

**T. C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ**

**Danışman**  
**Prof. Dr. A. Ata Alturfan**

**FARKLI DEPOLAMA ŞARTLARININ POLİETİLEN TEREFİTALAT (PET) VE  
POLİKARBONAT (PC) ŞİŞELERDEN SUYA KİMYASAL MADDE GÖÇÜ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOLOG GÜMRAH SEYHAN**  
**İSTANBUL, 2018**

Istanbul, 14 Eylül 2018

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
ADLI TIP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ  
FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin 36. maddesi uyarınca Enstitünüz Fen Bilimleri Anabilim Dalı'nın yüksek lisans öğrencisi Gümrah SEYHAN'ın,

**"Farklı Depolama Şartlarının Polietilen Tereftalat (PET) ve Polikarbonat (PC) Şişelerden Suya Kimyasal Madde Göçü Üzerine Etkisi"**

Adlı tezi jürimizce tetkik edilmiş ve kendisine tez savunması yaptırılmıştır.

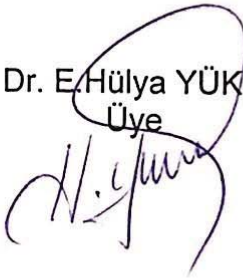
Yukarıda adı geçen tezin ve tez savunmasının kabul edilmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.



Prof. Dr. İlhan ONARAN  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. A. Ata ALTURFAN  
Danışman



Doç. Dr. E. Hülya YÜKSELOĞLU  
Üye



Doç. Dr. Ahmet ÖZAYDIN  
Üye

Doç. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI  
Üye



**T. C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ**

**Danışman**  
**Prof. Dr. A. Ata Alturfan**

**FARKLI DEPOLAMA ŞARTLARININ POLİETİLEN TEREFİTALAT (PET) VE  
POLİKARBONAT (PC) ŞİŞELERDEN SUYA KİMYASAL MADDE GÖÇÜ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOLOG GÜMRAH SEYHAN**  
**İSTANBUL, 2018**



Bu tez projesi İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Proje No:** FYL-2017-22991

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>5</b>
<b>KISALTMA LİSTESİ</b> .....	<b>6</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>8</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>9</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>10</b>
<b>2. GENEL BİLGİ</b> .....	<b>12</b>
2.1. Endokrin Sistem .....	12
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasallar.....	13
2.2.1 Tarihsel Süreçte Endokrin Bozucu Kimyasallar .....	14
2.2.2 Çevredeki endokrin bozucu kimyasal kaynakları .....	16
2.2.3 Endokrin bozucu kimyasalların yaban hayatı ve insanlar üzerindeki zararlı etkileri.....	17
2.2.4 Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları .....	19
2.3. PET (polietilen tereftalat) ve PC (polikarbonat) Şişelerde Bulunan Endokrin Bozucu Kimyasallar .....	22
2.3.1. Fitalatlar .....	23
2.3.1.1. Di-(2-etilheksil) Fitalat (DEHF) .....	24
2.3.1.2. Dimetil Fitalat (DMF).....	28
2.3.1.3. Dietil Fitalat (DEF) .....	30
2.3.1.4. Di-n-Bütil Fitalat (DBF) .....	31
2.3.1.5. Di-İzononil Fitalat (DİNF).....	33

2.3.2. Bisfenol A .....	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
3.1. Örnekler .....	38
3.1.1. PC Örnekler .....	38
3.1.2. PET Örnekler .....	39
3.2. Gereçler .....	40
3.3. Sulardaki Fitalat ve BFA Ölçümleri .....	41
3.3.1. BFA Ölçümü .....	41
3.3.2. Fitalat Ölçümü .....	43
3.4. İstatistiksel Hesaplamalar .....	45
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
4.1. PC Şişelerde Ölçülen BFA Miktarları .....	46
4.2. PET Şişelerde Ölçülen Fitalat Miktarları .....	47
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>83</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. EBK'ların hormon reseptörlerine bağlanması. ....	19
Şekil 2. DEHF'nin kimyasal formülü .....	25
Şekil 3. DEHF'nin sentezi. ....	25
Şekil 4. DMF'nin kimyasal formülü .....	29
Şekil 5. DEF'nin kimyasal formülü .....	30
Şekil 6. DBF'nin kimyasal formülü .....	32
Şekil 7. DİNF'nin kimyasal formülü .....	33
Şekil 8. Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı. ....	35
Şekil 9. Bisfenol-A'nın fenol ve aseton dan kondensasyonu.....	36
Şekil 10. BFA ELISA kiti. ....	42
Şekil 11. BFA renk reaksiyonu. ....	42
Şekil 12. Fitalat ELISA kiti.....	44
Şekil 13. Fitalat renk reaksiyonu.....	44
Şekil 14. Grupların Ortalama BFA Miktarları. ....	46
Şekil 15. Grupların Ortalama Fitalat Miktarları.....	48

**TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo I:</b> DEHF'nin fizikokimyasal özellikleri .....	26
<b>Tablo II:</b> DMF'nin fizikokimyasal özellikleri .....	29
<b>Tablo III.</b> DEF'nin fizikokimyasal özellikleri .....	31
<b>Tablo IV.</b> DBF'nin fizikokimyasal özellikleri .....	32
<b>Tablo V.</b> DİNF'nin fizikokimyasal özellikleri .....	34
<b>Tablo VI:</b> BFA'nın fizikokimyasal özellikleri .....	35
<b>Tablo VII.</b> BFA Analizi Sonucu Elde Edilen İstatistiki Değerler.....	47
<b>Tablo VIII.</b> Fitalat Analizi Sonucu Elde Edilen İstatistiki Değerler.....	48



## KISALTMA LİSTESİ

**AAT:** Atık su Arıtma Tesisi

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**AGD:** Anogenital mesafe

**ASTM:** American Society for Testing and Materials

**BFA:** Bisfenol A

**DBF:** Di-n-bütül fitalat

**DDE:** Dikloro difenil dikloroetilen

**DDT:** Dikloro difenil trikloroetan

**DEHF:** Di (2-etil hekzil) fitalat

**DEF:** Dietil fitalat

**DES:** Dietilstilbestrol

**DHT:** 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron

**DİNF:** Di izononil fitalat

**DMF:** Dimetil fitalat

**DMSO:** Dimetil sülfoksid

**DOF:** Dioktil fitalat

**EBK:** Endokrin bozucu kimyasal

**EPA:** ABD Çevre Koruma Ajansı

**FDA:** Gıda ve İlaç Dairesi

**IARC:** Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı

**MEHF:** Mono-(2-etil-5-heksil) fitalat

**MEPF:** Mono-(2-etil-5-karboksipentil) fitalat

**MMHF:** Mono-[2-(karboksimetil)heksil] fitalat

**NIEHS:** Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü

**PC:** Polikarbonat

**PCB:** Poliklorlu bifeniil

**PCDF:** Poliklorlu dibenzofuranlar

**PET:** Polietilen tereftalat

**PVC:** Polivinil klorür

**TBT:** Tribütülin

**TCDD:** Tetrakloro dibenzo-p-dioksin

**WWF:** Doğal Hayatı Koruma Vakfı

## ÖZET

Polietilen tereftalat (PET) ve polikarbonat (PC) şişeler, içme sularının ambalajlanmasında en yaygın kullanılan malzemelerdir. Fitalatlar PET şişelerden, bisfenol A (BFA) ise PC şişelerden suya geçebilen bazı kimyasallardır. Hormonal aktivite göstermelerinden dolayı endokrin bozucu kimyasallar (EBK) olarak adlandırılan bu bileşikler, sağlık açısından ciddi tehlike oluşturmaktadırlar.

EBK'ların şişelerden içme sularına sızma miktarları, içinde buldukları ortam koşullarına göre değişiklik göstermektedir. Bu da depolama şartlarının önemini ortaya koymaktadır. Olumsuz koşullarda depolanan PET ve PC şişelerin sağlık açısından oluşturduğu riskleri göz önünde bulundurarak başladığımız çalışmamızda, farklı markalara ait PET ve PC şişe örneklerini çeşitli sürelerde doğal iklim koşullarına, yüksek sıcaklıklara ve farklı düzeylerde mikrodalga uygulamalarına maruz bırakarak, bu işlemlerin PET ve PC şişelerden içme sularına göç eden fitalat ve BFA miktarları üzerine etkisini ELISA tekniği ile araştırdık.

Çalışmamız neticesinde, örnekler üzerinde uygulanan tüm işlemler sonucunda PET ve PC şişelerden içme sularına geçen fitalat ve BFA miktarlarının ileri derecede anlamlı olarak ( $p < 0,0001$ ) arttığı görülmüştür. Özellikle ısı işlem uygulamalarında ve doğal iklim koşullarına maruz bırakma durumlarında maruziyet süresiyle doğru orantılı olmak üzere şişelerden ve saklama kaplarından içme sularına EBK göçünde ciddi miktarlarda artış gözlenmiştir. Bu artış toksik düzeylerde değildir ancak anlamlıdır. Uzun vadede düşünüldüğünde alınan sonuçlar, insan sağlığı açısından içme sularının üretim aşamasından tüketiciyle buluşturulmasına kadar geçen süreçte depolama koşullarının titizlikle düzenlenmesi ve denetlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın konuyla ilgili yeni yasa ve yönetmeliklerin çıkarılması, mevzuatın düzenlenmesi ve geliştirilmesi hususunda önemli katkılar sağlayacağına inanmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Endokrin bozucu kimyasallar, PET, PC, Fitalat, BFA, Su

## SUMMARY

Over the last decade, the consumption of water in polyethylene terephthalate (PET) and polycarbonate (PC) bottles has considerably increased which has raised concerns over water quality and packaged materials. Recent studies indicate that harmful chemical compounds such as phthalates and bisphenol A could migrate from plastic into potable water. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are a heterogeneous group of ubiquitous exogenous chemicals or a mixture of chemicals exhibiting endocrine activity.

Migration of EDCs from PET and PC bottles to water varies according to heating and climate conditions. This issue put forward the significance of storage conditions. In this study we aimed to investigate the concentrations of phthalate and BPA in water samples stored in PET and PC bottles.

As a result of our research, it can be concluded that some of the storage and heating processes applied on the samples significantly ( $p < 0,0001$ ) increased the level of BPA and phthalate concentrations indicating the migration of these chemicals. Furthermore our results demonstrate that the temperatures of storage and the duration of storage are the main factors affecting the release of BPA and phthalates from PC and PET bottles. However this increase is not in the range of toxic values according to the WHO criterias.

In this regard, the long term results suggest that in terms of human health, the storage conditions must be regulated and controlled from the manufacturer to consumer. The safety of PC and PET bottles and storage boxes has become a controversial issue and additionally we believe that our research will provide significant contributions to the regulation and development of legislation and laws.

**Keywords:** Endocrine disrupting chemicals, PET, PC, Phthalate, BPA, Water

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Su, Dünya'daki biyolojik ortamdır. Yeryüzündeki yaşam, su içinde ortaya çıkmış ve canlıların karalar üzerinde yayılışından önceki 3 milyar yıl boyunca su içinde evrimleşmiştir. Karasal yaşam formları da dahil bütün canlılar suya muhtaçtır. Birçok hücrenin etrafı su ile çevrili olup, hücrelerin yaklaşık %70-95'i sudan ibarettir (1). Tüm canlılar gibi insanlar da yaşamlarını sürdürebilmek için suya bağımlıdır. Su sadece içmek için değil besinlerin üretimini sağlayan tarım ve hayvancılık için de mutlaka gereklidir. İnsanın kullanmak amacıyla ulaşabileceği tatlı sular, dünyadaki su miktarının ancak %1'idir (2). Dolayısıyla suyu temin etmek her zaman mümkün olmadığı için insanlık tarihinin başından itibaren insanlar sularını saklamanın yollarını aramışlardır. Bu nedenle kaplara gereksinim duyulmuştur. Önceleri su kabağı, yaprak, hayvan derisi gibi doğada mevcut olan malzemelerden yararlanılmıştır. Daha sonra ateşle toprağın buluşturulmasıyla pişmiş toprak kaplar, metallerin işlenmesiyle madeni kaplar kullanılmıştır.

Bugün ise hızla gelişen teknoloji ve sanayileşme ile birlikte pek çok kimyasal malzeme hayatımızın her alanına girmiş durumdadır. Yapı malzemelerinden giyim malzemelerine, tıbbi malzemelerden tarımsal malzemelere ve gıda ambalajlarına kadar kullanılan her türlü malzeme de çok sayıda kimyasal bulunmaktadır. Dolayısıyla suların saklanmasında kullanılan kaplar da bu kimyasallardan nasibini almıştır. Bu kimyasallardan bazıları, normal biyolojik fonksiyonları etkileme ve sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olma gibi önemli bir potansiyele sahiptir. Çünkü teknolojik evrimin hızına karşılık biyolojik evrimin, bu bileşiklerin potansiyel olumsuz etkilerine karşı mekanizmalar geliştirmek için yeterli zamanı olmamıştır.

Gıda ambalajı olarak plastikler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ambalajın yapısındaki monomerler ve üretimde kullanılan çeşitli katkı maddeleri gıdalara geçebilmektedir. Ambalajlanan tüketim ürünlerinden biri de sudur. İçme sularının ambalajlanmasında polietilen tereftalat (PET) ve polikarbonat (PC) şişeler yaygın olarak

kullanılmaktadır. Plastikleştirici di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHF), PET şişelerden suya geçebilen kimyasallar arasında bulunmaktadır (3,4,5). PC plastiğin yapıtaşı ise bisfenol A (BFA)'dır. Bu bileşikler, hormonal aktiviteyi taklit etme davranışlarından dolayı ciddi bir sağlık sorunu potansiyeli taşımaktadırlar. Endokrin sistemi olumsuz etkileyen bu tür kimyasallara endokrin bozucu kimyasallar (EBK) denir. DEHF'nin ve BFA'nın 2000 yılında İsveç, 2009 yılında da Amerika'da üç yaş altı çocuk ürünlerinde kullanılması yasaklanmıştır (6,7,8). Avrupa Birliği ve ABD, DEHF ve BFA'nın kullanımına sınırlamalar getirmiştir (8,9).

Günlük kullanım koşullarında PET ve PC şişelerden özellikle yüksek sıcaklık ve güneş ışığına maruziyet durumlarında bazı kimyasalların suya geçebileceği gösterilmiştir (3,4,5). Bu nedenle PET ve PC şişelerin üretim, dağıtım ve kullanım aşamalarında saklama koşullarına dikkat edilmesi gerekir. Bu noktada ülkemizde de yaygın olarak tüketilen fitalat içeren PET ve BFA içeren PC ürünlerdeki suların saklama koşulları büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hatalı kullanım ve saklama şartlarının PET ve PC kaplardaki sulara kimyasal migrasyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda PET ve PC şişelerin satış yerlerinde ya da tüketiciler tarafından hatalı koşullarda saklanması durumunda insanların maruz kalacağı kimyasalların konsantrasyonu konusunda veriler elde edilmiştir. Elde edilen verilerin ulusal ve uluslararası normlara uymaması, üretim, dağıtım ve satış noktalarında hatalı şartlarda saklanması durumlarında uygulanabilecek adli yaptırımların tartışılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1.Endokrin Sistem

Endokrin sistem ve sinir sistemi, memeli fizyolojisindeki iki ana düzenleyici sistemi oluşturmaktadır. Vücuttaki hücre, doku ve organların etkinlikleri çeşitli kimyasal haberci sistemlerin karşılıklı etkileşimiyle düzenlenir. Bu sistemler endokrin sistem olarak adlandırılır. Endokrin sistem, metabolizma, büyüme ve gelişme, su ve elektrolit dengesi, üreme ve davranış gibi tüm vücut işlevlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar (10). İnsan endokrin sistemi, hipotalamus, hipofiz, tiroid, ve yumurtalıklar, testisler ve pankreas gibi organları içeren hormon sentezleyen geniş bir salgı bezi ağından oluşur. Bu endokrin bezler ve organlar, farklı işlevleri yerine getiren farklı hormonları hassas bir şekilde belirlenmiş miktarlarda üretir ve salgırlar (11).

Hormonlar vücutta kan dolaşımı yoluyla taşınarak hedef hücreleri üzerinde fizyolojik etkilerini gösterirler. Her bir hormona ait hedef hücreler, reseptörler olarak bilinen bir protein sınıfına dahil olan belirli bağlama moleküllerinin varlığı ile karakterize edilirler. Hormon ile reseptörü arasındaki etkileşim, sonunda hedef hücrenin işlevini veya aktivitesini değiştirecek olan hücre içindeki bir dizi biyokimyasal tepkimeyi tetikler (12).

Hormonlar kanda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve belirli doku ve organlar üzerindeki özgül etkileri ile karakterize edilirler. Vücudun homeostazisini sağlamak ve vücudun üreme, gelişme ve davranışlarını kontrol etme ve düzenleme yeteneğini korumak için hormonal sekresyonun ve iletimin zamanlaması hassas bir şekilde düzenlenmiştir. İnsan sağlığı metabolizma, büyüme ve gelişme, uyku ve ruh hali gibi işlevler için gerekli olan bazı hormonların salınmasını düzenleyen iyi işleyen bir endokrin sisteme bağlıdır (11).

## 2.2.Endokrin Bozucu Kimyasallar

Sanayi ve tarım uygulamalarında kullanılan birçok insan yapımı kimyasal; birer kirletici olarak çevreye yayılmış durumdadır. Bunların başında pestisitler, plastikleştirici maddeler, antimikrobiyal maddeler ve pas önleyici maddeler gelmektedir. Bu kimyasallar çevrede stabil haldedirler ve çoğu küçük konsantrasyonlarda bulunur. İnsanlar havada, suda, gıdalarda ve bazı kişisel bakım ürünlerinde bulunan bu kimyasallara maruz kalmaktadır. Çevrede her yerde mevcut olan bu kimyasallar, vücudumuzun karmaşık ve hassas düzenlenmiş hormonal iletişim sistemini taklit ederek veya endojen hormonların etkilerini antagonize ederek vücutta etkilerini gösterirler. Bu kimyasallara grup olarak endokrin bozucu kimyasallar (EBK) adı verilir (11).

EBK'lar çoğunlukla doğal hormonları taklit eder. Bazıları da endojen hormonların etkilerini antagonize ederek veya sentezlerini, metabolizmalarını veya taşınımlarını değiştirerek insanlarda ve vahşi hayvanlarda gelişimsel, üreme sistemine yönelik, nörolojik, immün veya metabolik bozukluklar meydana getirirler. ABD Çevre Koruma Ajansı'na (EPA) göre, EBK'lar, homeostazın sürdürülmesinden ve gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinden sorumlu olan vücuttaki doğal hormonların üretimine, salınmasına, taşınmasına, metabolizmasına, bağlanmasına veya eliminasyonuna müdahale eden dışsal ajanlar olarak tanımlanmıştır (13). Avrupa Birliği ve WHO, bir endokrin bozucu için “sağlam bir organizmanın veya onun soyunun endokrin fonksiyonlarında değişiklikler meydana getirerek olumsuz sağlık etkilerine sebep olan eksojen bir maddedir.” tanımını ileri sürmüştür (14). EPA'nın ve Avrupa'nın tanımları arasında belirgin farklılıklar vardır; EPA'ya göre bir maddenin yalnızca endokrin sisteme müdahale etmesi gerekirken Avrupa'ya göre bir maddenin organizmaya gerçekten zarar verdiğine dair in vivo kanıtlar açıkça bulunmalıdır. Bununla birlikte, her ikisi de, endokrin bozucular tarafından indüklenen etkilerin muhtemelen bir şekilde hormonal homeostaz ve faaliyet ile ilişkili mekanizmaları içerdiğini belirttiği için, bu iki tanım tamamlayıcı olarak düşünülebilir (15). Bu nedenle endokrin bozucular daha basit bir ifade ile “hormon faaliyetine



herhangi bir şekilde müdahale eden eksojen bir kimyasal veya kimyasallar karışımı” olarak tanımlanmıştır (16).

EBK’lar, çevrede yaygın bir şekilde bulunan ve steroid hormon reseptörlerine bağlanabilen çeşitli insan yapımı kimyasal maddeleri içeren geniş bir eksojen madde sınıfıdır. Endokrin bozucu etkilere sahip bu bileşiklerin çoğu; fitalatlar (plastik üretiminde esnekleştirici olarak kullanılırlar), bisfenol A (BFA; plastikleri daha sert, berrak ve ısı stresine karşı daha dayanıklı hale getirmek için kullanılır), alkil fenoller (deterjan ve yüzey aktif maddelerde bulunur) poliklorlu bifeniller (PCB'ler, önceleri elektrikli aletlerde kullanılmaktaydı), dioksinler (çöp yakma tesislerinden salınır), organoklorlu pestisitler, organohalojenler (yangın geciktirici olarak kullanılırlar) ve triazin herbisitler (atrazin ve simazin) gibi endüstriyel kirletici ajanlardır. Ayrıca dietilstilbestrol (DES), doğum kontrol hapları ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi hormonal aktivite göstermesi için tasarlanmış ilaçlar da vardır. Bu ksenobiyotik bileşiklerin kimyasal yapıları geniş bir yelpazeye sahip olmakla birlikte bunların hepsi normal hormonal faaliyetleri bozma kapasitesindedirler. Pestisitlerin, plastikleştiricilerin, antimikrobiyallerin ve pas önleyicilerin kullanım amaçlarına hizmet etmelerinin yanında insan sağlığına olan etkileri küresel bir endişe kaynağıdır. Fitoöstrojenler olarak adlandırılan; genistein, daidzein ve mikoöstrojen olan zearalenon gibi bazı EBK’lar da bitki veya mantarlarda doğal olarak bulunabilmektedirler (11).

### **2.2.1 Tarihsel Süreçte Endokrin Bozucu Kimyasallar**

1940'lı yıllarda, daha sonra coumestrol gibi östrojenik bileşikler içerdiği tespit edilen kırmızı yonca (*Trifolium pratense*) türlerinden zengin otlaklarda otlayan dişi koyunlarda ve ineklerde ıslah zorlukları üzerine raporlar yazıldı (17,18). 1950'lerde, bilim adamları bazı sentetik kimyasalların vücudun hayati sistemlerini düzenleyen hormonlara müdahale edebileceğini öğrendiler. Bu durum hayvancılık endüstrisinde üreme döngülerini kontrol etmek ve vücut ağırlığından elde edilen kazanç oranını arttırmak için steroidal bileşiklerin

kullanılmasına yol açtı. 1960'lı yılların ortalarında Michigan Gölü'nde başlayan çalışmalar, çevre kirleticilerinin martılardaki kuluçka verimini olumsuz yönde etkilediğini gösterdi (19). 1965-1970 yıllarında ABD'de doğal hormonların ve doğum kontrol hapları olarak kullanılan sentetik östrojenlerin varlığı, atık sularda gözlemlendi (20).

Endokrin bozucuların insandaki etkisine ilişkin ilk gözlem; "sentetik bir östrojen" olan DES'yi düşükleri önlemek için gebeliğin ilk üç ayında reçeteli olarak almış olan kadınların kız çocuklarında görülen vajinal kanserle DES'nin ilişkili olduğuydu (21). Sonuç olarak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hekimlere hamile kadınlara DES önermeyi bırakmalarını tavsiye etti. 1968 yılında Japonya'da kontamine pirinç yağı tüketen 2000 civarında insan hormonal olarak aktif bileşikler olan poliklorlu bifeniller (PCB'ler) tarafından ve bunların piroliz ürünleri olan poliklorlu dibenzofuranlar (PCDF'ler) tarafından zehirlendi. PCB'lerce benzer bir zehirlenme 1979'da Tayvan'da meydana geldi (22). Düşük dozlarda PCB maruziyeti üzerine yapılan sonraki çalışmalarda, PCB'lerin nörolojik gelişime ve üreme sistemine etki edebildikleri tespit edildi (23). 1976'da İtalya'nın Seveso kentindeki bir basınç tankından kaza sonucu salınan tetraklorodibenzo-p-dioksine (TCDD) maruz kalan popülasyonda TCDD'nin gelişimsel ve üreme sistemi üzerine çeşitli etkileri olduğu bulundu (24,25). 1981'de yumuşakçalarda görülen imposeksin (dişilerde penis gelişimi) görülme sıklığının marinalara çok yakın bölgelerde arttığı gösterildiğinde bu durumun deniz canlılarının teknelere yapışmasına karşı kullanılan önleyici boyaların bir bileşeni olan tribütütilin (TBT) ile ilişki olduğu sonucuna varıldı (26). Bu durum doğal yaşam üzerine bir EBK'nın neden olduğu belgelendirilmiş ilk etki oldu. Halkın çevreyi olumsuz etkileyen kimyasallara karşı duyduğu endişe Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü'nü (NIEHS) 1979'da (27) ve 1985'te (28) çevredeki östrojenler ile ilgili konferanslar düzenlemeye yöneltti.

Ksenobiyotik kimyasalların endokrin sistemi olumsuz etkileyebileceği ve böylece yaban hayatında ve insanlarda zararlı etkilere neden olabileceği fikri ilk kez 1991'de Doğal

Hayatı Koruma Vakfı (WWF)'nın Wingspread Konferansı'nda ifade edilmiştir (29). Endokrin bozucu terimi bu konferansta ortaya atılmıştır. Laboratuvar araştırmalarında çeşitli tüketicilerde yaygın olarak kullanılan bazı plastiklerin östrojenik kimyasal salınımı yaptıkları bulunmuştur. Bilim adamlarının plastiklerdeki, hormonları taklit eden kimyasal maddelerin ilk kez farkına vardıkları bu çalışma, çevresel kimyasalların endokrin fizyolojisini değiştirme potansiyellerine karşı duyulan endişeleri desteklemiştir (30). 1993 yılında çevresel östrojenler ve erkeklerde üreme defektleri arasında bağlantı olduğu öne sürüldü (31). EBK'lar ile düşük sperm sayıları arasında ilişkiler kuruldu (32,33). 1996 yılında, atık su çıkışının olduğu nehir ağzında yaşayan balıklarda endokrin bozulma konusunda Kuzey Amerika'nın ilk bilinen raporu yayınlandı (34). Avrupa'da endokrin bozucuların insan sağlığı ve yaban hayatı üzerindeki etkileri ile ilgili ilk çalışma ise İngiltere'de Weybridge'de düzenlendi (35). 1997'de PC plastiklerin bir bileşeni olan BFA'nın son derece düşük dozlarda laboratuvar farelerinin üreme sistemi gelişimini etkilediği gösterildi. BFA'nın, doğal cinsiyet hormonu olan östrojeni taklit ettiği tespit edildi (36). 2004 yılında Nash ve arkadaşları tarafından etinilestradiolün çevresel konsantrasyonlarına uzun süreli maruziyetin zebra balıklarında üremeyi engellediği bildirildi (37).

### **2.2.2 Çevredeki endokrin bozucu kimyasal kaynakları**

EBK'lar birçok kaynaktan meydana gelebilir ve çevreye çeşitli yollarla karışabilir. Hava, toprak ve sudan EBK'lar gıda zincirine girerler ve bu bileşiklerin bazıları lipofilik ve kalıcı olduğundan, biyolojik olarak birikme, bir bitki veya hayvanın vücut kütlelerinin bir parçası haline gelme ve yüksek trofik seviyelerde biyolojik birikim oluşma potansiyeline sahiptir (11).

Atık su arıtma tesislerinin (AAT'ler) çıkış suları, EBK'ların yüzey ve yeraltı sularına önemli ölçüde karıştıklarını göstermiştir (38,39,40). Mevcut kaynaklar, arıtma tesislerinden yayılan çıkış sularında bulunan; insan kaynaklı doğal hormonlar ve farmasötik östrojenler, vücuttan atılan ilaç metabolitleri, kişisel bakım ürünleri, bitkisel materyaller, yangın

geciktiricilerle muamele edilen maddeler, ev temizlik ürünleri ve böcek ilaçlarıdır (40,41,42). Yağmur sularının hastane atıklarıyla veya endüstriyel işlemlerden kaynaklanan nonilfenollerini içeren temizleyicilerle ve BFA içeren plastiklerle karışmasıyla oluşan EBK içeren atık sular da arıtılmak üzere AAT'lere gelebilmektedir (43).

Bununla birlikte AAT atık suları ve arıtılmış sular çevre için tek EBK kaynağı değildir. Balık kuluçkahanelerinden ve süt endüstrisinden (44), doğal sularda yumurtlayan balıklardan (44), tarım ve hayvancılık faaliyetlerinden (45,46) ve biyokatılar veya gübre ile işlenen arazilerden kaynaklanan atıklar (47,48) çevre sularına EBK karışmasına neden olan diğer kaynaklar arasındadır. Ek olarak tarımsal akıntılarda bulunan östrojenik yüzey aktif maddeleri (örneğin nonilfenol etoksilatlar) içeren gübreler ve pestisitler için de EBK oluşturma potansiyeli mevcuttur (41,42). Diğer potansiyel kaynaklar; özel fosseptik sistemleri (49), işlenmemiş yağmur suyu akıntıları ve kentsel yüzeysel akış (43), endüstriyel atıklar (50), çöp suyu sızıntısı (51) ve atmosferik çökeltidir. İnsanlar yiyecek ve su tüketimiyle, havadaki gazların ve parçacıkların inhalasyonu ve cilt teması ile EBK'lara maruz kalabilmektedirler.

### **2.2.3 Endokrin bozucu kimyasalların yaban hayatı ve insanlar üzerindeki zararlı etkileri**

Sudaki EBK'lara maruz kalma özellikle balıklarda hermafroditizmin (hem erkek hem de dişi cinsiyet organlarının varlığı) (52) indüksiyonu, düşük hormon seviyeleri (53), gamet üretimi ve dölleme yeteneğinin azalması (54) gibi bir dizi üreme bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (11).

AAT'lerindeki atıklar, bilinen veya potansiyel EBK'ların bir karışımını içerir. Çoğu durumda araştırmacılar atık sulara maruz kalan balıklarda endokrin bozulmayı gösteren etkilerden sorumlu kimyasalları belirleyememektedir. Atık sulardaki konsantrasyonlarına ve laboratuvar çalışmalarındaki potansiyellerine dayanılarak östradiol, estron, etinilestradiol,

nonilfenol, oktilfenol, alkilfenol etoksilatlar ve BFA muhtemel nedenler olarak tanımlanmıştır (14,55).

EBK'ların olumsuz etkileri özellikle sentetik doğum kontrol hapları (örn., Etinilestradiol) ile balıklar üzerindeki toksikolojik etkileri arasındaki bağlantı bildirildiğinden (37) halkın dikkatini çeken önemli bir konu haline gelmiştir. Bu endişeler öncelikle doğal hayatta gözlenen olumsuz etkilere bağlı olmuştur. Yabani hayvanlarda bazı türlerin azalması (örn., Amerika aligatorunda sterilitenin artması), balık ve kabuklu deniz ürünlerinde cinsiyet değişikliği (56), kuşlardaki ve sürüngenlerdeki yumurta kabuğunun incelmeye ve diğer sorunlarda EBK'lardan şüphelenilmektedir. Hormon reseptör sistemleri insanlarda ve hayvanlarda benzer şekilde işlev gördüğünden bu gözlemler EBK'ların insan sağlığına potansiyel etkileri ile ilgili endişeleri arttırmıştır (11).

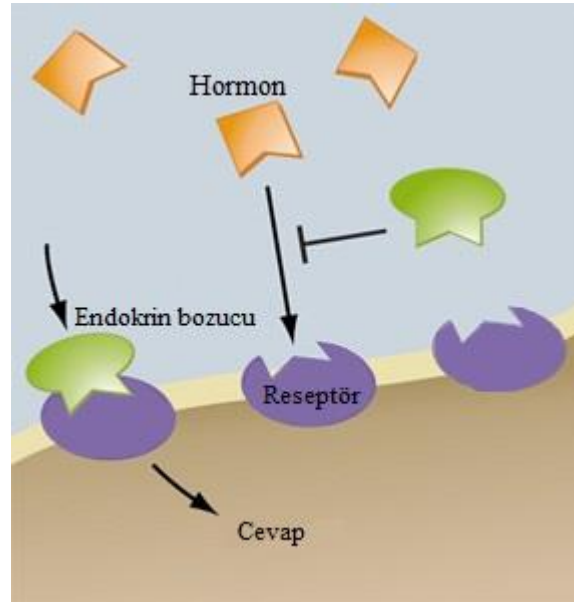
İnsanlara ilişkin olarak elde edilen veriler, EBK'ları üreme bozuklukları ve tiroit homeostazı ile ilişkilendiren çevresel kanıtlardır. Anahtar veriler; yenidoğan erkek çocuklarında üreme organlarının malformasyon oranlarının artması, kızlarda pubertenin erken başlangıcı ve endokrin sistem ile ilişkili bazı hastalıkların görülme sıklığının artmasıdır. Laboratuvar çalışmaları gelişimsel EBK maruziyetini hem erkeklerde hem de kadınlarda artan sağlık sorunlarıyla ilişkilendirmektedir. Erkeklerde EBK'lar, semen kalitesindeki ve sperm sayısındaki azalma (57) ile germ hücreli testis kanseriyle (58) ve ürogenital sistem malformasyonları (59) ile ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda ise EBK'lar benzer şekilde; kadın üreme bozukluklarıyla, ergenliğin erken başlamasıyla ve göğüs kanseriyle ilişkilidir (11,60,61).

Hayvan modelleri, fetüsün EBK'lara düşük dozlarda maruz kalmasının genellikle doğumda farkedilebilir etkilere sahip olmadığını, ancak yaşamın ileri dönemlerinde infertiliteye, anormalliklere ve çeşitli kanser türlerine neden olduğunu göstermektedir (62). İnsanlar üzerinden ilgi uyandıran bir örnek ise milyonlarca kadının düşüklere karşı önlem almak için hekim tavsiyesiyle kullandıkları östrojenik farmasötik DES'nin, istemeden fetüsleri güçlü

bir östrojene maruz bırakmasıdır. İlacın anneye karşı gözle görülür herhangi bir olumsuz etkiye sahip olmadığı ve doğumda kız bebeklerin dışarıdan bakıldığında normal göründükleri ancak yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde üreme yolu anomalileri ve nadir vagino-servikal kanserlerin gelişim oranının arttığı görülmüştür (63). Hayvan modellerinin (kemirgen) fetal DES'nin uterus kanserinin latent gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermesi insan çalışmalarındaki verilerle oldukça uyumludur (64). Yakın tarihli araştırmalar, EBK'ların yağ depolanmasını, kilo alımını ve glikoz seviyelerini kontrol eden fizyolojik sistemleri de etkilediğini göstermiştir. Glikoz homeostazının endokrin kontrolü diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimini etkileyebilir (65,66).

#### 2.2.4 Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları

Doğal hormonların son derece düşük serum konsantrasyonlarında pikomolar-nanomolar aralığında rol oynadıkları bilinmektedir. Ortak reseptör aracılı mekanizmalar nedeniyle, doğal hormonları taklit eden EBK'ların aynı kurallara uyabilecekleri ve bu nedenle düşük dozlarda biyolojik etkilere sahip olabilecekleri öne sürülmüştür (67).



**Şekil 1.** EBK'ların hormon reseptörlerine bağlanması.

Endokrin sistem çok düşük konsantrasyonlardaki hormonlara cevap verecek şekilde düzenlenmiştir. Endojen hormonların karakteristik fizyolojik seviyeleri; östradiol için 10-900 pg/ml, testosteron için 300-10.000 pg/ml ve tiroid hormonu (T4) için 8-27 pg/ml aralığındadır (68). Benzer şekilde, EBK'lar düşük dozlarda dahi hormonların üretimine, metabolizmasına veya salınmasına değişik şekillerde etki ederler. Çünkü hormon konsantrasyonundaki küçük değişiklikler bile biyolojik olarak önemli sonuçlar doğurabilir (67). EBK'ların vücuttaki diğer kimyasallarla ve doğal hormonlarla birlikte çalıştığını gösteren kanıtlar da vardır (69). Hormonlar vücutta zaten mevcut oldukları için çevrede bulunan hormon benzeri bir materyalin vücuda girmesi toksik maddelere kıyasla çok daha düşük dozlarda dahi olumsuz etkilere neden olabilir. Dolayısıyla EBK'ların düşük dozlardaki etkilerinden bazılarının, bu eksojen kimyasalların endojen hormonlara eklenmesi ile meydana gelmesi olasıdır (68). Ayrıca doz artışı ile doğru orantılı olarak tepkinin de arttığı alışılmış doz-tepki eğrisine zıt olarak; bazı EBK'lar etkilerini yüksek dozlarda değil, aksine düşük dozlarda gösterebilirler (36).

Endokrin sistem kendini kontrol eden geribildirim mekanizmaları aracılığıyla bir termostat gibi davranır. Reseptörler tipik olarak çok düşük seviyelerdeki hormonlara tepki verirler. Benzer şekilde endojen hormonları taklit eden düşük düzeylerdeki kimyasallar onları aktive edebilirken bu kimyasalların yüksek seviyeleri reseptörlerin tamamen kapanmasına neden olabilir. Bu da başka herhangi bir cevabı engeller. Bununla birlikte çok yüksek dozlar sistemi bozabilir ve hatta canlılığın ölümüne neden olabilir (11).

Endokrin bozulmanın; östrojenik (doğal östrojenleri taklit eden veya bloke eden bileşikler), androjenik (doğal testosteronu taklit eden veya bloke eden bileşikler) ve tiroidal (tiroid üzerinde doğrudan ve/veya dolaylı olarak etki eden bileşikler) olmak üzere üç önemli etkisi çalışılmıştır (40). Bununla birlikte EBK'lar birden fazla mekanizma aracılığıyla etki edebilir. Bazı EBK'ların karmaşık steroid özellikleri vardır. Örneğin, tek bir EBK hem östrojenik hem antiandrojenik olabilir. EBK'lar farklı özelliklere sahip ürünlere parçalanabilir

veya metabolize edilebilir. Örneğin; östrojen agonisti DDT (diklorodifeniltrikloroetan), androjen antagonisti DDE (diklorodifenildikloroetilen)'ye metabolize olabilmektedir (70). Bu kimyasallar metabolizmaya, yağ depolanmasına, kemik gelişimine ve bağışıklık sistemine de etki edebilirler ve bu da tüm endokrin sistemin EBK'lardan etkilenebileceğini gösterir (71).

Memelilerde, geç embriyonik / erken postnatal dönem, beyin gelişimi ve cinsel farklılaşma için kritik bir süreç olarak kabul edilir. Bu süre boyunca bir hormona çok kısa bir süre dahi maruz kalındığında veya eksikliğinde beyinde olumsuz, kalıcı ve geri döndürülemez moleküler değişiklikler meydana gelir (72). Daha sonra ergenlik döneminde artan gonadal steroid hormonların beyin üzerindeki etkileri; erkek veya dişi üreme fizyolojisi ve erkeksi veya kadınsı davranışlar olarak kendini gösterir. Yetişkin memeliler hormon seviyelerindeki küçük değişikliklerle baş edebilecek geri bildirim mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalar, embriyonik gelişim sırasında aktif olamayabilir. Hayvanların endokrin bozucuların etkilerine karşı en hassas oldukları düşünülen dönem bu dönemdir. Bu nedenle beyin gelişiminin ve cinsel farklılaşmanın kritik dönemlerinde EBK'lara maruz kalmak daha zararlıdır. Maruz kalma yaşının bilinen bir risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bir yetişkinin EBK'lara maruz kalması ile gelişmekte olan bir fetüsün veya bebeğin maruz kalması çok farklı sonuçlar doğurabilir (11).

Bazı EBK'lar sağlık sorunlarının kuşaklar boyunca sürmesine neden olabilmekte, böylece gebelik sırasında maruz kalındığında birkaç nesil için sağlık sorunları yaratabilmektedir. Bu etkiler gen ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici faktörler tarafından aktarılabilir. Reçeteli DES kullanan hastaların kız torunlarında görülen anormal cinsel gelişim vakalarında durum böyledir. Bununla birlikte endokrin sistemi bozan maddelerin muhtemelen etki süresi ve etki alanı genişliği nedeniyle bazı mekanizmaları çok karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (11).



### 2.3. PET (polietilen tereftalat) ve PC (polikarbonat) Şişelerde Bulunan Endokrin Bozucu Kimyasallar

PET, polyesterler ailesine ait yarı kristal bir polimerdir (73). Antimon oksidin katalizlediği, etilen glikolün ( $C_2H_6O_2$ ) tereftalik asit ile ya da onun metil esteri ile girdiği tepkime sonucu sentezlenir (74). Suların şişelenmesinde en yaygın kullanılan malzemedir (75). Plastik endüstrisi genel olarak PET şişelerin bir endokrin bozucu kaynağı olmadığını iddia etmektedir (5). Ancak yapılan araştırmalar endokrin aktivite gösteren bazı plastikleştirici kimyasalların PET şişelerde depolanan sularda, saklama koşullarına bağlı olarak değişen oranlarda bulunduğunu göstermiştir (3,4,5,75). Plastikleştirici, ASTM (American Society for Testing And Materials) tarafından; “esnekliğini, işlenebilirliğini veya gerilebilirliğini artırmak için bir plastik veya elastomer içine katılan bir maddedir.” şeklinde tanımlanmıştır (76). Kısaca plastikleştirici; katı bir maddeye ilave edildiğinde esneklik kazandıran, yüksek kaynama noktasına sahip organik bir çözücüdür.

Ticari öneme sahip ilk plastikleştiriciler 1846 yılında selüloz nitratin gelişiminden kısa bir süre sonra keşfedildi. Aynı amaçla 1856 yılında hintyağının patenti alındı (77). 1870'de kâfur, selüloz nitrat için tercih edilen plastikleştirici haline geldi (77). Selüloid 2. Dünya Savaşı'ndan kısa bir süre öncesine kadar en önemli termoplastik malzeme olarak kaldı (77). 1920'lerde fitalat esterlerinin kullanılmasıyla kâfurun aşırı uçuculuğu ve istenmeyen kokusu bertaraf edildi. Bununla birlikte, polivinilklorürün ticari olarak elverişliliği ve 1933 yılında di-(2-etilheksil) fitalat senteziyle hızla selüloz nitrattan uzaklaşıldı ve esnek polivinilklorür (PVC) endüstrisi hızla büyümeye başladı (77).

Fitalatlar bugün özellikle PVC'lerde olmak üzere plastikleştirici olarak geniş bir ticari kullanıma sahip endüstriyel kimyasal grubudur (11). PVC veya polietilenden yapılmış plastik şişeler birçok ülkede her türlü içme ve kullanma suyunu depolamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fiziksel ve kimyasal toleransından dolayı PET şişeler en çok kullanılanıdır

(78). Avrupa Komisyonu'nun 10/2011 sayılı düzenlemesiyle 14 Ocak 2011 itibariyle gıda ile temas eden malzemelerin imalatında fitalatların kullanımına izin verilmemesine rağmen, PET malzemelerde ve PET şişelerde depolanan sularda fitalatlar tespit edilmiştir. Bu durumun muhtemel sebepleri; hammaddenin kalitesi ve şişe üretiminde kullanılan teknoloji veya üretim sürecinde kullanılan kimyasallar, geri dönüşümlü PET kullanımı, su kaynaklarının ayrılmış plastik atıklarla kirlenmesi, şişeleme esnasında çevrede mevcut olan fitalatlar tarafından çapraz kontaminasyon ve kapak contalarından kaynaklı kontaminasyon olabilir (75).

Suyun depolanmasında kullanılan diğer bir malzeme ise PC plastikten üretilen damacanalardır. Fosgen ( $\text{COCl}_2$ ) ve BFA (2,2-bis- (4-hidroksifenil) propan)'dan üretilen PC;  $-\text{O}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-\text{CO}-$  yapısındadır. PC plastik; güneş ışığına ve hava koşullarına karşı çok dayanıklı, şeffaf, sağlam ve kimyasal olarak aktif olmayan bir malzemedir. Koruyucu kasklar, kurşungeçirmez camlar, zırhlar, kapılar, şişeler ve lamba küreleri, PC plastiklerin kullanıldığı yerlerden bazılarıdır (79).

Endokrin aktivite gösteren BFA çok geniş bir kullanım alanı olan endüstriyel bir kimyasaldır. Fenol ve asetonun bir asit ile katalize edilen kondensasyon reaksiyonu ile oluşur (80,81). BFA genellikle PC plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde monomer olarak kullanılır. Reçinelerden koruyucu bir tabaka sağlamak amacıyla yiyecek ve içecek kutularının çoğunun astarlanmasında yararlanır. BFA ayrıca PVC gibi pek çok plastik türü için stabilizatör veya antioksidan olarak da kullanılır (82). PC şişelerde depolanan sulara saklama koşullarına bağlı olarak değişen miktarlarda BFA geçişi olduğu bildirilmiştir (4,83).

### **2.3.1. Fitalatlar**

Fitalatlar, öncelikle PVC'yi yumuşatmak için plastikleştirici olarak kullanılmakla birlikte kişisel bakım ürünlerinde, parfümlerde, bazı ilaçlarda ve endüstriyel boyalar ve çözücüler içerisinde de yaygın olarak kullanılan endüstriyel kimyasallardır. Küresel ölçekte

yıllık 3 milyon ton fitalat tüketilmektedir (84). Piyasada en az 10 farklı fitalat plastikleştirici, çözücü, köpük kesici veya alkol denatüre edici olarak kullanılır (85).

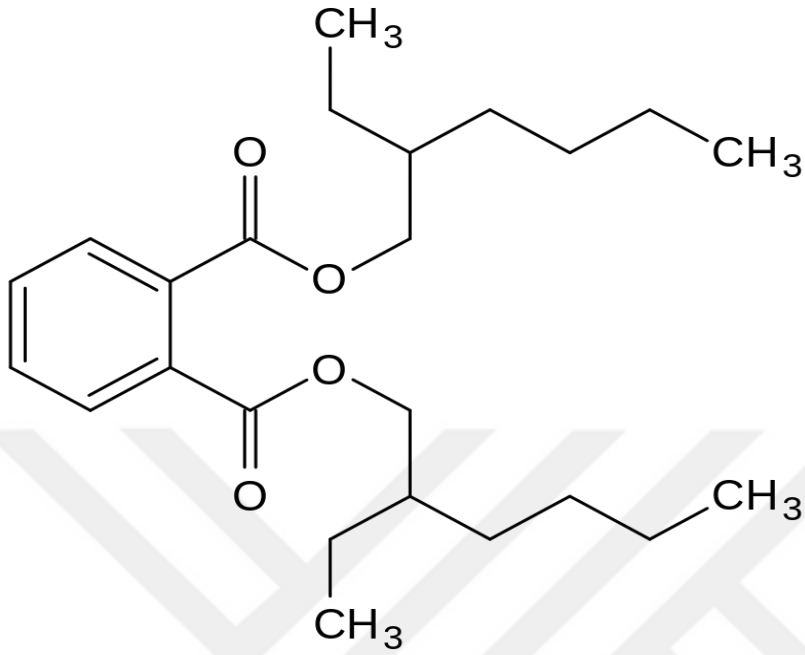
Fitalatlar moleküler ağırlıklarına göre iki gruba ayrılabilirler. Düşük molekül ağırlıklı fitalatlar (ester yan zincir uzunlukları 1-4 karbon); dimetil fitalat (DMF), dietil fitalat (DEF) ve di-n-bütil fitalat (DBF) renk ve kokuyu dengelemek amacıyla kişisel bakım ürünlerinde (parfüm, şampuan ve oje) yaygın olarak bulunurlar. Yüksek molekül ağırlıklı fitalatlar (ester yan zincir uzunlukları, beş veya daha fazla karbon); di- (2-etilheksil) fitalat (DEHF), di-oktil fitalat (DOF) ve di-izononil fitalat (DİNF) plastik borularda, gıda ambalajlama ve işleme materyallerinde ve çok sayıda PVC ürünlerde kullanılmaktadır (85).

Fitalatlar genelde lipofiliktir, bu da sızma ve çevreye yayılma özelliklerini etkiler (86). Polimerlerde plastikleştirici olarak kullanılan fitalatlar, polimerlere kimyasal olarak bağlı değildir. Bu nedenle polimerlerden kolaylıkla göç ederek ya da gaz şeklinde ayrılarak çevreyi kirletebilme potansiyelindedirler. Özellikle fitalat içeren ürünler yüksek sıcaklıklara maruz kaldıklarında, insanlar da bu bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarına maruz kalırlar (85,87). Fitalatlar plastik matriste kovalent bağlı değildir. Bu nedenle; gıdalara ve diğer malzemelere göç ederler veya havaya karışırlar (88). Atmosferde (48), sucul ortamlarda (89,90) ve yiyecek- içeceklerde (91) fitalatlar tespit edilmiştir (74).

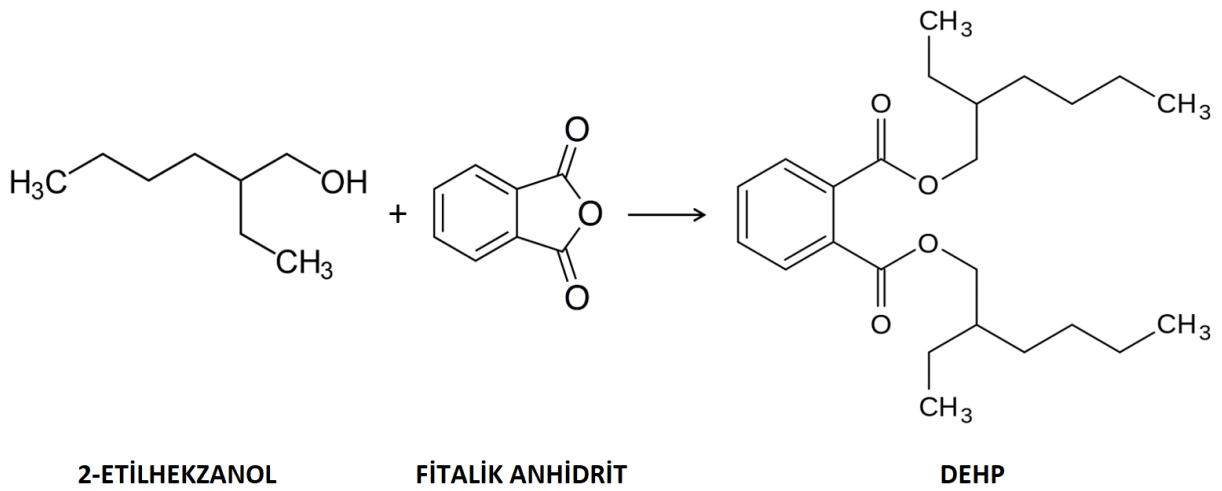
### **2.3.1.1. Di-(2-etilheksil) Fitalat (DEHF)**

Plastikleştirilmemiş PVC oda sıcaklığında sert ve kırılmandır. Polimere esneklik kazandırmak için plastikleştiricilere ihtiyaç duyulur. Çeşitli plastikleştiriciler (örneğin adipatlar, sitratlar, fitalatlar) PVC için plastikleştirici olarak kullanılmaktadır; ancak PVC içerikli tıbbi cihazlar için tercih edilen plastikleştirici, di-(2-etilheksil) fitalattır (92). DEHF, PVC'nin esnekliğini arttırmak için en çok kullanılan plastikleştirici fitalattır. Bunun yanı sıra borularda, vinil kaplamalarda ve duvar kaplamaları ile PVC içeren bazı tıbbi cihazlarda

bulunabilir (84,92). DEHF, 2-etilhekzanol ile fitalik anhidritin tepkimeye girmesiyle elde edilir (86,94).



Şekil 2. DEHF'nin kimyasal formülü (95).



Şekil 3. DEHF'nin sentezi.

Beslenme, inhalasyon, intravenöz enjeksiyon ve deri emilimi, potansiyel maruz kalma yollarıdır. DEHF'ye maruz kalmanın en muhtemel yolu gıda ile olup bu miktar günde 0,25 miligramdır (mg/gün). DEHF imalat ve depolama esnasında plastiklerden gıdaya göç edebilir (96,97). ABD'de populasyonun DEHF maruziyetinin 3–30 µg/kg/gün olduğu düşünülmektedir. Bunun önemli bir kısmının beslenme yoluyla olması nedeniyle sürekli maruziyetin kabul edilebilir seviyeyi aşabileceğinden endişe duyulmakta ve bunu önlemeye yönelik tedbirler alınmaya çalışılmaktadır (98). Bir çalışmada içme sularında 0,04 µg/L - 30 µg/L arasında değişen seviyelerde DEHF bulunmuştur. DEHF maruziyeti, kan nakli, diyaliz ve solunum cihazı kullanımı gibi bazı tıbbi işlemler sırasında da gerçekleşebilmektedir (96,97). PVC içerikli zemin ve inşaat malzemelerinden kaynaklanan fitalat (özellikle de DEHF) içeren ev tozunu solumak da bir başka maruz kalma yoludur (99,100,101,102)

**Tablo I:** DEHF'nin fizikokimyasal özellikleri (95).

ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
Molekül Ağırlığı	390,62 g/mol
Buhar Basıncı	25°C'de 1,0×10 <sup>-7</sup> mm Hg
Erime Noktası	-47°C
Kaynama Noktası	386°C
Özgül Ağırlığı	0,986
Sudaki Çözünürlüğü	Esasen çözünmez (3 µg/L)

Havadaki ortalama DEHF konsantrasyonu çok düşüktür, kentsel alanlarda bu oran <0,002 ppb'dir. Yeni boyanmış veya zemini yeni yapılmış bir odadaki kapalı havanın DEHF seviyesi dışarıdaki havanınkinden daha yüksek olabilir (96,97).

DEHF'ye mesleki maruziyet, kimyasal üreten veya kullanan fabrikalardaki işçilerde görülebilir. DEHF maruziyetini belirlemek için DEHF'nin bozunma ürünleri, idrarda veya kanda ölçülebilir. DEHF'nin metabolitleri olan; mono-(2-etil-5-hidroksiheksil)fitalat (5OH-MEHF), mono-(2-etil-5-oksoheksil)fitalat (5okso-MEHF), mono-(2-etil-5-karboksipentil)fitalat (5cx-MEPF) ve mono-[2-(karboksimetil)heksil]fitalat (2cx-MMHF), DEHF maruziyetinin tespiti için en önemli biyolojik belirteçlerdir Ancak bu test sadece güncel maruziyeti gösterir (96,97,103).

İnsanlarda DEHF'nin inhalasyonla maruziyetinin akut etkileri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Yüksek DEHF dozlarına akut maruziyetin insanlarda gastrointestinal rahatsızlığa neden olabileceği bildirilmiştir (96,97). Sıçanlarda yapılan akut testlerde DEHF'nin oral maruziyette düşük akut toksisiteye sahip olduğu görülmüştür (97,104). ABD'li araştırmacılar DEHF'nin, endokrin bozucu bir mekanizma üzerinden erkek sıçanlarda üreme sisteminin bozulmasına neden olabileceğini bulmuşlardır (102,105). DEHF, Avrupa Birliği Su Çerçeve Direktifi uyarınca “öncelikli tehlikeli madde” olarak ve Avrupa Birliği'nde “üreme için toksik madde” olarak sınıflandırılmıştır. İnsanlarda DEHF'nin karsinogenitesi için yeterli kanıt bulunmamasına rağmen (IARC karsinogenite sınıflandırması Grup 3) EPA, DEHF'yi Grup B2, yani olası insan karsinogeni olarak sınıflandırmıştır (102).

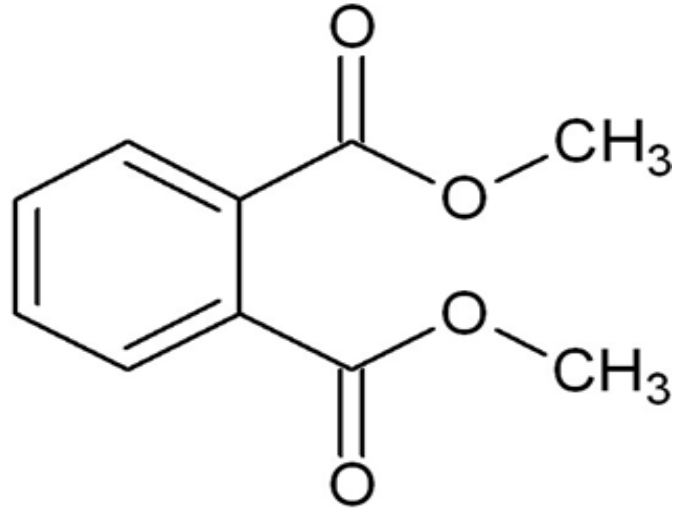
Doğum öncesi düşük molekül ağırlıklı fitalat maruziyeti, klinik olarak davranış bozukluğu veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı konulan çocuklar ile ilişkilendirilmiştir. Biyolojik aktiviteleri diğer endokrin bozuculardan daha düşük olmasına rağmen, fitalatlara maruz kalmanın halk sağlığına potansiyel etkisi daha fazla olabilir (106). İnsanlarda doğum öncesi fitalat maruziyeti ile genital yapı değişikliği arasındaki ilişkinin

araştırıldığı bir çalışmada yüksek oranda maruziyet yaşayan annelerin erkek bebeklerinin genital gelişimlerinde değişiklik meydana geldiği görülmüştür (85,107).

Biyolojik olarak aktif fitalatlar olan DEHF ve DBF, fetal testisin erken gelişimine neden olarak endokrin bozucu etki gösterirler. Sıçanların gebelik sırasında DEHF'ye (veya MEHF'ye) maruz kalması, embriyonik 15. ve 19. günler arasındaki kritik maskülinizasyon esnasında fetal testosteron düzeylerinde belirgin bir azalmaya neden olur. Araştırmalar, bu cinsel farklılaşma döneminde ana rahminde fitalatlara maruz bırakılan sıçanların, iç üreme organları (epididimis, testisler) bozuklukları gibi bazı üreme sistemi anomalileri sergilediğini göstermiştir (85,108). 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron (DHT), 5 $\alpha$ -redüktaz ile enzimatik dönüşüm yoluyla testosterondan türetildiğinden, düşük testosteron konsantrasyonları aynı zamanda DHT'ye bağımlı dokuların (prostat ve dış genital organlar) gelişimini de etkiler. Erkek sıçanlarda meme başının gerilemesi ve dişilerden daha uzun eril anogenital mesafe (AGD) oluşmasını sağlamak amacıyla perinenin büyümesi için DHT'ye ayrıca ihtiyaç vardır. Fetal dönemde fitalata maruz kalan erkek sıçanlarda testosteron sentezinin baskılanmasından dolayı azalan DHT düzeyleri nedeniyle gerilemeyen meme başları ve dişil AGD görülür (85,109). Sıçanların erkek döllerindeki üreme dokuları malformasyonu, ana rahminde ve laktasyon sırasında fitalatlara maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan en belirgin doğum sonrası gelişimsel anomalilerdir; küçük veya anormal testisler, hipospadias, kriptorşidizm, azalmış AGD, gerilemeyen meme başları ve düşük sperm üretimi de dahil olmak üzere “fitalat sendromu” olarak tanımlanır (85,87,110).

### **2.3.1.2. Dimetil Fitalat (DMF)**

Dimetil fitalat, hafif aromatik kokulu, renksiz yağlı bir sıvıdır. Plastikler, böcek ilaçları, vernikler, kauçuk kaplamalar ve katı yakıtlı roket motorlarına kadar geniş bir kullanım alanı bulunur (111).



**Şekil 4.** DMF'nin kimyasal formülü

DMF'ye maruziyet; yiyeceklerden, hemodiyaliz tüplerinden, intravenöz çözelti içeren PVC torbalardan ve içme sularından kaynaklanabilir. Kimyasal madde üreten veya kullanan fabrikalarda çalışan işçiler de mesleki olarak DMF'ye maruz kalabilirler (111).

**Tablo II:** DMF'nin fizikokimyasal özellikleri (112)

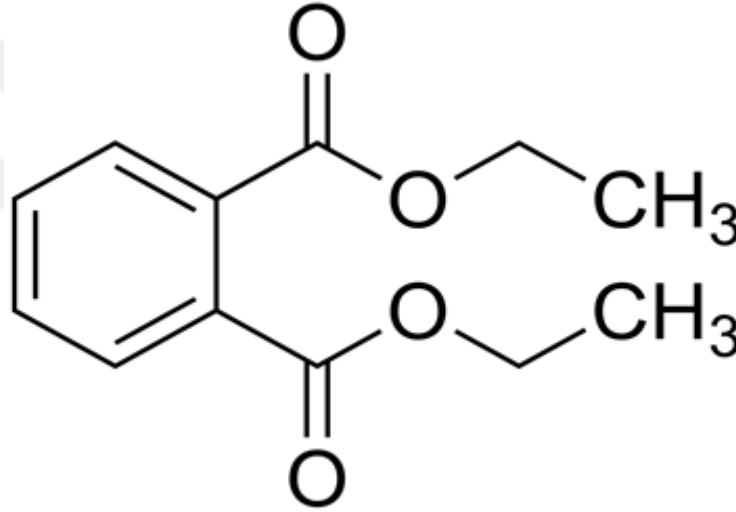
ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>
Molekül Ağırlığı	194,19 g/mol
Buhar Basıncı	20°C'de 0,002 mm Hg
Erime Noktası	5,5°C
Kaynama Noktası	283,7°C
Özgül Ağırlığı	1,194 g/cm <sup>3</sup>
Sudaki Çözünürlüğü	Az çözünür



İnsanlarda ve hayvanlarda solunum yoluyla DMF'ye kısa süreli maruz kalma gözlerde, burunda ve boğazda tahrişe neden olur. Hayvan deneyleri esnasında; oral yoldan kronik olarak DMF'ye maruz kalma durumunda DMF'nin büyüme ve böbrek üzerine hafif etkileri olduğu belirtilmiştir. DMF'nin insanlar üzerindeki kronik etkileri hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir (111).

### 2.3.1.3. *Dietil Fitalat (DEF)*

Dietil fitalat, berrak, renksiz, hemen hemen kokusuz bir sıvıdır. Plastik ambalaj filmlerinde, banyo malzemelerinde, kozmetik ürünlerinde ve tıbbi malzemelerde plastikleştirici olarak kullanılır (113).



**Şekil 5.** DEF'nin kimyasal formülü

İnsanların DEF'ye başlıca maruz kalma yolları; DEF içeren ürünlerin kullanımı ve ambalaj malzemelerinden yiyeceklere ve içme sularına göç eden DEF ile kontamine olan gıdaların tüketimidir. Ayrıca solunum yoluyla ve PVC içerikli tıbbi malzemeler aracılığıyla DEF'ye maruz kalınabilir (113).

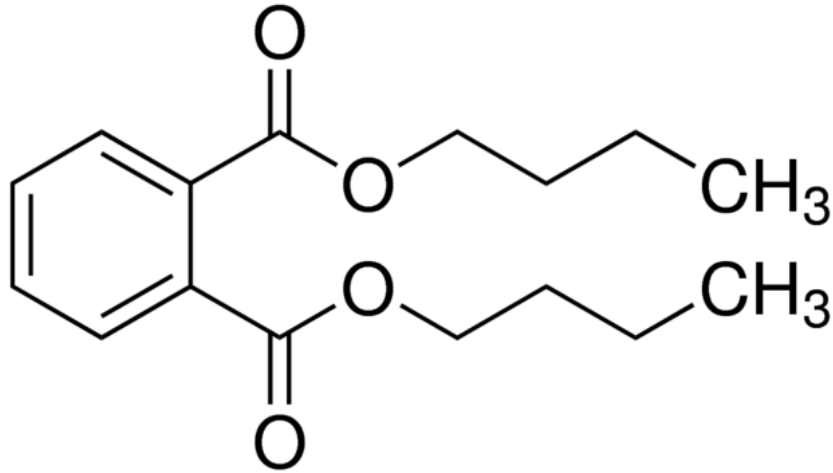
**Tablo III.** DEF'nin fizikokimyasal özellikleri (114)

ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>
Molekül Ağırlığı	222,24 g/mol
Buhar Basıncı	25°C'de 2,1x10 <sup>-3</sup> mm Hg
Erime Noktası	-40,5°C
Kaynama Noktası	295°C
Özgül Ağırlığı	25°C'de 1,120 g/cm <sup>3</sup>
Sudaki Çözünürlüğü	25°C'de 1,080 mg/L

DEF'nin insanlar üzerindeki etkilerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda dermal uygulamalar sonucunda herhangi bir tahrişe sebep olmadığı bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde ise tavşanlarda, sıçanlarda ve kobaylarda (Gine domuzu) hafif ila orta şiddette tahrişe neden olduğu, tavşanlarda ayrıca gözlerde düşük düzeyde tahrişe sebebiyet verdiği görülmüştür. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler DEF'ye oral yoldan maruz kalmanın, karaciğer ve böbrek gibi çeşitli organ sistemlerinde toksisiteye neden olduğunu ortaya koymuştur (115).

#### 2.3.1.4. *Di-n-Bütil Fitalat (DBF)*

Di-n-bütil fitalat, kokusuz ve soluk sarı renkli yağlı bir sıvıdır. Plastikleri yumuşatmak ve esnekleştirmek için kullanılır. Duş perdeleri, yağmurluklar, yiyecek ambalajları, vinil kumaşlar ve fayanslar DBF'nin kullanıldığı yerlerden bazılarıdır (116).



**Şekil 6.** DBF'nin kimyasal formülü

DBF'ye en çok gıda yoluyla, çoğunlukla balık ve diğer deniz ürünleriyle maruz kalınmaktadır. Balıklardaki DBF seviyeleri 78-200 ppb arasında değişebilmektedir. Bazı içme suyu kaynaklarında ise 0,1-5 ppb arasında değişen oranlarda DBF tespit edilmiştir (116).

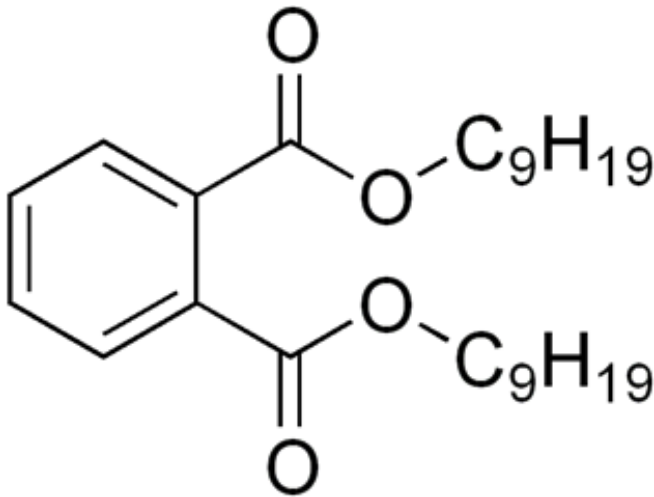
**Tablo IV.** DBF'nin fizikokimyasal özellikleri (117)

ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
Molekül Ağırlığı	278,35 g/mol
Buhar Basıncı	25°C'de 2,01x10 <sup>-5</sup> mm Hg
Erime Noktası	-35°C
Kaynama Noktası	340°C
Özgül Ağırlığı	20°C'de 1,046 g/cm <sup>3</sup>
Sudaki Çözünürlüğü	20°C'de 11,2 mg/L

Yapılan çalışmalara göre üreme sistemine karşı DEHF ile benzer etkiler gösteren DBF'nin endokrin bozucu potansiyeli DEHF'ye göre nispeten daha düşüktür. Östrojen reseptörüne bağlanmayı inhibe eder. Anti-androjeniktir (85). İnsanlarda solunum yoluyla veya oral yolla DBF'ye maruz kalmanın akut etkileriyle ilgili detaylı bir bilgi mevcut değildir. Hayvan deneyleri sonucunda ise oral yolla alınan DBF'nin karaciğer üzerine düşük seviyede etkileri olduğu ve böbrek ağırlığının küçük miktarda azalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (116).

### 2.3.1.5. Di-İzononil Fitalat (DİNF)

Di-izononil fitalat hafif ester kokulu, yağlı, renksiz bir sıvıdır. Sudan daha yoğundur. Suda çözünmez. DİNF'nin %95'i PVC uygulamalarında kullanılır. Tel ve kablolarda, yer döşemelerinde, kamyon brandalarında, duvar kaplamalarında, kendinden yapışkanlı filmler veya etiketlerde, sentetik derilerde, kaplamalı kumaşlarda, çatı membranlarında ve otomotiv uygulamalarında çok amaçlı bir plastikleştirici olarak kullanılır (118).



Şekil 7. DİNF'nin kimyasal formülü

DİNF'a oral yolla, dermal yolla veya inhalasyon yoluyla maruz kalınabilmektedir (118).

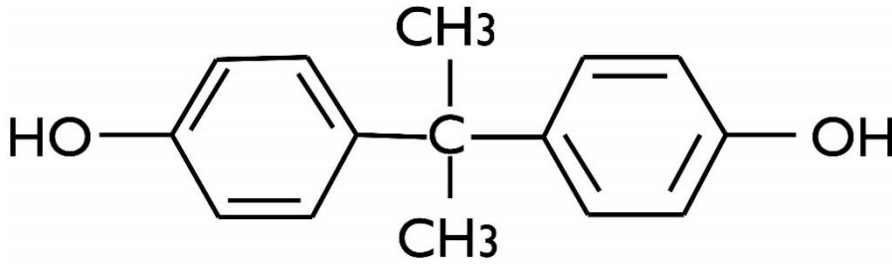
**Tablo V.** DİNF'nin fizikokimyasal özellikleri (119)

ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>
Molekül Ağırlığı	418,618 g/mol
Buhar Basıncı	25°C'de 5,4x10 <sup>-7</sup> mm Hg
Erime Noktası	-48°C
Kaynama Noktası	244-252°C
Özgül Ağırlığı	20°C'de 0,972 g/cm <sup>3</sup>
Sudaki Çözünürlüğü	20°C'de 0,2 mg/L

DİNF'in erkek sıçanlarda anti-androjenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (120). Yine sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada DİNF'in erkek sıçanlarda mayotik spermatositlerin ve sertoli hücrelerinin dejenerasyonuna, dişi sıçanlarda ise 11. haftada yumurtalıkta korpus luteumun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (121).

### 2.3.2. Bisfenol A

Sentetik bir östrojen olan BFA (2,2-bis (4-hidroksifenil) propan), 2006 yılında yaklaşık 3.8 milyon ton üretilmiş olup, dünya çapında en yüksek miktarda üretilen kimyasallardan biridir (122). Yalnızca Birleşik Devletlerde BFA'nın yılda 800.000 ton üretim hacmi vardır (123) ve onu üreten beş şirket yılda 6 milyar ABD doları hasılat elde etmektedir (82,124)

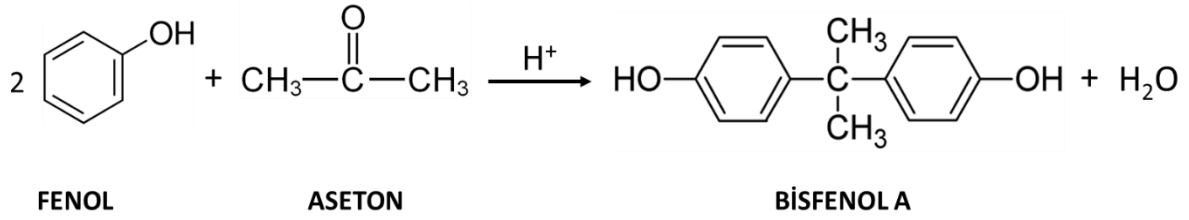


Şekil 8. Bisfenol-A'nın kimyasal yapısı.

Tablo VI: BFA'nın fizikokimyasal özellikleri (125).

ÖZELLİK	DEĞER
Kimyasal Formülü	$C_{15}H_{16}O_2$
Molekül Ağırlığı	228,291 g/mol
Suda Çözünürlük	120 mg/L (25°C)
Özgül Ağırlığı	1,195 g/cm <sup>3</sup> (25°C)
Buhar Basıncı	$4 \times 10^{-8}$ mm Hg (25°C)
Erime Noktası	153 °C
Kaynama Noktası	360,5 °C

BFA ilk kez Dianin (1891) tarafından bildirilmiştir. Daha sonra Zincke (1905) tarafından fenol ve asetonla sentezlenmiştir (126,127). Bisfenol-A, krem-beyaz renkte, fenolik kokulu, kristal yapıya sahip katı bir maddedir. Etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir.



**Şekil 9.** Bisfenol-A'nın fenol ve asetondan kondensasyonu.

Önemli bir endüstriyel kimyasal olan BFA, öncelikle PC plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde ara madde olarak kullanılır. Dijital medya (tipik olarak CD'ler ve DVD'ler), elektronik cihazlar, otomobiller, inşaat camları, spor koruyucu ekipmanları, tıbbi cihazlar, sofrta takımları, geri dönüşümlü şişeler (örn. biberonlar gibi) ve gıda saklama kapları da dahil olmak üzere günlük yaşamdaki farklı ürünlerde yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Yiyecek ve içeceklerin metallerle doğrudan temasını engellemek için yiyecek ve içecek kutularının iç kaplamasında epoksi reçineler kullanılır. Çocuk oyuncakları ve biberonlar, diğer plastik türlerinde katkı maddesi olarak kullanılan BFA'yı içerebilir (41,127).

BFA bazlı polimerlerdeki ester bağları hidroliz olabildikleri için polimerlerden BFA göçü gerçekleşebilmektedir. Bu durum, BFA içerikli maddelerle temas eden gıdaların tüketiminin yaygınlaşmasıyla BFA'ya maruz kalan insan sayısının artmasına neden olmuştur. Yakın zamandaki kanıtlar kasa fişlerinde yaygın olarak kullanılan termal kağıt ile temas yoluyla da BFA'ya maruz kalılabileceğini ortaya koymaktadır (128). ABD nüfusunun % 93'ünün idrar örneklerinde BFA tespit edilmiştir (9). Kanada'da ise bu oran % 91 olarak bulunmuştur (129). ABD yetişkin nüfusunda BFA'nın üriner düzeylerinin yüksek olması son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer anormallikleri ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (130). ABD'de ulusal yeraltı suları ile ilgili çıkan bir raporda yeraltı sularının yaklaşık % 30'unda BFA tespit edildiği bildirmiştir (82,131).

BFA bir endokrin bozucudur ve çoklu endokrin yollarını hedef alabilir. Hayvan deneylerinde BFA'nın, dişilik hormonu olan östrojenin aktivitesini taklit ettiği ve cinsiyet farklılaşmasını engelleyebildiği gösterilmiştir. BFA, 1988'de EPA tarafından öngörülen insanlar için günlük olarak 50µg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenen güvenli maruziyet sınırının altındaki dozlarda bile bazı kemirgenlerde üreme fizyolojisini ve davranışını etkileyebilir (82,132).





### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Örnekler

BFA için 7'si deney grubu ve 1'i kontrol grubu olmak üzere 8 grup oluşturularak, her grupta farklı markalara ait 5'er adet PC şişe olmak üzere toplam 40 PC şişe kullanılmıştır.

Fitalatlar için ise 8'i deney grubu ve 1'i kontrol grubu olmak üzere 9 grup oluşturularak, her grupta farklı markalara ait 5'er adet PET şişe olmak üzere toplam 45 PET şişe kullanılmıştır.

Çalışmada toplam 85 adet şişe örneği kullanılmıştır.

#### 3.1.1. PC Örnekler

PC örnekler şu şekilde gruplandırılmıştır:

- ❖ **PC Kontrol:** Farklı markalara ait 5 adet PC şişe deneyin yapıldığı gün temin edilmiştir.
- ❖ **PC1:** 5 adet 20L su içeren A marka PC damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PC2:** 5 adet 20L su içeren B marka PC damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PC3:** 5 adet 20L su içeren A marka PC damacana 2 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PC4:** 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL 100 °C kaynar su dökülüp soğuması beklenmiştir.
- ❖ **PC5:** 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak düşük düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.
- ❖ **PC6:** 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak orta düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.
- ❖ **PC7:** 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak yüksek düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.

### 3.1.2. PET Örnekler

PET örnekler şu şekilde gruplandırılmıştır:

- ❖ **PET Kontrol:** Farklı markalara ait 5 adet PET şişe deneyin yapıldığı gün temin edilmiştir.
- ❖ **PET1:** 5 adet 0,5L A marka PET şişe içerisindeki su 100 °C’de kaynatılıp PET şişe içerisine geri konularak soğumaya bırakılmıştır.
- ❖ **PET2:** 5 adet 0,5L su içeren A marka PET şişe 1 ay (Temmuz) açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PET3:** 5 adet 0,5L su içeren A marka PET şişe 1 ay (Temmuz) arabada bekletilmiştir.
- ❖ **PET4:** 5 adet 5L su içeren A marka PET şişe 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PET5:** 5 adet 1L maden suyu içeren B marka PET şişe 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PET6:** 5 adet 20L su içeren A marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PET7:** 5 adet 20L su içeren B marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.
- ❖ **PET8:** 5 adet 20L su içeren C marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

### 3.2.Gereçler

#### 1. Fitalat ELİSA Kiti (Abraxis Phthalates ELISA)

- İkincil Antikorla (keçi anti-tavşan) Kaplanmış Mikrotiter Plaka
- Fitalat Standartları: 0, 15, 50, 150, 400 ve 1000 ng/mL (ppb)
- Fitalat-HRP Konjugatı, 3 şişe (liyofilize edilmiş)
- Konjugat Seyreltici, 12 mL
- Anti-Fitalat Antikoru, 6 mL
- Yıkama Çözeltisi (5X) Konsantre, 100 mL
- Renk (Substrat) Çözeltisi (TMB), 16 mL
- Durdurma Çözeltisi, 12 mL

#### 2. Bisfenol A (BFA) ELİSA Kiti (Ecologiena Supersensitive BPA ELISA Kit)

- Monoklonal Antikor Kaplı Mikroplaka
- BFA Standartları: 0 µg/L, 0,05 µg/L, 0,3 µg/L, 1,0 µg/L, 10 µg/L (%10 CH<sub>3</sub>OH)
- Antijen-Enzim Konjugat Tozu
- Tampon Çözelti 7 mL
- Yıkama Çözeltisi (6 kat konsantre) 50 mL
- Renk Solüsyonu 15 mL
- Durdurma Solüsyonu 15 mL
- Kaplanmamış Mikroplaka

#### 3. Tek kullanımlık plastik uçlu mikro-pipetler (20 µL-200 µL, 100 µL-1000 µL)

#### 4. Tek kullanımlık plastik uçlu çok kanallı pipet veya basamaklı pipet (50 µL-250 µL)

#### 5. Metanol

#### 6. Deiyonize su ve distile su

#### 7. Dereceli cam mezür

#### 8. 500 mL kapasiteli cam kap

#### 9. Alüminyum folyo

#### 10. Zamanlayıcı

11. Kağıt havlu veya eşdeğer emici malzeme
12. Heksan
13. Teflon kaplı cam şişeler (60 mL ve 4 mL)
14. Isıtıcı
15. Çeker ocak
16. Mikroplaka okuyucu (dalga boyu 450 nm) (Biotek Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader)

### **3.3.Sulardaki Fitalat ve BFA Ölçümleri**

#### **3.3.1. BFA Ölçümü**

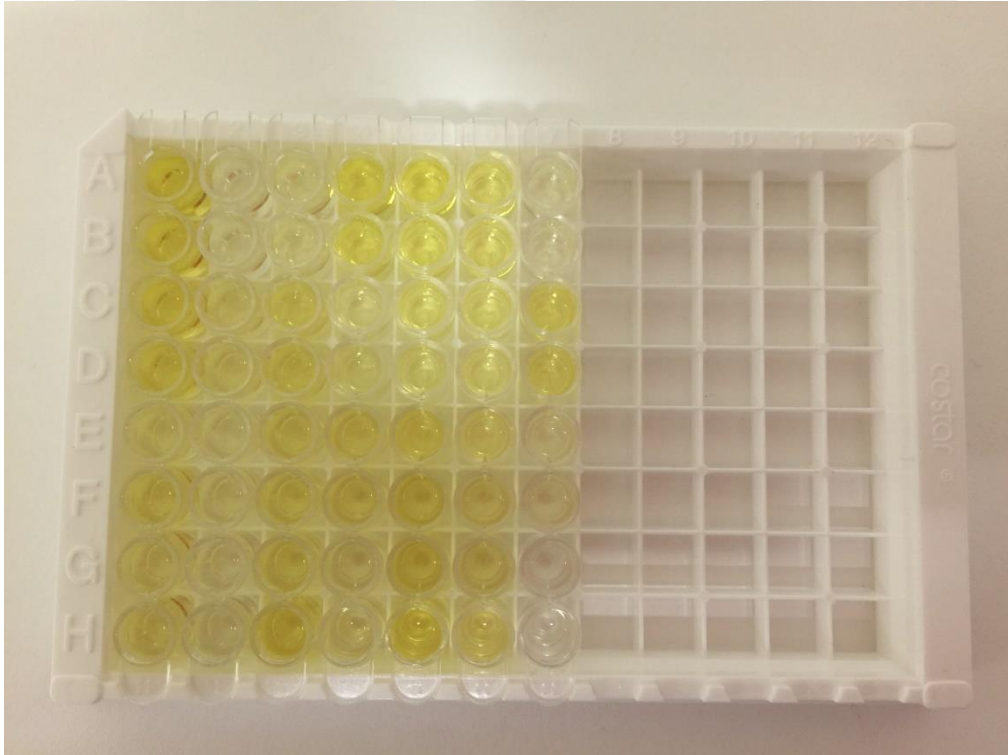
Test, BFA'nın spesifik monoklonal antikorlarla tanınmasına dayanır. BFA içeren örnekler ve bir BFA-enzim konjugatı (renklendirici bir enzimle etiketlenmiş BFA) karışımı, mikroplakanın her kuyucuğuna eklenir ve kuyucukların yüzeyine sabitlenen spesifik antikorların bağlanma yerleri için rekabet ederler.

Bağlanmamış BFA ve fazla BFA-enzim konjugatları yıkanır. BFA'nın varlığı, bir kromojenik substrat eklenerek tespit edilir. Plakadaki BFA antikoruna bağlanan enzimle işaretlenmiş BFA, substratın renkli bir ürüne dönüşmesini katalize eder. Bir inkübasyon süresinden sonra, seyreltilmiş bir asit ilavesiyle reaksiyon durdurulur. Oluşan renk şiddeti, dolayısıyla ölçülen absorbans, örneklerdeki BFA miktarı ile ters orantılı olarak değişiklik gösterir.

Konsantrasyonları bilinen BFA standartlarından 450nm'deki absorbansa göre standart eğri elde edilir. Her numunedeki BFA konsantrasyonu, standart eğriden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak hesaplanır.



Şekil 10. BFA ELISA kiti.



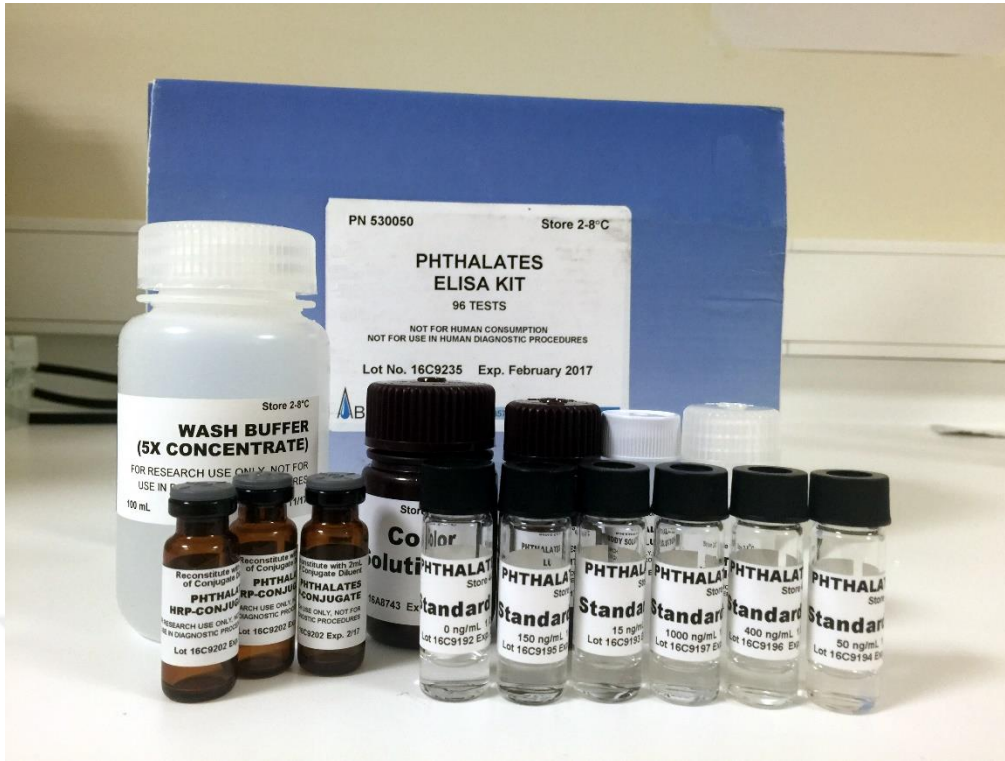
Şekil 11. BFA renk reaksiyonu.

### 3.3.2. Fitalat Ölçümü

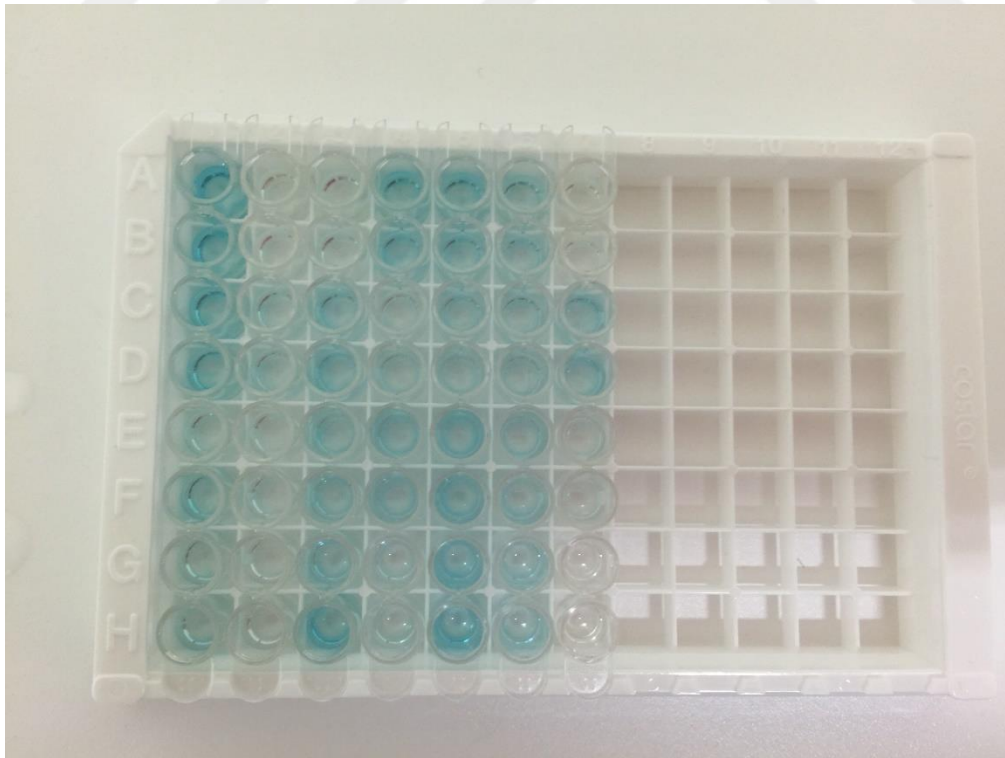
Test, fitalatların spesifik antikorlarla tanınmasına dayanan direkt kompetitif ELISA'dır. Fitalat içeren örnekler ve bir fitalat-enzim konjugatı, mikropolanın kuyucuklarına eklenir. Örneklerdeki mevcut fitalatlar ve fitalat-enzim konjugatı, çözeltideki anti-fitalat antikorlarının bağlanma yerleri için rekabet ederler. Sonra, fitalat antikorları, kuyucukların yüzeyine sabitlenen ikinci bir antikor (keçi anti-tavşan) ile bağlanır.

Yıkama adımından ve substrat çözeltisinin eklenmesinden sonra, bir renk meydana gelir. Renk reaksiyonu 20dk sonra seyreltilmiş bir asit ilavesiyle durdurulur. Mavi rengin yoğunluğu, numunedeki fitalat konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Konsantrasyonları bilinen fitalat standartlarından 450nm'deki absorbansa göre standart eğri elde edilir. Her numunedeki fitalat konsantrasyonu, standart eğriden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak hesaplanır.



Şekil 12. Fitalat ELISA kiti



Şekil 13. Fitalat renk reaksiyonu.

### 3.4.İstatistiksel Hesaplamalar

Yürütülen çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için GraphPad Prism 6.01 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını tespit edebilmek amacıyla One-way ANOVA testi uygulandı. Farkın anlamlı olduğu tespit edildikten sonra kontrol grubu ile diğer grupları ayrı ayrı karşılaştırmak için Dunn testi yapıldı.

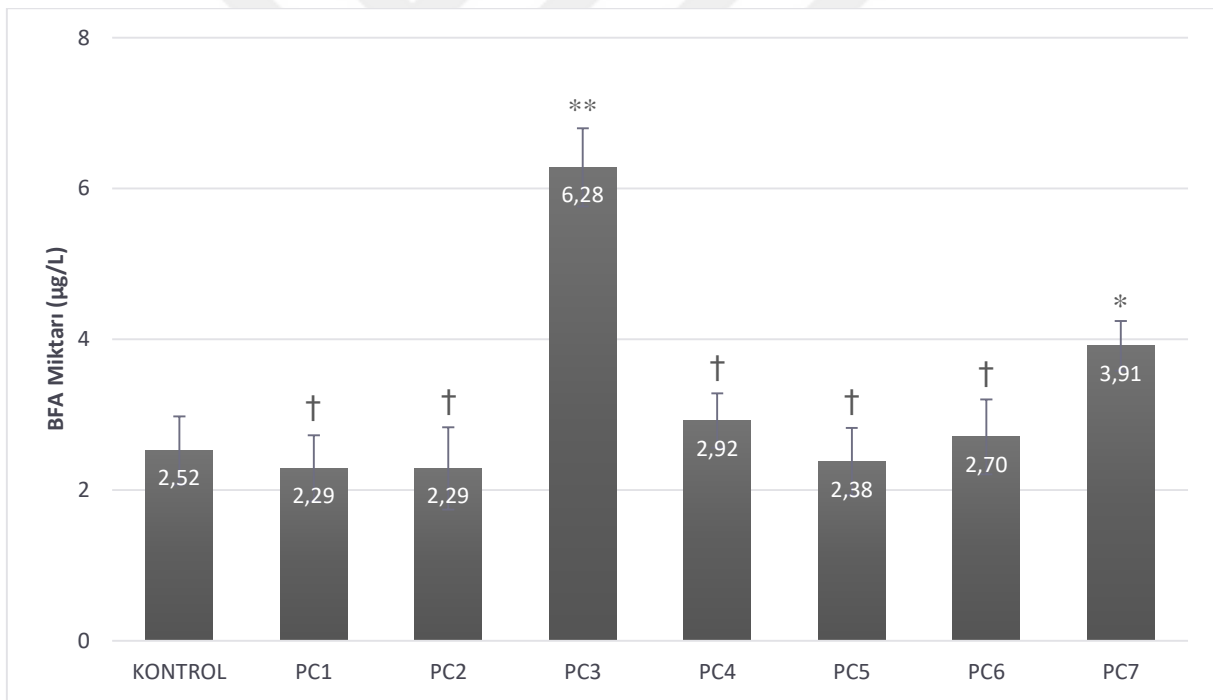




## 4. BULGULAR

### 4.1.PC Şişelerde Ölçülen BFA Miktarları

Kontrol grubu ile deney grupları karşılaştırıldığında PC1'in ortalamasının %9,35 oranında, PC2'nin ortalamasının %9,43 oranında, PC5'in ortalamasının %5,86 oranında kontrol grubunun ortalamasından düşük olduğu görüldü. Diğer yandan PC3'ün ortalamasında %148,81 oranında ciddi bir artış gözlemlendi. Bunun yanısıra PC4'ün ortalamasının %15,69 oranında, PC6'nın ortalamasının %7,13 oranında, PC7'nin ortalamasının ise %54,99 oranında kontrol grubunun ortalamasından yüksek olduğu görüldü (Şekil 14, Tablo VII). Tek yönlü varyans analizi, ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p < 0,0001$ ) gösterdi.



Deney grupları:

PC1: 5 adet 20L su içeren A marka PC damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PC2: 5 adet 20L su içeren B marka PC damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PC3: 5 adet 20L su içeren A marka PC damacana 2 yıl açık havada bekletilmiştir.

PC4: 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL 100 °C kaynar su dökülüp soğuması beklenmiştir.

PC5: 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak düşük düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.

PC6: 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak orta düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.

PC7: 5 adet C marka saklama kabı içine 200mL su konularak yüksek düzey mikrodalgada 10dk ısıtılmıştır.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlılık dereceleri:

† :  $P > 0,05$

\* :  $P < 0,001$

\*\* :  $P < 0,0001$

Şekil 14. Grupların Ortalama BFA Miktarları.

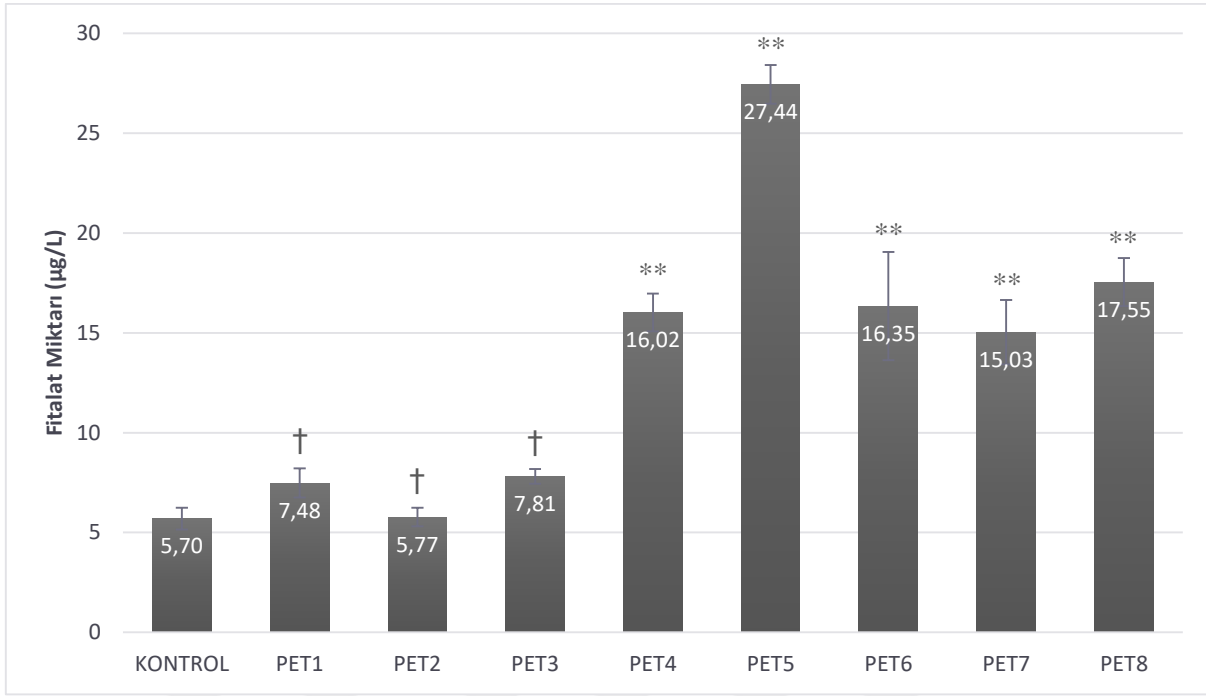
ELISA ölçümüyle elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucu bulunan istatistiki değerler Tablo VII’de verilmiştir.

**Tablo VII.** BFA Analizi Sonucu Elde Edilen İstatistiki Değerler.

	Kontrol	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7
Örnek Sayısı	5	5	5	5	5	5	5	5
Minimum Değer (µg/L)	1,98	1,77	1,63	5,6	2,31	1,87	2,18	3,38
Maksimum Değer (µg/L)	3,09	2,82	3,01	6,8	3,28	2,9	3,3	4,22
Ortalama (µg/L)	2,524	2,288	2,286	6,28	2,92	2,376	2,704	3,912
Standart Sapma (µg/L)	0,4509	0,4381	0,5456	0,5167	0,3615	0,4464	0,4983	0,3284
P Değerleri	-	> 0,05	> 0,05	< 0,0001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001

#### 4.2.PET Şişelerde Ölçülen Fitalat Miktarları

Kontrol grubu ile deney grupları karşılaştırıldığında tüm deney gruplarında fitalat oranının arttığı gözlemlendi. PET1’in ortalamasının %31,39 oranında, PET3’ün ortalamasının %37,14 oranında, PET4’ün ortalamasının %181,18 oranında, PET6’nın ortalamasının %187,00 oranında, PET7’nin ortalamasının %163,94 oranında, PET8’in ortalamasının %208,07 oranında kontrol grubunun ortalamasından yüksek olduğu görüldü. Artışın en fazla olduğu örnek olan PET5’in ortalamasının %381,77 oranında kontrol grubuna oranla fitalat miktarının yüksek olduğu tespit edildi. En az artışın olduğu örnek ise %1.37 oranındaki artış ile PET2 örneğidir (Şekil 15, Tablo VIII). Tek yönlü varyans analizi, ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p < 0,0001$ ) gösterdi.



**Deney grupları:**

PET1: 5 adet 0,5L A marka PET şişe içerisindeki su 100 °C'de kaynatılıp PET şişe içerisine geri konularak soğumaya bırakılmıştır.

PET2: 5 adet 0,5L su içeren A marka PET şişe 1 ay (Temmuz) açık havada bekletilmiştir.

PET3: 5 adet 0,5L su içeren A marka PET şişe 1 ay (Temmuz) arabada bekletilmiştir.

PET4: 5 adet 5L su içeren A marka PET şişe 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PET5: 5 adet 1L maden suyu içeren B marka PET şişe 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PET6: 5 adet 20L su içeren A marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PET7: 5 adet 20L su içeren B marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

PET8: 5 adet 20L su içeren C marka PET damacana 1 yıl açık havada bekletilmiştir.

**Kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlılık dereceleri:**

† :  $P > 0,05$

\* :  $P < 0,001$

\*\* :  $P < 0,0001$

**Şekil 15.** Grupların Ortalama Fitalat Miktarları.

ELISA ölçümüyle elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucu bulunan istatistiksel değerler Tablo VIII'de verilmiştir.

**Tablo VIII.** Fitalat Analizi Sonucu Elde Edilen İstatistik Değerler.

	Kontrol	PET1	PET2	PET3	PET4	PET5	PET6	PET7	PET8
<b>Örnek Sayısı</b>	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>Minimum Değer (µg/L)</b>	5,05	6,85	5,17	7,27	14,67	26,17	12,4	13,17	15,53
<b>Maksimum Değer (µg/L)</b>	6,42	8,61	6,27	8,13	17,2	28,74	19,73	17,31	18,52
<b>Ortalama (µg/L)</b>	5,696	7,484	5,774	7,812	16,02	27,44	16,35	15,03	17,55
<b>Standart Sapma (µg/L)</b>	0,5483	0,7353	0,4639	0,3677	0,9434	0,9673	2,709	1,616	1,201
<b>P Değerleri</b>	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

## 5. TARTIŞMA

Yeryüzünün üçte ikisi sularla kaplı olmasına rağmen insanoğlunun ihtiyaçlarını karşılamak için ulaşabildiği tatlı sular dünyadaki su miktarının ancak %1'ini oluşturur (2). Artan nüfusa bağlı olarak tüketilen su miktarı ve mevcut olan suyu depolama ihtiyacı da günden güne artmaktadır. Bu ihtiyaç cam şişelerin yanı sıra günümüzde büyük oranda plastik ve türevleri ile karşılanmakta ve bu plastik malzemeler her geçen gün kullanım alanlarının artmasıyla birlikte hayatımızın vazgeçilmezleri arasına girmiş bulunmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte plastik kapların içerikleri kullanım amaçlarına yönelik olarak çeşitli kimyasallar ilave edilerek geliştirilmekte, bu şekilde saklama kaplarına elastikiyet, dayanıklılık, şeffaflık ve sağlamlık özellikleri kazandırılmaktadır. Üretilen bu plastikler çeşitli kimyasallar içermeleriyle birlikte cama göre nispeten daha ucuz ve kırılmaz özelliğe sahiptir. Özellikle son 10 yılda bu kimyasalların bazı toksik özellikleri keşfedilmeye başlanmış, tayin yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte son ürün plastiklerin bazılarının toksik olmadıkları ancak kullanılan bazı monomerlerin toksik özellik gösterebileceği bildirilmiştir. Bu monomerlerin plastikte yaptıkları bağlar ışık, ısı, saklama süresi ve saklanan sıvıların içerikleri nedeniyle zayıflayıp kopabilmekte ve plastikten ayrılan monomerler kap içine göç ederek sağlık riskleri oluşturabilmektedirler (133).

Su ve gıdalar ile temas eden plastik materyallerden migrasyon, öncelikle kronik maruziyetlerde halk sağlığı için tehlike ve risk oluşturmaktadır. Bu plastiklerin içeriğinde bulunan kimyasalların su ve besinlerin içine göç etmemeleri ve toksik madde içermemeleri gerekmektedir. Ancak literatürde plastik malzemelerin içinde bulunan kimyasalların saklama koşullarına göre su ve gıdalara göç edebildiği gösterilmiştir.

Avrupa Ekonomik Topluluğu (EEC) yiyecek ve içeceklerle temas eden plastiklerde (90/127EEC, 82/712EEC) hangi maddelerin kullanılabileceğini listelemiş ve spesifik migrasyon sınırlarını açıklamıştır. Ayrıca Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın hazırlamış olduğu Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği'nde

(Tebliğ no: 2013/34) gıda ile temas etmekte olan, gıda ile temas etmesi beklenen veya gıda ile temas etmesi muhtemel olan plastik madde ve malzemelerin; üretim, işleme ve dağıtım aşamalarında uyulması gereken kurallardan ve spesifik migrasyon limitlerinden bahsedilmekte; plastik madde ve malzemelerin bileşenlerinin gıda benzeri çözücülerle 60 ppm'den veya gıda ve benzeri çözücülerin temas ettiği yüzeylerde 10mg/dm<sup>2</sup> 'den daha fazla çözünürlük göstermemeleri gerektiği belirtilmektedir (134).

Son yıllarda literatürde çeşitli kimyasalların endokrin sistemin normal işleyişini engellediğini ve bozduğuna yönelik çalışmalar göze çarpmaktadır. Bu kimyasallar hem çevrede doğal olarak bulunabilmekte hem de endüstriyel, kimyasal, sentetik ve insan kaynaklı olabilmektedir (135). Özellikle kronik maruziyette vücuttaki hormonları taklit edebilen, hormon sentezini, işlevini, salınım ve vücutta taşınma mekanizmalarını engelleyerek ve doğal hormonları devre dışı bırakarak endokrin sistemimizin işleyişini bozan bu eksojen maddelere endokrin bozucu kimyasallar (EBK) denmektedir (136). EBK'ların etki mekanizmaları steroid hormonlarınkine benzer. EBK'lar PET ve PC saklama kapları ve şişelerin yanı sıra günlük hayatta kullanılan kozmetik ürünlerinde, oyuncaklarda, deterjanlarda ve bazı gıda maddelerinde de bulunabilmektedir.

EBK'lara uzun süre maruz kalındığında karsinojenik ve mutajenik etkiler görülür. Konuyla ilgili yasa ve yönetmelikler mevcut olsa da perakende ve kişisel tüketim esnasında şartlar standardize edilemediğinden migrasyon ile suya geçiş yapan kimyasalların miktarlarının belirlenmesi güçtür (137). Literatürde EBK'ların epigenetik etkileri üzerine de çalışmaların yapıldığı gözlenmektedir. Postnatal dönemde EBK'lara maruz kalınması neticesinde genlerde metilasyonların görüldüğü, bu modifikasyonların ilerleyen dönemlerde bazı hastalıklara neden olabileceği ve gen düzeyinde meydana gelen bu değişikliklerin sonraki nesillere transfer edilebileceği ileri sürülmektedir (138,139).

PET etilen glikol, dimetilterefitalat veya terefitalik asitin polikondenzasyonu ile meydana gelen, plastik şişe ve saklama kaplarında kullanılan, maksimum kullanılabilen sıcaklığı 60°C olan viskozitesi değişken termoplastik bir eriyiktir. PET ambalajlar tekrar kullanılma amaçlı geri dönüşüme uğrayabilirler. Sağlık açısından güvenilirliğinin akıllarda soru işareti olarak kalmasına rağmen maliyetinin düşük olması nedeniyle PET ambalajlar hemen hemen her yerde karşımıza çıkmaktadırlar (135,138,139,140).

Ortofitalik asitlerin esterleri olan fitalatlar sentetik kimyasal bileşikler olarak tanımlanmakta ve polivinil klorid gibi polimerlerin yumuşaklık ve dayanıklılığının artırılmasında plastikleştirici olarak kullanılmaktadırlar. Fitalatlar polimer matriksin üzerine kimyasal olarak bağlanmamakta ancak polimerlerden bir süre sonra hava, toprak, su ve yiyecek içine göç edebilmektedirler. Bu kimyasallara maruz kalan kişilerde gelişimde anomaliler, karaciğer, böbrek, solunum, üreme ve endokrin sistemlerde de advers etkiler görülebilmektedir. Ayrıca fitalatlar Tip 2B karsinojenler olarak da tanımlanmışlardır (141,142).

Günümüzde özellikle büyük şehirlerde şişelenmiş su tüketimi yüksek fiyatına rağmen daha güvenli, saf ve kaliteli olduğu düşünülerek musluk suyu tüketimine göre daha fazla tercih edilmektedir. Su tüketimi ev ve iş yerlerinde özellikle PET şişeler ve PET damacanalardan yapılmaktadır. Bu yoğun talep de dikkatleri fitalatların sağlık üzerine olan etkilerine yoğunlaştırmıştır. WHO ve FDA'nın (143,144) içme suyu ile ilgili direktiflerine göre şişelenmiş sulardaki fitalat miktarı 8 µg/L'yi geçmemesi gerekmektedir.

Suların şişelenmesinde en fazla kullanılan polimer olan PET şişe içinde bulunan sularda fitalatların varlığı ortaya konulmuştur (145). Bir endokrin bozucu olarak fitalatların artmış insülin direncine, anogenital mesafede artışa, steroid hormon seviyelerinde azalmaya ve ratlarda erkek üreme sisteminde anomalilere ve nörolojik bozukluklara sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından fitalatlar karsinojenik etkileri bakımından 3. grup olarak sınıflandırılmışlardır. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik

Devletleri DEHF kullanımını yasaklamıştır. Ancak bazı ülkelerdeki kontrolsüz, denetimsiz ve adli yaptırımların yeterince uygulanmadığı ithalatlar sonucunda toplumsal maruziyet ve halk sağlığı riski gündeme gelmektedir (96,146,147)

Günlük kullanım şartlarında PET şişelerden, fitalat gibi toksik özellik taşıyan EBK'ların dış ortam sıcaklığı ve saklama süresinin artması neticesinde sıvı içine göç edebildiği aşikârdır. Bu göçe sebep olan etkenin güneş kaynaklı UV ışınların PET plastik üzerinde meydana getirdiği fotodegradasyon olduğu ileri sürülmektedir. Günlük kullanım esnasında da PET şişelerden fitalat ile birlikte bazı elementlerin de sulara göç ettiği bildirilmiştir. Bu göç ortam ısısı ve saklama süresi artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (5).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun total fitalat düzeyleri ile PET4 grubu (1 yıl dış ortamda bekletilmiş 5L'lik PET şişe içindeki su) fitalat değerleri karşılaştırıldığında aralarında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p < 0.0001$ ). İlginçtir ki kontrol olarak kabul ettiğimiz yeni şişelenmiş PET şişe sularında da fitalat tespit ettik. Bunun nedeninin şişeleme ve su artımı esnasındaki kontaminasyona bağlı olduğu (148) ve de su kaynağı orjinli EBK'lar olduğu ileri sürülmektedir (75). Ayrıca sularda tespit ettiğimiz ve kontrole göre daha yüksek bulduğumuz EBK değerleri saklama koşullarına bağlı olarak (yüksek ısıya maruz bırakma, güneş ışığı, dış ortam şartları vb) farklılık göstermiştir.

Evandri ve arkadaşları (2000) *Allium cepa* testi ile farklı saklama koşullarında ve farklı sürelerde PET şişelerden suya geçen EBK'ların toksik etkilerini incelemişlerdir. Birinci grup 18°C'de ışık almayan ortamda ve 8 hafta süresince bekletilmiştir. İkinci grup karanlıkta 40°C sıcaklıkta 10 gün bekletilmiştir. Üçüncü grup ise 25°C'de gün ışığında tam gün boyunca 16 hafta bekletilmiştir. Çalışma hem PET şişe hem de cam şişede muhafaza edilen sularda gerçekleştirilmiştir. Yukarıda belirttiğimiz saklama koşulları altındaki PET şişelerde ilk dolumun ardından 2 ay sonra toksik kimyasalların varlığı tespit edilmeye başlanmıştır. Evandri ve arkadaşları (2000) sıcaklığın daha yüksek olduğu 2. ve 3. gruptaki uçucu özellikteki

kimyasalların belli bir süre sonra havaya karışarak çevreye dağılabileceklerini de göstermişlerdir (149).

Yine Evadri ve arkadaşları (2000) yüksek ısının ve gün ışığına maruziyetin PET şişelerden sulara geçen toksik kimyasalların kromozomal değişikliklere neden olabileceğini belirtmişlerdir (149).

Linszen ve arkadaşları PET plastik şişelerden kondenzasyon ve yüksek sıcaklıkta erime esnasında ortaya çıkan asetaldehidin uçucu özellikte ve bir ısı degradasyon ürünü olduğunu belirtmiş ve bu EBK'nın PET şişeden maden sularına migrasyon yaptığını göstermiştir (3).

Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu fitalat düzeyleri PET3 grubu (Temmuz ayında araba içinde bekletilmiş PET şişe içinde su) fitalat düzeyleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak bu anlamsızlığı PET şişelerin araba bagajında olmalarıyla, direkt olarak gün ışığı alamamalarıyla ve bekleme süresinin nispeten daha kısa olmasıyla ilişkilendirmekteyiz. Diğer taraftan kontrol grubu fitalat düzeyleri PET2 grubu (Temmuz ayında dış ortamda bekletilmiş PET şişe içinde su) fitalat düzeyleri ile karşılaştırıldığında yine aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak PET3 grubunun (araba içinde 1 ay bekletilen PET şişelerin) fitalat içerikleri PET2 grubuna (Temmuz ayında dış ortamda bekletilmiş PET şişe içinde su) göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte PET2 ve PET3 grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Deneyler esnasında ayrıca 100°C'deki kaynar su PET şişe içine konmuş ve soğuması beklenmiştir. Bu şartlar altında fitalatların PET şişeden suya migrasyon yapıp yapmadığı araştırılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda kontrol grubu ile kıyaslandığında kaynar suyun PET şişeden az da olsa fitalat salınımına neden olduğu görülmüştür ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ).



Çalışmamızla ilgili netice almayı umut ettiğimiz bir diğer nokta da farklı markalara ait 20 litrelik PET su damacanelerinin 1 yıl boyunca dış ortamda bekletilmeleri sonucu damacanelerden su içerisine fitalat göçünün olup olmadığını gösterebilmektir. Buna göre farklı markalara ait damacaneler içerisindeki sulara bulunan fitalat miktarları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her bir gruba kontrol grubu arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0.0001$ ). Açık havada PET damacana içinde 1 yıl saklanan sulara sıcaklık artışı, uzun süreli ultraviyole ışınlar maruz kalma ve bekleme süresinin uzunluğuna bağlı yüksek fitalat seviyeleri ile karşılaştık. Ancak bu artışın EPA ve WHO'nun toksik olarak belirlediği seviyelerin altında kaldığını gözledik. Bulgularımız PET şişelerin özellikle dağıtım ve kullanım süreleri içerisinde saklama şartlarına dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Özellikle gelişmiş ülkelerde maden suyu tüketimi ve popülaritesi her geçen gün artmakta ve yaygınlaşmaktadır. Maden suyu doğal bir şekilde yeraltında oluşmakta ve topraktaki çeşitli elementleri, mineralleri, bikarbonatı ve karbondioksiti içermektedir. Muhteviyatından dolayı PET şişe içinde saklama koşullarına bağlı aşındırıcı etki yapabilme özelliği taşır (150). Biz de araştırmalarımız sırasında fitalatların 1 yılın sonunda PET şişeden maden sularına migrasyon yaptığını tespit ettik. Elde edilen verilere göre kontrol grubu ile PET şişe içerisindeki maden suları kıyaslandığında iki grup arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0.0001$ ).

Biscardi ve arkadaşları (2003) 9 aylık saklama süresinin ardından PET şişelerdeki maden sularında yaptıkları ölçümlerde oda sıcaklığında DEHF konsantrasyonlarını araştırmışlar, ilk 8 aylık sürede örneklerde fitalata rastlamamışlardır. DEHF dokuzuncu ayda tespit edilmiştir (151).

Çalışmamızda PET şişede 1 yıl boyunca açık havada bekletilen maden sularındaki fitalat düzeyleri kontrol grubuna göre artış göstermiş ve istatistiksel olarak da ileri derecede anlamlılık

içerdiği gözlenmiştir. Saklama süreleri bizim çalışmamız kadar uzun olmasa da Keresztes ve arkadaşları ile Montuori ve arkadaşları (2008) karbonat içeren ve içermeyen sularda yaptıkları çalışmalarda karbonat içeren suların içermeyenlere göre daha fazla fitalat barındırdığını belirtmişlerdir (74,75). Diğer taraftan Cao ve arkadaşları (2008) ile Leivadara ve arkadaşları (2008) karbonat içeren ve kontrol grubu su örneklerindeki fitalat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (4,152).

Farklı araştırmacılar fitalat maruziyetinin tiroid hormon düzeylerindeki dalgalanmalar, abdominal obezite, insülin direnci, astım ve allerjik semptomlar ile alakalı olabileceğini ileri sürmektedirler (153,154).

Guart ve arkadaşları (2014) İspanya’da yaptıkları çalışmalarında DEF düzeylerini 20,5 µg/L olarak bulmuşlardır. Guart ve arkadaşlarının sonuçları çalışmamızda 1 yıllık bekleme süresi sonunda ölçülen miktarlara yakın değerlerdir. Ancak araştırmacılar DBF ve DMF tespit edemediklerini bildirmişlerdir (145).

Dévier ve arkadaşları (2013) Fransa’da gerçekleştirdikleri çalışmalarında GC-MS yöntemini kullanarak 0,0004 ile 0,0016 µg/L gibi ileri derecede düşük tayin limit aralıklarında ölçümlerini gerçekleştirmişler ve üretimin hemen sonrası şişelenen maden sularında fitalat varlığını tespit edememişlerdir (155).

Zaki ve Shoeib (2018) ortalama 25 derecedeki oda sıcaklığında 2 aylık ve 6 aylık bekleme süresinin ardından yaptıkları ölçümlerde ortalama DEHF konsantrasyonlarını sırasıyla 0,274 ve 0,396 µg/L olarak bulmuşlar ve kontrol grubuna göre artışların sırasıyla 2,6 ve 4 kat olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da zamana bağlı olarak fitalat miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (141).

Zaki ve arkadaşları (2018) günlük ortalama sıcaklığın 40±5 derece olduğu, direkt güneş ışığı alan 36 su örneğinde yaptığı çalışmada sırasıyla birinci, ikinci ve dördüncü aylarda DEHF

seviyelerini ölçmüşler ve sırasıyla 0,190, 0,306 ve 0,432  $\mu\text{g/L}$ 'lik değerler bulmuşlardır. Elde edilen değerler kontrol grubu ile kıyaslandığında ilk ay sonunda 1,8, ikinci ay 2,9 ve dördüncü ayda da 4,2 katlık artışlar gözlenmiştir. Buna göre PET şişelerden suya DEHF geçişi sıcaklık ve bekleme süresine göre artış göstermiştir. Bizim elde ettiğimiz verilerle birlikte Bach ve arkadaşları (2013), Amiridou ve Voutsas (2011), Guart ve arkadaşları (2011) ve Ceretti ve ark (2010) da benzer sonuçlar bulmuşlardır (73,141,148,156,157).

Prapatpong ve Kanchanamayoon (2010) Tayland'daki süpermarketten temin edilen PET şişelerde saklanan içme suyu ve mineral suyu örneklerinde DMF, DEF, DBF ve DEHF düzeylerini gaz kromatografisi ile ölçmüşler ve DMF, DEF ve DBF düzeylerinin normal aralıkta ancak DEHF düzeylerinin ise düzenlemelerde izin verilen en yüksek konsantrasyonun üzerinde olduğunu bulmuşlardır (158). İçme sularında ve mineral sularında DEHF konsantrasyonunu 0,28-0,49 mg/L aralığında buldukları çalışmada bu düzeyin içme sularında kabul edilebilir en yüksek konsantrasyon olan 6  $\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca deney sonuçlarının DEF, DBF ve DEHF'nin PET şişedeki sulara belirlendiği diğer çalışmalar ile uyum sağladığını bildirmişlerdir (159).

Al-Saleh ve arkadaşları (2011) Suudi marketlerden temin ettikleri farklı marka PET şişelerdeki içme sularını çeşitli koşullara maruz bırakmışlardır. Sulardaki DEHF miktarını gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi ile ölçmüşlerdir. Sonuçta 3 ay dışarıda saklanan sulara 1-1,2  $\mu\text{g/L}$ , 2 ay oda sıcaklığında saklanan sulara ise 0,7-0,76  $\mu\text{g/L}$  DEHF bulunduğunu bildirmişlerdir (78).

WHO ve EPA içme sularında fitalatlar için maksimum kontaminant seviyeyi 6-8  $\mu\text{g/L}$  olarak belirlemişlerdir (136,160). Çalışmamızda kontrol grubu, PET1, PET2 ve PET3 grupları bu sınırlar içerisindedir. Ancak saklama koşullarının kötüleştiği yani suların 1 yıl gibi uzun süreli dış ortamda beklemeleri ve mevsimsel ısı değişikliklerine maruz bırakılmaları neticesinde fitalat düzeylerinin bu aralığın üstüne çıktığını görmekteyiz. Elde ettiğimiz veriler

diğer araştırıcıların sonuçlarıyla örtüşmektedir (75,148,161). Ancak bu değerler halk sağlığı açısından toksik düzeylerin oldukça altında kalmaktadır. Konuyla ilgili bebek ve çocuklar için de bir parantez açmak gerektiğini düşünmekteyiz. Yetişkinlere göre özellikle bebekler vücutlarında daha fazla su bulundurmakta, daha çok su tüketmekte ve toksik etkilere karşı çok daha duyarlı olmaktadır (162).

Yedi numaralı kod içeren geri dönüşüm plastikleri polikarbonatlardır. Ülkemizin belirli bölgelerinde musluk suyu kullanımının tercih edilmemesi, taşıma kolaylığı, dayanıklılığı ve kolay kırılmama özelliklerinden dolayı PC damacaneler cam damacanelere göre daha fazla tercih edilmektedirler. Bu da gündeme bir EBK olan BFA'yı getirmiştir. BFA, Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği'nde belirtildiği üzere Ek 3 ve Ek 28'de listelenen plastik türlerinin yapısında bulunmaktadır. Özellikle içecek kutularının iç kısımlarının kaplanmasında, Çin'den gelen oyuncaklarda, biberonlarda, kozmetik ürünlerde ve de bazı gıda içeriklerinde antioksidan olarak kullanılmaktadır (146,163).

Polikarbonatlar, BFA monomerinin polimerdeki karbonat bağını meydana getirmek için sodyum hidroksit varlığında karbonil kloridle reaksiyona girmesi sonucu meydana gelmektedir. Polimer içindeki reaksiyonların tam olarak tamamlanamaması sonucu PC plastik içinde reaksiyona giremeyen BFA monomerleri kalır. Bu monomerler ısı, ışık, sürtünme, pH ve bazı minerallerin etkisiyle buldukları ortama göç ederler. Avrupa Topluluğu (EC) direktiflerine göre BFA'nın spesifik migrasyon limiti 3 mg/kg' dır (4,164).

Ulusal Toksikoloji Programının verilerine göre (165) BFA'nın insan sağlığı açısından beyin, böbrek, karaciğer, prostat bezi gibi bazı organları etkilediği, fetüs, bebek ve çocuk sağlığını bozduğu ve bazı davranış değişikliklerine neden olduğu belirtilmekle birlikte bu etkilerin göz ardı edilebilir ve minimal düzeyde olduğu da yaptıkları çalışmanın sonucunda vurgulanmıştır. BFA'nın PC plastik kaplardan ve konserve kutusu gibi uzun süreli saklama

amaçlı kullanılan kapların iç astarlarından yiyecek ve içeceklere geçtiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (166).

Maragou ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada kaynamış suyu PC plastikten üretilmiş biberonlara koyarak BFA'nın suya göç edip etmediğini incelemişler ve elde edilen değerlerin 2,4 ile 14,3 mg/kg aralığında olduğunu göstermişlerdir(167).

Guart ve arkadaşları (2011) PC kaplarda (18,9–20 L) BFA düzeylerinin 1,60 ile 4,44 µg/L arasında ve ortalama konsantrasyonun 2,64 µg/L olduğunu bildirmişlerdir (156).

Nerín ve arkadaşları (2003) HPLC tekniği ile PC plastikten saklama kaplarında yaptıkları çalışmalarında örneklerde 30 µg/g BFA tespit etmişlerdir. Mikrodalga fırında ısıtılma neticesinde ise bu miktarın 6,5 µg/g'nın su ve besinlere göç ettiğini bildirmişlerdir (168).

Krishnan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, içlerinde su bulunan ve *Saccharomyces cerevisiae*'nin büyümesi için kullanılan PC materyalden yapılmış kuyucuklardan, 120°C'de otoklavlama sonunda suya BFA'nın göç ettiği gösterilmiştir (169).

Goodson ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmalarda konservelerin kaplama materyali olarak epoksi reçine içermelerinden dolayı besin maddelerine BFA göçünün olduğu gösterilmiştir (170).

Gaz kromatografisi – kütle spektrofotometresi (GC-MS) ve HPLC teknikleri kullanılarak yapılmış çalışmalarda tekrar tekrar kullanılan PC içerikli kaplarda BFA göçünün her kullanımda daha da arttığı, bu artışın kapların kullanım esnasında aşınma ve aldığı darbeler sonucu polimerlerin sıvı içine difüze olmasına bağlı olarak meydana geldiği sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan farklı araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmalarda yine BFA seviyelerinde bir artışın görüldüğü ancak bu artışın özellikle besin içeren kaplarda tayin limitinin çok altında olduğu belirtilmektedir (171,172,173).

Lim ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada PC plastik saklama kabı içinde buhar oluşturabilecek sıcaklıktaki pirinç oda ısısında soğuyana kadar bekletilmiş ve BFA migrasyonu araştırılmış ancak tespit edilememiştir. Ardından 30 dakika sonra pirince su takviyesi yapılarak tekrar buhar oluşumu sağlanana kadar ısıtılmış fakat yine BFA göçü tespit edilememiştir. Daha sonra pirinç mikrodalga fırına koyulup tekrar ısıtıldıktan sonra minimal düzeyde de olsa PC saklama kabından besinlere BFA geçişi rapor edilmiştir(174).

Bizim yaptığımız deneylerde PC plastik saklama kaplarında düşük ve orta seviye mikrodalgaya maruz bırakılan su örnekleri içine BFA göçünün az da olsa görüldüğü bununla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Ancak yüksek düzey mikrodalgada PC plastik saklama kaplarından su içine istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde ( $p<0,001$ ) BFA göçü tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu seviye WHO tarafından belirtilen toksik düzeyin çok altındadır.

Yine Lim ve arkadaşları (2009) et parçasını pişirdikten sonra PC plastikten üretilmiş bir saklama kabında oda sıcaklığında soğuyana kadar bekletmişler ve BFA migrasyonunu araştırmışlar ancak gözleyememişlerdir. Daha sonra bu pişmiş et parçasını PC plastikten yapılmış sıcak su banyosunda kaynar su sıcaklığında 30 dakika boyunca bekletmişler fakat yine BFA tespit edememişlerdir. Diğer taraftan PC saklama kabı içine koydukları pişirilmiş eti mikrodalgaya tabi tuttuklarında BFA seviyelerinin  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'a çıktığını rapor etmişlerdir (174).

Bir başka çalışmada soğuk su PC plastikten yapılmış bir saklama kabı içine aktarılmış hemen ardından BFA düzeyleri ölçülmüş ancak bulunamamıştır. Daha sonra bu suyun kaynatılması ve saklama kabı içinde 10 dakika bekletilmesinin ardından BFA'nın su içine göçünün zamana bağlı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. 10 dakika sonunda plastik kaptan suya geçiş yapan BFA düzeyleri  $1,3 \mu\text{g}/\text{L}$ 'ye çıkmış, 1 saat sonunda da değerler  $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$  BFA olarak tespit edilmiştir. 3 saat sonunda ise BFA miktarı sabit düzeyde kalmıştır. Yazarlar BFA

artışını plastikteki polimerlerin degradasyonuna bağlamışlardır. Tespit edilen BFA migrasyonuna rağmen elde edilen değerler Avrupa Birliği'nin normları olan 0,6 mg/kg, 0,6 ppm (0,6 µg/L = 0,6ng/ml), 600 µg/kg'ın (173,175) çok altındadır.

Amerikan toplumu üzerinde yapılan bir araştırmada 2500 bireyin %90'ından fazlasının idrarında BFA görüldüğü bildirilmiştir. En yüksek konsantrasyon 12 yaş ve altındaki çocuklarda tespit edilmiştir. Ayrıca hamile kadınların plazmalarında, amniyotik sıvıda, göbek kordon kanında, plasentada ve anne sütünde de BFA bulunmuştur (9,176,177).

Gallart-Ayala ve arkadaşları (2011) kutu kola, bira, soda ve enerji içecekleri üzerinde yaptıkları deneylerde konsantrasyon aralıkları 0,044 µg/L ile 0,607 µg/L arasında değişen BFA değerleri tespit etmişlerdir (178).

PC şişe kaynaklı organoleptik özellik taşıyan BFA'nın insan sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin araştırıldığı hayvan deneyleri çalışmalarında prostat kanserini ve meme kanserini indüklediği, üreme sistemleri üzerine olumsuz etkiler yaptığı, obeziteye neden olduğu, yağ hücre diferansiyasyonuna yol açtığı, lipit miktarında artışa sebebiyet verdiği, glukoz transportunu bozduğu, deney hayvanlarında diabetes mellitusa neden olduğu, erken puberteye geçişle ve bazı nörolojik rahatsızlıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir. İlginçtir ki BFA ile ilgili yapılan araştırmaların kamu destekli olanlarının %90'ından fazlasında düşük düzey BFA maruziyetinde bile önemli doğumsal, immün ve gelişimsel etkiler gözlemlendiği diğer taraftan parasal yönden endüstri destekli yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda ise sağlık açısından olumsuz etkilere rastlanmadığı bildirilmektedir. Ayrıca EPA'nın güvenli sınırlar içinde bildirdiği seviyelerin altındaki miktarlarda bile olumsuz etkiler rapor edilmiştir (9,176,179,180).

Çalışmamızda farklı depolama ve kullanım şartlarının halkın sıklıkla kullandığı PET ve PC şişelerden, saklama kaplarından suya kimyasal madde göçü üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamızı tasarlarken ve gerçekleştirirken üretici ve tüketicinin plastik kapları kullanma alışkanlıklarını göz önünde bulundurmaya çalıştık. Örneğin PC malzemeden yapılmış saklama kaplarının içine kaynar sıcak su koyup soğumasını bekledik ve ölçümler yaptık. Başka bir grupta saklama kaplarının içine su koyduktan sonra düşük, orta ve yüksek düzey mikrodalgaya maruz bıraktık. PC plastikten üretilmiş su damacanelerini, PET plastik şişeleri 1 yıla kadar sürelerde dış ortamda beklettik.

Elde ettiğimiz verilerin büyük kısmının, PC plastiklerden BFA'nın, PET plastiklerden de fitalatların göçünü gösteren bizden önceki çalışmaları doğrulamakta ve desteklemekte olduğunu tespit ettik. Sonuçlar her iki endokrin bozucu için de toksik sınırların oldukça altında değerlerdir. Ancak plastik malzemelerin içinde bulunan endokrin bozucuların neden olduğu kimyasal kirlenmeye karşı halk sağlığının korunması, içme ve kullanma sularının temiz, sağlıklı ve güvenli bir şekilde tüketiciye ulaşması için gerekli önlemlerin alınması ve toksik kimyasallardan arındırılmış suyun tüketimi toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Bu bağlamda PET ve PC plastik şişelerle saklama kaplarının içerdikleri toksik endokrin bozucuların migrasyonu istenmeyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Her bilimsel araştırmada olduğu gibi çalışmamızın da güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Öncelikle araştırmamızın bütçesine daha uygun olduğu için ölçümler, daha hassas ölçüm teknikleri yerine ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle fitalatlarla ilgili yapılan ölçümler sonunda bulunan değerler sadece toplam fitalat konsantrasyonlarını yansıtmaktadır. Çeşitli fitalat türlerinin hangi konsantrasyonlarda bulunduğunu ELISA yöntemi ile saptamak mümkün olmamıştır. Bunun yanı sıra ELISA yöntemi kullanılarak yapabileceğimiz ölçüm sayısının sınırlı olması, su numunelerinden her ay örnekler alıp her



örnek için ayrı bir tayin yaparak migrasyonu daha yakından takip edebilmemize imkan vermemiştir.

Literatür taramaları sonucunda konuyla ilgili çalışmaların çoğunun kısa saklama süreli çalışmalar olduğunu, numunelerin bekleme sürelerinin genellikle dokuz ayı geçmediğini gördük. Araştırmamızda bekleme sürelerinin 1 yıl, 2 yıl gibi uzun tutulması ve numunelerin maruz bırakıldığı ortam koşullarının oldukça çeşitli olması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Araştırmamız ticari firmalara ve halka PC ve PET plastikten üretilmiş şişe ve saklama kaplarının uygun depolama şartlarında muhafaza edilmesini önermekle birlikte halkın bilinçlenmesine yardımcı olarak toplum sağlığını koruyucu yönde yeni yasa ve yönetmeliklerin çıkarılmasına da önayak olacak bir çalışmadır.

Literatürde, EBK'larla ilgili pek çok çalışma mevcut olup bu çalışmalar sonucunda birbiri ile çelişen çok sayıda yorum göze çarpmaktadır. Elde ettiğimiz verilere göre süpermarketlerden alınan PET ve PC plastik şişe ve saklama kaplarında kontrol gruplarına kıyasla BFA ve fitalat düzeylerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Ancak bu artışların toksik düzeylerin oldukça altında olduğu görülmekte ve halk sağlığını tehdit eder boyutlarda olmadığı anlaşılmaktadır. Diğer taraftan bu suların yıllar boyunca ve sürekli olarak tüketilmesiyle ilgili sonuçların ne olacağı da bilim insanı için merak konusudur ve derinlemesine incelenmesi gerekmektedir. Endokrin bozucuların toksik etkilerinin uzun vadede ortaya çıkması nedeniyle minör seviyedeki toksik etkileri genellikle dikkat çekmemektedir. Bu bağlamda su hijyeni ve toksisitesiyle ilgili denetimlerin arttırılmasının yanı sıra caydırıcı adli yaptırımların uygulanması elzem görülmektedir.

Çalışmamızda PC ve PET içeren plastik saklama kaplarının içerdikleri toksik kimyasalların dış ortamda ve günlük kullanım şartlarında sulara migrasyonunu inceleyerek

sağlık risklerini ortaya koymayı bu kimyasallardan korunmada saklama esnasında kaçınılması gereken noktalara dikkat çekmeyi amaçladık. Bulgularımızın konu ile ilgili yeni yasa ve yönetmeliklerin çıkmasına, denetimlerin sıklaştırmasına, halkı endokrin bozucuların olumsuz etkileri ile ilgili bilgilendirmeye ve uygunsuz saklama ve depolama şartları ile ilgili olası adli yaptırımların oluşturulmasına katkıda bulunacağına inanmaktayız.



## 6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda PC şişelerdeki su numunelerinde yapılan analizlerde bulunan en yüksek BFA düzeyi 6,28 µg/L'dir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority - EFSA) günlük alınabilecek maksimum BFA miktarını yeniden değerlendirerek 50 µg/kg vücut ağırlığı olan değeri Ocak 2015'te 4 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirlediğini bildirmiştir (181). Çalışmamızı EFSA'nın raporuna göre değerlendirdiğimizde içme suları açısından ülkemizde yaşayan insanların maruz kaldığı BFA seviyesi kabul edilebilir düzeydedir.

PET şişelerdeki su numunelerinde yapılan analizlerde ise en yüksek fitalat düzeyi içme sularında 17,55 µg/L, maden sularında ise 27,44 µg/L olarak bulunmuştur. EFSA tarafından günlük alınabilecek maksimum; DEHF miktarı 50 µg/kg vücut ağırlığı, DBF miktarı 10 µg/kg vücut ağırlığı, BBP miktarı 500 µg/kg vücut ağırlığı ve DİNF miktarı ise 150 µg/kg vücut ağırlığı olarak kabul edilmektedir (182). Kabul edilen bu değerler ile çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar kıyaslandığında; ülkemizde içme sularından ve maden sularından vücuda alınan fitalat seviyeleri DBF haricinde belirlenen maksimum düzeyleri aşmamaktadır. Ancak çalışmamızda bulunan değerler toplam fitalat düzeylerini gösterdiğinden dolayı bu değerlerin ne kadarının DBF olduğu bilinmemektedir. Her bir fitalat türünün hangi oranlarda bulunduğunu tespit edebilmek için daha hassas tekniklerle ölçüm yapmak gerekmektedir.

WHO ve FDA ise şişelenmiş sulardaki fitalat miktarının 8 µg/L'yi geçmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (143,144). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçları belirtilen bu değerle kıyasladığımızda ise numunelerde tespit edilen fitalat seviyelerinin WHO ve FDA tarafından kabul edilen sınırın üstünde olduğu görülmektedir.

Öte yandan vücuda alınan BFA ve fitalatlar sadece içme sularının veya maden sularının depolandığı kaplardan veya şişelerden değil, yiyecek ambalajlarından, tıbbi malzemelerden, mutfak gereçlerinden, oyuncaklardan, kozmetik ürünlerinden, deterjanlardan, kısacası günlük

hayatımızın her alanında bulunan araç-gereç ve tüketim ürünlerinden kaynaklanabilir. Bütün bu potansiyel EBK kaynakları göz önünde bulundurulduğunda vücuda alınabilecek günlük EBK miktarı artmaktadır. Çalışmamız bu doğrultuda değerlendirildiğinde içme sularından maruz kalınabilecek EBK seviyelerinin mümkün olduğunca en düşük seviyelerde tutulması gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu amaçla şişelerin üretim, nakliye ve depolama süreçlerinde sağlanması gereken ortam koşullarının ve aksi hallerde uygulanacak cezai yaptırımların yasal düzenlemelerle hukuki bir zemine oturtulması gerekli görülmektedir.



**KAYNAKLAR**

1. Makhubu L, Campbell NA, Reece JB. Water and the Fitness of the Enviroment. Wilbur B. Biology. San Francisco: Pearson Education, 2005;47.
2. Tekbaş ÖF. İçme ve kullanma suları. Çevre Sağlığı. Ankara: GATA Basımevi, 2010;49.
3. Linszen J, Reitsma H, Cozijnsen J. Static headspace gas chromatography of acetaldehyde in aqueous foods and polythene terephthalate. Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und Forschung 1995;201(3):253- 255.
4. Cao XL, Corriveau J. Migration of Bisphenol A from Polycarbonate Baby and Water Bottles into Water under Severe Conditions. J. Agric. Food Chem. 2008;56(15):6378–6381.
5. Sax L. Polyethylene terephthalate may yield endocrine disruptors. Environmental Health Perspectives 2010;118(4):445-448.
6. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M ve ark. Rotenone, paraquat, and Parkinson’s disease. Environmental health perspectives 2011;119(6): 866.
7. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm#collaboration> (17 Mart 2018).
8. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M ve ark. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reproductive toxicology 2007;24(2):131.
9. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. Environmental health perspectives 2008;116(1):39-44.
10. Guyton AC, Hall JE. Introduction to Endocrinology. Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders, 2011;881.
11. Khetan SK. Environmental Endocrine Disruptors. Endocrine Disruptors in the Environment, First Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2014;1-15.

12. Jarvis E, Campbell NA, Reece JB. Hormones and the Endocrine System. Wilbur B. Biology. San Francisco: Pearson Education, 2005;945-946.
13. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S ve ark. Research needs for the risk assessment of health and environmental effect of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop, Environ Health Perspect. 1996;104(Suppl 4):715–740.
14. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, International Programme on Chemical Safety, WHO/PCS/EDC/02.2. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002. <http://infohouse.p2ric.org/ref/37/36630.pdf> (17 Mart 2018).
15. Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jegou B. The concept of endocrine disruption and human health. Med. Sci. (Paris) 2007;23(2):198–204.
16. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM ve ark. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. Endocrinology 2012;153(9):4097–4110.
17. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia, Aust. Vet. J. 1946;22:2–12.
18. Adams NR. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. J. Anim. Sci. 1995;73(5):1509–15.
19. Keith JA. Reproduction in a population of herring gulls (*Larus argentatus*) contaminated by DDT. J. Appl. Ecol. 1966;3(Suppl.):57–70.
20. Sumpter JP. Feminized responses in fish to environmental estrogens, Toxicol. Lett. 1995;82–83:737–742.
21. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina—Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women, N. Engl. J. Med. 1971;284:878–881.
22. Aoki Y. Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disruptors what we have learned from Yusho disease. Environ. Res. 2001;86(1):2–11.

23. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J ve ark. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect.* 1999;107(Suppl 4):639–649.
24. Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson Jr. DG, Needham LL, Mocarelli P ve ark. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy, *Toxicol. Lett.* 2004;149(1–3):287–293.
25. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D ve ark. Seveso Women’s Health Study: a study of the effects of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin on reproductive health. *Chemosphere* 2000;40(9–11):1247–1253.
26. Smith BS. Tributyltin compounds induced male characteristics on female Mud Snails (*Nassarius obsoletus* = *Ilyanassa obsoleta*). *J. Appl. Toxicol.* 1981;1(3):141–144.
27. McLachlan JA. Estrogens in the environment, *Proceedings of the Symposium on Estrogens in the Environment*, Raleigh, North Carolina, U. S. A., September 10–12, 1979. New York: Elsevier/North Holland, 1980.
28. McLachlan JA. Estrogens in the environment II: Influences on development, *Proceedings of the Symposium*. New York: Elsevier, 1985.
29. Colborn T, Clement CR. Chemically-induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection– *Proceedings*. Princeton, NJ: Princeton Scientific Pub. Co., 1992.
30. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from “modified” polystyrene. *Environ. Health Perspect.* 1991;92:167–173.
31. Sharpe RM, Shakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?. *Lancet* 1993;341:1392–1395.
32. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette Jr. LJ ve ark. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 1996;104(4):741–803.
33. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health Perspect.* 1997;105(11):1228–1232.

34. Bevans HE, Goodbred SL, Miesner JF, Watkins SA, Gross TS, Denslow ND ve ark. Synthetic organic compounds and carp endocrinology and histology in Las Vegas Wash and Las Vegas and Callville Bays of Lake Mead, Nevada, 1992 and 1995, Water-Resources Investigations Report 96-4266, 1996.
35. Weybridge Workshop. European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife, Report of Proceedings, 2–4 December, 1996. Weybridge, UK.
36. vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC ve ark. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997;94:2056–2061.
37. Nash JP, Kime DE, Van der Ven LT, Wester PW, Brion F, Maack G ve ark. Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(17):1725–1733.
38. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB ve ark. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 2002;36(6):1202–1211.
39. Legler J, Zeinstra LM, Schuitemaker F, Lanser PH, Bogerd J, Brouwer A ve ark. Comparison of in vivo and in vitro reporter gene assays for short-term screening of estrogenic activity. *Environ. Sci. Technol.* 2002;36(20):4410–4415.
40. Snyder SA, Westerhoff P, Yoon Y, Sedlak DL. Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: implications for the water industry. *Environ. Eng. Sci.* 2003;20:449–469.
41. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere* 1998;6:2149–73.
42. Ying G-G, Williams B, Kookana R. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates – a review. *Environ. Int.* 2002;28(3):215–226.



43. Boyd GR, Palmeri JM, Zhang S, Grimm DA. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine disrupting chemicals (EDCs) in stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA, *Sci. Total Environ.* 2004;333(1–3):137–148.
44. Kolodziej EP, Harter T, Sedlak DL. Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 2004;38(23):6377–6384.
45. Orlando EF, Kolok AS, Binzick GA, Gates JL, Horton MK, Lambright CS ve ark. Endocrine-disrupting effects of cattle feedlot effluent on an aquatic sentinel species, the fathead minnow. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(3):353–358.
46. Soto AM, Calabro JM, Prechtel NV, Yau AY, Orlando EF, Daxenberger A ve ark. Androgenic and estrogenic activity in water bodies receiving cattle feedlot effluent in Eastern Nebraska, USA. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(3):346–352.
47. Hanselman TA, Graetz DA, Wilkie AC. Manure-borne estrogens as potential environmental contaminants: A review. *Environ. Sci. Technol.* 2003;37(24):5471–5478.
48. Khanal SK, Xie B, Thompson ML, Sung S, Ong SK, van Leeuwen J. Fate, transport, and biodegradation of natural estrogens in the environment and engineered systems. *Environ. Sci. Technol.* 2006;40(21):6537–6546.
49. Swartz CH, Reddy S, Benotti MJ, Yin H, Barber LB, Brownawell BJ ve ark. Steroid estrogens, nonylphenol ethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA. *Environ. Sci. Technol.* 2006;40(16):4894–4902.
50. Kosaka K, Asami M, Matsuoka Y, Kamoshita M, Kunikane S. Occurrence of perchlorate in drinking water sources of metropolitan area in Japan, *Water Res.* 2007;41(15):3474–3482.
51. Coors A, Jones PD, Giesy JP, Ratte HT. Removal of estrogenic activity from municipal waste landfill leachate assessed with a bioassay based on reporter gene expression. *Environ. Sci. Technol.* 2003;37(15):3430–3434.

52. Jobling S, Nolan M, Tyler CR, Brighty G, Sumpter JP. Widespread sexual disruption in wild fish. *Environ. Sci. Technol.* 1998;32(17):2498–2506.
53. Folmar LC, Denslow ND, Rao V, Chow M, Crain DA, Enblom J ve ark. Vitellogenin induction and reduced serum testosterone concentrations in feral male carp (*Cyprinus carpio*) captured near a major metropolitan sewage treatment plant. *Environ. Health Perspect.* 1996;104(10):1096–1101.
54. Jobling S, Coey S, Whitmore JG, Kime DE, Van Look KJW, McAllister BG ve ark. Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biol. Reprod.* 2002;67(2):515–524.
55. Purdom CE, Hardiman PA, Bye VVJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chem. Ecol.* 1994;8(4):275–285.
56. Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambre C, Tarazona JV ve ark. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit. Rev. Toxicol.* 2000;30(1):71–133.
57. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J ve ark. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil. Steril.* 2011;95(2):625–630.
58. Chia VM, Li Y, Quraishi SM, Graubard BI, Figueroa JD, Weber JP ve ark. Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumor risk by hormone-metabolizing genes. *Int. J. Androl.* 2010;33(4):588–596.
59. Fernandez MF, Olea N. Developmental exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations. *Endocrine Disruptors and Puberty*. Diamanti-Kandarakis E, Gore AC. New York: Humana Press, 2012;225–239.
60. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P ve ark. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.* 2008;90(4):911–940.
61. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans - a review. *Med. Sci. Monit.* 2009;15(6):137–145.
62. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006;147(6):56–69.

63. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004;199(2):142–150.
64. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol (DES) are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006;147(6):11–17.
65. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental Health Perspectives* 2012;120(6):779–789.
66. Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010;9(3): 206–217.
67. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environmental Health Perspectives* 2003;111(8):994–1006.
68. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr., Lee DH ve ark. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr. Rev.* 2012;33(3):378–455.
69. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environmental Health Perspectives* 2002;110(1):25–42.
70. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM ve ark. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2009;30(4):293–342.
71. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editör. Summary for decision-makers. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. United Nations Environment Program and the World Health Organization; 2012; Geneva, Switzerland.
72. Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front. Neuroendocrinol.* 2008;29(3):358–374.
73. Bach C, Dauchy X, Chagnon MC, Etienne S. Chemical migration in drinking water stored in polyethylene terephthalate (PET) bottles: a source of controversy. *Water Research* 2012;46(3):571-583.

74. Montuori P, Jover E, Morgantini M, Bayona JM, Triassi M. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food Additives and Contaminants* 2008;25(4): 511–518.
75. Keresztes S, Tatár E, Czégény Z, Záray G, Mihucz VG. Study on the leaching of phthalates from polyethylene terephthalate bottles into mineral water. *Sci. Total Environ.* 2013;458-460:451-458.
76. American Society for Testing and Materials. ASTM D883. *Plastics Nomenclature*. 1991 Philadelphia, PA.
77. Graham PR. *Phthalate Ester Plasticizers-Why and How They Are Used*. Environmental Health Perspectives. 1973.
78. Al-Saleh I, Shinwari N, Alsabbaheen A. Phthalates residues in plastic bottled waters. *Journal of Toxic. Sci.* 2011;36(4):469–478.
79. Björkner B, Pontén A, Zimerson E, Frick M. *Plastic Materials*. Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, editörler. *Contact Dermatitis 4th Edition*. Heidelberg: Springer, 2006;610.
80. Rykowska I, Wasiak W. Properties, threats, and methods of analysis of bisphenol A and its derivatives. *Acta Chromatogr.* 2006;16:7–27.
81. Voutsas D. *Analytical Methods for Determination of Bisphenol A*. Eliades T, Eliades G, editörler. *Plastics in Dentistry and Estrogenicity*. Heidelberg: Springer, 2014;51-77.
82. Khetan SK. *Environmental Chemicals Targeting Estrogen Signaling Pathways*. Endocrine Disruptors in the Environment, First Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2014;67-68.
83. Nam SH, Seo YM, Kim MG. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere.* 2010;79(9):949-952.
84. Bizzari S, Oppenberg B, Isikawa Y. *Plasticizers*. Chemical Economics Handbook, Palo Alto, editör. CA: SRI International, 2000.
85. Khetan SK. *Anti-Androgenic Chemicals*. Endocrine Disruptors in the Environment, First Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2014; 92-3.

86. Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *International journal of andrology* 2006;29:134-139.
87. Cory-Slechta D. Phthalates Cumulative Risk Assessment – The Tasks Ahead. Committee on the Health Risks of Phthalates. National Research Council of the National Academies. Washington, DC, 2008.
88. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int. Jour. of Hyg. Environ. Health* 2007;210(5):623–634.
89. Peijnenburg WJGM, Struijs J. Occurrence of phthalate esters in the environment of the Netherlands. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2006;63(2):204-215.
90. Oehlmann J, Oetken M, Schulte-Oehlmann U. A critical evaluation of the environmental risk assessment for plasticizers in the freshwater environment in Europe, with special emphasis on bisphenol A and endocrine disruption. *Environmental Research* 2008;108(2):140-149.
91. Cao XL. Phthalate Esters in Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2010;9(1):21-43.
92. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080457.pdf> (16.07.2017).
93. Matsumoto J, Yokota H, Yuasa A. Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2002;110(2):193–196.
94. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Eckstein R, Weisbach V, Angerer J. Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. *Archives of Toxicology* 2005;79(12):689-693.
95. Chemical Manufacturers Association. Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association, 1999.
96. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl)phthalate. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2002.

97. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/bis-2-ethylhexyl-phthalate.pdf> (16.07.2017).
98. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta* 2005;361(1-2): 20–29.
99. Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 2003;37(20):4543-4553.
100. Bornehag CG, Lundgren B, Weschler CJ, Sigsgaard T, Hagerhed-Engman L, Sundell J. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(10):1399-1404.
101. Clausen PA, Hansen V, Gunnarsen L, Afshari A, Wolkoff P. Emission of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC flooring into air and uptake in dust: emission and sorption experiments in FLEC and CLIMPAQ. *Environmental Science and Technology* 2004;38(9):2531-2537.
102. World Wildlife Fund (WWF). Phthalates. Chain of Contamination: The Food Link, Oxford, 2006.
103. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure – an update and latest results. *Int. Jour. Androl.* 2006;29(1):155-165.
104. U.S. Department of Health and Human Services. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS, online database). National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, Bethesda: MD, 1993.
105. Gray LE, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health* 1999;15(1-2):94-118.

106. Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM ve ark. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environmental Health Perspectives* 2010;118(4):565–571.
107. Barrett JR. Phthalates and baby boys: potential disruption of human genital development. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(8):542.
108. Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int. Jour. Androl.* 2006;29(1):140–147.
109. Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A ve ark. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(12):1839–1846.
110. Foster PMD. Mode of action: impaired fetal Leydig cell function-effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit. Rev. Toxicol.* 2005;35(8–9):713–719.
111. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/dimethyl-phthalate.pdf> (03.02.2018)
112. <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927523> (03.02.2018)
113. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem\\_background/exsumpdf/diethyl\\_phthalate\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/diethyl_phthalate_508.pdf) (03.02.2018)
114. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diethyl\\_phthalate#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diethyl_phthalate#section=Top) (03.02.2018)
115. <https://www.cpssc.gov/s3fs-public/ToxicityReviewOfDEP.pdf> (03.02.2018)
116. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/dibutyl-phthalate.pdf> (03.02.2018)
117. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dibutyl\\_phthalate#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dibutyl_phthalate#section=Top) (03.02.2018)
118. <http://www.ecpi.org/wp-content/uploads/2015/10/21872-ecpi-eco-profile-dinp-2015-02-05.pdf> (03.02.2018)
119. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diisononyl\\_phthalate#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diisononyl_phthalate#section=Top) (03.02.2018)

120. Gray LE Jr, Ostby J, Furr, J, Price, M, Veeramachaneni DNR, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but no DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sciences* 2000;58(2):350-365.
121. Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology* 2003;5;192(2-3):149-170.
122. Kolvenbach B, Schlaich N, Raoui Z, Prell J, Zuhlke S, Schaffer A ve ark. Degradation pathway of bisphenol A: Does ipso substitution apply to phenols containing  $\alpha$ -carbon structure in the para position. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73(15):4776–4784.
123. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005;146(2): 607–612.
124. Borrell B. Toxicology: the big test for bisphenol A. *Nature* 2010;464:1122–1124.
125. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol\\_A#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol_A#section=Top) (03.02.2018)
126. Brunelle DJ. Advances in polycarbonates: An overview. *American Chemical Society Symposium Series*, (2005). doi: 10.1021/bk-2005-0898.ch001.
127. Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B ve ark. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment International* 2012;42:91–99.
128. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010;398(1):571–576.
129. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *Canadian Medical Assoc. Jour.* 2011;183(11):1265–1270.
130. Lang LA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB ve ark. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008;300(11):1303–1310.



131. Barnes KK, Kolpin DW, Furlong ET, Zaugg SD, Meyer MT, Barber LBA. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the united states- I) groundwater. *Sci. Total Environ.* 2008;402(2–3):192–200.
132. Vandenberg LN, Maffni MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.* 2009;30(1):75–95.
133. Durusoy R, Karababa AO. Plastik gıda ambalajları ve sağlık. *TAF Prev Med Bull* 2011;10(1):87-96.
134. <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.18594&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=plastik> (20.04.2018)
135. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 2011;73:135-162.
136. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/20110503-11-p-0215.pdf> (20.04.2018).
137. McGuinness JD. Migration from packaging materials. A need for more fundamental information. *Food Additives and Contaminants* 1986;3(2):94-102.
138. Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO Rep.* 2011;12(7):620-622.
139. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2017;44:1-26.
140. Kortenkamp A, Olwenn M, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F ve ark. State of the art assessment of endocrine disruptors: final report. European Commission. 2011.
141. Zaki G, Shoeib T. Concentrations of several phthalates contaminants in Egyptian bottled water: Effects of storage conditions and estimate of human exposure. *Sci Total Environ.* 2018;618:142-150.
142. Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray BK, Rachidi W, Kızılgün M, Hininger-Favier I ve ark. The effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on rat liver in correlation to selenium status. *Int. Jour. Exp. Pathol.* 2014;95(1):64–77.

143. World Health Organization (WHO). Guidelines for Drinking-Water Quality. Fourth Edition. Malta, 2011.
144. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Beverages: bottled water quality standard; establishing an allowable level for di (2-ethylhexyl) phthalate. Small entity compliance guide. Rockville, 2012.
145. Guart A, Bono-Blay F, Borrell A, Lacorte S. Effect of bottling and storage on the migration of plastic constituents in Spanish bottled waters. *Food Chem.* 2014;156:73–80.
146. CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
147. WHO IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals. Lyon: IARC; 2000;77.
148. Amiridou D, Voutsas D. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *Jour. Hazard. Mater.* 2011;185(1):281–286.
149. Evandri MG, Tucci P, Bolle P. Toxicological evaluation of commercial mineral water bottled in polyethylene terephthalate: a cytogenetic approach with *Allium cepa*. *Food Additives and Contaminants* 2000;17(12):1037-1045.
150. Ashurst PR. Chemistry and technology of soft drinks and fruit juices, Second edition. UK, Blackwell Publishing 2005:150-181.
151. Biscardi D, Monarca S, De Fusco R, Senatore F, Poli P, Buschini A et al. Evaluation of the migration of mutagens/carcinogens from PET bottles into mineral water by *Tradescantia*/micronuclei test, Comet assay on leukocytes and GC/MS. *Sci. Total Environ.* 2003;302(1-3):101–108.
152. Leivadara SV, Nikolaou AD, Lekkas TD. Determination of organic compounds in bottled waters. *Food Chem.* 2008;108(1):277–286.
153. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspectives* 2007;115(7):1029–1034.
154. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and

- insulin resistance in adult U.S. males. *Environmental Health Perspectives* 2007;115(6):876–882.
155. Dévier MH, Le Menach K, Viglino L, Di Gioia L, Lachassagne P, Budzinski H. Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters. *Sci. Total Environ.* 2013;443:621–632.
156. Guart A, Bono-Blay F, Borrell A, Lacorte S. Migration of plasticizer phthalates, bisphenol A and alkylphenols from plastic containers and evaluation of risk. *Food Additives and Contaminants: Part A* 2011;28(5):676-685.
157. Ceretti E, Zani C, Zerbini I, Guzzella L, Scaglia M, Berna V et al. Comparative assessment of genotoxicity of mineral water packed in polyethylene terephthalate (PET) and glass bottles. *Water Res.* 2010;44 (5):1462–1470.
158. Prapatpong P, Kanchanamayoon W. Determination of phthalate esters in drinking water using solid-phase extraction and gas chromatography. *Journal of Applied Sciences* 2010;10:1987-1990.
159. Penalver A, Pocurull E, Borrull F, Marce RM. Determination of phthalate esters in water samples by solid-phase microextraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. *Jour. Chromatogr. A* 2000;872(1-2):191-201.
160. WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. World Health Organization, Geneva, 2008;1.
161. Greifenstein M, White DW, Stubner A, Hout J, Whelton AJ. Impact of temperature and storage duration on the chemical and odor quality of military packaged water in polyethylene terephthalate bottles. *Science of the Total Environment* 2013;456–457: 376-383.
162. Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadkhaniha R, Yunesian M. Concentrations of phthalates in bottled water under common storage conditions: Do they pose a health risk to children? *Food Research International* 2015;69:256–265.
163. Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *Jour. Environ. Sci. Health: Part C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2006; 24(2): 225-255.
164. Commission Directive 2002/72/EC of 6 August 2002 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. *Off. Jour. Eur. Commun.* 2002;220:18-58.
165. NTP, National Toxicology Program. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. 2008.

166. Lin PY, Hsieh CW, Hsieh S. Rapid and sensitive SERS detection of bisphenol a using self-assembled graphitic substrates. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-6.
167. Maragou NC, Makri A, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Additives and Contaminants: Part A.* 2008;25(3):373–383.
168. Nerín C, Fernández C, Domeño C, Salafranca J. Determination of potential migrants in polycarbonate containers used for microwave ovens by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003;51(19):5647–5653.
169. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993;132(6):2279–2286.
170. Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit. Contam.* 2002;19(8):796–802.
171. Central Science Laboratory (CSL). A study of the migration of bisphenol A from polycarbonate feeding bottles into food simulants. Test report number: L6BB-1008. 2004.
172. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/eubisphenolar3250802env2008.pdf> (28.04.2018)
173. European Union. Risk assessment report: 4,4- Isopropylidenediphenol (Bisphenol A). 2003.
174. Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *Jour. Toxicol. Environ. Health: Part A.* 2009;72(21-22):1285-1291.
175. European Food Safety Authority (EFSA). European Food Safety Authority: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A). 2006.
176. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):55-62.
177. Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere* 2011;85(6):943-947.

178. Gallart-Ayala H, Moyano E, Galceran MT. Analysis of bisphenols in soft drinks by on-line solid phase extraction fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2011;683(2):227–233.
179. Guart A, Wagner M, Mezquida A, Lacorte S, Oehlmann J, Borrell A. Migration of plasticisers from Tritan™ and polycarbonate bottles and toxicological evaluation. *Food Chem.* 2013;141(1):373-380.
180. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE ve ark. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol.* 2007;24(2):199-224.
181. <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol> (28.04.2018)
182. Yerlikya P. Fitalat esterleri ve su ürünleri tüketimindeki yeri: derleme. *Journal of Food and Health Science* 2017;3(2):59-66.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı Soyadı</b>	Gümrah SEYHAN
<b>Doğum Tarihi / Yeri</b>	28.11.1986 / İstanbul
<b>İletişim</b>	<a href="mailto:gumrahseyhan@gmail.com">gumrahseyhan@gmail.com</a>

### Eğitim Bilgileri

<b>Derece</b>	<b>Kurum / Anabilim Dalı / Programı</b>	<b>Yılı</b>
Lisans	İ.Ü. Fen Fakültesi / Biyoloji	2012
Lise	Halkalı Toplu Konut Lisesi	2004