



Bisfenoller ve Fitalatların Halk Sağlığı Üzerine Etkileri

Yeliz YILDIRIM¹, Nurhan ERTAŞ ONMAZ¹, Zafer GÖNÜLALAN¹, Harun HIZLISOY², Serhat AL¹,
Candan CANDEMİR GÜNGÖR¹, Hüseyin Burak DİŞLİ¹, Adalet DİŞHAN¹, Mukaddes BAREL¹

¹Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

²Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM; E-posta: yyildirim@erciyes.edu.tr; ORCID: 0000-0001-8783-3889

Atıf yapmak için: Yıldırım Y, Ertaş Onmaz N, Gönülan Z, Hızlısoy H, Al S, Candemir Güngör C. Bisfenoller ve fitalatların halk sağlığı üzerine etkileri. Erciyes Üniv Vet Fak Derg

Özet: 2000'li yıllardan önce gıdalardaki biyolojik tehlikeler endişe yaratırken kimyasal endüstrisindeki atımlar gıdalardaki kimyasal tehlikeleri ön plana taşımıştır. İkinci dünya savaşından sonra kimyasal kullanımı kırılmaz biberondan, ev eşyasına ve yemek servisine kadar hayatın her alanında yaygınlaşmıştır. Günlük hayatımızda kullandığımız eşyaların yapısında 80 binden fazla kimyasal bulunmaktadır. Bu kimyasalların çoğu halk sağlığı açısından henüz test edilmiş değildir. Kimyasallara; "aksi kanıtlanmadığı sürece masumdur" yaklaşımı uygulanmaktadır ki bu yaklaşım halk sağlığı açısından risk teşkil etmektedir. Günümüzde normal bir insanın kanında ve idrarında 200'den fazla kimyasal bulunmaktadır. Bu kimyasallar amniyotik sıvıdan, anne sütünden, bebek kordonundan ve mekonyumdan da analiz edilebilmektedir. Erken dönemde maruz kalınan kimyasallar ileri yaşlardaki kronik hastalıkların temelini oluşturmaktadır. Bu toksikantlardan en çok fitalatlar ve bisfenol-A (BPA) üzerinde durulmaktadır. Fitalatlar, plastikleri yumuşatmak, bisfenol-A ise sertleştirmek için kullanılmakta, fitalatlar aynı zamanda kozmetiklerde de kullanılmaktadır. Bu kimyasallar vücutta hormonları taklit ederek endokrin sistemi ve fizyolojik fonksiyonları bozmaktadır. Gebelik esnasında maruz kalındığında bu kimyasallar; hamileliğin hangi döneminde maruz kalındığına bağlı olarak hem anneyi hem de fetal gelişimi etkilemekte, başta erkek çocuklar olmak üzere beyin ve üreme organlarının gelişimini engellemektedir. Endokrin bozucu bu kimyasalların etkileri, ne miktarda, ne kadar süre alındıklarına ve bireylerin yaşam tarzlarına göre değişmektedir. Bu kimyasallar beyinde üretilen hormonları da etkileyerek çocuklarda disleksi ve hafıza problemlerine neden olabilmektedir. Erken yaşlarda maruziyet ileriki yaşlarda davranış bozuklukları, depresyon, anksiyete, allerji, solunum yolu hastalıklarına sebebiyet vermekte, pubertal gelişimi etkilemekte ileri yaşlarda ise obezite, diyabet ve tümörögenesisi tetiklemektedir. Özellikle anne karnında, düşük dozdaki kimyasallar bile bebek beyinde büyük hasarlara neden olabilmekte, ileride hızlı düşünmeyi ve tepki vermeyi engelleyebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Bisfenoller, endokrin bozucular, fitalatlar, halk sağlığı

Effects of Bisphenols and Phthalates on Public Health

Summary: Before 2000s; biological hazards in foods were the major public health concerns however, great increase in plastic industry, has carried chemicals to the highest level of concern. After the Second World War, the use of chemicals in all areas of life, from baby bottles, furniture to food service, has become widespread. Currently, over 80,000 chemicals are used in everyday products. Most of them are not yet tested for their public health effects. "Innocent unless proven otherwise" approach is applied to the chemicals, which means a significant risk for public health. More than 200 chemicals are detected in the blood and urine of almost every individual. Chemicals can also be analyzed from amniotic fluid, mother milk, baby cord and meconium. Early exposure to chemicals forms the basis of chronic diseases in later ages. Phthalates and bisphenol-A (BPA) are the most emphasized toxicants. Both are used to soften and harden the plastics and phthalates are also used in cosmetics. They mimic the hormones and disrupt the endocrine system in human. When exposed during pregnancy, they affect the fetus by blocking the development of brain and reproductive organs especially in boys. Their effects vary depending on how much and how long they are being exposed and people's lifestyle. Endocrine-disrupting chemicals can also interfere with brain hormones causing dyslexia and memory problems in children. Exposure in early life causes behavioral disorders, depression, anxiety, allergy, respiratory diseases, early pubertal development, obesity, diabetes and tumorigenesis in later ages. Even low levels of chemicals can prevent rapid thinking and fast reacting.

Key words: Bisphenol, endocrine disruptors, phthalates, public health

Giriş

Fitalatlar renksiz, kokusuz, yüksek kaynama noktasına (280-400°C), düşük uçuculuğa ve düşük suda

çözünbilme kapasitesine sahip yağ benzeri sıvıdır. Yapıştırıcıların, kozmetiklerin, kokuların (fragrance), boyaların, yazıcı mürekkeplerinin ve daha birçok endüstriyel ürünün yapısında bulunmakta ve doğada çok yavaş yok olmaktadır (Montouri ve ark., 2008). Bu kimyasallar kullanıldıkları üründen

koparak ortama geçmeye eğilimli olup, ortama dağılma potansiyelleri, ortamın pH'sına, temas süresine, depolama sıcaklığına, kimyasal yapısına ve lipofilik olup olmamasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Canlılara ait biyolojik sıvılar da dahil farklı matrislerde varlıkları tespit edilmiştir (Bosnir ve ark., 2007).

Fitalatlar insan popülasyonunun yaygın bir şekilde maruz kaldığı, her yerde bulunabilen çevresel kontaminantlardır. Özellikle kadınların idrarlarındaki çoklu fitalat metabolitlerinden sıklıkla parfüm ve kozmetikler sorumlu tutulmakta, fitalatlar aynı zamanda bazı gıdalarda, ilaçlarda ve diyet takviye ürünlerinde de bulunabilmektedir. Plastiklerdeki yiyecek ve içecekler temel kirlilik kontaminantları olarak bu kimyasalı içerir. Plastik damacana ve pet şişelerde satılan sular da söz konusu kimyasalla kontamine olabilmektedir. Şişelenmiş suların yüksek ısılarla depolanması suya geçen fitalat düzeylerini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 50°C'de bekletilen şişe sularındaki fitalat oranları, oda ısısında bekletilenlere oranla oldukça yüksek bulunmuştur (Zaater ve ark., 2014).

Fitalatların birçoğunun endokrin bozucu olduğu ve büyüme ve üremeyi engellediği bilinmektedir. Fitalatların ayrıca girdiği dokuda irritasyon ve kansere neden olabileceği, endokrin ve üreme sistemlerini etkileyerek, kızlarda az gelişmiş göğüs yapılarına erkeklerde ise sperm canlılığı ve sayısı üzerine olumsuz etkilere neden olabileceği belirtilmektedir. Prenatal dönemde maruz kalındığında MEHP (mono-(2- etilhegzil fitalat)'in ilk aylarda düşüklere neden olduğu vurgulanmaktadır (Pant ve ark., 2011).

Büyük popülasyon kitleleri günlük hayatları dahilinde fitalatlara ilaveten bisfenol A (BPA)'ya da maruz kalmaktadır. Maruziyet kaynakları başlıca; diş dolguları, konserve gıdalar ve içecekler, polikarbonat su pompalar, yenidoğan bakım ünitelerindeki medikal cihazlar, duş perdeleri, mutfak ve çamaşır deterjanları, ev temizlik ürünleri, sabunlar, losyonlar, şampuanlar, traş kremleri, ojeler, güneş kremleri, kağıt paralar, ev tozu ve alışveriş fişleri olarak sıralanmaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışmada popülasyonun %90'ının idrarında belirlenebilir düzeylerde östrojen aktivitesi gösteren BPA varlığı ortaya konmuştur (Zhou ve ark., 2015).

BPA tüm dünya çapında en yaygın kullanılan sentetik bileşiktir. En endişe verici olan ise başta konserve gıdalar olmak üzere içecek kaplarının yapımında kullanılması ve içeriğe karışmasıdır. Çeşitli yollardan alınan BPA'lar kandın ve idrardan tespit edilebilmektedir. Toplam 2517 katılımcının incelendiği bir çalışmada; kadınların erkeklerden, çocukların ise yetişkinlerden daha yüksek oranda BPA'ya maruz kaldığı belirlenmiştir. Şehir hayatı yaşayanların %41'inin, kırsal hayat yaşayanların ise %14.8'inin saç örneğinden BPA tespit edilmiş ve dolayısıyla yaşam tarzının

BPA maruziyetinde önemli bir indikatör olduğu sonucuna varılmıştır (Schönfelder ve ark., 2012).

BPA diyetle vücuda alındıktan sonra plasenta ve fetusta en yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. BPA'nın bu şekildeki akümülyasyonu DNA'da kolay onarılabilen kopmalara eden olabileceği gibi onarılmayan çoklu kırılmalara da sebebiyet verebilmektedir. Her ne kadar karaciğer BPA'yı glukorinidasyon ve sülfasyon yolları ile metabolize edebiliyorsa da ortaya çıkan ara ürünler DNA'ya yapışmaktadır. BPA'nın düşük dozlarının bile hücrelerde çeşitli sinyalizasyon bozukluklarına, vücutta şekilsel bozukluklara ve hatta tümorogenezise yol açtığı belirtilmektedir. Yine düşük düzeylerdeki BPA maruziyeti kalsiyum disregulasyonuna yol açmaktadır (Jalal ve ark., 2018).

Hamile kadınların kanında tespit edilen serbest veya konjüge formadaki BPA'nın plasenta ve gelişmekte olan fetüste yoğunlaştığı ve bu olgunun hayvan deneylerinde doğumsal defektlerle sonuçlandığı (Lee ve ark., 2005), erkek fetuslardaki BPA birikiminin dişi fetuslara oranla daha fazla olduğu (Padmanabhan ve ark., 2008) bildirilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa, BPA'nın gıda kaplarında kullanımını yasaklama yönünde önemli adımlar atmışken, 2008 yılında BPA kullanımını yasaklayan Kanada olmuştur. Genel olarak Asya ülkeleri BPA'nın biyotoksik etkilerinin henüz yeni farkına varmıştır. EFSA ise 2011 yılında BPA'nın günlük tolere edilebilir alım düzeylerini 50 ug/kg Vücut ağırlığı (va)/gün' den (0.05 mg/kg) 4 ug/kg va/gün'e düşürmüştür. Avrupa, bebek biberonlarında BPA kullanımını sınırlandırmıştır (EFSA, 2015).

Maruziyet yolları ve etkileri

Bisfenoller ve fitalatlar ağız yolu ile alındıklarında glukorinidasyon veya sülfasyonu da içeren bir metabolizmaya uğradıktan sonra kan-plasenta bariyerini geçerek yavruya ulaşmakta, hormonları taklit ederek gelişim ve üremeyi engelleyici etkileri ortaya koymaktadır (Philips ve ark., 2018). İnsanların fitalatlara muhtemel maruz kalma yolları; oral, dermal, inhalasyon ve intravenöz yollarla olmaktadır. Absorbsiyondan sonra bu bileşikler monoesterlere metabolize olup glukoronidler olarak idrarla atılır. İdrarda fitalat bulunması bu etkene maruz kalındığının belirtisi olarak değerlendirilmektedir (Lin ve ark., 2018). Gün içerisinde en çok, alışveriş fişleri temasıyla BPA 'ya maruz kalındığı belirtilmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre 5 saniye boyunca alışveriş fişini elinde tutan bir insanın maruz kalacağı BPA düzeylerinin 0.2-6 µg (ortalama 1µg) düzeylerinde olduğu; el terli, kremli veya yağlı ise 10 kat fazla maruziyetin söz konusu olduğu belirtilmektedir. Bu durumda günde 10 saat boyunca alışveriş fişlerine temas eden çalışanların yüksek düzeyde BPA'ya maruz kaldığı ve bu fişlerin herhangi bir el bakım ürünü uygulanmış deri ile teması sonucunda transdermal geçişin 100 katı kadar artabileceği (BPA lipofilik bir bileşendir) belirtilmektedir.

dir (Biedermann ve ark., 2010). Fitalat ve çevresel fenollerin sıklıkla obezite, baş ağrısı, öksürük ve kaşınmaya neden olduğu bilinmektedir. Bunu yanı sıra endometriyozise ve sperm motilitesinde azalmalara neden olduğu belirtilmektedir (Zhang ve ark., 2018). Yüksek düzeydeki BPA maruziyetinin sitotoksik ve DNA'ya hasar verici etkiler ortaya koyarken; düşük dozlardaki maruziyetin ise kemik gelişimi ve göğüs kanseri oluşumu üzerine etkileri vurgulanmaktadır. DNA da meydana gelen hasarların birçoğunun onarılabılır nitelikte olmasına karşın, çift iplikli DNA hasarının onarılamadığı belirtilmektedir. BPA dinamiklerinin bilinenin çok daha ötesinde etkiler ortaya koyabileceği beyinde sinir impulslarının elektrokimyasal geçişleri üzerine de etkili olabileceği belirtilmektedir. BPA'nın özellikle gıda ile temasının yasaklanması önemli bir adım olsa da sadece yüksek dozlarının değil çok düşük dozlarının dahi ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği, sadece kısırlık sorunlarına değil karsinogenik ve mutajenik etkilerinin de olabileceği bildirilmektedir. Düşük düzeylerde maruz kalınan BPA'ların osteoblast olma yönünde farklılaşması gereken kök hücrelerinin, yağ hücresi olarak değişmesine neden olduğu ve kemik oluşumuna zarar verdiği belirtilmektedir (Jalal ve ark., 2018). Ortamda bulunan fitalat ve fitalat metabolitlerinin çocuklukta astım ve hırıltılı solunum gibi alerjik hastalıklarla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle ev tozları ve PVC yüzey kaplamalarının (Jaakkola ve Knight, 2008) astım vakalarıyla ilişkisi vurgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada idrarında fazla miktarda fitalat ve metabolitlerinin saptandığı çocukların akciğer fonksiyonlarının düşük bulunduğu belirtilmektedir (Lin ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde idrarında yüksek miktarda BPA ve diklorofenol bulunan annelerin erkek çocuklarında doğumdan sonra solunum ve alerjik sorunlar yaşandığı, kız çocuklarında böyle bir etki gözlenmediği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada ise prenatal dönemde maruz kalınan çeşitli kimyasalların 5 yaşına kadar olan erkek çocuklarda alerji ve solunum yolu hastalıklarına sebebiyet verdiği teyit edilmiştir (Vernet ve ark., 2017). Benzer bir çalışmada özellikle erkek çocuklardaki astım olgularıyla sıklıkla gebeliğin son trimesterinde maruz kalınan BPA konsantrasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Prenatal dönemde BPA'ya maruz kalan çocuklarda hırıltılı solunum ve astım, gebeliğin 2. trimesterinde BPA'ya maruz kalan çocuklarda ise hırıltılı solunum gözlemlendiği bildirilmiştir (Xie ve ark., 2016). Gebeliğin spesifik dönemlerinde maruz kalınan belli kimyasalların farklı cinsiyetlerdeki çocuklarda farklı sorunlara sebebiyet verebileceği, gebeliğin ilk trimesterinde maruz kalınan kimyasalların hırıltılı solunuma, geç dönemdeki maruziyetin ise astıma neden olabileceği belirtilmektedir. Yine atopik deri lezyonlarına ilişkin; anne karnında ve erken yaşlarda maruz kalınan BPA'ların kızlarda değil ama erkek çocuklarda isilik, egzema ve ürtiker oluşumuna sebep olabileceği bildirilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, BPA'nın üreme sistemini, insülin üretimi-

ni, mental ve motor gelişimi ve immun sistemi etkilediğini ortaya koymaktadır (Rochester, 2013; Vernet ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2015). Çin'de üniversite öğrencilerinin %60'ından fazlasının idrar örneklerinde 9 ayrı fitalat metaboliti, 3 paraben türevi ve BPA varlığı tespit edilmiş; kız öğrencilerin fitalat, paraben ve triklosanlara çok daha yüksek düzeyde maruz kaldıkları bunun da muhtemelen bireysel bakım ürünü kullanmalarından kaynaklandığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2018).

Fitalatlara maruz kalma yollarından genellikle oral ve inhalasyonla alımlar üzerine yoğunlaşmış, deri yolu ile maruziyetler göz ardı edilmiştir. Fitalatların inhalasyona oranla, deri yoluyla 10 ila 20 kat fazla geçiş yaptığı belirtilmektedir (Weschler ve Nazaroff, 2014). Deri ile temas eden kimyasallar direkt olarak dermal kapılları geçerek doku ve organlara ulaşmaktadır. Elle yemek yeme alışkanlığı olanlarda, eldeki fitalatların ağız yoluyla alınması da olası görülmektedir. Islak mendillerde bulunan alev söndürücülerle insan serumundaki düzeyler yakın ilişkili bulunmuştur. Islak mendillerdeki kimyasalların havaya karışmasıyla inhalasyon yolu ile alım da söz konusu olmaktadır. Deri yoluyla maruziyet, kıyafetlerin yıkanma sıklığına ve şekline, yüzeylerle temas durumuna ve kıyafetlerin değiştirilme periyoduna bağlı olarak da değişmektedir. Özet olarak insanların günlük aktiviteleri, tercihleri ve alışkanlıklarına göre deri yoluyla maruz kalınan fitalat oranları değişmektedir (Bu ve ark., 2018). Ağız yoluyla alınan BPA gastrointestinal sistemden geçerek biyolojik olarak inaktif moleküllere dönüşebilmekte, dermal yolla alındığında kısmi bir metabolizasyona uğramaktadır (Toner ve ark., 2018). Serumdan ölçülen fitalat konsantrasyonlarının, kısa süreli maruziyetler sonucu ortaya çıkan düşük fitalat konsantrasyonlarını belirleyebilirken, idrar fitalat metabolitlerinin ise uzun süre maruz kalınan yüksek düzeydeki konsantrasyonları belirleyebildiği belirtilmektedir (Calafat ve ark., 2015).

Bebeklerin maruziyeti

Bebek biberonlarında 2003 yılında BPA varlığı bir alarm olarak duyurulmuştur (Brede ve ark., 2003). Bazı ülkelerde bununla ilgili yasal önlemler alınmış olsa da hala ciddi yasal boşluklar bulunmaktadır. Çocuk takıları, oyuncakları, bebek kozmetikleri, bebek bezi, bebek minderi, bebek tekstilleri, bebek besleme ve banyo materyalleri incelenmiş; bebek takımlarının %23'ünün kurşun içerdiği; bebek tekstili, minderi ve bebek bezlerinin %14-45'inin fitalat ve BPA içerdiği belirlenmiştir (Negev ve ark., 2018). Bebek ve çocukların nesnelere, özellikle oyuncakları, ağızına alarak tanınması, bu yaş grubunun oral yolla fitalatlara yoğun bir şekilde maruz kalmalarına neden olmaktadır. Bebeklerin fitalat, BPA ve alev önleyicilere en sık maruz kaldıkları kaynaklar puset, araba koltukları ve bebek yastıkları olarak sıralanmaktadır (Negev ve ark., 2018). 2010 yılında McDonalds'a ait oyuncaklar, oyuncak boyalarındaki içerikten dolayı toplatılmıştır

(CPSC, 2017). İnternet alışverişleri uluslar arası bir regülasyonla düzenlenemediğinden bu şekilde temin edilen ucuz oyuncaklar, yerel sağlık standartlarına uymamakta ve halk sağlığı riski teşkil etmektedir (Negev ve ark., 2018).

Erkek çocuklardaki etkileri

Yeni doğan erkek çocuklarda anogential aralığın kısa olması; üreme sistemi toksisitesinin erken belirtisi olarak kabul edilmekte ve annenin halilelik esnasında fitalat maruziyeti ile ilişkilendirilmektedir. Fitalatların doğum ağırlığı üzerindeki etkileri tam olarak bir netliğe kavuşmasa da yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebek doğumları ile fitalat maruziyeti arasında korelasyon gözlemlendiği belirtilmektedir (Zhang ve ark., 2018). Son yıllarda özellikle çocuklarda mental ve davranış bozukluklarına ilişkin önemli artışlar halk sağlığı açısından önemli bir problem haline gelmiştir. Toplumdaki genç bireylerin %17'sinin duygusal, mental ve davranışsal bozukluklar yaşadığı bildirilmektedir. Hamilelik esnasında BPA maruziyetinin erken yaşam dönemlerinde nöro-gelişimsel ve davranış problemlerine yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Fitalatlar özellikle anne karnındaki erkek çocuklarda anti-androjenik etkilerle üreme organlarının gelişimini de engellemektedir (Negev ve ark., 2018). Çocuklarda görülen mental sorunların başında dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite gelirken, davranış problemleri, anksiyete ve depresyona da çok sık rastlanmakta ve bu bozukluklar ileride çocukların öğrenme yeteneğini ve genel sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir. Sadece Amerika' da 24 yaş altı bireylerde mental ve davranışsal bozukluklar ilişkin sağlık harcamaları kişi başına 2380 dolara ulaşmıştır. Yapılan bir araştırmada toplumun %93'ünün idrarında BPA tespit edilmiş ve en yüksek BPA düzeyleri ise kadınlarda ve düşük gelirli bireylerde gözlemlenmiştir. Anne karnında BPA'ya maruz kalan erkek çocuklarda duygusal duyarlılık, agresyon ve depresyon semptomlarının gözlemlendiği belirtilmektedir (Wolstenholme Negev ve ark., 2011). Anne karnındaki maruziyetlerin erkek çocukları, doğum sonrası erken çocukluk dönemindeki maruziyetlerin ise kız çocukları daha çok etkilediği, anne karnındaki erkek çocuk beyninin, çeşitli tarım ilaçları ve kurşun gibi kimyasallara da çok duyarlı olduğu; davranış problemlerine ve IQ düşüklüğüne neden olduğu belirtilmektedir (Roen ve ark., 2015).

Fitalat ve BPA'ların sırasıyla anti-androjenik ve östrojenik mekanizmalar yoluyla hormon metabolizmalarını bozdukları iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada erkek çocuklarda gebelik sürecinde maruz kalınan kimyasalların pubertal gelişimi geciktirdiği, BPA'ların total ve serbest testosteron düzeylerini düşürdüğü belirtilmektedir. Yine erkek fetuslardaki BPA birikiminin dişi fetuslara oranla daha fazla olduğu bildirilmektedir (Jalal ve ark., 2018). Prenatal ve erken çocukluk dönemlerinde BPA maruziyetinin 9 ila 7 yaş aralığın-

daki çocuklardaki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, anne karnında BPA'ya maruz kalan erkek çocukların depresyon ve agresif davranış skorlarının artış gösterdiği ve bu durumun kalıcı davranış haline dönüşme meyilinde olduğu; kızlarda ise postnatal BPA maruziyetinin depresyon ve agresif davranış skorlarında artışa neden olduğu bildirilmektedir (Braun ve ark., 2017). Bu durumda anne karnında veya doğumdan sonra maruz kalınan BPA'ların çocukları cinsiyet spesifik olarak etkilediği ortaya çıkmaktadır (Roen ve ark., 2015).

Kız çocuklarındaki etkileri

Annenin fitalat maruziyeti anne karnındaki bebekte mental ve motor gelişimin yavaşlamasına ve ileride içe kapanık davranış durumlarına neden olabilmekte, özellikle kız çocuklarda psikomotor gelişiminde azalmalarla sonuçlanabilmektedir (Téllez-Rojo ve ark., 2013).

Son yıllarda kız çocuklarında erken puberta olguları dünya çapında önemli bir artış göstermiştir. Erken puberta ise erken gençlik döneminde alkol ve diğer bağımlılık yaratan maddelere eğilim, psikolojik ve sosyal durum değişiklikleri ile birlikte, yetişkinlikte metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve endokrin temelli kanser oluşumlarına sebebiyet vermektedir (Prentice ve Viner, 2013). Aşırı beslenme ve obezite de erken pubertaya sebebiyet veren faktörler arasında sayılmaktadır (Shalitin ve Kiess, 2017). Fitalat ve BPA maruziyetinin kız çocuklarında erken pubertaya neden olduğu; bunun da psikolojik ve fizyolojik durumları etkileyerek ileriki yaşlarda kardiyometabolik hastalıklara yol açtığı, kanser riskini önemli düzeyde arttırdığı bilinmektedir. Bu çerçevede Meksika'da yapılan bir çalışmada anne karnındaki kız çocuklarının kritik dönemlerde fitalat ve BPA maruziyetine, reproduktif gelişim açısından çok duyarlı oldukları belirlenmiştir (Watkins ve ark., 2017). Kız çocuklarında reproduktif gelişime ilişkin bazı anormalliklerin anne karnında belli periyotlarda maruz kalınan fitalat ve BPA düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde maruz kalınan fitalatların kız çocuklarında erken menstural siklus başlangıcına, 2. trimesterde maruz kalınan BPA'ların ise erken göğüs gelişimine sebebiyet verdiği belirtilmektedir (Watkins ve ark., 2017).

Hamilelerde etkileri

Avrupada sadece obezite ve diyetle ilişkin sağlık harcamalarının 17 milyon euroyu geçtiği, bu iki önemli halk sağlığı sorununun ise temelde fetal ve çocukluk döneminde maruz kalınan fitalat ve bisfenollerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Legler ve ark., 2015).

Hamileliğin spesifik dönemlerinde maruz kalınan fitalat düzeylerinin yavrudaki doğum ağırlığını, boy uzunluğunu, kafa çevresini önemli düzeyde etkilediği ve prematüre doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir

(Watkins ve ark., 2016). Hamilelikte maruz kalınan BPA'nın kız çocuklarında değil ama erkek çocuklarda vücut kitle indeksi ve adipoziteyi etkilediği belirlenmiştir (Vafeiadi ve ark., 2016). Bununla birlikte doğumdan sonraki ilk çocukluk dönemlerinde maruz kalınan BPA'nın çocuklarda gelişen adipoziteyle yüksek oranda ilişkili olduğu belirlenmiştir. Fazla gıda tüketimi ve yetersiz fiziksel aktivite de obeziteye yol açan risk faktörleri arasında sayılsa da, günümüzdeki obezite epidemisini açıklayabilecek kadar etkili görülmemektedir. Çevreden maruz kalınan obezogen kimyasallar, yağ birikimini teşvik etmekte özellikle erken yaşlarda veya hamilelik döneminde maruz kalındığında daha etkili olmaktadır. Obezogenik kimyasallar başta kalıcı organik kirleticiler (DDT, organoklorürlü bileşikler, dioksinler, dibenzofronlar) olmak üzere fitalatlar ve BPA olarak sıralanmaktadır (Vafeiadi ve ark., 2016).

Son 10-20 yılda fitalat ve BPA maruziyeti, Kuzey Amerika ve Avrupa birliğinde yasal düzenlemelere neden olmuş, bu düzenlemeler sadece oyuncak ve bebek bakım ürünleriyle sınırlı kalmış ve bunların yerine sentetik analoglarının kullanımında artışlar görülmüştür (Zota ve ark., 2015). Hamile kadınlar arasında görülen bisfenol ve fitalat konsantrasyonlarının annenin yaşam tarzı, vücut kitle indeksi ve folik asit yetersizliği ile çok yakından alakalı olduğu belirtilmektedir (Philips ve ark., 2018). 1396 anne adayında endokrin bozucuların araştırıldığı bir çalışmada hamilelerin sırasıyla %79.2 ve %90'ında BPA ve fitalat tespit edilmiştir (Philips ve ark., 2018).

Fitalat ve BPA'ya gıda yolu ile maruziyet; bazı gıda gruplarına yönelik tüketim eğilimleri, yaşam tarzı, tüketim alışkanlıkları ile alakalı olup, diyet yoluyla sıklıkla fitalat maruziyeti söz konusu olmaktadır (Schettler, 2006). Yapılan bir çalışmada sigara içenlerin veya sadece gebelik esnasında bırakanların idrarındaki BPA konsantrasyonlarının yüksek bulunduğu, açken idrar verenlerde, düşük geliri ve düşük eğitilmiş kişilerde yüksek görüldüğü belirtilmektedir (Arbuckle ve ark., 2014).

BPA güçlü bir ovarian toksikanttır. Anne karnında BPA'ya maruz kalan kız bebeklerde primordial folikül yüzdeleri düşmektedir. Özellikle fetal ovaryumda profaz oluşumları engellemekte, çok düşük dozlardaki maruziyet bile primordial folikül oluşumunu azaltmaktadır. Yine 15 ayrı kimyasala maruziyet sonucu kadınlarda erken menapoz olgularının arttığı, bu kimyasalların ise poliklorlu bifeniller, pestisitler, dioksin / furan ve fitalatlar olduğu bildirilmektedir (Zhou ve ark., 2015). BPA maruziyeti yetişkin kadınlarda endometrit, endometriyal kanser, göğüs kanseri, tekrarlayan düşük olguları, prematür doğum ve polikistik ovaryum olgularına sebebiyet vermektedir (Rochester, 2013).

Tiroid üzerine etkileri

Tiroid hormonlarının büyüme, gelişme, enerji metabolizması ve üreme sistemi üzerine etkileri bilinmektedir. Fetus ve infant gelişimi esnasında tiroid hormonlarında meydana gelen ufak değişiklikler bile bebekte nöro-bilişsel problemlere sebebiyet vermektedir. Fitalat ve BPA maruziyeti TSH reseptörleri ile bağlanarak ve tiroid hücrelerinin iyot alımına müdahale ederek endokrin işleyişi engellemektedir. Toplam 6003 yetişkin koreli bireyin idrar fitalat ve BPA düzeylerinin tiroid hormonları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, idrarda fitalat metabolitlerinin yüksek bulunduğu özellikle yetişkin erkek bireylerde t3 ve t4 seviyeleri düşerken, TSH düzeyleri artış göstermiştir (Park ve ark., 2017)

Gıdalarla bulaşma

Diyet yoluyla alınan BPA ve fitalatların maruziyet açısından önemli bir kaynak teşkil ettiği bildirilmektedir (Schettler, 2006). BPA'nın sıklıkla gıda ve içecek tenekelerinin iç kısımlarında kullanılan epoksi kaplamaların bileşiminde bulunduğu belirtilmektedir. Fitalatların ise sıklıkla gıda paketlemede kullanılan materyallerden gıdaya geçiş yaptığı ve tüm bunların hamilelik esnasında plasentada en yoğun düzeylere ulaşma özelliklerinin olduğu belirtilmektedir (Minatoya ve ark., 2018). Hamile kadınların BPA'ya en önemli maruz kalma kaynağı olarak konserve sebze ve konserve balık tüketimi gösterilmektedir (Braun ve ark., 2011). Kanatlı eti, kırmızı et ve balık tüketimine bağlı maruziyetin ise paketleme materyalindeki fitalat türevlerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Serrano ve ark., 2014). Konserve gıdalar başta olmak üzere ambalaj materyali ile temas halinde bulunan tüm gıdalarda yoğun miktarda BPA bulunduğu bildirilmiştir (Larsson ve ark., 2014). Annenin kilolu olması da BPA ve fitalat düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir (Philips ve Jaddoe, 2018). Kırsal hayat süren çocuklara göre özellikle şehir hayatı yaşayan ve bazı gıdaları (çikolata ve dondurma) yoğun bir şekilde tüketen çocuklarda fitalat maruziyetinin çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Larsson ve ark., 2014). Toplam 12 farklı gıda grubuna ait örneklerin %76'sında bir veya birden fazla fitalat esteri bulunmuş, fitalatlara maruziyete neden olan gıdaların başında sebzeleri takiben tahıllar ve kahvaltılık gevrekler sayılmıştır (Yang ve ark., 2018). Dünya sağlık örgütü (WHO), toplumların maruz kaldığı kimyasalların ülke bazında, standardize metodlarla, periyodik total diyet çalışmaları yoluyla belirlenmesini önemle tavsiye etmektedir (WHO, 2013).

Sonuç

Bu çalışma kapsamındaki en önemli vurgu; endokrin bozuculara yetişkinlik veya fetal aşama maruziyetleri arasındaki kritik farkın anlaşılmasıdır. Anne karnında organogenesis aşamasındaki maruziyetle hormonal

aktivitenin artması sonucu meydana gelen duyarlılıklar, hayatın diğer süreçlerindeki hiçbir maruziyetle karşılaştırılmayacak kadar etkili sonuçlar, ciddi sağlık sorunları doğurmaktadır. Hamilelerin gebelik sürecindeki kimyasal maruziyetler konusunda bilgilendirilmesi halk sağlığı açısından kritik önem arz etmektedir. Anne karnındaki maruziyetlerin erken gelişme ve sağlıklı yetişkinlik süreci üzerindeki etkilerini belirlemek için gebeliğin farklı dönemlerinde geniş kapsamlı çok detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. BPA'nın halen bilinmeyen birçok etki mekanizması olduğuna inanılmaktadır. BPA'nın gıda paketlenme, bebek biberonu ve diğer bazı kullanımlarının yasaklanmasıyla, her ne kadar yüksek doz maruziyeti bir ölçüde engellemiş olsa da, düşük doz maruziyetlerine ilişkin çalışmaların da planlanması da gerekmektedir. Uluslararası gıda güvenliği ve sağlık organizasyonları BPA'yı sadece "klas 2 reproduktif toksin" olarak nitelendirse de kanserojenik statüsünün yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir. İnsanlar günlük yaşamlarında hiçbir zaman tek bir kimyasala maruz kalmamaktadır. Bu çerçevede birden çok kimyasalın kombine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar planlanmalıdır. Özellikle bebek bakım ve ürünlerinde yasal boşlukların ele alınarak bir an önce gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Kimyasallara maruziyete ilişkin en başarılı mücadeleler devlet politikaları yoluyla alınan önlemlerdir. Bu kapsamda toksisite açısından değerlendirilmemiş kimyasalların kullanımına izin verilmemeli, ulusal ve uluslararası düzeyde gerekli yasal düzenlemeler ile halk sağlığı korunmalıdır. Her yıl milyonlarca ton fitat ve BPA üretilerek çeşitli amaçlarla günlük hayata dahil edilmektedir. Özellikle meslek icabı bu kimyasallara maruz kalan bireylerin korunması ve muhtemel sağlık riskleri konusunda eğitilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

- Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, Choerung V, Fraser WD; MIREC Study Group. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada--results from the MIREC study. *Environ Int* 2014; 68: 55-65.
- Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem* 2010; 398:571-6.
- Bosnir J, Puntaric D, Galic A, Skes I, Dijanic T, Klaric M, Grgic M, Curkovic M, Smit Z. Migration of phthalates from plastic containers into soft drinks and mineral water. *Food Technol Biotechnol* 2007; 45 (1): 91-5.
- Braun JM, Bellinger DC, Hauser R, Wright RO, Chen A, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP. Prenatal phthalate, triclosan, and bisphenol A exposures and child visual-spatial abilities. *Neurotoxicology* 2017; 58: 75-83.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, Barr DB, Sathyanarayana S, Lanphear BP. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011; 119(1): 131-7.
- Brede C, Fjeldal P, Skjevraak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam* 2003; 20: 684-9.
- Bu Z, Wang J, Yu W, Li B. Dermal exposure to phthalates in home environment: Handwipes, influencing factors and implications. *Building and Environment* 2018; 133: 1-7.
- Calafat AM, Longnecker MP, Koch HM, Swan SH, Hauser R, Goldman LR, Lanphear BP, Rudel RA, Engel SM, Teitelbaum SL, Whyatt RM, Wolff MS. Optimal exposure biomarkers for nonpersistent chemicals in environmental epidemiology. *Environ Health Perspect* 2015; 123(7): A166.
- CPSC (U.S. Consumer Product Safety Commission). McDonald's recalls movie themed drinking glasses due to potential cadmium risk. Release #10e257, June 4 2010a. <https://www.cpsc.gov/Recalls/2010/mcdonalds-recalls-moviethemed-drinking-glasses-due-to-potential-cadmium-risk>, Erişim tarihi: 20.7.2017.
- EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal* 2015; 13(1): 3978.
- Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 845-53.
- Jalal N, Surendranathb AR, Pathaka JL, Yua S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology Reports* 2018; 5: 76-84.
- Larsson K, Ljung Björklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, Jönsson BA, Berglund M. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment International* 2014; 73: 323-33.
- Lee CK, Kim SH, Moon DH, Kim JH, Son BC, Kim DH, Lee CH, Kim HD, Kim JW, Kim JE, Lee CU. Effects of bisphenol A on the placental function and reproduction in rats. *J Prev Med Pub Health* 2005;

- 38: 330-6.
- Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, Trasande L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): 1278-88.
- Lin LY, Tsai MS, Chen MH, Ng S, Hsieh CJ, Lin CC, Lu FL, Hsieh WS, Chen PC. Childhood exposure to phthalates and pulmonary function. *Science of the Total Environment* 2018; 615: 1282-9.
- Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y, Itoh S, Yamamoto J, Onoda Y, Ogasawara K, Matsu-mura T, Kishi R. Association between prenatal bisphenol A and phthalate exposures and fetal metabolic related biomarkers: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environmental Research* 2018; 161: 505-11.
- Montouri P, Jover E, Morgantini M, Nayona J, Triassi M. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food Addit Contam* 2008; 25: 511-8.
- Negev M, Berman T, Reicher S, Sadeh M, Ardi R, Shammai Y. Concentrations of trace metals, phthalates, bisphenol A and flame-retardants in toys and other children's products in Israel. *Chemosphere* 2018; 192: 217-24.
- Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol* 2008; 28: 258-63.
- Pant N, Pant A, Shukla M, Mathur N, Gupta Y, Sexana D. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: The toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(6): 507-14.
- Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, Lee I, Paek D, Choi K. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. *Sci Total Environ* 2017; 584-585: 950-7.
- Philips EM, Jaddoe VWV, Asimakopoulos AG, Kannan K, Steegers EAP, Santos S, Trasande L. Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004-5. *Environ Res* 2018; 161: 562-72.
- Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013; 37: 1036-43.
- Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 132-55.
- Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, Hoepner LA, Rauh V, Perera FP. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7-9 years of age. *Environ Res* 2015; 142: 739-45.
- Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl* 2006; 29: 134-9.
- Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 703-7.
- Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: A review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 2014; 13(1): 43.
- Shalitin S, Kiess W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(1): 101-10.
- Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, Meeker JD. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ* 2013; 461-462: 386-90.
- Toner F, Allan G, Dimond SS, Waechter JM Jr, Beyer D. In vitro percutaneous absorption and metabolism of Bisphenol A (BPA) through fresh human skin. *Toxicology in Vitro* 2018; 47: 147-55.
- Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis A, Chalkiadaki G, Fthenou E, Dermizaki E, Karachaliou M, Sarri K, Vassilaki M, Stephanou EG, Kogevinas M, Chatzi L. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res* 2016; 146: 379-87.
- Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J, Calafat AM, Ye X, Annesi-Maesano I, Siroux V, Slama R; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: A prospective study. *Environ Health Perspect* 2017; 125(9): 097006.
- Watkins DJ, Milewski S, Domino SE, Meeker JD, Padmanabhan V. Maternal phthalate exposure during early pregnancy and at delivery in relation to gestational age and size at birth: A preliminary analysis. *Reproductive Toxicol* 2016; 65: 59-66.

- Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, Peterson KE, Meeker JD. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environmental Research* 2017; 159: 143-51.
- Weschler CJ, Nazaroff WW. Dermal uptake of organic vapors commonly found in indoor air, *Environ Sci Technol* 2014; 48: 1230-37.
- Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav* 2011; 59(3): 296-305.
- World Health Organization (WHO). (2013). World health organization, and united nations environment programme (UNEP). State of the Science: Endocrine disrupting chemicals-2012. <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> Erişim Tarihi: 05.01.2019
- Xie MY, Ni H, Zhao DS, Wen LY, Li KS, Yang HH, Wang SS, Zhang H, Su H. Exposure to bisphenol A and the development of asthma: A systematic review of cohort studies. *Reproductive Toxicol* 2016; 65: 224-9.
- Yang X, Chen D, Lv B, Miao H, Wu Y, Zhao Y. Dietary exposure of the Chinese population to phthalate esters by a total diet study. *Food Control* 2018; 89: 314-21.
- Zaater MF, Tahboub YR, Al Sayyed AN. Determination of phthalates in Jordanian bottled water using GC-MS and HPLC-UV: Environmental study. *J Chromatogr Sci* 2014; 52: 447-52.
- Zhang XM, Lou XY, Wu LH, Huang C, Chen D, Guo Y. Urinary phthalate metabolites and environmental phenols in university students in South China. *Environ Res* 2018; 165: 32-9.
- Zhou C, Wang W, Peretz J, Flaws JA. Bisphenol A exposure inhibits germ cell nest breakdown by reducing apoptosis in cultured neonatal mouse ovaries. *Reproductive Toxicol* 2015; 57: 87-99.
- Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2010. *Environ Health Perspect* 2014; 122(3): 235-41.

