alan enzimatik yollar ve endokrin ve üreme sistemlerine benzer diğer birçok mekanizma aracılığıyla etki gösterdiğine işaret etmektedir (Kavlock vd., 1996; European Comssion, 1996; Zoeller vd., 2012).

Fizyolojik bir perspektiften bakıldığında, endokrin bozucu kimyasal maddeler organizmanın iç dinamiklerini sağlamasını ve çevresel faktörlere yanıt vermesini sağlayan hormonal ve homeostatik sistemleri değiştiren doğal veya sentetik bileşikler olarak tanımlanabilir. Bazı bitkisel östrojenik bileşikler (fitoöstrojenler) de benzer etkiler gösterebilir. Soya, vişne, maydanoz gibi

bitkilerde bulunan bu doğal endokrin bozucu maddelerin ancak yüksek miktarlarda alımı ile östrojenik etkiler görülebilir. Doğal endokrin bozucu kimyasal maddelerin vücutta yarılanma süreleri kısadır; genellikle dokularda birikmeden vücuttan atılır ve önemli yan etki oluşturmazlar (Yeşilkaya, 2008). Diğer taraftan, “zearalanon” gibi fungal sekonder metabolitler olan ve doğal olarak sentezlenen bazı mikotoksinlerin de endokrin bozucu etkilerinden şüphelenilmektedir. Sentetik endokrin bozucuların ise, düşük miktarlarının bile endokrin sistemi etkileyebilir (Diamanti-Kandarakis vd., 2009).

Sentetik Endokrin Bozucular

Sentetik endokrin bozucu kimyasal maddeler endüstriyel, tarımsal ve tüketim ürünlerinde bulunurlar. İnsanların bu kimyasallara maruziyeti genellikle oral, dermal, parenteral ve inhalasyon yoluyla gerçekleşir. Genelde yağ dokusunda birikirler; bu nedenle vücutta uzun süre kalırlar ve çok sayıda doku, organ ve sistem üzerinde toksik etki oluşturabilirler. Farklı endokrin bozucu kimyasal maddelerin nöroendokrin sistemi bozucu etkileri dahil, geniş bir yelpazede etkileri bulunabilir (Lauretta vd., 2019).

Sentetik endokrin bozucular; gıdaları kontamine ettikleri için, yiyeceklerle birlikte bu kimyasal maddelere yoğun olarak maruz kalmak mümkündür. Gıda ambalajlamada kullanılan plastik materyalin içinde bulunan bazı maddeler, temizlik malzemeleri, fungusitler, insektisitler, herbisitler ve çözücüler gibi organik kimyasalların endokrin bozucu olma potansiyeli vardır (Lauretta vd., 2019).

Başlıca Sentetik Endokrin Bozucular

Ftalatlar: Di-(2-etilhekzil) ftalat, butil benzil ftalat, di-n-butil ftalat, di-n-fenil ftalat, diisopropil ftalat, diklorohekzil ftalat, dietil ftalat

Bisfenoller: Bisfenol A (BPA), bisfenol AF (BPAF), bisfenol AP (BPAP), bisfenol B (BBB), bisfenol BP (BPBP), bisfenol C (BPC), bisfenol C2 (BPC2), bisfenol E (BPE), bisfenol F (BPF), bisfenol G (BPG), bisfenol M (BPM), bisfenol P (BPP), bisfenol BH (BPBH), bisfenol S (BPS), bisfenol TMC (BPTMC), bisfenol Z (BPZ)

Organohalojenler: Dioksinler, furanlar, ppliklorlu bifeniller (PCB'ler), heksaklorobenzen, pentaklorofenol

Pestisitler: Dikloro difenil trikloroetan (DDT), dikloro difenil dikloroetilen (DDE), BBDH (2,4-diklorofenoksi asetik asit [2,4-d], 4-klorometoksi asetik asit, klormekuat), Araklor türevleri, aldikarb, amitrol, atrazin, benomil, karbaril, klordan, endosulfan, etilparation, heptaklor, kepon, ketokonazol, lindan, malation, trifluralin, vinklozolin, metoksiklor

Ağır Metaller: Arsenik, kadmiyum, kurşun, civa

İlaçlar: Oral kontraseptifler, dietilstilbestrol (DES), simetidin

Diğerleri: Etan dimetan, benzofenol, n-butil benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol

Plastik Nedir?

Plastik (Yunanca “kalıplanabilir” anlamına gelen “plastikos” dan türetilmiştir) C, H, O, N ve diğer organik ya da inorganik elementler ile oluşturduğu monomer adı verilen, basit yapıdaki moleküllü gruplardaki bağın koparılarak, polimer adı verilen uzun ve zincirli bir yapıya dönüştürülmesi ile elde edilen malzemelere verilen genel bir isimdir. Örneğin; “etilen” bir monomerdur. Bu monomerdan oluşturulan polimer olan “polietilen” ise polimerdir. Plastikğin elde edilmesi belli bir sıcaklık ve basınç altında, katalizör kullanılarak monomerlerin reaksiyona sokulması ile olur (American Chemistry Society, 2020; Andradı & Neal, 2009).

Genelde plastikler petrol rafinerilerinde kullanılan ham petrolün işlenmesi sonucu artı kalan malzemelerden elde edilir. Yapılan araştırmalara göre yeryüzündeki petrolün sadece %4'lük bir kısmı plastik üretimi için kullanılmaktadır. Plastik ilk üretildiğinde toz, reçine veya granül halde olabilir. Kauçuk gibi olanları ham petrolün işlenmesi ile üretilen, genelde esnek materyallerdir. Plastikler, çok fazla üretilmeleri ve kullanılmaları sebebiyle insanların günlük yaşantısında sıkça maruz kaldığı sentetik maddelerdir (American Chemistry Society, 2020; Gervet, 2007; KBDelta, 2020; RSB, 2020).

Dünya Plastik Üretimi

Dünyada plastik üretimi her geçen yıl artmaktadır. 1950 yılında dünyadaki plastik üretimi 1,5 milyon ton iken, 1976 yılında üretim 20 milyon tona, 2002 yılında 200 milyon tona, 2012 yılında 288 milyon tona, 2015 yılında 322 milyon tona ve 2019 yılında 368 milyon tona çıkmıştır (Statistica, 2020). Dünya genelinde en büyük plastik üreticisi Çin'dir. Çin'in ABD'ye plastik satışı 2009 yılında 14,4 milyar dolarken, 2019 yılında 48,3 milyar dolara yükselmiştir (Trading Economics, 2020).

İnsanların Plastiklere ve Plastizlere Maruziyeti

İnsanların plastiklere ve plastizlere maruziyeti, oral, inhalasyon, dermal ve parenteral yollarla olabilir. Oral maruziyetin en büyük kaynağı kontamine yiyecek ve içeceklerdir. Plastik saklama kaplarının mikrodalgada ısıtılması, mikrodalgada yiyeceklerin dondurması-çözülmesi, mekanik işlemler (kesme-doğrama) ve gıdalara ambalaj materyalinden doğrudan kontaminasyon söz konusu olabilir. Ayrıca, diş kaşıcıları, biberon ve emzik gibi bebeklikte kullanılan plastik ürünlerden de plastizlere oral maruziyet söz konusu olabilir. Teneke içecek kutularında iç

kısımları kaplamak için kullanılan BPA'ya oral maruziyet toplumun geneli için önemli bir temas yoludur (Sugeng vd., 2020).

Diğer taraftan, son yıllarda medikal malzemelerle plastiklere temasın önemini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Santral kateterler, infüzyon torbaları, total parenteral nütrisyon (TPN) torbaları, nazogastrik/orogastrik sonda, idrar sondası, entübasyon tüpü, trakeostomi kanülü, göğüs tüpü, ventilasyon ekipmanları, nazal kanül, maske, periton diyalizi, hemodiyafiltrasyon, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) işlemi ve kan ürünü transfüzyonu gibi birçok farklı medikal ürüne tedaviler esnasında temas gerçekleşebilir. Özellikle yenidoğan bakım üniteleri (YDYBÜ)'nde maruziyetin yaşamın ilerleyen dönemlerinde belirli sağlık sorunlarına neden olabileceği ifade edilmektedir (Lantos, 1988; Latini vd., 2010).

Ftalatlar, birçok ambalaj malzemesinin yapısına girebildikleri gibi, kozmetik endüstrisinde renk ve koku fiksatorü olarak da kullanılmaktadır. Bu nedenle, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinden de plastizlere dermal olarak maruz kalınabilir. Billhasa, bebek ve çocukların kullandıkları şampuanlar, kremler ve losyonlar gibi birçok üründen ftalat maruziyeti söz konusu olabilir (Kim vd., 2020; Rowdhwal & Chen, 2018).

Plastik materyale ve plastizlere inhalasyonla da temas edilebilir. Plastik materyal ve plastizer üretilen işyerlerinde işçilerin inhalasyon yoluyla maruziyeti önemlidir (Wang vd., 2019). Ayrıca, evlerde kullanılan polivinil klorür (PVC) pencereler, yer kaplamaları, halı altı kaplamalar gibi malzemelerden ve yer tozlarından zamanla buharlaşan plastizerler inhalasyonla maruziyetin ana kaynağıdır. Mobilyalarda kullanılan adhesiflerin ve arabalarda kullanılan plastik aksamın yapısında bulunan ftalatların zamanla buharlaşarak inhalasyonla maruziyete yol açabileceği de belirtilmektedir (Rowdhwal & Chen, 2018).

Sularda Plastik ve Plastizer Kirliliği

Her sene dünya 381 milyon ton plastik atık üretmektedir ve bunun 2034'te 2 katına çıkması beklenmektedir. Tek kullanımlık plastikler tüm plastiklerin %50'sinin oluşturmaktadır ve bunların sadece %9'u geri dönüşüme gitmektedir. Denizlerin yüzeyinin %88'i plastiklerle kirlenmiştir. Her sene okyanuslara 8-14 milyon ton plastik karışmaktadır. Her yıl 1 milyondan fazla deniz kuşu ve 100.000 deniz canlısı plastik kirliliği nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bebek deniz kaplumbağalarının %100'ünün midelerinde plastik bulunmaktadır. Her okyanusta 2,25 trilyon makro ve mikro plastik olduğu varsayılmaktadır. Her mil kare başına 46.000 parçanın olduğu ve bunun 269.000 ton olduğu önerilmektedir. Her gün okyanuslara 8 milyon adet plastik bırakılmaktadır. (Condor Ferries, 2021).

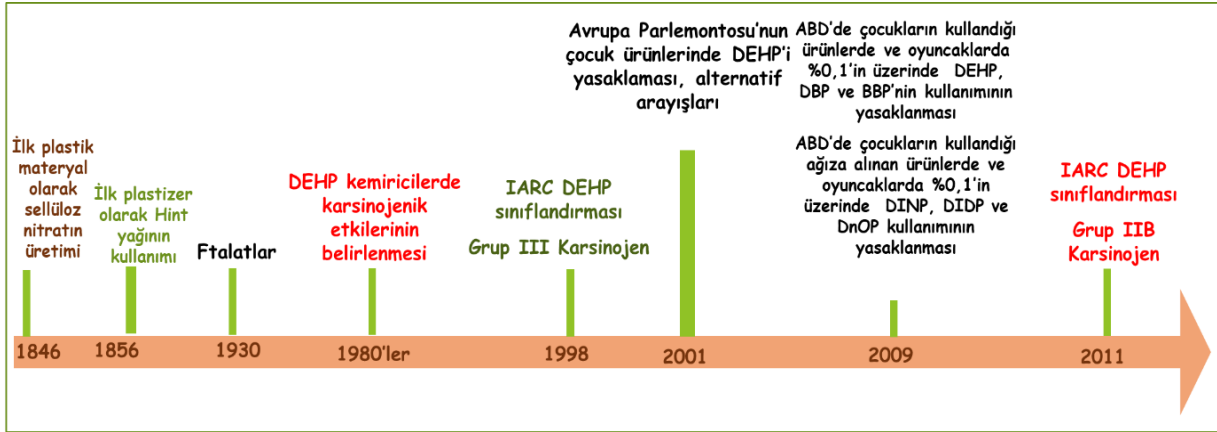
Her sene İngiltere plastik kirliliğinin 1,7 milyon tonuna; ABD ise 38 milyon tonuna yol açmaktadır. Dünya genelinde en çok plastik kirliliği plastik paketleme nedeniyle oluşmakta ve bu olay her yıl 80 milyon ton plastik atığına neden olmaktadır. Her dakikada çöpe 1 milyon plastik torbanın atıldığı belirtilmektedir. Her sene plajlarda 8,3 milyar plastik pipet kullanılmakta ve bunun %1'i okyanusa atılmaktadır. 2020 yılının yazında denizdeki plastik sayısının balık sayısından fazla olduğu hesap edilmiştir. Yenilmek üzere tutulan her 3 balıktan birinin plastikle kontamine olduğu söylenmektedir. Mikro boncuk (microbead) olarak üretilen plastik materyalin her biri bir sıklmada 100.000 küçük boncuk oluşturarak deniz kirliliğinin artmasına yol açmaktadır (Condor Ferries, 2021; Ritchie, 2018; RSP, 2021).



Ftalatlar PVC

03 PVC işaretinin olduğu tüm plastik materyaller ftalat içerebilir. Ftalatlar 1930'lerden bu yana katkı maddesi olarak çok yaygın kullanılırlar ve plastiklere esnekliklerini artırmak için eklenirler. Yani ftalatlar, PVC'yi esnek plastiğe dönüştürür. Ftalatlar plastiklere eklendiklerinde uzun polivinil moleküllerin birbirleri üzerinde kaymasına izin verirler (Heudorf vd., 2007).

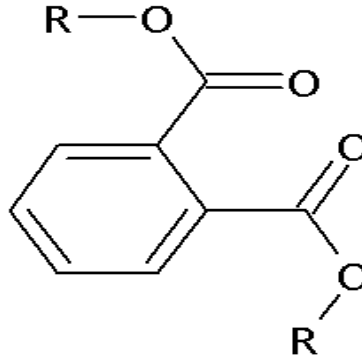
Her yıl dünyada 7,5 milyon ton plastizer üretilmektedir. Ftalatlar 2005'te dünya plastizer pazarının %88'inini oluşturmaktayken, bugün dünya plastizer üretiminin %80'inini ftalatlar oluşturmaktadır. Son yıllarda azalan üretimlerinin nedeni sağlık ile ilgili etkilerinin, özellikle de endokrin bozucu etkilerinin belirlenmesidir. Ftalatların endokrin bozucu etkileri nedeniyle yeni, daha güvenli ve aynı etkinlikte kullanılacak yeni plastizerler sentezlenmeye çalışılmaktadır. Ancak, henüz ftalatlar kadar etkin «yumuşatıcı plastizerler» yoktur. Plastikler ve ftalatların tarihçesiyle ilgili zaman çizelgesi Şekil 1'de gösterilmiştir (Plasticisers Information Center, 2021).



Şekil 1. Plastikler ve ftalatların tarihçesiyle ilgili zaman çizelgesi.
DEHP: Di-(2-etilhekzil) ftalat; IARC: Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı

Ftalatların Sentezi

Ftalatlar 1,2-benzendikarboksilik asitin dialkil veya alkil/aryl esterleridir. Ftalatlar ftalik anhidrit ile uygun bir alkolün (genelde 6-13 karbonlu) reaksiyonu ile elde edilen renksiz ve oda ısısında sıvı olan maddelerdir (Peijnenburg, 2008). Ftalatların genel kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Ftalatların genel kimyasal yapısı.

Ftalatlar lipofilik maddelerdir, plastik matriksine kovalan olarak bağlanmadıklarından lipofilik maddelerle temasta plastik dışına sızarlar (Mathieu-Denoncourt vd., 2016). Ayrıca, PVC'lerin ve diğer ftalat içeren ürünlerin üretimi ve kullanımı esnasında veya kullanımı sonrasında doğrudan çevreye salınırlar. Çok büyük hacimlerde üretilip tüketilmeleri nedeniyle en yaygın çevresel kirleticilerden biri olarak kabul edilirler (Przybyłńska & Wyszowski, 2016).

Ftalatların Kullanım Alanları

Ftalatlar yumuşak plastiklerde kullanılan ana plastizerlerdir. Kullanım alanları kısaca şöyle özetlenebilir (Benjamin vd., 2017; Giuliani vd., 2020, Latini vd., 2004):

- Gıda ambalaj materyalleri
- İçme suyu şişeleri
- Bebek ürünleri (emzik, biberon, oyuncak, vb.)
- Farmasötik endüstrisi (tablet kaplama)
- Lubrikan yağlar
- Kişisel bakım ürünleri (şampuanlar, kremler, losyonlar, saç spreyleri)
- PVC plastikler
- Medikal malzemeler
- Kablo ve teller
- Otomotiv endüstrisi
- Tekstiller (plastik baskılı giysiler, botlar, ayakkabı tabanları ve dış yüzeyleri)
- İnşaatlar (vinil yüzey kaplamalar, çatı kaplamalar, fleksibl adhesifler ve dolgu macunları, duvar kaplama, duvar kâğıtları, elektrik kablo insüstasyonu, su geçirmez membranlar)
- Dış mekan ürünleri (yüzme havuzu astarları, bahçe hortumları)

Yüksek molekül ağırlıklı ftalatlar [örn. di(2-etilhekzil)ftalat (DEHP), di-izononil ftalat (DINP)] genellikle plastizer olarak kullanılırken, düşük molekül ağırlıklı ftalatlar (örn. dietil ftalat (DEP), dibütül ftalat (DBP) kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde renk ve koku fiksatorü olarak kullanılmaktadır. DEHP ucuz ve çok üretilen bir plastizer olması nedeniyle ve de iyi bir fiksatorü olduğu için kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde de kullanılır (Benjamin vd., 2017; Giuliani vd., 2020, Latini vd., 2004). Ftalat esterlerinin bireysel kullanım alanları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ftalat esterlerinin bireysel kullanım alanları.

Ftalat	Kısaltma	Kullanımı
Dimetil ftalat	DMP	Repellent, plastizer
Dietil ftalat	DEP	Kozmetiklerde (şampuan, parfüm, sabun, losyon), endüstriyel solvan olarak, ilaçlarda (tablet kaplama, kapsül üretimi)
Dibutil ftalat DBP	DIBP	Adesiflerde, kozmetiklerde, endüstriyel solvan olarak, yapıştırıcılarda
Butil benzil ftalat	BBP	Vinil yer kaplamalarda, adesiflerde, endüstride solvan olarak, mühür üretiminde
Disikloheksil ftalat	DCHP	Kauçuk ve polimer üretiminde stabilizer olarak
Di (2-etilheksil) ftalat	DEHP	Yumuşak plastiklerde plastize olarak (IV torbalar, oyuncaklar, ev ürünleri, gıda endüstrisinde gıda paketleme torbalarında), kağıt sanayinde, elektrik kapasitörlerinde, boyalar/pigmentlerde, reçinelerde, kauçuk sanayinde, tekstil ürünlerinde, kozmetiklerde
Dioktil ftalat	DOP	Yumuşak plastiklerde plastizer olarak
Diizononil ftalat	DINP	Yumuşak plastiklerde plastizör olarak, DEHP yerine kullanımda

Ftalatların Genel Toksik Etkileri

Ftalatların 1980’lerde kemiricilerde hepatokarsinojenik özellikleri olduğu belirlenmiştir. Bunun temel nedeni ftalatların kemirici karaciğerinde insan karaciğerinde aktif olmayan bir seri olayla peroksizom proliferasyonuna yol açmalarıdır. Bu dönemde ftalatlar “epigenetik karsinojenler” olarak sınıflandırılmıştır. Takiben, ftalatların oksidatif strese yol açabildikleri de belirlenmiştir. Sonraki yıllarda ftalat esterlerinin doğrudan DNA hasarı yapabildikleri ve genotoksisiteye de neden olabildikleri bildirilmiştir (Conway vd., 1989; Erkekoglu & Kocer-Gumusel, 2014; Huber vd., 1996; Popp vd., 1987).

Ftalatların günümüzde en sıklıkla “endokrin bozucu” etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmakta ve genelde anti-androjenik etkili olduklarından söz edilmektedir. Ftalatlar için ana hedef gelişmekte olan erkek üreme sistemidir. Ancak, ftalatların dişi üreme sistemi üzerine de istenmeyen etkilerinin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Benjamin vd., 2017; Patel vd., 2015; Zlatnik, 2016).

Kemiricilerde Testiküler Disjenez Sendromu (TDS)

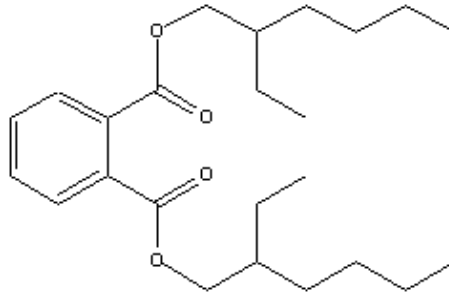
Ftalatlar, kemiricilerde testiküler disjenez sendromu (ftalat sendromu, TDS)’na yol açabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, ftalat ve bazı diğer endokrin bozuculara maruziyetle TDS’nin insanlarda da görülebildiği belirlenmiştir (Bajkin vd., 2014; Erkekoglu & Kocer-Gumusel, 2015; Hu vd., 2009; Stenz vd., 2019).

TDS tanısı aşağıdaki patolojilerden bir ya da birkaçının bir arada görülmesiyle tanı konulabilir (Bajkin vd., 2014; Erkekoglu & Kocer-Gumusel, 2015; Hu vd., 2009; Stenz vd., 2019):

- Hiposphadias
- Kriptorşidizm
- Anogenital açıklıkta azalma
- Semen kalitesinde düşme
- Fertilitede azalma
- Erken yaşta (35 yaş civarı) testis kanseri

Dİ-(2-etilhekzil) ftalat

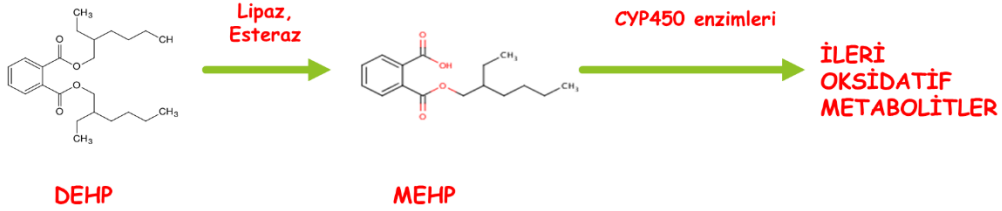
Dİ-(2-etilhekzil) ftalat plastizer olarak en yaygın kullanılan ftalat türevidir. DEHP, sıçanlarda her iki cinste de üreme sistemine toksiktir. En duyarlı sistem gelişmekte olan erkek üreme sistemidir ve üreme sistemi toksisite mekanizması karsinojenite mekanizmasından farklıdır (Erythropel vd., 2014; Rowdhwil vd., 2019). DEHP'in kimyasal yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. DEHP'in kimyasal yapısı.
DEHP: Dİ-(2-etilhekzil) ftalat

Dİ-(2-etilhekzil) Ftalatın Biyotransformasyonu

Dİ-(2-etilhekzil) ftalat oral alımdan sonra hızla emilir ve karaciğerde lipaz ve esterazlarla ana metaboliti mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEHP)'e dönüşür. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde MEHP'in DEHP'ten daha toksik olduğu belirlenmiştir. MEHP daha sonra sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ile oksidatif metabolitlerine dönüşür ve bu metabolitler idrar ve feçesle atılır. Oluşan oksidatif metaoblitlerin ise, MEHP'ten daha toksik olduğu ifade edilmiştir (Şekil 4) (Frederiksen & Skakkebaek, 2007).



Şekil 4. DEHP'in biyotransformasyonu

CYP450: sitokrom P450; DEHP: di-(2-etilheksil) ftalat; MEHP: mono-(2-etilheksil) ftalat

DEHP ve Erkek Üreme Sistemi

DEHP'e prenatal maruziyet kemiricilerde erkek yavrularda testis ağırlığında azalma, Sertoli hücrelerinde vakuolizasyon, Leydig hücrelerinde yapısal bozukluklar, sperm hücrelerinde apoptoz ve otofaji ve seminifer tübüllerde atrofiye yol açabilir ve ileriki yaşamda sperm parametrelerinde bozulmaya yol açarak fertilitenin azalmasına neden olur (Camacho vd., 2020; Desdoits-Lethimonier vd., 2012; Erkekoglu vd., 2010, 2012, 2014).

Ftalatlarla Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin Yaptığı Epidemiyolojik Çalışmalar

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından 2003–2004 yıllarında Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi (NHANES)'nde yer alan 6 yaş üzerindeki 2636 kişide idrar ftalat düzeylerini ölçülerek yapılan bir çalışmada, 13 farklı ftalat metaboliti taranmıştır ve sonuçlar CDC tarafından Çevresel Kimyasallara İnsan Maruziyeri Üzerine Dördüncü Rapor'da yayınlanmıştır. CDC araştırmacıları genel popülasyonda birçok ftalat metabolitinin ölçülebilir düzeylerde bulunduğunu belirtmiştir. Bu bulgu Amerikan popülasyonunun ftalatlara yaygın maruziyeti olduğuna işaret etmektedir. Erişkin kadınların erişkin erkeklere göre ftalat metabolit düzeylerinin daha yüksek olduğu; bunun da kadınların daha yüksek sabun, vücut yıkama ürünler, kozmetik ve benzer kişisel bakım ürünü kullanımına bağlı olduğu ifade edilmiştir. Hispanik olmayan siyahların ise, Hispanik olmayan beyazlara göre daha yüksek derecede birçok ftalata maruziyetinin olduğu belirlenmiştir (CDC, 2004a).

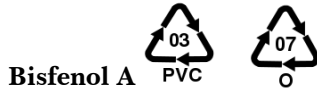
Bisfenoller

Bisfenoller, "difenilmetanlar" olarak bilinen bir kimyasal gruba aittir ve genellikle bir karbon atomu olan bir köprü atomu ile birbirine bağlanmış iki fenol halkası içeren geniş bir grup kimyasal maddeyi temsil eder (Schmidt & Peterlin Masic, 2012).

Bisfenoller, polikarbonat plastiklerin üretiminde ve gıda ve içecek kutularının reçine kaplamasında temel kimyasal olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Vandenberg vd., 2012).

Nehir sularının çökellerinde (Liao vd., 2012), yüzey suları (Fromme vd., 2002) ve kanalizasyon (Yang vd., 2014b) gibi farklı çevresel alanlarda farklı bisfenol türevleri tespit edilmiştir. İnsanlardan elde edilen biyolojik örneklerde yapılan analizler, genel popülasyonunun bu kimyasallara sürekli maruz kaldığını göstermektedir (Yang vd., 2014; Ye et al., 2015).

Bisfenollerin gıdalarla birlikte tahmini alım miktarı, çocuklar için 243 ng/kg vücut ağırlığı/gün ve yetişkinlerde 58.6 ng/kg vücut ağırlığı/gün'dür (Liao & Kannan, 2013). BPA'nın çevrede ve farklı biyolojik örneklerde tespit edilebilir düzeylerde varlığını rapor eden birçok kaynak olmasına rağmen, diğer bisfenol analoglarının varlığı hakkında bilgi azdır (Tsai, 2006).



Bisfenol A

Bisfenol A (2,2-bis(4-hidroksifenil)propan), 03 PVC ve 07 O işareti taşıyan tüm plastik materyallerde bulunabilir. BPA, iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir tür organik bileşiktir (Alonso-Magdalena vd., 2012). İlk olarak 1905 yılında, katalizör olarak asit varlığında fenol ve asetonun kondansasyonu ile sentezlenmiştir. (Rykowska & Wasiak, 2006). BPA'nın dünyada 1980'lerde yıllık üretim kapasitesi 1 milyon ton iken, günümüzde 3 milyon tona yaklaşmıştır ki bu dünyadaki toplam kimyasal madde üretiminin %0,6-0,8'ne tekabül etmektedir (Reuters, 2021).

Bisfenol A, günlük yaşamımızda bebek biberonları, konserve kutuları, kavanozlar gibi yiyecek saklama materyallerinde kullanılmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda uzun süre temas sonucu BPA monomerleri hidroliz olarak yiyeceklerin içine penetre olabilmektedir. Ortalama maruziyet konsantrasyonu katı konserve yiyecekler için 10µg/kg - 70µg/kg olup, sıvı konserve yiyecekler için ise, 1 µg/kg - 23 µg/kg arasındadır (WHO, 2011). Isıtılma, asidik ortam varlığı gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden yiyecek ve içeceklerle sızabilir (Vandenberg vd., 2007). ABD'de plastik ve metal konserveler ve ambalajlı gıdalarda yapılan bir araştırmada 105 gıdanın 63'ünde BPA'ya rastlanmıştır. BPA'nın besinlere koruyucu ambalaj malzemelerinden geçtiği ifade edilmiştir (Schechter vd., 2010). Kanada'da ise, 154 gıda örneğinin 36'sında 0,14 ng/g - 106 ng/g arasında değişen konsantrasyonlarda BPA'ya rastlanmıştır (Cao vd., 2011). Benzer olarak, ABD'de yapılan bir çalışmada, konserve gıdalarının büyük bir kısmında (%91) konsantrasyonu 2-730ng/g arasında değişen miktarlarda BPA bulunmuştur (Noonan vd., 2011).

Bisfenol A'nın insan sağlığı üzerine olası zararlı etkilerinin endokrin bozucu aktivitesi sonucu olduğu dikkatli incelemeler sonucu anlaşılmıştır (Maffi vd., 2006; Rasier vd., 2006). BPA ile ilgili ilk düzenleyici risk değerlendirme raporu Kanada Hükümeti tarafından yayınlanmış olup, bu

raporun sonucuna göre BPA'nın Kanada'daki biberonlarda kullanımı yasaklanmıştır. Ocak 2010'da ise Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) BPA'nın infant ve çocuk sağlığı üzerindeki potansiyel yan etkilerinden duyduğu endişeyi belirtmiştir (Health Canada, 2018). Yiyecek saklama kaplarında BPA kullanımı Japonya, Kanada ve Amerika'daki pek çok eyalette yasaklanmıştır (SGS News Center, 2018). Avrupa Birliği ise, 2011'de BPA içeren bebek ürünlerinin üretimini, pazarlanmasını ve ihracatını durdurmuştur (EFSA, 2011). Şu andaki çalışmalar yiyecek ambalajlarında kullanılan BPA'nın daha güvenli maddeler ile değiştirilmesi yönündedir. Ancak, bütün bu alternatif materyallerin fonksiyonel ve güvenilirlik açısından bilimsellik çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bisfenol A'nın Kullanım Alanları

Bisfenol bileşikler genelde sert plastiklerde, polikarbonat ve epoksi reçine üretiminde kullanılır. Üretim düzeyi gün geçtikçe artan BPA, polikarbonat plastikler ve epoksi reçineleri üretiminde çoğunlukla monomer olarak en yaygın kullanılan bisfenollerden biridir (Nakagawa vd., 2000). Tip 3 plastiklere sertleştirici, Tip 7 plastiklere antioksidan olarak eklenen BPA, çoğunlukla şeffaf ve dayanıklı, yeniden kullanılabilen plastik ürünlerin yapısında (biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, kola ve meyve suyu şişeleri) ile metal kutuların iç yüzeyinde metal yüzey ile gıda ürünlerinin etkileşimini engellemesi amacıyla ince bir tabaka halinde (örneğin kola ve bira kutularının iç yüzeyinde kaplama materyali olarak) bulunmaktadır. Ayrıca dış yapımı malzemelerinde, fungusit ve diğer bazı pestisitlerin içeriğinde, sanayide köpük ve paketleme sistemlerinde, fiberglass üretiminde, beton restorasyonu ve korumasını içine alan inşaat uygulamalarında da kullanılır (Halden, 2010; NTP, 2008, FDA, 2021).

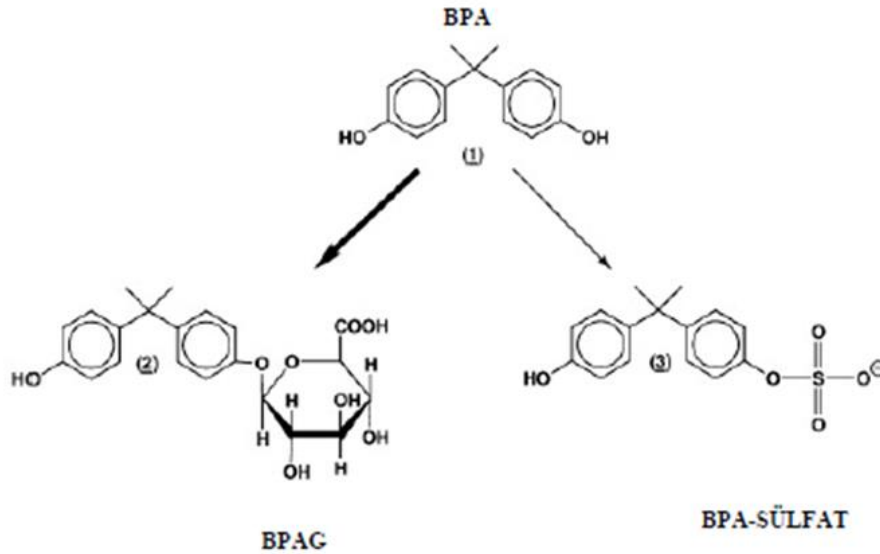
Bisfenol A, en çok şeffaf ve katı bir plastik olan polikarbonat yapımında kullanılmaktadır. Polikarbonat, içecek şişeleri, biberon, saklama kapları gibi gıda/içecek kaplarının yapımında kullanılmaktadır. Tip 7 (alkollü içki şişeleri, biberonlar, elektronik plastik kasalar) ve Tip 3 (meyve suyu şişeleri, filmler, PVC borular, biberonlar) plastiklerden BPA sızıntısı olabilir. BPA'nın sağlık alanında da kullanımı yaygındır. BPA, göz lensleri, medikal boru/tüp bağlantıları, kan oksijenatörleri, yenidoğan inkübatörleri, nebulizatörler, kateterler, enteral beslenme tüpleri, diyaliz gibi birçok medikal malzeme veya sağlık hizmeti uygulamalarında kullanılmaktadır (Olea vd., 1996; Meyer, 1997, EC, 2015). 2011 yılında ise yaklaşık olarak 24 milyar liralık değerinde BPA üretimine ulaşılmış olup yılda 100 tonun üzerinde BPA'nın atmosfere salındığı bildirilmiştir (Graziani vd., 2019).

Bu kadar çok üretimi ve kullanımı olan bir molekülün bir süre sonra yasaklanıp kontrol altına alınmak istenmesinin bazı nedenleri vardır. Bu nedenlerin en başında BPA'nın kullanıldığı ürünlerden çevreye sızabilmesi ve kronik maruziyet yaratabilmesi gelmektedir. BPA ve

analoglarının, test edilen gıda numunelerinin (ambalajlı gıdalar, katı ve sıvı yağlar, balık ve deniz ürünleri, mısır gevrekleri, sebzeler ve konserveler) %75'inde, 4.38 ng/g taze ağırlığa sahip ortalama konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir (Liao ve Kannan, 2013). İnsanın biyolojik izlemine ilişkin birçok çalışmada insan idrar, kan, süt ve diğer biyolojik örneklerde BPA varlığı olarak tespit edilmiştir (Azzouz vd., 2015). Buradan da anlaşılacağı üzere insan maruziyetinin yüksek olduğu görülmektedir.

Bisfenol A'nın Biyotransformasyonu

Bisfenol A insanlarda ve hayvanlarda oral yoldan iyi absorbe edilmektedir. BPA oral absorpsiyonu takiben hızla CYP450 (CYP2C18, CYP2C19 ve CYP2C9) enzimleri tarafından metabolize edilir. Takiben, konjugasyona (glukuronidasyon veya sülfatasyon) uğrayarak biyolojik olarak inaktif metabolitlerine dönüştüğü bilinmektedir (Michałowicz, 2014; Völkel vd., 2002). BPA'nın metabolitleri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. BPA'nın metabolitleri.

BPAG: Bisfenol A glukuronit konjugatı.

Bisfenol A'nın Genel Toksik Etkileri

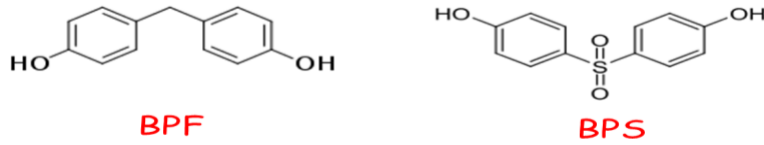
Bisfenol A bir endokrin bozucudur. Östrojenik etkili olduğu belirtilmektedir (Michałowicz, 2014; Skledar vd., 2019). Ayrıca, tiroit fonksiyonlarını etkilediği bildirilmiştir (Yuan vd., 2020). BPA obezite, prostat kanseri, meme kanseri ve nöroblastomalarla ilişkilendirilmektedir (Seachrist vd., 2020; Wu vd., 2020). DNA metilasyonunu suprese ettiği ve epigenetik değişikliklere neden olduğu da bildirilmiştir (Singh & Li, 2012).

Bisfenol A ile Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin Yaptığı Epidemiyolojik Çalışmalar

CDC tarafından 2003–2004 yıllarında Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi III (NHANES III)'de yer alan 6 yaş üzerindeki 2517 kişide idrar BPA düzeylerini ölçülerek yapılan bir çalışmada, idrar örneklerinin %93'ünde BPA bulunmuştur. CDC araştırmacıları kullanılan popülasyonunu genel popülasyondaki BPA düzeylerini iyi yansıttığını ifade etmiştir. CDC yaptığı hayvan çalışmalarını da dikkate alarak, özellikle fetusta ve yenidoğanlarda BPA maruziyetlerinin sağlık sorunlarına neden olabileceğini ifade etmiştir (CDC, 2004b; Calafat vd., 2008).

Diğer Bisfenol Türevleri

Günümüzde BPA'nın toksik etkileri birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Son birkaç yıldır BPA içermeyen (BPA-free) ürünler piyasaya sunulmaktadır. BPA'nın özellikle endokrin bozucu etkileri nedeniyle polikarbonat ve epoksi reçine üretiminde yeni alternatifler değerlendirilmektedir. BPA'ya alternatif olarak yine bisfenol türevlerinin kullanıma girdiği görülmektedir (Eladak vd., 2015). BPA'ya alternatif olarak en yaygın kullanılan bisfenol türevleri olan BPF ve BPS'nin kimyasal yapıları Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. BPF ve BPS'nin kimyasal yapıları.

Bisfenol F

Bisfenol F (4,4'-dihidroksidifenil-metan, BPF) bisfenol ailesinin bir üyesidir ve yapısal olarak plastik ve epoksi reçinelerinin üretimi için yaygın olarak kullanılan bir monomer olan BPA'ya çok yakındır. Yapısındaki iki aromatik halka bir metilen köprüsü ile birleştirilmiştir (PubChem, 2021a, 2021b; Rochester vd., 2015).

BPF'nin kullanım alanları kısaca şöyle özetlenebilir (Ullah vd., 2019):

- Polikarbonat ve epoksi reçine üretimi
- Plastikler
- Kozmetikler/kişisel bakım ürünleri
- Teneke yiyecek ve içecek kutularının iç yüzeylerini kaplama
- Termal kağıt fişler
- Tank ve boru kaplamaları
- Endüstriyel zeminler

- Yol ve köprü güverte kaplamaları
- Yapısal yapıştırıcılar, derzler, kaplamalar
- Elektrik vernikleri

Ev içi tozlarda da ortalama 0,054 µg/g BPF bulunduğu saptanmıştır (Liao & Kannan, 2013; Leepipatpiboon vd., 2005). Eksik polimerizasyon veya verniklerin bozulması, BPF'nin ortam veya gıda içine salınmasına neden olabilir. Avrupa Komisyonu 2005 yılında gıda ile temasta bulunacak materyallerin ve ürünlerin üretiminde genotoksik olduğu bilinen bazı toksik epoksi türevlerinin kullanımını sınırlayan düzenlemeler yayınlanmıştır. BPF ilk olarak 2000 yılında değerlendirilmiş ve 2003 yılında Avrupa Komisyonu Gıda Üzerine Bilimsel Komite (Scientific Committee on Food, SCF) tarafından toksikolojik verilerin mevcut olduğu, ancak “kabul edilebilir bir günlük alım veya tolere edilebilir bir günlük alım düzeyinin belirlenemediği maddeler” için ayrılmış olan Liste 7'ye yerleştirilmiştir (SCF, 2003).

BPF'nin Olası Sağlık Etkileri

BPF'in ksenobiyotik toksisite çalışmaları için iyi bir model sistem olan insan hepatoma hücre hattında (HepG2) genotoksik ve endokrin bozucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. BPF'nin etkilerinin daha iyi anlaşılması için *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların önemi büyüktür. Ancak, BPF ile yapılan çalışmalar henüz yetersizdir. BPF ile yapılan *in vivo* çalışmaları özetleyen bir derleme, BPF'ye maruziyetin östrojenik, androjenik ve tiroid hormonları üzerinde bozucu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir (Bolden, 2015). BPF'nin *in vitro* olarak farklı hücre hatlarında sitotoksositeye yol açtığı; *in vivo* olarak erkek üreme sistemine etkileri olduğu (oksidatif stres, testis morfolojisinde değişiklikler), genotoksositeye ve DNA fragmentasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir. BPF'nin östrojenik aktivitesinin östrojen reseptörü ERα'nın aracılığıyla olduğu *in vitro* maya deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca, BPF'nin testosteron antagonisti etkisinin olabileceği ifade edilmiştir. (Hashimoto vd., 2001).

Fromme vd., (2002) yaptığı çalışmada Almanya'daki çeşitli nehirler, göller ve kanallardan toplanan çevresel örneklerde BPF konsantrasyonları belirlenmiştir. Toplanan tortu numunelerinin % 58 'inde BPF tespit edilmiştir. Ancak, BPF düzeyleri BPA'ya göre anlamlı olarak daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Bu düşük konsantrasyonun nedeni muhtemelen endüstride BPF'nin BPA'dan çok daha düşük miktarlarda kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, yüzey suyu numunelerinin %77'sinde 0,0001-0,180 µg/L'lik konsantrasyonlarda; atık su numunelerinin ise %72 'sinde 0,022-0,123 µg/L'lik konsantrasyonlarda bulunmuştur (Fromme vd., 2002). Suda veya besinlerde BPF varlığı insanların bu maddeye maruz kalmasına neden olur. BPF' nin endokrin bozucu ve genotoksik etkileri de son yıllarda yapılan mekanistik çalışmalar ile gösterilmeye başlanmıştır (Kose vd., 2020; Rochester & Bolden, 2015).

Bisfenol S

Bisfenol S (BPS: 4,4'-sülfonildifenol) bir sülfonil grubuyla bağlı iki hidrokisfenil grubuna sahip organik bir bileşiktir. BPS'nin suda çözünürlüğü yoktur; az miktarda benzen ve dimetil sülfoksitte çözünür, etanol ve eterde çözünür (Ogata vd., 2008).

BPS, BPA ile karşılaştırıldığında çevresel çözünebilirlik açısından daha dirençli olmasına rağmen, plastik materyal teması ile doğrudan maruziyete yol açabilir ve potansiyel risk oluşturabilir (Viñas & Watson, 2013). BPF'nin kullanım alanları kısaca şöyle özetlenebilir (Lim vd., 2018):

- Hızlı kuruyan epoksi yapıştırıcılar
- Epoksi reçineler
- Korozyon önleyici
- Polimer reaksiyonlarında bir reaktan olarak
- Polietersülfon ve bazı epoksilerde yapı taşı olarak
- Plastik kaplar
 - Para, biletler, posta zarfları, uçak biniş kartları ve uçak bagaj etiketleri, el ilanları, gazeteler
 - Hazır yemek kutuları
 - Konserve kutuları

Bisfenol S yüksek ısıda stabil ve güneş ışığına dirençli olmasından dolayı epoksi reçineler, konserve kutuları, kutu içecekler, termal fatura kağıtları, bromlu alev geciktiricileri, bagaj etiketleri, el ilanları ve gazete materyali olarak çeşitli endüstriyel ürünlerde kullanılmaktadır (Vandenberg, 2014). Bu nedenle insanların günlük aktivitelere dayalı olarak BPS'ye doğrudan maruz kalması kaçınılmazdır. Portekiz'de yapılan bir araştırmada teneke içeceklerde 7-170 ng/L arasındaki konsantrasyonlarda BPS'ye rastlanmıştır (Viñas vd., 2010). Günümüzde BPA'nın yerine kullanımı tercih edilmektedir. Bir süredir bebek biberonlarında BPA yerine BPS kullanılmaktadır (Liao vd., 2012).

Bisfenol S'nin tahmini günlük diyet alım miktarı erkekler için 9,55 ng/kg vücut ağırlığı/gün ve kadınlar için 9.56 ng/kg vücut ağırlığı/gün'dür (Liao ve Kannan, 2014a, 2014b). Kadın ve erkeklerden alınan toplam 315 idrar numunesinin %81'inde ortalama 0.19 ng/mL konsantrasyonda BPS'ye rastlanmıştır (Liao & Kannan, 2012). Ye vd., (2015)'nin yaptığı bir çalışmada 2000'den 2014'e kadar toplanan 616 idrar örneği BPS için analiz edilmiştir. Numunelerin çoğunda <0,1 µg/L - 0,25 µg/L konsantrasyonda BPS tespit edilmiştir. Ayrıca, 2009'dan 2014'e kadar alınan daha yeni örneklerde de BPS'nin tespit edilebilir miktarlarda

bulunduğu görülmektedir. Bu veriler, insanların BPS'ye maruz kalma oranının arttığını açıkça göstermektedir (Ye vd., 2015).

Yapılan araştırmalarda BPS'in özellikle sularda yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir (Öman & Hynning, 1993). Kienhuis & Geerdink (2000)'nın yaptıkları araştırmada, nehir sularında 3 mg/L ye varan miktarlarda BPS tespit etmişlerdir. BPS'nin çevredeki miktarlarının artması ve insan temasındaki belirgin artış nedeniyle, BPS'nin son yıllarda akut ve kronik toksik etkileri ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda artış olmuştur (Liao vd., 2012).

Bisfenol S'nin de BPA gibi östrojenik etkili bir endokrin bozucu olduğu ifade edilmiştir (Yamasaki vd., 2004). BPS 'ye maruz kalmanın da obezite ve hepatik steatoz gibi farklı sağlık etkilerine neden olabileceği belirtilmektedir. BPS'nin nörodavranışsal etkileri olduğu; ayrıca kardiyotoksisite, vasküler fonksiyon bozuklukları, tiroit fonksiyon bozuklukları, dişilerde yumurta sayısında azalma, oosit kalitesinde düşme, gestasyonel diyabet ve prenatal maruziyet ile teratojenisite (iskelet gelişim bozuklukları, testosteron sekresyonunda azalma) yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Héliès-Toussaint vd., 2014).

Tarafımızdan Plastizerlerle Yapılan İnsan Çalışmalarının Sonuçları

Son 15 yıldır gerek ülkemizde gerekse dünyada farklı patolojilerde endokrin bozucu kimyasalların rolü araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle endokrin hastalıklarla ve üreme sistemi bozukluklarında bu kimyasalların rolleri değerlendirilmektedir. Jinekomasti hastası çocukların plazma DEHP ve MEHP düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmamızda, jinekomasti grubunda plazma DEHP ve MEHP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, jinekomasti grubunda plazma DEHP düzeyleri ile dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) arasında anlamlı negatif bir korelasyon belirlenmiştir (Durmaz vd., 2010).

Türkiye'nin farklı bölgelerinde bulunan prematür telarjlı ve obez çocuklarda plazma MEHP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan, puberte prekoksü olan kız çocuklarında yapılan bir çalışmada, idiyopatik puberte prekoks (ICPP) hastalarında idrar BPA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ICPP grubunda bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) ve estradiol (E2) düzeyleri ve idrar BPA düzeyleri anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (Buluş vd., 2016; Durmaz vd., 2014; Durmaz vd., 2018). Diğer taraftan, son yaptığımız çalışmalarda, yenidoğanlarda kordon kanı DEHP düzeyleri ve anogenital açıklıkta azalma arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Sunman, 2019). Ayrıca, YDYBÜ'de yatan yenidoğan bebeklerde medikal malzemelere temas ile idrar BPA düzeyleri arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Ayar vd., 2021).

Kayseri'deki otizm hastası çocuklarda yapılan yine bir vaka-kontrol çalışmasında, endokrin bozuculara ve özellikle BPA'ya maruziyet yaygın gelişimsel bozukluk - başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (YGB-BTA, PDD-NOS) ile ilişkilendirilebilir. Bu konuda daha çok sayıda hastayı içeren geniş kapsamlı ve mekanistik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Kondolot vd., 2016).

Plastizer Maruziyetinden Nasıl Korunabiliriz?

1. **Ürünlerin etiketlerine bakmayı alışkanlık haline getirmek gereklidir.** Ürün satın alırken paraben, ftalat gibi endokrin bozucu kimyasal maddeleri içermeyen ürünler tercih edilmelidir. Mümkünse en az koruyucu renk/koku sabitleyici içeren kozmetik ürünler kullanılmalıdır.
2. **Plastik malzemeler üzerinde (kesme tahtaları gibi) mekanik işlem uygulamaktan kaçınmak gereklidir.**
3. **Plastik kapları uygun şekilde kullanmak gereklidir.** Yiyecek ve içecekler için tek kullanımlık olarak hazırlanmış plastik kaplar tekrar kullanılmamalıdır. Kaplaması bozulmuş, yüzeyi hasar görmüş plastik malzemelerin kullanımından kaçınılmalıdır. Plastik kaplara sıcak yiyecek ve içecek konulmamalıdır. Böyle durumlarda cam kaplar tercih edilmelidir. Plastik kaplardaki yiyeceklere dondurma/çözme işlemi yapılmamalıdır.
4. **Gebelik döneminde plastik ve plastizer maruziyetinden kaçınmak ve daha özenli davranmak gereklidir.** Gebelik döneminde kozmetik kullanımı en aza indirilmelidir. Kullanılan kozmetiklerin içeriğine dikkat edilmelidir. Plastik malzeme kullanımı konusunda daha hassas olunmalıdır. Seçilen kıyafetler pamuk içeriği yüksek, az renkli ve az baskılı olmalıdır. Çok ucuz, kalitesiz olduğu düşünülen kıyafetlerin kullanımından kaçınılmalıdır.
5. **Bebekler-çocuklar için kullanılan ürünlerin içeriğine dikkat etmek gereklidir:** Cam biberonlar tercih edilmelidir. Kalitesiz plastik (diş kaşyıcı, emzik, vb.) kullanımından kaçınılmalıdır. Plastik suluk ve biberonun sıcak mama ve su ile temas etmesi engellenmelidir. Mümkünse lisanslı ürünler tercih edilmelidir. Kullanılacak bebek bakım ürünlerinin paraben ve ftalat içermemesine özen gösterilmelidir. Baskılı giysiler ve plastik tabanlı ayakkabılar kullanılmamalıdır. Bu ürünler yerine pamuk oranı yüksek, renk ve baskı içeriği düşük sade ürünler tercih edilmelidir. Evlerde ftalat içeren PVC döşemeler varsa dikkat edilmelidir. Bu döşemeleri kapatmak amacıyla üzerleri dokuma halılarla kaplanabilir. Evlerde kullanılan, mobilya ve döşemeler PVC ve ftalat içermeyen

türünlerden seçilmelidir. Özellikle çocukların ve bebeklerin teninin temas ettiği yerlere pamuklu dokuma örtüler serilmelidir.

Sonuç

Günlük hayatta genel popülasyonunu plastik ve plastizelere yoğun miktarlarda maruziyeti söz konusudur. Plastizelere özellikle prenatal ve postnatal maruziyet önem taşımaktadır. Zira bilhassa gelişmekte olan erkek üreme sisteminin bu maddelerin etkilerine oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir.

Ftalatlar anti-androjenik etkili bileşiklerdir ve endokrin bozucu etkilerinin dışında pek çok farklı toksik etkiye de yol açabilirler. Bisfenollerin ise östrojenik etkili bileşikler olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bisfenoller de endokrin bozucu kimyasallar olarak sınıflandırılır. Bu maddelerin birçok farklı toksik etkileri de vardır. Son yıllarda, toksik etkileri birçok çalışmada gösterilen ve en sık kullanılan bisfenol türevi olan BPA yerine alternatif bisfenollerin kullanımı söz konusudur. BPF ve BPS, BPA yerine en sık kullanılan türevlerdir. Ancak, bu türevlerin de benzer endokrin bozucu etkileri olduğu ve farklı toksik etkilerinin de olabileceği ifade edilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında, plastik ve plastizer maruziyetini azaltmak ve özellikle yaşamın erken yıllarında mümkün olduğunca plastik temasını azaltmak gerekmektedir. Ebeveynlerin özellikle bu konuda dikkatli olması ve gebelikten başlayarak plastik temasını sınırlamaları gelecek nesillerin sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça / References

- Alonso-Magdalena, P., Ropero, A.B., Soriano, S., García-Arévalo, M., Ripoll, C., Fuentes, E., Quesada, I., Nadal, Á. (2012). Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(2), 201-207.
- American Chemistry Society (ACS). (2020). Leo Hendrick Baekeland and the Invention of Bakelite. <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/bakelite.html>
- Andrady, A.L., Neal, M.A. (2009). Applications and societal benefits of plastics. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 364(1526), 1977-1984.
- Ayar, G., Yalçın, S.S., Emeksiz, S., Yürün, A., Balcı, A., Kocer-Gumusel, B., Erkekoğlu, P. (2021). The association between urinary BPA levels and medical equipment among pediatric intensive care patients. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 83, 103585.
- Azzouz, A., Rascón, A.J., Ballesteros, E. (2015). Simultaneous determination of parabens, alkylphenols, phenylphenols, bisphenol A and triclosan in human urine, blood and breast milk by continuous solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 119, 16-26.
- Bajkin, I., Bjelicia A., Icin, T., Dobrić, V., Zavisic, B.K., Stojanoska, M.M. (2014). Effects of phthalic acid esters on fetal health. *Medicinski Pregled*, 67(5-6), 172-175.

- Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R.C., Faisal PA. (2017). Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials*, 340, 360-383.
- Bolden, AL. (2015). Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123,643–650.
- Buluş, A.D., Aşçı, A., Erkekoglu, P., Balci, A., Andiran, N., Koçer-Gümüşel, B. (2016). The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicology Mechisms and Methods*, 26(7):493-500.
- Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.Y., Reidy, J.A., Needham, L.L. (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, 116(1),39-44.
- Camacho, L., Latendresse, J.R., Muskhelishvili, L., Law, C.D., Delclos, K.B. (2020). Effects of intravenous and oral di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and 20% intralipid vehicle on neonatal rat testis, lung, liver, and kidney. *Food and Chemical Toxicology*, 144,111497.
- Cao, X.L.; Perez-Locas, C.; Dufresne, G.; Clement, G.; Popovic, S.; Beraldin, F.; Dabeka, R. W.; Feeley, M. (2011). Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Additives and Contaminants*, 28(6),791–798.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2004a). Phthalates Fact Sheet. https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2004b). Bisphenol A (BPA) Factsheet. https://www.cdc.gov/biomonitoring/BisphenolA_FactSheet.html
- Condor Ferries. (2021). SHOCKING OCEAN PLASTIC STATISTICS. <https://www.condorferries.co.uk/plastic-in-the-ocean-statistics#:~:text=The%20world%20produces%20381%20million,in%20the%20UK%20each%20year.&text=Be%20tween%208%20to%2014%20million%20tonnes%20enters%20our%20ocean%20every%20year>.
- Conway, J.G., Cattley, R.C., Popp, J.A., Butterworth, B.E. (1989). Possible mechanisms in hepatocarcinogenesis by the peroxisome proliferator di(2-ethylhexyl)phthalate. *Drug Metabolism Reviews*, 21(1), 65-102.
- Desdoits-Lethimonier, C., Albert, O., Le Bizec, B., Perdu, E., Zalko, D., Courant, F., Lesné, L., Guillé, F., Dejuq-Rainsford, N., Jégou, B. (2012). Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. *Human Reproduction*, 27(5), 1451-1459.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 2009;30(4), 293-342.
- Durmaz, E., Aşçı, A., Erkekoglu, P., Akçurum, S., Gümüşel, B.K., Bircan, I. (2014). Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 6(1), 16-21.
- Durmaz, E., Erkekoglu, P., Ascı, A., Akçurum, S., Bircan, İ., Kocer-Gumusel, B. (2018). Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 59, 172-181.
- Durmaz, E., Ozmert, E.N., Erkekoglu, P., Giray, B., Derman, O., Hincal, F., Yurdakök, K. (2010). Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics*, 125(1), e122-e129.
- EC (European Comission). (2015). Bisphenol A in medical devices Is exposure to BPA through the use of medical devices safe for humans? https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/docs/citizens_bpa_en.pdf
- EFSA (European Food Safety Authority). (2011). Bisphenol A. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>
- Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M.J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V., Habert, R. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 103(1), 11-21.
- Erkekoglu, P., Koçer-Gümüşel, B. (2014). Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechisms and Methods*, 24(9), 616-626.

- Erkekoglu, P., Koçer-Gümüşel, B. (2015). Testicular Dysgenesis Syndrome and Phthalates: Where do we Stand? *Journal of Genital System Disorders*, 4:1.
- Erkekoglu, P., Giray, B., Rachidi, W., Hinger-Favier, I., Roussel, A.M., Favier, A., Hincal, F. (2014). Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on testicular oxidant/antioxidant status in selenium-deficient and selenium-supplemented rats. *Environmental Toxicology*, 29(1), 98-107.
- Erkekoglu, P., Rachidi, W., Yuzugullu, O.G., Giray, B., Favier, A., Ozturk, M., Hincal, F. (2010). Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248(1), 52-62.
- Erkekoglu, P., Zeybek, N.D., Giray, B., Asan, E., Hincal, F. (2012). The effects of di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and selenium nutrition on sertoli cell vimentin structure and germ-cell apoptosis in rat testis. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 62(3), 539-547.
- Erythropel, H.C., Maric, M., Nicell, J.A., Leask, R.L., Yargeau, V. (2014). Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(24), 9967-9981.
- European Commission (EC). (1996). European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. In: Environment and climate research programme DX. Brussels: European Commission.
- FDA (Food and Drug Administration). (2021). Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application#:~:text=BPA%20is%20an%20industrial%20chemical,based%20food%20and%20beverage%20cans>.
- Frederiksen, H., Skakkebaek, N.E., Andersson, A.M. (2007). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(7), 899-911.
- Fromme, H., Kuchler, T., Otto, T., Pilz, K., Muller, J., Wenzel, A. (2002). Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Research*, 36, 1429-1438.
- Gervet B. 2007. The Use of Crude Oil in Plastic Making Contributes to Global Warming. https://www.ltu.se/cms_fs/1.5035!/plastics%20-%20final.pdf
- Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., Reale, M. (2020). Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5655.
- Graziani, N.S., Carreras, H., Wannaz, E. (2019). Atmospheric levels of BPA associated with particulate matter in an urban environment. *Heliyon*. 5(4), e01419.
- Halden, R.U. (2010). Plastics and health risks. *Annual Reviews on Public Health*, 31, 179-194.
- Hashimoto, Y., Moriguchi, Y., Oshima, H., Kawaguchi, M., Miyazaki, K., Nakamura, M. (2001). Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicology in Vitro*, 15(4), 421-425.
- Health Canada. (2018). Bisphenol A (BPA) Risk Management Approach: Performance Evaluation for BPA-Health Component.
- Héliès-Toussaint, C., Peyre, L., Costanzo, C., Chagnon, M.C., Rahmani, R. (2014). Is bisphenol S a safe substitute for bisphenol A in terms of metabolic function? An in vitro study. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280, 224–235.
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., Angerer, J. (2007). Phthalates: toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007;210(5):623-34.
- Hu, G.X., Lian, Q.Q., Ge, R.S., Hardy, D.O., Li, X.K. (2009). Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(3), 139-145.
- Huber, W.W., Grasl-Kraupp, B., Schulte-Hermann, R. (1996). Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl)phthalate in rodents and its implications on human risk. *Critical Reviews in Toxicology*, 26(4):365-481.

- Kavlock, R.J., Daston, G.P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L.E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M.J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D.M., Sinks, T., Tilson, H.A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effect of endocrine disruptors: a report of the USEPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives* 104(Suppl 4), 715–740.
- KBDelta. (2020). What is the difference between plastic pellets, granules and other polymer materials? <https://kdelta.com/blog/plastic-pellets-granules.html>
- Kienhuis, P.G., Geerdink, R.B. (2000). Liquid chromatography–tandem mass spectrometric analysis of surface and waste water with atmospheric pressure chemical ionisation: II. Applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 19(7), 460-474.
- Kim, M.K., Kim, K.B., Yoon, S., Kim, H.S., Lee, B.M. (2020). Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 115, 104687.
- Kondolat, M., Ozmert, E.N., Asci, A., Erkekoglu, P., Oztop, D.B., Gumus, H., Kocer-Gumusel, B., Yurdakok, K. (2016). Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 43, 149-158.
- Kose, O., Rachidi, W., Beal, D., Erkekoglu, P., Fayyad-Kazan, H., Kocer Gumusel, B. (2020). The effects of different bisphenol derivatives on oxidative stress, DNA damage and DNA repair in RWPE-1 cells: A comparative study. *Journal of Applied Toxicology*, 40(5), 643-654.
- Lantos, P.R. (1988). Plastics in medical applications. *Journal of Biomaterials Applications*, 2(3), 358-371.
- Latini, G., Ferri, M., Chiellini, F. (2010). Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes. *Current Medicinal Chemistry*, 17(26), 2979-2989.
- Latini, G., Verrotti, A., De Felice, C. (2004). Di-2-ethylhexyl phthalate and endocrine disruption: a review. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 4(1), 37-40.
- Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., Appetecchia, M. (2019). Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 10:178.
- Leepipatiboon, N., Sae-Khow, O., Jayanta, S. (2005). Simultaneous determination of bisphenol-A-diglycidyl ether, bisphenol-Fdiglycidyl ether, and their derivatives in oil-in-water and aqueousbased canned foods by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1073:331–339.
- Liao, C., Liu, F., Moon, H.B., Yamashita, N., Yun, S., Kannan, K. (2012). Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environmental Science and Technology*, 46(21):11558-65.
- Liao, C., Kannan K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(19), 4655-4662.
- Liao, C., Kannan K. (2014). A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 67(1), 50-59.
- Liao, C., Kannan K. (2014). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives & Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Export and Risk Assessment*, 31(2), 319-329.
- Liao, C., Liu, F., Kannan, K. (2012). Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environmental Science and Technology*, 46, 6515-6522.
- Lim, H.J., Lee E.H., Lee, S.D., Yoon, Y., Son, A. (2018). Quantitative screening for endocrine-disrupting bisphenol A in consumer and household products using NanoAptamer assay. *Chemosphere*, 211:72-80.
- Maffini, M.V., Rubin, B.S., Sonnenschein, C., Soto, A.M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254, 179-186.

- Mathieu-Denoncourt, J., Wallace S.J., de Solla, S.R., Langlois, V.S. (2016). Influence of Lipophilicity on the Toxicity of Bisphenol A and Phthalates to Aquatic Organisms. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 97(1), 4-10.
- Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 738-758.
- Nakagawa, Y., Tayama, S. (2000). Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes, *Archives of Toxicology*, 74, 99-105.
- Noonan, G.O., Ackerman, L.K., Begley, T.H. (2011). Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 7178–7185.
- NTP (National Toxicology Program). (2008). U.S. Department of Health and Human Services. Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008. NIH Publication No. 08–5994.
- Ogata, E., Oi, F., Yanase, N. (2008). Process for producing high-purity 4,4'-dihydroxydiphenyl sulfone. US Patent. 7,456,321.
- Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza, V., Soto, A.M., Sonnenschein, C. (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental Health Perspectives*, 104(3):298-305.
- Oman, C., Hynning, P.A. (1993). Identification of organic compounds in municipal landfill leachates. *Environmental Pollution*, 80(3), 265-271.
- Patel, S., Zhou, C., Rattan, S., Flaws, J.A. (2015). Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biology of Reproduction*, 93(1), 20.
- Peijnenburg, W.J.G.M. (2008). Phthalates. *Encyclopedia of Ecology*,
- Plasticisers Information Center. (2021). Plasticisers. <https://www.plasticisers.org/plasticisers/>
- Popp, J.A., Garvey, L.K., Cattley, R.C. (1987). In vivo studies on the mechanism of di(2-ethylhexyl)phthalate carcinogenesis. *Toxicology and Industrial Health*. 3(2),151-163.
- Przybyłńska, P.A., Wyszowski, M. (2016). Environmental contamination with phthalates and its impact on living organisms. *Ecological Chemistry and Engineering Society*, 23(2):347-356.
- PubChem. (2021a). 4,4'-Methylenediphenol. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4_4_-Methylenediphenol
- PubChem. (2021b). 4,4'-Sulfonyldiphenol. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4_4_-Sulfonyldiphenol.
- Rana, S.V.S. (2014). Perspectives in Endocrine Toxicity of Heavy Metals—A Review. *Biology of Trace Element Research*, 160(1), 1-14.
- Rasier, G., Toppari, J., Parent, A.S., Bourguignon, J.P. (2006). Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: A review of rodent and human data. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254, 187-201.
- Reuters. (2021). Experts demand European action on plastics chemical. https://www.reuters.com/article/idUSTRE65L6JN20100622?loomia_ow=t0:s0:a49:g43:r3:c0.084942:b35124310:z0.
- Ritchie, H. (2018). Our world in data. FAQs on plastics. <https://ourworldindata.org/faq-on-plastics>.
- Rochester, J.R., Bolden, A.L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643-650.
- Rowdhwal, S.S.S., Chen, J. (2018). Toxic Effects of di-2-ethylhexyl phthalate: An overview. *BioMed Research International*, 2018,1750368.

- RSP. (2021). Resin Plastic Production Process: From Pellet to Powder. <https://www.rspinc.com/blog/plastic-injection-molding/resin-production-process/>
- Rykowska, I., Wasiak, W. (2006). Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol A and its derivatives. *Acta Chromatographica*, 16,7–27.
- SCF (Scientific Committee on Food). (2003). Opinion of the Scientific Committee on Food on the 21st additional list of monomers and additives for food contact material. SCF/CS/PM/GEN/M93 Final. https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-12/sci-com_scf_out172_en.pdf
- Schecter, A., Malik, N., Haffner, D., Smith, S., Harris, T.R., Paepke, O., Birnbaum, L. (2010). Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environmental Science and Technology*, 44(24), 9425–9430.
- Schmidt, J., Peterlin Masic, L. (2012). Organic synthetic environmental endocrinedisruptors: structural classes and metabolic fate. *Acta Chimica Slovenica*, 59,722–738.
- Seachrist, D.D., Bonk, K.W., Ho, S.M., Prins, G.S., Soto, A.M., Keri, R.A. (2016). A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 59,167-182.
- SGS News Center. (2018). BPA Bans and Restrictions in Food Contact Materials. October 7, 2018. <https://www.sgs.com/en/news/2018/10/bpa-bans-and-restrictions-in-food-contact-materials>
- Singh, S., Li, S.S. (2012). Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *International Journal of Molecular Science*, 13(8),10143-10153.
- Skledar, D.G., Mašič, L.P. (2020). In vitro estrogenic activity of binary and multicomponent mixtures with bisphenol A. *Science of the Total Environment*, 707:135211.
- Statista. (2020). Annual production of plastics worldwide from 1950 to 2020(in million metric tons). <https://www.statista.com/statistics/282732/global-production-of-plastics-since-1950/>
- Stenz, L., Rahban, R., Prados, J., Nef, S., Paoloni-Giacobino, A. (2019). Genetic resistance to DEHP-induced transgenerational endocrine disruption. *PLoS One*. 14(6), e0208371.
- Sugeng, E.J., Symeonides, C., O'Hely, M., Vuillermin, P., Sly, P.D., Vijayarathay, S., Thompson, K., Pezic, A., Mueller, J.F., Ponsonby, A.L.; Barwon Infant Study Investigator Group. (2020). Predictors with regard to ingestion, inhalation and dermal absorption of estimated phthalate daily intakes in pregnant women: The Barwon infant study. *Environmental International*, 139,105700.
- Sunman, B., Yurdakök, K., Kocer-Gumusel, B., Özyüncü, Ö., Akbiyık, F., Balcı, A., Özkemahlı, G., Erkekoğlu, P., Yurdakök, M. (2019). Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reproductive Toxicology*, 87,146-155.
- Trading Economics. (2020). China Exports. <https://tradingeconomics.com/china/exports>.
- Tsai, W. T. (2006). Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: A review. *Journal of Environmental Science and Health, Part C. Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 24 (2),225–255.
- Ullah, A., Pirzada, M., Afsar, T., Razak, S., Almajwal, A., Jahan, S. (2019). Effect of bisphenol F, an analog of bisphenol A, on the reproductive functions of male rats. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 24(1), 41.
- Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J. J., Jacobs, D.R., Jr, Lee, D.H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T., Myers, J.P. (2012). Hormones and endocrine disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378–455.
- Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W.V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24(2), 139-177.
- Vandenberg, L.N., Maffini, M.V., Sonnenschein, C., Rubin, B.S., Soto, A.M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*, 30(1), 75-95.

- Viñas, P., Campillo, N., Martínez-Castillo, N., Hernandez- Córdoba, M. (2010). Comparison of two derivatization-based methods for solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometric determination of bisphenol A, bisphenol S and bisphenol migrated from food cans. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(1),115–125.
- Viñas, R., Watson, C.S. (2013). Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental Health Perspectives*, 121(3), 352-358.
- Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., Dekant, W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chemical Research in Toxicology*, 15(10),1281-1287.
- Wang, Y., Zhu, H., Kannan, K. (2019). A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics*, 7(2):21.
- WHO (World Health Organization). (2011). Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of A [displayed 30 May 2011].
- Wu, W., Li, M., Liu, A., Wu, C., Li, D., Deng, Q., Zhang, B., Du, J., Gao, X., Hong, Y. (2020). Bisphenol A and the risk of obesity a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Dose Response*, 18(2),1559325820916949.
- Yamasaki, K., Noda, S., Imatanaka, N., Yakabe, Y. (2004). Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicology Letters*, 146(2),111-120.
- Yang, Y., Lu, L., Zhang, J., Yang, Y., Wu, Y., Shao, B. (2014). Simultaneous determination of seven bisphenols in environmental water and solid samples by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1328,26-34.
- Ye, X., Wong, L.Y., Kramer, J., Zhou, X., Jia, T., Calafat, A.M. (2015). Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environmental Science and Technology*, 49(19),11834-11839.
- Yeşilkaya E. (2008). Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri*,6(4),76-82.
- Yuan, N., Wang, L., Zhang, X., Li, W. (2020). Bisphenol A and thyroid hormones: Bibliometric analysis of scientific publications. *Medicine (Baltimore)*, 99(45),e23067.
- Zlatnik, M.G. (2016). Endocrine-Disrupting Chemicals and Reproductive Health. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(4), 442-455.
- Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., Gore, A.C., Skakkebaek, N.E., Soto, A.M., Woodruff, T.J., Vom Saal, F.S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 153(9), 4097-110.

**Prof. Dr. PINAR ERKEKOĞLU | Hacettepe Üniversitesi |
erkekp[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0003-4713-7672**

Pınar Erkekoğlu, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuştur. Daha sonra toksikoloji alanında yüksek lisans ve doktora derecelerini almıştır. Université Joseph Fourier ve CEA/INAC/LAN'da doktora öğrencisi olarak çalışmıştır. MIT Biyoloji Mühendisliği Bölümü'nde doktora sonrası araştırmacı ve misafir öğretim üyesi olarak çalışmıştır. Karolinska Enstitüsü'nden “Kanser Risk Değerlendirme Uzmanı” sertifikası almıştır. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda profesör ve anabilim dalı başkanı olarak görev yapmaktadır. Aynı zamanda Hacettepe Aşı Enstitüsü ve Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi yönetim kurulu üyesidir. Başlıca ilgi alanları endokrin bozucu kimyasallar, antioksidanlar, viral toksinler, aşı bileşenleri ve aromatik aminlerdir. Ulusal ve uluslararası dergilerde 170'den fazla makalesi yayımlanmıştır. 6 uluslararası kitapta editörlük yapmıştır. Ulusal ve uluslararası olarak yayımladığı 15 kitap bölümü bulunmaktadır. 2014'ten beri Avrupa Kayıtlı Toksikolog (ERT)'dir.

**Prof. Dr. PINAR ERKEKOĞLU | Hacettepe University |
erkekp[at]yahoo.com | ORCID: 0000-0003-4713-7672**

Pınar Erkekoğlu graduated from Hacettepe University Faculty of Pharmacy. Later, she received her MSci and PhD degrees in toxicology. She worked as a PhD student in Université Joseph Fourier and CEA/INAC/LAN. She worked as a post-doc and a visiting associate in MIT Biological Engineering Department. She received “Cancer Risk Assessment Specialist” certificate from Karolinska Institute. She is now working as a full professor and head of the department in Hacettepe University Faculty of Pharmacy Department of Pharmaceutical Toxicology. She is also the board member of Hacettepe Vaccine Institute and Turkish Pharmacist Association Pharmacy Academia. Her main interests are endocrine disrupting chemicals, antioxidants, viral toxins, vaccine ingredients and aromatic amines. She has published more than 170 papers in national and international journals. She served as an editor in 6 international books. She has 15 book chapters published nationally and internationally. She is a European Registered Toxicologist (ERT) since 2014.