

Endokrin Bozucu Kimyasallar: Nonilfenol ve Bisfenol AEndocrine

Disruptive Chemicals: Nonylphenol and Bisphenol A

Fahriye ZEMHERİ¹ , Cevdet UĞUZ² 

¹ Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 74110 Bartın/TÜRKİYE

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 03030 Afyonkarahisar/TÜRKİYE

Öz

Teknoloji ve bilimin ilerlemesi, insan hayatını önemli ölçüde kolaylaştırmış ancak çeşitli olumsuzlukları da beraberinde getirmiştir. Çevrede mevcut olan kimyasallar canlılığı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu maddeler gıda katkı maddeleri, kozmetik ve ilaç sanayide kullanılan kimyasallar, pestisitler, herbisitler, sigara dumanı ve alkoller gibi bileşiklerdir. Kirleticilerin canlıların sağlığı üzerindeki olası olumsuz etkileri giderek artmakta özellikle de canlıların endokrin sistemini etkilemektedir. Endokrin bozucu kimyasalların başında çoğu endüstride kullanılan nonilfenol (NF) ve bisfenol A (BFA) gibi bileşikler yer almaktadır. Genelde parçalanabilir olan bu maddeler arıtma tesislerinde uzaklaştırılabilmelerine rağmen, indirgenmiş konsantrasyonlarda atık sularla nehir ve çaylara (akarsulara) verilmektedir. Bu şekilde de biyolojik döngüye katılarak biyokütle tarafından depolanmaktadır. Ksenoöstrojenik olarak adlandırılan bu kimyasallar, endüstride ve evlerdeki çeşitli kullanımları yanında, deterjan, sabun ve temizlik maddelerinin ana bileşeni olarak da büyük önem taşımaktadır. Bu kimyasalların çoğu veya bunların parçalanma ürünleri mutajenik, östrojenik, toksik veya karsinojenik olabilmektedir. Ayrıca üreme ve gelişmede görev yapan östrojen, progesteron, androjen ve diğer hormonların metabolik faaliyetlerini, hormon reseptör bölgelerine bağlanarak hormon gibi davranarak veya doğal hormonun spesifik reseptör bölgesine bağlanmasını engelleyerek anti-hormonal etki gösterebildiğinden, endişelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle NF ve BFA'nın olası dolaylı veya direkt etkilerinin moleküler düzeyde incelenmesi önem arz etmekte ve önemli araştırma konuları arasında olduğu öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Endokrin bozucu kimyasallar, Nonilfenol, Bisfenol A, çevre, gen

Abstract

The improvement of technology and science has facilitated human, but these brought various negative effects. The chemicals that exist in the environment affects the vitality negatively. These compounds are such as food additives, cosmetics and medicines used in industry, pesticides, herbicides, cigarette smoke and alcohols. The possible negative effects of pollutants on the health of living beings are increasing. These especially affect the endocrine system of living things. Endocrine disrupting chemical compounds are nonylphenol (NP) and bisphenol A (BPA) which are most commonly used in the industry. These degradable materials are removed at the treatment facility, but reduced concentrations of them are given to rivers and streams. In this way, they participate in the biological cycle and stored by the biomass. These chemicals are called xenoestrogens, and they have various usage at home and industry. In addition to these, they have great importance as the main component of detergents, soaps and cleaners. Most of them or their decomposition products may be mutagenic, estrogenic, toxic or carcinogenic. In addition, they could block the metabolic activities of estrogen, progesterone, androgen and other hormones by means of adhering to the hormone receptor domain or act as anti-hormonal substances. Therefore, it is important to examine the possible indirect or direct effects of NP and BPA at the molecular level, and it is foreseen as an important research topic.

Keywords: Endocrine disruptive chemicals, Nonylphenol, Bisphenol A, environment, gene

I. GİRİŞ

Ksenoöstrojen olarak adlandırılan kimyasallar arasında olan bisfenol A (BFA) ve nonilfenol (NF), insanların kullanım alanındaki çeşitli ürünleri üretmek üzere polimer endüstrisinde kullanılan en önemli endokrin bozucu bileşiklerdir [1]. Endokrin bozucular (ED), hayvanlarda ve insanlarda iç hormonal dengeyi bozan, geçici ve/veya kalıcı etkilere neden olan bileşiklerin tümüne verilen bir terimdir [2].

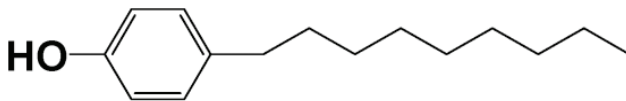
NF, dış hekimliği, gıda ambalajlama, tekstil, zirai ilaç, deterjan, boya ve kozmetik ürünlerin üretiminde kullanılan plastik bileşimlerin yani alkilfenol etoksilatların bir bozunma ürünüdür. Yapılan bir çalışmada, NF'nin erkek üreme sisteminde; testis boyutunun azalmasına, germ hücresinin apoptozisine ve spermatozoa üretiminin azalmasına etki ettiği gösterilmiştir [1]. NF'nin doğrudan veya dolaylı olarak birçok ortamda sıklıkla görülen ve en sık rastlanan kimyasallardan biri olduğu tespit edilmiştir. NF, nonilfenoletoksilatların (NFEO) (Şekil 2.) geniş ve uzun süreli uygulamasından dolayı, özellikle atık su artıkları ve çamurlardaki diğer kirleticilerden daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir [3].

BFA ise monomer polikarbonat plastikler ve epoksi reçineleri imalatında kullanılan zayıf östrojenik bir kimyasaldır. BFA polikarbonat ürünlerden epoksi reçineyle eksik polimerizasyon oluşumu sırasında gıda ve sıvılara bulaşır ve bu şekilde de insanlar tarafından tüketilebilmektedir [1].

Nonilfenol 'ün Genel Özellikleri

NF, alkil fenollerin alt kümesinden ve organik bileşikler ailesindedir. Sudaki çözünürlüğü 6 mg/L (pH 7)'dir. Etanol ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir.

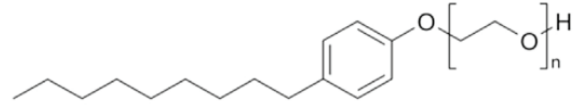
Alkil fenol etoksilatlar, temizlik ürünleri, boya, herbisit, pestisit gibi maddelerin yapımında kullanılan yüzey aktif bileşenleridir. Alkil fenol etoksilatların biyolojik olarak kolay parçalanma özelliği vardır ve parçalanma ürünleri biyodegradasyona karşı dirençli yapılarıdır [4].



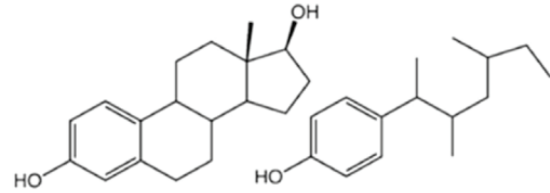
Şekil 1. NF'nin kimyasal yapısı [5].

NF, çeşitli alkil zincir yapısında ve ağırlıklı olarak 4-nonilfenol (>% 90) (Şekil 1) formunda olan kompleks bir karışımdır. İyonik olmayan yüzey aktif maddeler için NFEO ve tris (nonilfenil) fosfit formu başta olmak üzere pek çok çeşidi endüstriyel uygulamada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Bu kimyasallar, daha sonra ortamı ve gıdayı kirleten NF'ye dönüşmektedir [6].



4-Nonilfenoletoksilat



17β-Östradiol

4-Nonilfenol

Şekil 2. 4-Nonilfenoletoksilat, 17β-Östradiol, 4-Nonilfenol yapılarının karşılaştırılması [7].

17β-Östradiol ve NF kimyasal yapıları açısından çok benzerlik göstermektedir (Şekil.2). Bu nedenle NF bu dişilik hormonunun bütün fonksiyonlarını taklit etme yeteneğine sahiptir. NF diğer BFA gibi östrojenik kimyasallardan daha güçlü bir östrojenik aktiviteye sahiptir. NF'nin östrojenik aktivitesi balıklarda vitellojenin (Vtg) artışı ile birlikte gösterilebilir [8]. Uğuz ve ark. [9]'na göre Türkiye'de bulunan Sakarya Nehri ve Değirmen deresinden toplanan sediman ve balık örneklerinde alkilfenollere rastlanmıştır. Bunun nedeni de alkilfenoller, hidrofobik (su çözünmeyen) ve lipofilik (yağda çözünen) özelliklerinden dolayı, sulara değil sediman ve suda yaşayan canlılarda birikmektedir. Alkilfenollerin balık dokularında ölçülmesi, nehirlerimizde alkilfenol varlığını göstermektedir. Ayrıca NF'nin, balıkların karaciğerinde patolojik ve biyokimyasal bozukluklara neden olduğu da ortaya konmuştur [10].

NF ve BFA'nın Ames/Salmonella/Mikrozom test yöntemi kullanılarak mutajenik etkisinin belirlenmesi amacı ile NF ve BFA'nın toksik olmayan 100 µg/plak, 10 µg/plak, 1 µg/plak, 0,1 µg/plak dozlarında mutajenik etkiye rastlanmıştır [11].

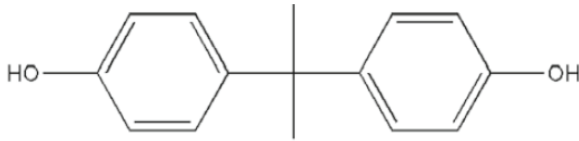
NF, hidrofobikliği ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle insanlar dahil olmak üzere canlılarda, bir dizi toksik etki sergilediği görülmektedir. NF'nin erkek üremesini etkilediği ve pankreas da dahil olmak üzere çeşitli organlara zararlı olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur [12]. Yücedağ ve ark.'nın [13] yaptığı diğer bir çalışmada sığanlarda NF'nin iştih fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Ergün ve ark., [14]'nın yaptığı diğer bir

çalışmada; NF ve BFA'nın çevresel dozlarının (0,001; 0,1; 1, 10 ve 100 µg NF/ml ve 0,001; 0,1; 1, 10 ve 100 µg BFA/ml) sığırlarda sperm DNA'sına ve oosit olgunlaşmasına etkileri belirlenmiştir. NF'nin 100 µg /ml ve BFA'nın 0,1; 1, 10 ve 100 µg /ml konsantrasyon gruplarının sığır sperm hücrelerinde DNA kırılmalarına neden olduğu, bu nedenle de apoptozise yol açabileceği bildirilmiştir.

Bisfenol A'nın Genel Özellikleri

BFA, iki mol fenolün bir mol aseton ile düşük pH'da ve yüksek sıcaklıkta kondensasyonu ile elde edilmektedir. Genelde üretilen BFA %99-99.8 saflıkta olmaktadır [15]. BFA katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkte, kristal yapıdadır (Şekil 3). Etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir [16;17].

BFA'nın en fazla kullanıldığı alan %60'lık oranla polikarbonat plastik üretimidir. Bunu %26'lık oranla epoksi reçine üretimi takip etmektedir. Günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastik pencereler, kompakt disk, otomotiv parçaları, toz boya, su ve süt şişesi, bebek biberonu, birçok elektrik ve elektronik parça yapımında BFA kullanılmaktadır [18].



Şekil 3. BFA'nın kimyasal yapısı [19].

BFA'nın çevresel konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalarda yüzey sularında BFA konsantrasyonlarının farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda BFA'nın yüzey sularındaki oranlarının farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde bile farklılık gösterdiği belirtilmiştir [20]. BFA'nın çevresel konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalara bakılarak Avrupa Gıda Kurumu (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tolere edilebilir günlük alım sınırları içersinden BFA'nın vücuttan hızla atılabileceği sınırlar standartlaştırılmış olup, polikarbonat ürünlerde litrede maximum 0,02 mg BFA bulunmasına müsaade edilmektedir [21]. 2003 yılında dünya çapında 6 milyar pound BFA üretildiği belirtilmektedir ve bu üretimin son yıllarda 5,4 milyon tonu aşacağı düşünülmektedir [22].

Oral yolla alınan BFA, gastrointestinal yolla vücuda girmektedir. Oral yolla alınan miktarın %83 kadarı 72 saat içinde dışkı ile atılmaktadır. Vücuda alınan BFA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve

daha sonra idrarla vücuttan atılmaktadır. BFA'nın monoglukuronid formunun anne sütüne geçebileceği belirtilmektedir [23]. İçme suyu ile verilen BFA'nın üreme, testis patolojisi ve spermatogenezis üzerine etkisi dört döl boyunca incelenmiş (2-200 µg kg⁻¹ vücut ağırlığı gün), BFA'nın sıçanlarda üreme, testis patolojisi ve özellikle spermatogenezis üzerinde olumsuzluklar meydana getirdiği belirlenmiştir [24].

BFA, östrojenik aktiviteye sahip olan her yerde bulunan bir endokrin bozucu ve üreme ve tiroit hormonu disregülasyonu, kilo alımı, glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve yağlı karaciğer hastalığına yol açan çok çeşitli metabolik bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir [25].

Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency, EPA), her yıl 1 milyon poundluk BFA'nın çevreye sızıntı yaptığını tespit etmiştir. Özellikle bebek ve çocukların %90'ından fazlasında en yüksek seviyelerde BFA'ya maruz kaldığı tahmin edilmektedir.

BFA ile ilgili daha fazla araştırma gerektiren alanlar şu şekildedir:

- Erken yaşam döngüsündeki BFA maruziyeti; prostat, rahim, yumurtalık ve testiste belirlenen kanserojenik hasarların, kanser oluşumundaki potansiyelinin belirlenmesi gereklidir.
- Başarması zor olsa da, BFA maruziyetinin herhangi bir tümör oluşumu ile ilişkisinin olup olmadığını bulmak için fetus gelişimi ile hayat boyu takibinin geniş çaplı, iyi kontrol edilebilen insan çalışmaları ile belirlenmesi gerekli olabilir.
- BFA'nın östrojen hedef dokularındaki kanser hassasiyeti üzerine etkilerine odaklanmak gereklidir.
- Erken dönem BFA'ya maruz kalınması durumunda, özellikle karaciğer gibi üreme olmayan östrojen hedef dokularında genomik stabilite, epigenetik ve gen ekspresyon değişiklikleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin en büyük ihtiyaç olduğu düşünülmektedir [22].

Moleküler biyolojinin temeli biyokimyasal bilgilerin DNA'dan RNA'ya ve daha sonra da proteine doğru aktarılmasını içeren bir doğmadır. Bu akışın bir sonucu olarak DNA'da bulunan nükleotid baz dizisi, proteindeki temel amino asit dizisi ve buna bağlı olarak sentezlenen proteinin tipini belirler. Bu düzendeki tüm biyolojik olaylar, bu yolu izleyen bilgilerin regülasyonuna ya da kontrolüne bağlı olan üreme ve ürün performansları ile de ilişkilidirler. Bu süreç temel genetik belirleyiciler tarafından çok sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen, birçok dış etken bunların regülasyonunda etkili olabilmektedir. Bu dış etkiler arasında NF

ve BFA gibi ksenoöstrojenik, toksik veya mutajenik maddelere maruz kalma gibi etkenler sayılabilir.

Gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesine yönelik olarak kullanılan northern blotting, hibridizasyon differential display veya RT-PCR (Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi teknikler sayesinde transkripsiyonal düzeyde gen ekspresyonunu oldukça anlaşılabilir hale gelmiştir. Bu çalışmalar yıllardır sürmesine rağmen, oligonükleotid ve cDNA (Komplementer=Tamamlayıcı DNA) mikroarrayler ile yapılan çalışmalar gen ekspresyonu hakkında daha hızlı ve kolay değerlendirme yapılmasına olanak vermektedirler [26]. Gen ekspresyon çalışmaları genel olarak kanser ve SNP (Tek Nokta Polimorfizmi) gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen durumları en iyi açıklayan çalışmalardır. Mikroarraylerde prob olarak kullanılan mRNA RT-PCR'la cDNA'ya çevrilir ki cDNA'lar daha sonraki aşamalara daha dayanıklıdır (işaretleme, hibridizasyon). Aynı anda kantasyon yapılabildiği için RT-PCR'a verilen önem giderek artmaktadır [27].

II. SONUÇ

NF ve BFA'nın etkilediği belli bir grup genin ya da tüm genlerin, dokularda bulunan RNA miktarı üzerindeki etki düzeyini belirlemek çok önemlidir. Östrojen moleküllerinin hücredeki östrojen reseptörlerine bağlanması sonucu bu reseptörler aktif duruma geçer. Aktif duruma geçen östrojen reseptör bağlantısı çekirdek içindeki gen aktivasyonu ve mRNA transkripsiyonunun meydana geldiği özel bölgelere (DNA dizilerine, çekirdek matriksine, non histon proteinlere ve çekirdek zarına) bağlanır. Çekirdekte oluşan bu etkileşim sonrası reseptör östrojen bağlantısı ayrılır ve reseptör kullanılmayacak bir şekilde kalır. Bununla birlikte reseptör-hormon bileşiğinin gen transkripsiyonunu düzenlemesi östrojenin en önemli biyolojik aktivitesi olarak gösterilir. Ayrıca bu moleküllerin genomdan bağımsız diğer fonksiyonları da bulunur.

NF ve BFA gibi kimyasal bileşenler östrojen benzeri etki gösterdiği için hücrelerde bulunan östrojen reseptörlerine subtoksik konsantrasyonlarda bağlanırlar. Östrojenitenin belirlenmesinde de in vitro ve in vivo yöntemler kullanılabilir [28]. 2004 yılında yapılan bir çalışmada, NF'nin bildircinlara olan etkisi araştırılmıştır. NF'ye maruz bırakılmış gruplardaki hayvanların kromozomlarında telomer kısalması meydana geldiği tespit edilmiştir. Karaciğer ve böbrek hücreleri ile kromozomlarda meydana gelen bozuklukların dozdan çok zamana bağlı olarak meydana geldiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, NF'nin bildircinlarda hem histopatolojik hem de moleküler düzeyde gözlenebilen bozukluklara neden olduğu ortaya konmuştur [29].

Vivacqua ve ark., BFA ve NF'nin her ikisinin de iyonik olmayan yüzey aktif maddesi ürünlerine parçalanarak östrojen reseptörü alfa (ER- α)'yi aktive ederek östrojen bağımlı gen ekspresyonuna sebep olduklarını ve östrojene duyarlı meme kanseri hücreleri MCF7'nin büyümesini uyardıklarını belirtmiştir [30]. Yapılan diğer bir çalışmada NF'nin yavaş bir şekilde insan plasantasına geçtiği ve amnion sıvısında çevrede bulunan miktarlara ulaştığı tespit edilmiştir [31]. Ayrıca anne sütü ile yapılan bir çalışmada, temizlik ürünü ve balık tüketimine bağlı olarak süte bulunan NF miktarında artış olduğu gözlenmiştir [32].

NF'nin ratlarda [33], sığırlarda [34,35] ve koçlarda [36] sperm motilitesini azalttığı ve akrozom reaksiyonunu tetiklediği rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada hücre hattındaki granüloza hücreleri ve insan fetal obstastik hücrelerdeki sitokrom P450 aromataz ekspresyonu üzerindeki BFA'nın etkisi araştırılmış ve aromataz (CYP19) gen ekspresyon seviyesini etkilediği görülmüştür [37].

Yapılan son çalışmalar BFA'nın vücuda alınımının yemden kaynaklı olmasına dikkat çekmektedir. BFA deneysel modeli erkeklerdeki üretkenlikle ve kansere hassasiyet artışıyla ilişkilidir. BFA'ya maruz kalan ratların neonatal gelişiminde yetişkinlerde östrojen ve testosteron maruz kalma sürecinin uzaması prostat intraepitelyal neoplazi oluşumunun artışıyla sonuçlandığı görülmüştür. Prostat dokularında östrojene veya BFA'ya maruz kalma sonucunda sürekli metilasyon değişiklikleri gözlemlendiği rapor edilmiştir. Epigenetik değişiklikler yaşa bağlı prostat kanserine yakalanma riskine neden olabilir [38]. Suyla NF'ye maruz bırakılan genç dil balıklarında (Solea solea) östrojen reseptör- β (ER- β) mRNA ekspresyonunun ve plazma Vtg ekspresyon seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ksenoöstrojenlerin düzenlenmesinde ER- β 'nin fonksiyonel rolü önemlidir. Çevresel ksenoöstrojenlerin kontrol çalışmalarında yassı balıklar koruyucu tür olarak kullanılabilir [39].

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda NF'nin östrojenik etkiye sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir. NF'nin beyin ve karaciğere etkisini ölçmek için, genç gökkuşuğu alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*) su yoluyla NF ve 17 β -Östrodol (E2)'e maruz bırakılmış ve sonuçlar E2 veya tamoxifene (17 β -Östrodol muhalifi) göre karşılaştırılmıştır. Hepatik E2 ve NF'nin yüksek dozları Vtg ve ER α uzun izoform mRNA seviyesini artırmıştır. Fakat NF, ER α kısa izoform traskripsiyon seviyesini etkilememiştir. NF beyinde doza bağlı durumlarda serbest gonadotropin hormon (sGnRH) gen ekspresyonunu azaltmış fakat sGnRH veya ER α mRNA seviyesini değiştirememiştir [40].

BFA'nın düşük çevresel konsantrasyonları (2,4 μ g/kg) sıçanlarda eşeyssel olgunluğun hızlanması ve postnatal

gelişmelerde anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir [41]. NF'ye maruz bırakılan sığınlarda yapılan bir çalışmada, TUNEL boyama sonucunda pankreasdaki apoptoz düzeyininin doza bağımlı olarak artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca NF'nin insülin salınımını engellediği ve glukoz dengesini bozduğu da ortaya çıkarılmıştır [12].

NFEO'ların östrojenik aktiviteye sahip olmasının özellikle NF'ye bağlı olduğu düşünülmektedir. NF çevrede, tatlı sularda ve balıklarda kalıcıdır. Bu nedenle besin zinciri içinde insanlara ulaşması olağandır. Nitekim NF'nin insanlarda östrojen reseptör sinyal yolağını etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle de NF ve BFA gibi östrojenik aktivite gösteren maddelerin çevrede varlıklarının gösterilmesi ve rutin tayin yöntemlerinin belirlenmesi çevre canlılarında birikimin gözlenmesi, deney hayvanlarında çeşitli dozlarda deneyler yapılması acil önem taşımaktadır. Mutajenik, ksenoöstrojenik ve toksik maddeleri tanımlama; kansere neden olma ve gelecek nesillerdeki olumsuz değişimlere neden olabilecek hücre sayısına DNA'ya ve gen düzeyindeki zarar verme potansiyelinden dolayı özellikle önemlidir.

KAYNAKLAR

- [1] Urriola-Muñoz, P., Li, X., Maretzky, T., McIlwain, D.R., Mak, T.W., Reyes, J.G., Blobel, C.P., Moreno, D. (2018). The Xeniestrogens Biphenol-A and Nonylphenol differentially regulate metalloprotease-mediated shedding of EGFR ligands. *J Cell Physiol*, 233(3), 2247-2256.
- [2] Lagos-Cabre R, Moreno R.D. (2012). Contribution of environmental pollutants to male infertility: a working model of germ cell apoptosis induced by plasticizers. *Biological research*, 45(1), 5-14.
- [3] Gao, Q. T., Wong, Y. S., Tam, N.F.Y. (2017). Antioxidant responses of different microalgal species to nonylphenol-induced oxidative stress. *Journal of Applied Phycology*, 29(3), 1317-1329.
- [4] Warhurst, A.M. (1995). An Environmental Assessment of Alkylphenol Ethoxylates and Alkylphenols. Friends of the Earth, London, UK. Syf.10.
- [5] Sharma, V.K., Anquandah, G.A.K., Yngard, R.A., Kim, H., Fekete, J., Bouzek, K., Ray, A.K., Golovko, D. (2009). Nonylphenol, octylphenol, and bisphenol-A in the aquatic environment: A review on occurrence, fate, and treatment. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 44, 423-442.
- [6] Kawamura, Y., Ogawa, Y., Mutsuga, M. (2017). Migration of nonylphenol and plasticizers from polyvinyl chloride stretch film into food simulants, rapeseed oil, and foods. *Food Sci Nutr*, 5(3), 390-398.
- [7] Lyons, R., Van de Bittner, K., Morgan-Jones, S. (2014). Deposition patterns and transport mechanisms for the endocrine disruptor 4-nonylphenol across the Sierra Nevada Mountains, California. *Environmental Pollution*, 195, 123-132.
- [8] İşcan, M., Togan, İ., Tabak, İ., Uğuz, C., Ergüven, A., Eroğlu, Y., Zengin, M., Aktaş, M., Zengin, B. (2001). Deniz ve Akarsulardaki Kirliliğin Karadeniz'deki Ekonomik Değeri Yüksek Balıkların Stok ve Üremesi Üzerine Olan Etkisinin Belirlenmesi. T. C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. TAGEM / HAYSÜD /98/12/02/00.
- [9] Uğuz, C., Togan, İ., Eroğlu, Y., Tabak, İ., Zengin, M., İşcan, M., (2003). Alkylphenol concentrations in two rivers of Turkey. *Environ Toxicol Pharm*, 14, 87-88.
- [10] İşcan, M., Togan, İ., Severcan, F., Uğuz, C., Ergüven, A. (2005). Sakarya Nehri ve Değirmenderesi'nde Alkilfenol Kirliliği ve Nonilfenol'ün Alabalıklar (*Onchoryncus Mykiss*) Üzerine Etkileri. *The Scientific and technical Research Council of Turkey*. 286.
- [11] Zemheri, F., ve Uğuz, C., 2016. Determining Mutagenic Effect of Nonylphenol and Bisphenol A by Using Ames/Salmonella/Microsome Test. *Journal of Applied Biological Sciences*, 10(3), 09-12.
- [12] Li, X., Zhou, L., Ni, Y., Wang, A., Hu, M., Lin, Y., Hong, C., Wan, J., Chen, B., Fang, L., Tong, J., Tong, X., Tao, S., Tian, H. (2017). Nonylphenol Induces Pancreatic Damage in Rats through Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress. *Toxicology Research*. Toxicol. Res., 6, 353-360.
- [13] Yücedağ, F., Okur, E., Uğuz, C., Zemheri, F., Kuzu, S., Ayçiçek, A., Kahveci, O.K. (2014). The 875 effects of nonylphenol on hearing in rats. *Int. Adv. Otol.*, 10(1), 76-9.
- [14] Ergün, S. S., Üstüner, B., Alçay, S., Sağırkaya, H., Uğuz, C. (2014). The Effects of Nonylphenol on Gamete Physiology in Bovine. *Journal of Applied Biological Sciences*, 8(2), 32-38.
- [15] Prokop, Z., Hankova, L., Jerabek, K. (2004). Bisphenol A Synthesis – Modeling of Industrial Reactor and Catalyst Deactivation, *Reac. And Func. Polym.* 60, 77-83.
- [16] Johnson, I., Harvey, P. (2002). Study on The Scientific Evaluation of 12 Substances In The Context of Endocrine Disrupter Priority List of Actions European Commission, Wrc-Nsf Ref: Uc 6052.
- [17] Kosky, P.E., Guggenheim, E.K. 1991. The Aqueous Phase in the Interfacial Sythesis of Polycarbonates. 1. Ionic Equilibra and Experhmental Solubilities in the BPA-NaOH-H₂O System. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 30, 3.
- [18] ECB. (2003). European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Office for Official Publications of the European Communities, Eines No: 201-245-8.
- [19] Zhang, J., Zhang, T., Guan, T., Yu, H., Li, T. (2017). In vitro and in silico assessment of the structure-dependent binding of bisphenol analogues to glucocorticoid receptor. *Anal Bioanal Chem.*, 409,8,2239-2246.
- [20] Wenzel, A., Muler, J., Ternes, T. (2003). Study on Endocrine Disrupters in Drinking Water Final Report, Schmalleberg and Wiesbaden Env.D.1/Etu/2000/0083.
- [21] Sağlık Bakanlığı T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Bülteni. (2008). Yıl:3 Sayı:24 Kasım 2008 'Ayn Mesajı' syf:3.

- [22] Seachrist, D.D., Bonk, K.W., Ho, S.M., Prins, G.S., Soto, A.M., Keri, R.A. (2016). A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol.*, 59,167-82.
- [23] Snyder, R.W., Maness, S.C., Gaido, K.W., Welsch, F., Sumner, S.C.J., Fennell, T.R. (2000). Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 168, 225-234.
- [24] Buckiova, D., Kyselova, V., Piknicova, J., Boubelik, M. (2001). Low Doses of Bisphenol A (BPA) Affect Fertility in CD Mice. *Reprod. Toxicol.*, 15, 459.
- [25] Beydoun, H.A., Beydoun M.A., Jeng, H. A., Zonderman, A. B., Eid, S.M. (2016). Bisphenol-A and Sleep Adequacy among Adults in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sleep*. 39(2): 467–476.
- [26] Öner, Y., Canpolat, Ö., Elmacı, C. (2012). Nutrigenomik ve Hayvan Beslemedeki Uygulamaları. *Hayvansal Üretim*. 53(1), 49-54.
- [27] Okutucu, B., Pehlivan, S. (2003). Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ve Uygulama Alanları. *ARŞİV.12*, 138.
- [28] Tuncer, S., Demirci, M. (2011). Dental Materyallerde Biyouyumluluk Değerlendirmeleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* Cilt:21, Sayı: 2, Sayfa: 141-149.
- [29] Uğuz, C., Erdoğan, M., Sevimli, A., Onrat, S.T., Özdemir, M., Lenger, F.Ö., Arıkan, E.S., Bayram, İ., İşcan, M., Togan, İ. (2004). Nonilfenol'ün Bildiricilerde Histopatolojik Ve Moleküler Düzeydeki Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 29 (1), 1-176.
- [30] Vivacqua, A., Recchia, A.G., Fasanella, G., Gabriele, S., Carpino, A., Rago, V. (2003). The food contaminants bisphenol A and 4-nonylphenol act as agonists for estrogen receptor alpha in MCF7 breast cancer cells. *Endocrine.*, 22(3), 275-284.
- [31] Balakrishnan, B., Thorstensen, E., Ponnampalam, A., Mitchell, M. D. (2011). Passage of 4-Nonylphenol across the human placenta. *Placenta*. 32, 788-792.
- [32] Sise, S., Uguz, C. (2017). Nonylphenol in Human Breast Milk in Relation to Sociodemographic Variables, Diet, Obstetrics Histories and Lifestyle Habits in a Turkish Population. *Iran J Public Health*, 46,4,491-499.
- [33] Uğuz, C., Varışlı, O., Ağca, C., Ağca, Y. (2009). Effects of nonylphenol on motility and subcellular elements of epididymal rat sperm. *Reproduct. Toxicol.*, 28(4), 542-549.
- [34] Lukac, N., Lukacova, J., Pinto, B., Knazicka, Z., Tvrdá, E., Massanyi, P. (2013). The effect of nonylphenol on the motility and viability of bovine spermatozoa in vitro. *Journal of Environmental Science and Health, Part A* 48, 973-979.
- [35] Uğuz, C., Varışlı, O., Ağca, C., Ağca, Y. (2014a). Effects of Nonylphenol on Motion Kinetics, Acrosome and Mitochondrial Membrane Potential in Frozen-Thawed Bull Sperm. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 20(4), 583-590.
- [36] Uğuz, C., Varışlı, O., Ağca, C., Ağca, Y. (2014b). In vitro effects of nonylphenol on motility, mitochondrial, akrozomal and chromatin integrity of ram and boar spermatozoa. *Andrologia*, 3, 1-10.
- [37] Watanabe, M., Ohno, S., Nakajin, S. (2012). Effects of bisphenol A on the expression of cytochrome P450 aromatase (CYP19) in human fetal osteoblastic and granulosa cell-like cell lines. *Toxicology Letters*, 210, 95– 99.
- [38] Perera, F., Herbstman, J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics and disease. *Reproductive Toxicology*, 31, 363–373.
- [39] Palermo, F. A., Cocci, F., Nabissi, M., Polzonetti-Magni, A., Mosconi, G. (2012). Cortisol response to waterborne 4-nonylphenol exposure leads to increased brain POMC and HSP70 mRNA expressions and reduced total antioxidant capacity in juvenile sole (*Solea solea*). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 156, 135-139.
- [40] Vetillard, A., Bailhache, T. (2006). Effects of 4-n-Nonylphenol and Tamoxifen on Salmon Gonadotropin-Releasing Hormone, Estrogen Receptor, and Vitellogenin Gene Expression in Juvenile Rainbow Trout. *Toxicological Sciences*, 92 (2), 537–544.
- [41] Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Thayer, K.A., Vandenberg, J.G., Vom Saal, F.S. (1999). Exposure to Bisphenol A Advances Puberty. *Nature*, 401, 763-764.