



**RATLARDA BİSFENOL A’NIN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER  
TOKSİSİTESİ ÜZERİNE TAURİN VE KURKUMİNİN KORUYUCU  
ETKİSİ**

**Elif ATABAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EYLÜL 2017**

Elif ATABAY tarafından hazırlanan “RATLARDA BİSFENOL A’NIN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE TAURİN VE KURKUMİNİN KORUYUCU ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

**Başkan:** Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY

Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

**Üye:** Doç. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLI

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum. ....

Tez Savunma Tarihi: 18/09/2017

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....  
Prof. Dr. Hadi GÖKÇEN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Elif ATABAY

18/09/2017

# RATLARDA BİSFENOL A'NIN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE TAURİN VE KURKUMİNİN KORUYUCU ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Elif ATABAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2017

## ÖZET

Sentetik ksenoöstrojenler arasında bisfenol A (BPA) en önemli insan yapımı bileşiktir. Bu çalışmanın amacı, BPA'nın ratların akciğer dokusunda oluşturabileceği histopatolojik değişimleri incelemek, taurin ve kurkuminin koruyucu etkisini incelemek ve akciğer dokusundaki süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) antioksidan enzim aktivitelerindeki ve lipid peroksidasyonu belirleyicisi olan malondialdehit (MDA) seviyesindeki değişiklikleri tespit etmektir. Çalışmada 250-300 g ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Bunlar her grupta 6 rat olmak üzere su, zeytinyağı, BPA, taurin, kurkumin, BPA+taurin, BPA+kurkumin uygulanan gruplardır. 4 hafta süren muameleden sonra her bir ratın akciğer dokusu ışık mikroskopunda incelenmiş ve akciğer dokularındaki SOD, CAT, GPx ve GST aktiviteleri ve MDA seviyeleri ölçülmüştür. Dördüncü haftanın sonunda kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. BPA muameleli grupta kontrol grubuna göre SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde azalma gözlenirken, MDA seviyesinde artış gözlenmiştir. BPA muameleli gruptaki ratların akciğerlerinde infiltrasyon, hemoraji, amfizem ve ara dokuda kalınlaşma gibi birtakım histopatolojik değişiklikler meydana geldiği görülürken, BPA+taurin, BPA+kurkumin muameleli ratların akciğerlerinde daha az olmakla beraber BPA grubuna benzer histopatolojik değişiklik gözlenmiştir. Sonuç olarak taurin ve kurkumin BPA'nın sebep olduğu akciğer toksisitesini kısmen azaltmış ancak tam olarak koruma sağlamamıştır.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Bisfenol A, taurin, kurkumin, akciğer toksisitesi, antioksidan enzimler, histopatoloji

Sayfa Adedi : 63

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

# THE PROTECTIVE ROLE OF TAURINE AND CURCUMIN ON LUNG TOXICITY OF BISPHENOL A IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Elif ATABAY

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

September 2017

## ABSTRACT

Among synthetic xenoestrogens, bisphenol A (BPA) is the most important man-made compound. The purpose of this study was to investigate the histopathological changes that can occur in the lungs of rats and to investigate the protective effect of taurine and curcumin and to investigate the effects of BPA on the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione-S-transferase (GST) activity and the level of malondialdehyde (MDA) which is the determinant of lipid peroxidation. Male Wistar rats weighing 250-300 g were used in the study. These groups are water, olive oil, BPA, taurine, curcumin, BPA+taurine, BPA+curcumin and there were 6 rats in each group. After 4-weeks of treatment, each rat's lung tissue was examined under light microscope and SOD, CAT, GPx and GST activities and MDA levels in lung tissues were measured. At the end of the fourth week, there was no difference among control, olive oil, taurine and curcumin groups. In the BPA treated group, while a decrease was observed in SOD, CAT, GPx and GST activities, an increase was observed in level of MDA compared to control group. While some histopathological changes were detected in lung tissue in BPA treated group like infiltration, hemorrhage, emphysema, while less histopathological changes were observed in BPA+taurine, BPA+curcumin groups. As a result, taurine and curcumin significantly reduced BPA induced pulmonary toxicity in rats, but did not protect completely.

Science Code : 20317

Key Words : Bisphenol A, taurine, curcumin, lung toxicity, antioxidant enzymes, histopathology

Page Number : 63

Supervisor : Prof. Yusuf KALENDER

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf Kalender'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gökçe Apaydın'a içtenlikle teşekkür ederim.

Beni bugünlerime getiren, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli aileme teşekkür ederim.



**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM .....	27
2.1. Hayvanlar .....	27
2.2. Kimyasallar .....	27
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı .....	27
2.3.1. Grup: Kontrol grubu.....	28
2.3.2. Grup: Zeytinyağı uygulanan grup .....	28
2.3.3. Grup: Kurkumin uygulanan grup .....	28
2.3.4. Grup: Taurin uygulanan grup.....	28
2.3.5. Grup: BPA uygulanan grup.....	28
2.3.6. Grup: BPA ve kurkumin uygulanan grup .....	29
2.3.7. Grup: BPA ve taurin uygulanan grup .....	29
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	29
2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi.....	29
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi .....	30
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri .....	31
2.6. İstatistiksel Analizler.....	31

	<b>Sayfa</b>
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI</b> .....	33
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi .....	33
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi .....	34
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.....	34
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi .....	35
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi.....	35
3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi.....	36
3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	37
<b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	43
<b>KAYNAKLAR</b> .....	49
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	63

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Endokrin bozucu kimyasallar: bisfenol A (BPA), 17-alfa-etinilestradiol (EE2), 4-nonilfenol (NP), ve triklosan (TCS).....	3
Şekil 1.2. İki polimer sınıfının temel maddesi olan BPA'nın oluşum ve dönüşümü ...	4
Şekil 1.3. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve ortadan kalkması .....	16
Şekil 1.4. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge .....	17
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA miktarları, n=6, Ortalama± Standart Sapma (P<0,05) .....	33
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri, n=6, Ortalama± Standart Sapma (P<0,05) .....	34
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri, n=6, Ortalama± Standart Sapma (P<0,05) .....	35
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPX aktiviteleri, n=6, Ortalama± Standart Sapma (P<0,05) .....	36
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri, n=6, Ortalama± Standart Sapma (P<0,05) .....	37

## RESİMLERİN LİSTESİ

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100....	38
Resim 3.2. Zeytinyağı grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100.....	38
Resim 3.3. Taurin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100 .....	39
Resim 3.4. Kurkumin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100	39
Resim 3.5. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusundaki interstisyel dokuda artış (↔) hücre infiltrasyonu (◆) ve amfizem (▲), H&E, X200 .....	40
Resim 3.6. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (◆), bronşiyollerde (→) ve alveollerde dejenerasyon (⇒), H&E, X200 .....	40
Resim 3.7. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (◆), amfizem (▲) ve alveollerde dejenerasyon (⇒), H&E, X200 .....	41
Resim 3.8. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda alveollerde dejenerasyon (⇒), interstisyel dokuda artış (↔) ve hemoraji (*), H&E, X200.....	41
Resim 3.9. Bisfenol A+taurin grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (▲) ve bronşiyol epitelinde dökülme (⇒), H&E, X200 .....	42
Resim 3.10. Bisfenol A+kurkumin grubu ratların akciğer dokusunda alveollerde dejenerasyon (⇒), bronşiyol epitelinde dökülme (⇒) ve interstisyel dokuda artış (↔), H&E, X200.....	42

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklamalar</b>
$\mu$	Mikron
$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{M}$	Mikromolar
$\mu\text{mol}$	Mikromol
<b>cm</b>	Santimetre
<b>cm<sup>3</sup></b>	Santimetreküp
<b>dm<sup>3</sup></b>	Desimetreküp
<b>g</b>	Gram
<b>kg</b>	Kilogram
<b>LD<sub>50</sub></b>	% 50 Letal doz
<b>M</b>	Molar
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>m<sup>3</sup></b>	Metreküp
<b>mg</b>	Miligram
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mm</b>	Milimetre
<b>mM</b>	Milimolar
<b>mmol</b>	Milimol
<b>ng</b>	Nanogram
<b>nm</b>	Nanometre
<b>nmol</b>	Nanomol

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklamalar</b>
<b>AR</b>	Androjen reseptörü
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>CAT</b>	Katalaz

**Kısaltmalar****Açıklamalar****ER**

Östrojen reseptörü

**ER $\alpha$** Östrojen reseptörü  $\alpha$ **ER $\beta$** Östrojen reseptörü  $\beta$ **GPx**

Glutasyon peroksidaz

**GST**

Glutasyon-S-transferaz

**MDA**

Malondialdehit

**NO**

Nitrik oksit

**RNS**

Reaktif nitrojen türleri

**ROS**

Reaktif oksijen türleri

**SOD**

Süperoksit dismutaz

## 1. GİRİŞ

Kirleticilerin büyük çoğunluğunu evsel, endüstriyel ve zirai uygulamalarda kullanılan ürünlerin yaygın tüketimi sonucu çevreye salınan atıklar oluşturur. Bu atıklar canlıların üreme, gelişme gibi yaşamsal faaliyetlerinin olumsuz etkilemesine neden olmaktadır (Paxeus, Robinson ve Balmer, 1992).

Tek bir hücreden prenatal aşamaya, ergenlikten erişkinliğe bir ömrü boyunca bir bireyin gelişimi sırasında insanlar endokrin bozucu kimyasallar da dahil sayısız çevresel faktöre maruz kalırlar. Endokrin bozucular, endokrin sistemin işlevlerini değiştiren ve dolayısıyla bir organizmada ve sonraki kuşakta olumsuz etkilere neden olan ekzojen maddeler ya da karışımlar olarak tanımlanır. Endokrin bozucuların bir alt kümesi olan östrojenik endokrin bozucular, özel olarak östrojen hormonları tarafından modüle edilen vücuttaki çeşitli süreçleri etkiler (Preciados, Yoo ve Roy, 2016).

Hormonal olarak aktif olan endokrin bozucu maddelerin hayvanlar ve insanlar üzerine potansiyel olumsuz etkileri gittikçe artan endişe kaynağıdır (Roncaglioni, Piclin, Pintore ve Benfenati, 2008).

Endokrin bozucular, birçok kimyasal maddeyi kapsar: Endüstriyel kimyasallar, plastikler, plastikleştiriciler, böcek öldürücüler, fungusitler, farmasötik maddeler ve insan ve hayvan gıdalarında bulunan doğal kimyasallar. Endokrin bozucu kimyasalların çevrede birikimi, insanlar da dahil olmak üzere, balıklar, amfibiler, kuşlar ve memelilerde kanser artışı, mutasyonlar ve üreme bozuklukları ile bağlantılıdır. Östrojen benzeri etki ile antropojenik orijinli tipik endokrin bozucular arasında antibakteriyel triklosanın (TCS) yanı sıra bisfenol A (BPA), 4-nonilfenol (NP) ve 17-a-etinilil östradiol (EE2) bulunur. Aerobik koşullar altında yavaşça biyolojik olarak parçalanan endokrin bozuculardan bazıları nehir ağızlarında 40 yıldan uzun süre kalmaya devam edebilir (Garcia-Morales ve diğerleri, 2015).

İnsanlar doğrudan veya dolaylı olarak endokrin bozuculara maruz kalmaktadır. Bitkilerdeki endokrin bozucular ve fitoöstrojenler gibi farmasötik maddeler ile doğrudan maruz kalınır. Pestisitler ve fungusitler gibi endokrin bozucularla muamele edilen gıdalarla dolaylı olarak maruz kalınır (Yang, Kim, Weon ve Seo, 2015).

Çevresel veya yabancı kimyasalların endokrin aktivitesi, endojen hormonların fizyolojik fonksiyonlarının bozulması ve homeostazın değiştirilmesi de dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sonuç doğurabilir. Bilinen bazı endokrin bozucular, poliklorlu bifeniller (PCB), sentetik östrojen, dietilstilbestrol (DES), diklorodifenil trikloroetan (DDT) ve diğer zirai mücadele ilaçlarını içerir. Örneğin dietilstilbestrolun, endokrin sistemi bozduğu, vajinal tümörlere ve prostat kanserine neden olduğu görülmüş ve FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından piyasadan çekilmiştir. İyi bilinen mekanizmalardan biri, endokrin bozucuların hedef hücrelerdeki östrojen reseptörü (ER) ve androjen reseptörüne (AR) bağlanarak östrojenik ve androjenik etkilerini sergilemeleridir (Hong ve diğerleri, 2016).

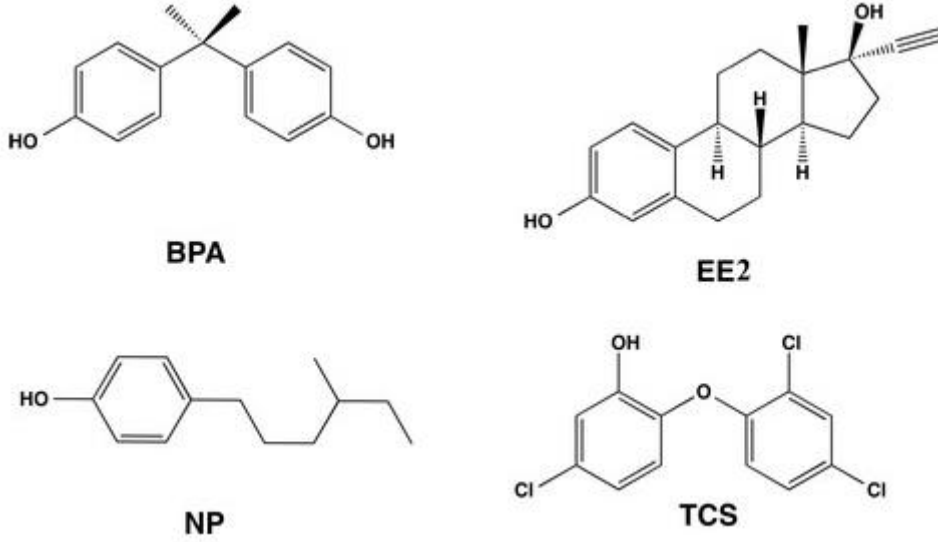
ER'ler birçok organ sisteminde endokrin ve üreme sistemleri de dahil olmak üzere kritik fizyolojik olaylara aracılık eder. Hem östrojen reseptörü  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) hem de östrojen reseptörü  $\beta$  (ER $\beta$ ), nükleer reseptörler ailesinin üyesidir ve ligand ve DNA bağlayıcı bölgeleri içeren farklı fonksiyonel alanlara sahiptir (Hall ve McDonnell, 2005).

ER $\beta$  ovulasyon için gerekli olan over granüloza hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca, ER $\beta$ 'nın prostat kanserinde rolü olduğu öne sürülmüştür (Antal, Petit-Demouliere, Meziane, Chambon ve Krust, 2012).

Hedef hücrelerdeki hormon reseptörlerine endokrin bozucuların bağlanması, endokrin bozulmayı gösteren kilit mekanizmadır. Ancak endokrin bozucuların endokrin sistemi bozma potansiyelini belirlemek için tek ölçüt değildir. Örneğin, endokrin bozucular, hücre zarını geçemezlerse hedef hücrelerde ER veya AR'ye bağlanamaz. Dolayısıyla, kimyasalların in vitro ER ve AR bağlanma verileri, yüksek in vitro bağlanma afinitesi olan kimyasallar için bile, in vivo endokrin aktivitesini iyi yansıtmamaktadır. Ayrıca çevresel kimyasalların endokrin bozucu potansiyelini doğru bir şekilde hesaplamak için hem hormon reseptörlerine bağlanma aktivitelerine hem de alfa fetoprotein (AFP) gibi rekabet eden serum proteinlerine sahip olmaları gereklidir (Hong ve diğerleri, 2012).

Bir kimyasalın kandaki proteinlerle bağlanma kabiliyeti, hedef hücrelere girmesini etkiler ve dolayısıyla, kimyasalların potansiyel endokrin bozunumunun değerlendirilmesi için çok bilgilendirici olur (Hong ve diğerleri, 2016).

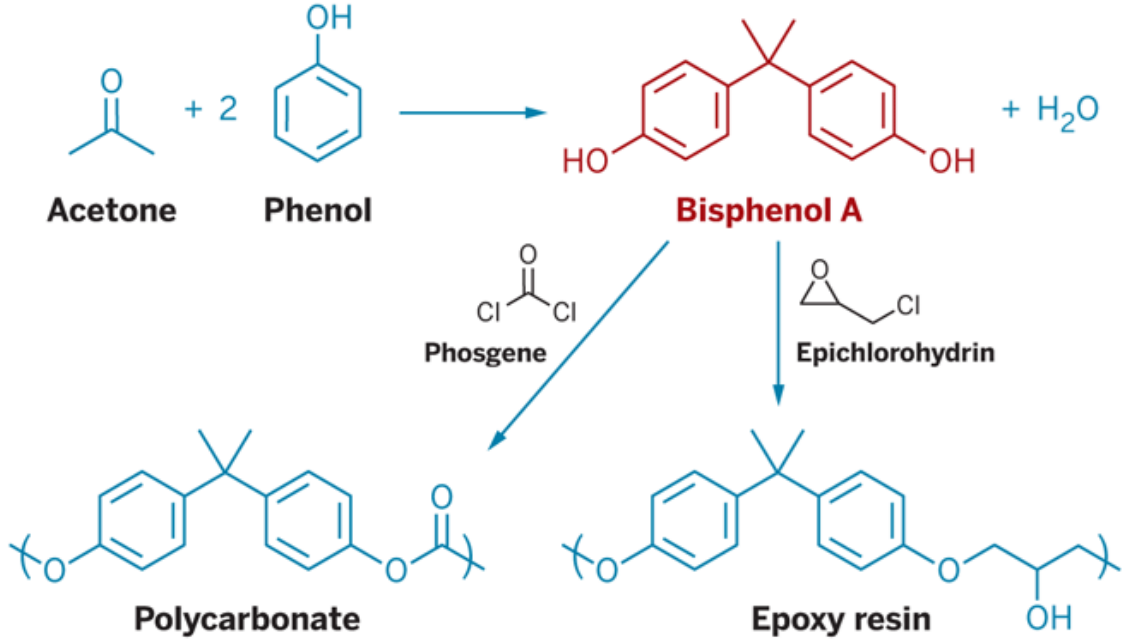
Sentetik ksenoöstrojenler arasında bisfenol A (BPA) en önemli insan yapımı bileşiktir ve yıllık üretimi 3,8 milyon tonu geçmektedir. BPA, *in vivo* ve *in vitro* deneylerde östrojenik etki gösteren endokrin bozucu kimyasaldır (Aydoğan, Korkmaz, Barlas ve Kolankaya, 2010).



Şekil 1.1. Endokrin bozucu kimyasallar: bisfenol A (BPA), 17-alfa-etinilestradiol (EE2), 4-nonilfenol (NP), ve triklosan (TCS) (Garcia-Morales ve diğerleri, 2015)

Gıda ambalajı, diş macunları, polikarbonat plastik ve diğer birçok ürünün üretiminde kullanılan BPA östrojenik aktiviteye sahip bir monomerdur. Monomerin, yüksek ısı ve alkali koşullar altında bu ürünlerden hidrolize olduğu ve süzüldüğü bilinmekte ve sızıntı miktarı kullanım fonksiyonuna bağlı olarak artmaktadır (Howdeshell ve diğerleri, 2003).

BPA ya da 4,4'-dihidroksi-2,2-difenilpropan, iki metil grubu taşıyan tek bir karbonla bağlı iki fenol halkası içeren organik bir bileşiktir. BPA, bir asit katalizörü varlığında fenolün asetonla 2'ye 1 oranında reaksiyona girmesiyle oluşur ve yan ürün olarak su açığa çıkar (Gupta, 2014: 459).



Şekil 1.2. İki polimer sınıfının temel maddesi olan BPA'nın oluşum ve dönüşümü (Ritter, 2011)

BPA moleküler ağırlığı 228,29 g/cm<sup>3</sup> olan kimyasal bir bileşiktir. BPA, beyaz renkli kristal yapıda katı bir maddedir. Erime noktası 156 °C, kaynama noktası 220 °C'dir. BPA'nın su-oktanol katsayısı logaritmik olarak 3,32 (logP = 3,32) şeklinde ifade edilir, bu da yağlarda yüksek, suda düşük çözünürlüğü gösterir (25 °C'de yaklaşık 200 mg/dm<sup>3</sup>). BPA, aromatik halkaya direkt olarak bağlanan hidroksil kalıntısı bulunan bir fenol grubuna aittir. BPA'nın yüksek reaktivitesini hidroksil gruplarının varlığı belirler (Vandenberg, Hauser, Marcus, Olea ve Welshons, 2007; Flint, Markle, Thompson ve Wallace, 2012).

Polikarbonat plastiklerinin daha güçlü ve esnek olmasını sağlayan BPA, etanol, aseton ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözünmektedir (Harvey ve Johnson, 2002).

BPA 1891 yılında Rus kimyacı Alexander P. Dianin tarafından keşfedildi ancak BPA'nın sentezinin yapılması ilk defa Almanya'da Theodor Zincke tarafından 1905 yılında duyuruldu (Gupta, 2014: 459).

BPA'nın biyolojik aktivitesi ilk defa, 1938 yılında overleri çıkarılmış sıçanlara 100 mg dozda BPA enjekte edilmesinden sonra östrojenik aktivite tespit eden Dodds ve Lawson tarafından bildirilmiştir. Sonuçlar daha sonra 1944'te Reid ve Wilson tarafından doğrulanmıştır (Reid ve Wilson, 1944).

BPA maruziyeti ve güvenliğinde önemli bir sorun olan, sıcağa maruz kaldıktan sonra polikarbonat plastiklerinin rastlantısal serbest BPA sızdırması ilk defa 1993 yılında bildirilmiştir (Krishnan, Stathis, Permuth, Tokes ve Feldman, 1993).

Krishnan ve arkadaşları polikarbonat şişelerden ortama kasıtsız olarak salınan BPA'nın memeli östrojen reseptörünü bağladığını, ancak östradiolden daha zayıf olduğu bulgusuna ulaşmıştır. Daha sonraki deneylerde, yazarlar nanomolar konsantrasyonlarda BPA'nın östrojene yanıt veren hücre hattında (MCF-7) östrojenik yanıt elde ettiğini ortaya koymuştur (Krishnan ve diğerleri, 1993).

BPA dünyada yaygın olarak kullanılan kimyasallardan biridir (Ballesteros-Gomez, Rubio ve Perez-Bendito, 2009).

Günümüzdeki BPA üretiminin sadece ABD'de 1 milyon tonun üzerinde ve yaklaşık 2 milyar dolarlık değere sahip olduğu hesap edilmektedir (Shelby, 2008).

Polikarbonat plastik olarak BPA, monomerlerinin karbonil diklorür (fosgen) reaksiyonu yoluyla sentezlenir. BPA'nın imalatı kolaydır; ayrıca bu madde hafif, şeffaf ve son derece dayanıklıdır. Bu özellikleri sayesinde BPA, polikarbonat formunda medikal ve dental aletlerin yanı sıra su ve süt şişeleri, biberonlar, gözlük camları, koruyucu spor ekipmanları ve CD (kompakt disk) gibi çok sayıda genel kullanım ürünlerinde bulunmaktadır (Shelby, 2008).

Epoksi reçinesi olarak BPA çoğunlukla konservelerin içini kaplamak ve içerikle temasını önlemek için kullanılmaktadır. BPA, ayrıca yüksek seviyede serbest BPA tespit edilen kasa fişlerinde kullanılan termal kâğıtlarda da bulunur (Liao ve Kannan, 2011).

BPA, çevremizde gıda ve içeceklerle temas halinde bulunur. Gıda ambalaj materyallerinin yapımında işlem doğru bir şekilde gerçekleşmezse BPA tipi reçineler ve reaksiyon ürünlerinin gıdaya migrasyonu şekillenmektedir (Garcia ve Losada, 2004).

Ambalaj materyallerinden gıda maddelerine toksik maddelerin migrasyonu önemli bir sağlık sorunudur (Arvanitoyannis ve Bosnea, 2004).

Birçok insan, günümüzde kullanılan geri dönüştürülmüş şişelerde, epoksi reçinelerle kaplı teneke kaplarda ve polikarbonat kutulardaki içerisine BPA sızmış olan yiyecek ve içecekleri tüketerek bu kimyasala maruziyet yaşamaktadır. BPA moleküllerinin epoksi reçinelere ve polikarbonatlara bağlanmasını sağlayan ester bağlarının hidrolizi sıcaklık, asidite ve ısı gibi çevresel faktörlerle artabilmektedir (Cwiek-Ludwicka, 2015).

BPA, bebek şişeleri, gıda ambalajı, termal kağıt, elektronik ekipman ve tıbbi malzemeler gibi günlük kullanım ürünlerinin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Staples, Dorn, Klecka, O'Block ve Harris, 1998).

Genel nüfus BPA'ya toz inhalasyonu yoluyla maruz kalırken, işçiler de inhalasyon ve deri teması yoluyla BPA'ya maruz kalırlar (Geens, Roosens, Neels ve Covaci, 2009; He ve diğerleri, 2009).

İnsanların BPA'ya maruz kalma miktarını bulmak için genellikle iki yol kullanılır. Birincisi BPA konsantrasyonları doğrudan ölçülebilir. İnsan kanında, idrar, anne sütü ve diğer vücut sıvıları veya dokulardaki miktarları ölçülür. Diğer yöntem yiyecek ve içecek, hava, su ve toz gibi çeşitli kaynaklarda tespit edilen BPA miktarı tespit edilir (Shelby, 2008).

Son yıllarda BPA'nın düşük dozlarda bile endokrin sistemi olumsuz yönde etkileyebildiği bilinmektedir. Ayrıca BPA'nın merkezi sinir sisteminde bozukluk ve immün sistem üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir (Lopez-Cervantes, 2003; Wetherill ve diğerleri, 2007).

Östrojenik özelliği, östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle 'ksenoöstrojen' grubunda, hormon ve reseptörlerini etkilemesi nedeniyle 'endokrin bozucu kimyasallar' kategorisinde değerlendirilmiştir. Son yıllardaki verilere göre Amerikan toplumunun % 90'dan fazlasının idrarında BPA metabolitleri tespit edilmiştir (Lang ve diğerleri, 2008).

BPA hipometilasyon yapmasının yanı sıra endokrin bozucu aktivite, oksidatif ve mutajenik potansiyeli sebebiyle hayvanlarda ve muhtemelen insanlarda çok yönlü toksik etki gösterebilir (Keri ve diğerleri, 2007; Moon ve diğerleri, 2012; Richter ve diğerleri, 2007; Tayama, Nakagawa ve Tayama, 2008).

Tiroit hormonları beyin gelişiminde önemli etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda tiroit hormonu ve BPA arasındaki ilişki araştırılmıştır. Doğum öncesi BPA maruziyetinin, erkek bebeklerde doğum sonrası tiroit stimüle edici hormonun (TSH) serumdaki seviyesinde azalmaya yol açtığı ortaya çıkarılmıştır (Brucker-Davis ve diğerleri, 2011).

Araştırmalar BPA'nın, bu bileşiği çoğunlukla daha düşük toksisite ve östrojenisite gösteren metabolitlere dönüştürme yeteneği bulunan bitkiler, mantar ve alg gibi mikroorganizmalar için daha az toksik olduğunu göstermiştir (Nakajima ve diğerleri, 2002; Sun, Li, Chou, Peng ve Yu, 2012).

Bazı bakteri ve mantar türleri BPA'yı mineralize ederek bu maddeyi tek karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir (Matsumura ve diğerleri, 2009; Shin, Choi ve Song, 2007).

BPA, memeli ER $\alpha$  ve ER $\beta$  ile ilişkisi yoluyla östrojen reseptörü bağımlı transkripsiyonel aktivasyona aracılık edebilir (Hiroi ve diğerleri, 1999; Kuiper ve diğerleri, 1997; Pennie, Aldridge ve Brooks, 1998).

BPA etkisinin ilgi çekici bir mekanizması gen ekspresyonunu değiştirmek için doğrudan Deoksiribonükleik asiti (DNA) etkileyebilmesidir (Atkinson ve Roy, 1995; Edmonds ve diğerleri, 2004).

Farelerde, BPA içeren suyun verilmesinden sonra BPA varlığı en az iki dokuda (karaciğer ve meme bezi) tespit edilmiştir (Izzotti, Kanitz, D'Agostini, Camoirano ve De Flora, 2009).

İnsan çevresinde BPA'nın ortaya çıkmasına katkı sağlayan ve en başta gelen yollar, epoksi reçinesi ve polikarbonatlar gibi çeşitli polimerlerin çözünmesinin (hidroliz) yanı sıra BPA'nın üretimi ve işlenmesidir. Bu süreçler BPA monomerlerinin ekosistemlere ve yiyeceklere salınmasıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca BPA'nın polikarbonattan üretilmiş ve birkaç (3-7) yıl boyunca çözünmeye bırakılan ve yüksek sıcaklığa maruz kalan (su kabı olarak kullanılan) şişelerden daha hızlı hidrolize olduğu kanıtlanmıştır (Mercea, 2009).

Nam ve diğerleri, yüksek sıcaklık ve özellikle uzun süreli biberon kullanımının polimer hidrolizini artırarak suya daha yoğun BPA geçişine neden olduğunu buldular. Yeni

biberonlardan BPA salınının ortalama olarak 40 ve 95 °C'de sırasıyla 0,03 ve 0,13 µg/dm<sup>3</sup> olduğu belirlenmiştir. 6 aylık biberon kullanımından sonra ise BPA'nın sudaki yoğunluğu 40 ve 95 °C'de sırasıyla 0,18 µg/dm<sup>3</sup> ve 18,47 µg/dm<sup>3</sup>'e çıkmıştır (Nam, Seo ve Kim, 2010).

BPA'nın tüketicilerin tükettiği içecekleri depolamak için kullanılan plastik şişelerden salındığı kanıtlanmıştır ve bu BPA salınımı sıcaklığa maruz kalma ile artmaktadır (Le, Carlson, Chua ve Belcher, 2008).

BPA polimerik formda tehlikeli olmasa da, asidik ve bazik çözeltilerde ve ultraviyole ışığına maruz kaldığında kararsızdır. Bu koşullar polimerik BPA'yı monomerik formlara dönüştürebilir. Bu durumda BPA gıda, içecek veya çevreye salınır (Talsness, Andrade, Kuriyama, Taylor ve Vom Saal, 2009).

Teneke kutunun içini kaplayan reçine teneke kutuyu korozyondan korumak için kullanılır. Aynı zamanda yiyeceği sterilizasyon ve saklanması süresince metal kontaminasyonundan korur. Kaplamalardan BPA salınınının önemli derecede olduğu kanıtlanmıştır ve bu salınım her bir teneke kutuda 4 ile 23 µg arasında gerçekleşmektedir (Vandenberg ve diğerleri, 2007).

Atmosfere yayılan BPA'nın çoğunlukla endüstriyel faaliyetler sonucu olduğu düşünülmektedir. Analizler BPA'nın atmosferde çeşitli konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir. En yüksek BPA konsantrasyonları (ortalama 4,55 ng/m<sup>3</sup>) Hindistan'ın kentsel bölgelerinde (Chennai ve Bombay) tespit edilmiştir. Bunun da evsel kullanıma yönelik plastik ürünlerin yoğun bir şekilde yakılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Fu ve Kawamura, 2010).

BPA ile kontamine akarsular, çöplükler ve kanalizasyonlarda da BPA konsantrasyonları tespit edilmiştir. Araştırmacılar, BPA ile ilişkili fabrikaların atık sularının analiz edilmesi sonucu bu sularda da BPA bulunduğunu fark etmişlerdir (Lee ve diğerleri, 2013).

BPA'nın gıdalarla birlikte her gün vücuda girdiği düşünülmekte ve BPA'nın insan organizmasına sindirim sistemi yoluyla maruz bırakılma miktarının 0,48 ile 1,6 µg/kg/vücut ağırlığı/gün oranında olduğu tahmin edilmektedir (Vandenberg ve diğerleri, 2007).

BPA konsantrasyonlarının taze gıdalara göre konserve gıdalarda önemli ölçüde yüksek olduğu da kanıtlanmıştır. Konserve sebze ve meyvelerde 3,7 ile 265,6 µg/kg arasında değişen göreceli olarak yüksek BPA konsantrasyonları tespit edilmiştir (Cunha ve Fernandes, 2013).

Gıdalara BPA salınımının Avrupa Birliği mevzuatında belirtilenden daha düşük olması dikkate değerdir. AB'nin 2002/72/EC sayılı ("Gıda Maddeleri İle Temasta Bulunan Madde ve Malzemeler" ile ilgili) Komisyon Direktifi gıdalarda oldukça toleranslı bir seviye olan 600 µg/kg oranında BPA salınımını (bulunmasını) kabul etmektedir (Mercea, 2009).

BPA sentetik polimerlerinden yapılmış maddelerden salınır ve tozda da bulunur. Toz insan organizmasına solunum yoluyla nüfuz edebilir, bu yüzden potansiyel bir BPA kaynağıdır. Ancak genel nüfusun toz yoluyla solunan BPA maruziyetinin gıdaya göre önemli ölçüde düşük olduğu düşünülmektedir (Geens ve diğerleri, 2009).

Bir çalışmada bakteri sayısı ve sıcaklık ile BPA bozunumu arasındaki ilişkiyi araştırmak için 13 farklı nehirden toplanan nehir yüzey suları otoklavlanmış ve otoklavlanmamış olmak üzere ikiye ayrılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile analiz edilmiştir. Sonuçta bakteri sayılarının sıcaklık ile birlikte nehir sularındaki BPA bozunumu üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Sonuçlar ayrıca, BPA'nın bozunumuna neden olan bakterilerinin nehir sularında yaygın olarak bulunduğunu da göstermiştir (Kang ve Kondo, 2002).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik sırasında üriner bisfenol düzeylerinin annelerde tiroit hormon düzeylerinde hafif bir düşüş ile erkeklerde tiroit uyarıcı hormonda (TSH) bir azalmayla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Chevrier ve diğerleri, 2013).

Yoğun bakımdaki 42 prematüre bebeğin idrarında bulunan BPA içeriği analizinden endişe verici sonuçlar elde edilmiştir. Ortalama BPA konsantrasyonu 30 µg/dm<sup>3</sup> oranında bulunmuştur ve bu oran genel ABD nüfusunda bulunan BPA içeriğinin on katıdır. Bu araştırmanın yazarları yüksek BPA düzeyinin tedavi boyunca çocuklarla temas eden medikal aletler ve/veya ürünlerin kullanımından kaynaklandığını belirtmiştir (Calafat ve diğerleri, 2009).

Geens ve arkadaşları erkekler ve kadınlardan toplanan yağ dokusu örneklerinin tamamında düşük konsantrasyonlarda (ortalama 3,78 µg/kg) BPA tespit etmiştir. BPA'nın yağ dokusu üzerinde bıraktığı etkinin çok önemli olabileceğinin altı çizilmelidir. Çünkü yağ dokusu çeşitli metabolik süreçleri düzenler ve insan organizmasındaki endokrin organlar üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Geens ve diğerleri, 2012).

Başka bir çalışmada plasenta dokusunda yüksek konsantrasyonlarda (1-104 µg/kg) BPA tespit edilmiştir (Sajki ve diğerleri, 1999).

Karaciğer ve beyinde sırasıyla 1,48 ve 0,91 µg/kg oranlarında düşük seviyeli BPA konsantrasyonları belirlenmiştir (Geens ve diğerleri, 2012).

BPA'ya mesleki maruziyet genellikle belirli meslekleri yapmakla ilişkilendirilir ve çoğunlukla inşaat işçileri ile BPA ve epoksi reçinesi sentezinde çalışan işçileri kapsar. BPA sentezinde çalışan işçiler gözlemlenmiş ve bu maddeye çoğunlukla epoksi reçinesi üretiminde solunum yolları ve deri teması yoluyla maruz kaldığı belirlenmiştir (He ve diğerleri, 2009).

1988'de ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA) yapılan analizler sonucunda BPA kullanımı ve BPA'nın potansiyel gıda temasına ilişkin ilk güvenlik standartlarını belirlemiş ve referans dozunu 50 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplamıştır (Vogel, 2009).

Bu doz insan organizmasının BPA maruziyeti güvenlik standardı olarak güncelliğini korumaktadır. Ancak BPA toksisitesine ilişkin yeni verilerin çokluğu ve insan organizmasının kemirgenlere (BPA toksisitesi araştırmasında kullanılan model memeliler) göre bu maddenin zararlı etkilerine daha duyarlı olması, yeni bir BPA güvenliği dozu hesaplaması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Rubin, 2011).

BPA'nın klasik nükleer ERα ve ERβ reseptörlerine yönelik aktivitesi 17β östradiole göre 1 000-10 000 kat daha düşük olduğundan BPA ilk zamanlarda zayıf bir çevresel östrojen olarak değerlendirilmiştir. Ancak sonraki araştırmalar BPA'nın düşük (pikomolar ve nanomolar) konsantrasyonlarda bile çekirdeğin dışında bulunan reseptörlere bağlanarak hücrelerin ve dokuların fizyolojisinde çok yönlü etkilere neden olduğunu göstermiştir (Wetherill ve diğerleri, 2007).

Karaciğer hücre fraksiyonları BPA ile inkübe edildiğinde çeşitli metabolitler gözlenmiştir. Spesifik olarak tespit edilen dokuz metabolit arasından, iki metabolik glutatyon konjugatı bulunmuş ve bunların metabolizma sırasında oluşan reaktif BPA ara ürünleri olduğu düşünülmüştür (Jaeg ve diğerleri, 2004).

Ayrıca başka bir çalışmada BPA'nın fetüste disakarit konjugatları da bulunmuştur (Zalko ve diğerleri, 2003).

Hayvanlar üzerindeki araştırmalarda BPA'nın östrojenik aktivitesi detaylı olarak belgelenmiştir. BPA'nın farelerde prostat ağırlığını arttırdığı kanıtlanmıştır. Hamile farelerin çevresel açıdan farklı BPA dozlarına maruz bırakılması, erken vajinal açılmaya ve yavrularında ise ilk östrus siklusunun erken başlamasına neden olmuştur. Hayvanlarda reproduktif yaşlanmanın hızlandığı da gözlenmiştir (Markey, Coombs, Sonnenschein ve Soto, 2003).

Plastik üretiminde önemli bir monomer olan BPA ile ilgili 30 erkek Wistar rat üzerinde yapılan bir çalışmada BPA'nın apoptoz, inflamasyon ve oksidatif strese neden olarak karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışma 8 hafta sürmüştür. Üç gruba ayrılan ratlara su, zeytinyağı ve BPA (50 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmıştır. Oksidatif strese MDA miktarının artması ve CAT inhibisyonu, inflamasyona ise interlökin seviyelerindeki değişimler ve apoptoza da kaspaz-3 enzimi artması gibi etkenlerin neden olduğu belirtilmiştir (Elswefy, Abdallah, Atteia, Wahba ve Hassan, 2016).

Yaygın olarak kullanılan bir endokrin bozucu kimyasal olan BPA'nın koyunlarda doğum öncesi maruziyeti ile doğum sonrası aşırı beslenme ilişkisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri araştırılmış ve BPA'nın, doğum öncesi yaşamlarının sonlarında obez olan hayvanların kalplerinde içsel morfolojik ve fonksiyonel parametrelerde değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür (MohanKumar, 2016).

Bir çalışmada, büyüme çağındaki fare ve sıçanların BPA'ya maruz kalması nedeniyle bu bileşiğin hormon ve nörohormon reseptörleri üzerindeki etkisi yüzünden beyin yapıları ve fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler meydana gelmiştir. Aynı zamanda BPA'nın bu hayvanlarda reproduktif organ gelişimini, testosteron salgılamasını ve sperm üretimini bozduğu kanıtlanmıştır (Richter ve diğerleri, 2007).

BPA, her iki östrojen reseptörü alt tipine bağlanarak bunların ekspresyonlarını aktivasyon veya baskılama yoluyla değiştirerek etkisini gösterebilmektedir. BPA, bazı dokularda östrojen agonisti olarak etki gösterirken bazı dokularda östrojen antagonisti olarak etki göstermektedir (Kundakovic ve Champagne, 2011).

BPA'nın sadece östrojen sistemi değil aynı zamanda androjen, prolaktin, insülin ve tiroit hormonlarının fonksiyonlarını da etkilediği kanıtlanmıştır (Wetherill ve diğerleri, 2007).

Zebra balığı üzerinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmada düşük dozlarda ( $10^{-9}$  M) BPA'nın tiroit hormonu sentezinde yer alan genlerin ekspresyonu yoluyla tiroit foliküler hücrelerini etkilediği ve tiroit spesifik transkripsiyonel faktörleri değiştirdiğini gözlemlenmiştir (Gentilcore ve diğerleri, 2013).

Hayvanlar üzerindeki araştırmaların yanı sıra epidemiyolojik çalışmalar sürekli BPA maruziyeti ve vücut ağırlığındaki artış arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. İdrar BPA içeriği artışının hem obezite hem de insülin direnciyle ilişkili olduğu yönünde epidemiyolojik kanıt bulunmuştur. Çinde 40 ve daha üzeri yaşlardaki 3390 yetişkin üzerinde yürütülen çalışmada BPA ile genel obezite, abdominal obezite ve insülin direnci sorunları arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Wang ve diğerleri, 2012).

"Obezogenler" olarak adlandırılan yağ birikimini destekleyebilen çevresel zehirli maddelerin araştırılması, dünya çapındaki obezite salgınına katkıda bulunabileceği için giderek artan bir ilgi alanı olmaktadır. Kemirgen canlılarda BPA maruziyetinin vücut ağırlığının artması ile ilişkili olduğunun bulunması nedeniyle, BPA da bu özelliğe sahip olan bileşiklerin listesindedir (Rubin and Soto, 2009).

BPA'nın düşük dozlarda alınması sonucunda farklı dokularda çok çeşitli biyolojik etkiler meydana getirdiği ve lipofilik özellikte olduğu içinde insanda yağlı bölgelerde birikebildiği belirtilmiştir (Ben-Jonathan, Hugo ve Brandebourg, 2009).

Sıçan hepatositlerinin (*in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda) BPA kaynaklı oksidatif ve proinflamatuvar zarara uğradığı belirtilmiştir (Moon ve diğerleri, 2012).

İn vitro yürütülen çalışmalar BPA'nın sinir sistemi hücreleri için toksik olabileceğini göstermiştir. Yüksek konsantrasyonlarda (100  $\mu$ M üzerindeki) BPA'nın hipokampal sinir

hücrelerinin apoptozunu indüklediği gözlemlenmiştir. BPA, bu hücre türlerinde kalsiyum ve ROS (reaktif oksijen türleri) seviyelerini artırarak ve sonrasında kaspaz-3 ve mitojen-aktive kinazları aktive ederek apoptoza sebep olmuştur (Lee ve diğerleri, 2008).

BPA'nın ER, aril hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve muhtemelen peroksizom proliferatör-aktive reseptörleri üzerindeki etkisinden dolayı immün aktiviteyi modüle ettiği öne sürülmüştür (Rogers, Metz ve Yong, 2013).

ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) kapsamında yürütülen epidemiyolojik çalışmada, 18 yaş altındaki grupta yüksek idrar BPA seviyeleri daha yüksek sitomegalovirüs antikor titreleriyle ilişkiyken, 18 yaş üstündeki grupta düşük BPA seviyeleri daha yüksek sitomegalovirüs antikor titreleriyle bağlantılı bulunmuştur. Bu durum BPA'nın insan immün fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Clayton, Todd, Dowd ve Aiello, 2011).

BPA'nın hücre siklusuyla ilgili genleri yukarı doğru regüle ederek insan epitelyal over kanseri hücrelerinin proliferasyonuna yol açtığı da gösterilmiştir. Yazarlar, bir mekanizma olarak BPA'nın leptin reseptörü genini ve protein ekspresyonunu artırdığını ve bu şekilde over kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eden leptin aktivitesini yoğunlaştırdığını ileri sürmüştür (Ptak, Wrobel ve Gregoraszcuk, 2011; Ptak ve Gregoraszcuk, 2012).

BPA'nın bazı kanser türlerine yol açabilen östrojenik reseptörler üzerindeki etkisinin yanı sıra bu maddenin AR'leri bağlayabildiği kanıtlanmıştır. Bunların aşırı stimülasyonu ise prostat kanseri gelişimine neden olabilir. Bu sonuçlar mutasyona uğramış AR indüksiyonunun gözlemlendiği in vitro çalışmalarda elde edilmiştir. BPA'nın insan kanında bulunan seviyelere yakın dozlarda ve androjen bulunmayan ortamlarda bile androjene bağlı prostat kanser hücresi proliferasyonunu modüle edebileceği kanıtlanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda BPA'nın AR'nin mutasyona uğramış formlarının transkripsiyonunu artırdığını da göstermiştir (Wetherill ve diğerleri, 2005).

Birçok çalışma BPA ve nörotoksisite arasındaki bağlantıyı vurgulamaktadır. Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar BPA'nın lipofilik özelliklerinden dolayı kan beyin bariyerine nüfuz edebildiğini göstermiştir (Kim ve diğerleri, 2004).

BPA'ya doğum sonrası maruziyetin kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada sinaptik spinal yoğunluğu ve yapıyı etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada maternal BPA maruziyetinin neden olduğu sinaptik plastisite değişiminin öğrenme azalması ve hafıza değişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Wang ve diğerleri, 2014).

Merkezi sinir sisteminde detoksifikasyonun büyük oranda bilinmemesi ve toksik bir çevresel kimyasal olan BPA'nın nörotoksisite mekanizması belirsizliğini korumasına rağmen türevlerine kıyasla BPA'nın beyindeki ana bileşende daha uzun süre kalmasından dolayı sıçanlarda hiperaktiviteye neden olduğu düşünülmüştür (Ishido, Masuo, Terasaki ve Morita, 2011).

İnsanlarda üzerinde yapılan bir araştırmada, 249 anne ve yenidoğan bebek izlenmiş, prenatal BPA etkilenimleri ile iki yaşında çocukluk davranışları incelenmiştir. Gebeliğin 16 ve 26. haftalarında ve doğumda olmak üzere toplam üç defa idrar örneği alınmıştır. 16. hafta BPA örnekleri ile bebeklerin sinirlilik ve hiperaktivite davranışları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu değişiklikler, özellikle prenatal dönemde BPA ile etkilenimin davranışsal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir (Durmaz ve Giray, 2013).

Çin'de BPA ve epoksi reçine imalat şirketlerinde çalışan erkekler ve BPA'ya maruz kalmamış erkekler incelenmiştir. İncelenen bireylere genel sağlık taraması yapılmış ve BPA'nın etkilerinin araştırmanın hedefi olduğu belirtilmiştir. BPA'ya maruz kalmış işçiler, kendi kendine bildirilen cinsel işlevleri (yani erektil işlev, orgazmik işlev, cinsel istek ve cinsel yaşamdan genel tatmin) kontrol gruplarından daha düşük bir oranda ortaya koydukları raporlanmıştır (Li ve diğerleri, 2009).

Sugiura-Ogasawara ve diğerleri, ardışık 3 ile 11 adet düşük yapan ve sağlıklı kontrol olan hastaları incelemiş ve tekrarlayan düşükler yaşayan kadınların aynı kasabadaki sağlıklı kontrollere göre toplam serum BPA'sı istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğu bulmuştur (Sugiura-Ogasawara, Ozaki, Sonta, Makino ve Suzumori, 2005).

BPA'nın bir teratojen olduğundan şüphelenilmektedir. Ancak BPA'nın teratojenik potansiyeline ilişkin sonuçlar tutarsızdır. BPA plasenta ve amniyon sıvısında bulunur; bu yüzden BPA'nın hamilelik süresince embriyoya nüfuz edebildiği ve yavruya zararlı etki gösterdiği öne sürülmektedir (Vandenberg ve diğerleri, 2012).

Birkaç canlı örneğinde reaktif oksijen türlerinin oluşumunun indüklenmesi, çeşitli dokularda BPA'ya maruz kalmanın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. 8 haftalık BPA maruz kalma süresini takiben, sıçan spermelerinde lipid peroksidasyonu ve ROS üretimi için diğer öncül radikaller tespit edilmiştir (Minamiyama ve diğerleri, 2010).

BPA omurgalılarda (hidroksilasyon da dâhil) oksidasyon reaksiyonları süresince transformasyona uğrar. Bu reaksiyonlar sitokrom P450 varlığında mikrozomal enzimler (monooksijenazlar) tarafından katalize edilir (Nakamura ve diğerleri, 2011).

Atkinson ve Roy reaktif bir BPA metaboliti (3,4-kinon BPA; BPA-kinon) tespit etmiş ve peroksidaz varlığında bu metabolitin DNA ile kovalent bağ oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. Araştırmalar ayrıca BPA-kinon tarafından oluşturulan DNA katımlarının genetik materyale zarar verdiğini ve bu yüzden BPA toksisitesinde artıştan sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Üstelik BPA-kinonun redoks reaksiyonları ve reaktif oksijen türlerine katılımı yüzünden canlı organizmalarda kuvvetli toksisite gösterdiği de kanıtlanmıştır (Atkinson ve Roy, 1995).

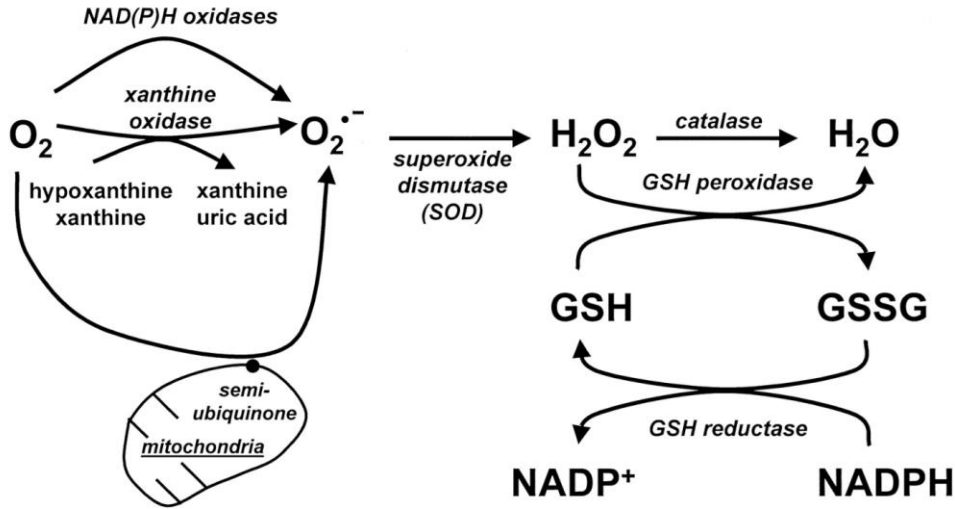
Ayrıca elde edilen sonuçlar sitokrom P450 varlığında oluşan birçok BPA metabolitinin BPA'nın kendisinden daha kuvvetli östrojenik aktivite ile karakterize olduğunu göstermiştir (Kovacic, 2010).

Serbest radikal, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan ve bağımsız olarak var olan bir molekül veya atomdur (Poyton, Ball ve Castello, 2009).

Serbest radikallerin tek sayıdaki elektronları vardır ve bu durum onların kısa ömürlü olmasını sağlar. Aynı zamanda çok reaktif ve kararsızdırlar. Serbest radikaller, en yakın kararlı moleküle saldırır ve elektronunu koparırlar. Bu arada saldırıya uğrayan molekül, elektronunu kaybederek bir serbest radikal haline gelebilir ve canlı hücrede hasara neden olan bir zincir reaksiyonunu başlatabilir (Reuter, Gupta, Chaturvedi ve Aggarwal, 2010).

Serbest radikaller ayrıca, reaksiyona girdikleri moleküllerin de diğer tip serbest radikallere dönüşmesine yol açarak hücredeki hasarın yayılmasına neden olurlar (Kumar, Abbas ve Aster, 1971/2014: 15).

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Endojen kaynaklar; mitokondri, endoplazmik retikulum, sitokrom P-450, peroksisomlar, mikrozomlar ve inflamatuvar hücre aktivasyonudur. Ekzojen kaynaklar; endüstriyel kirlenmeler, ilaçlar, diyet, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir (Gümüştaş ve Atukeren, 2008).



Şekil 1.3. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve ortadan kalkması (Dröge, 2002)

Reaktivitesi yüksek serbest radikaller, hem hücre solunumun ve hücredeki redoks potansiyelinin ürünleri olarak, kovalent bağların homolitik kırılması, normal bir molekülün elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle elektron transferi mekanizmaları ile hem de radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasallar gibi çeşitli diğer faktörlerin etkisi sonucunda ortaya çıkabilir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

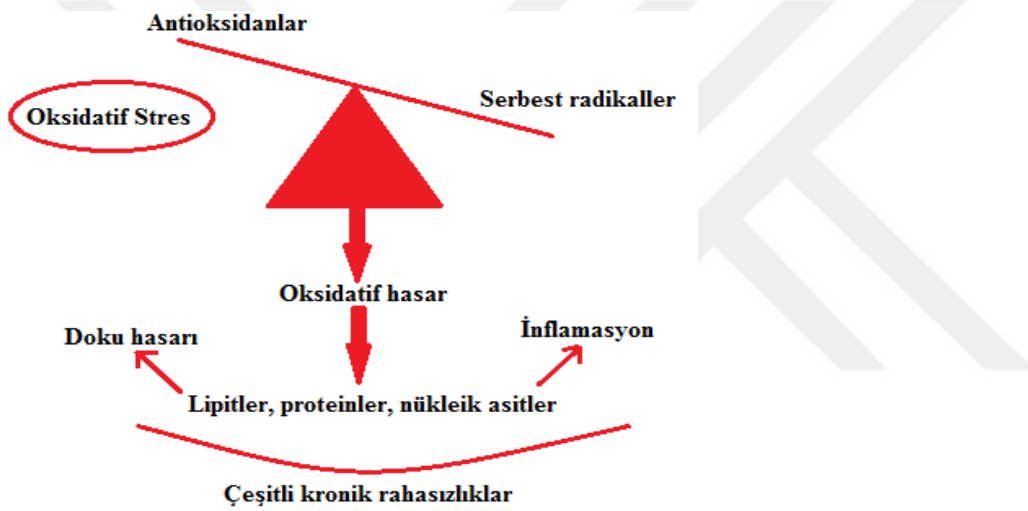
Serbest radikallere, hidroksil serbest radikal, süperoksit serbest radikal anyonu, lipid peroksil, lipid peroksid ve lipid alkoksil örnekleri verilebilir. ROS de, singlet oksijen ve hidrojen peroksid gibi radikal türevlerdir. Normal hücre solunum ROS üretir ve bunlar, hayvan ve bitki hücrelerinde, intra ve ekstraselüler metabolizmayı değiştiren sinyal yollarının aktivasyonunda hayati rol oynar. ROS'un neredeyse tamamı mitokondriyal solunum zinciriyle hücrelerde üretilir (Poyton ve diğerleri, 2009; Reuter ve diğerleri, 2010).

Endojen metabolik reaksiyonlar esnasında, aerobik hücreler, moleküler oksijenin biyolojik olarak azalmasıyla ilgili olağan ürünler olarak ROS (Süperoksit anyonu, hidrojen peroksid

ve hidroksil radikali ve organik peroksitler) üretirler. Hipoksik durumda, mitokondriyal solunum zinciri aynı zamanda diğer reaktif azot türlerini (RNS) üretebilen nitrik oksit (NO) üretir (Poyton ve diğerleri, 2009).

RNS, aşırı lipid peroksidasyonunu indükleyerek, malondialdehit gibi reaktif türleri üretebilir. Lipidler ve proteinler oksidatif atak için önemli hedeflerdir ve bu moleküllerin değiştirilmesi mutagenz sürecini geliştirebilir (Coussens ve Werb, 2002).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (serbest radikaller) üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengede bir bozukluk olarak tanımlanır (Betteridge, 2000).



Şekil 1.4. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge (Kelly, 2003)

Günümüzde oksidatif stresin ve buna bağlı faktörlerin etkisi insan sağlığının önemli bir meselesidir (Krishnaiah, Sarbatly ve Nithyanandam, 2011).

Vücut çok stres altındayken ROS üretimi (örneğin hidroksil radikaller, süperoksit anyon radikaller ve hidrojen peroksit) artar (Gerber ve diğerleri, 2002).

Endojen enzimatik ve enzimatik olmayan oksidan maddeler ROS'un aşırı yüklenmesini idare edemez ve prosesin dengesizliklerine, hücre hasarına ve sağlık problemlerine dönüşümüne yol açabilir (Steer ve diğerleri, 2002).

Süperoksit, hidroksil ve proksi radikaller gibi ROS ve hidrojen peroksit, prooksidan / antioksidan dengesinin bozulmasıyla oksidatif stres yaratabilen sitotoksik ajanlardır (Videla, 2009).

ROS aracılı hücre zarı lipidlerinin oksidasyonu, lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar. Çoklu doymamış yağ asidine (PUFA) türetilen bu ürünler kararsızdır ve kompleks bir dizi bileşik oluştururlar. Lipid peroksidasyonu, hücrel oksidatif stresin bir göstergesidir (Mumcu, Kocer, Ates ve Alp, 2016).

Malondialdehit (MDA), kimyasal ve / veya fiziksel oksidatif stres tarafından indüklenen peroksidatif hücre zarındaki hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yüksek MDA seviyesi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Erdurmuş ve diğerleri, 2011).

Lipid hidroperoksitler demir ve bakır iyonlarının mevcudiyetinde MDA gibi zararlı aldehitlere dönüştürülür. Bu nedenle, MDA lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak düşünülür ve değeri, serbest radikalleri ölçmek için dolaylı yöntem olarak kullanılır. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), vücudun oksidan savunmasında rol oynayan ve genellikle oksidatif krize karşı ilk savunma hattı olarak önemli antioksidan enzimlerdir (Zarei ve diğerleri, 2016).

Hücreler serbest radikalleri uzaklaştırmak ve böylece hasarı en aza düşürmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Doğaları gereği kararsız moleküller olan serbest oksijen radikallerinin ortadan kalkması kendiliğinden veya antioksidanlar (E vitamini, glutatyon, seruloplazmin, transferrin) ve enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) tarafından meydana gelen inaktivasyonla olur (Kumar ve diğerleri, 1971/2014: 15).

Antioksidanların başlıca etkileri şunlardır:

- 1) Serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi,
- 2) Oluşan serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin yakalanması,
- 3) Daha az reaktif olan radikallerin, daha tehlikeli formlara dönüşümünün engellenmesi,
- 4) Radikallerin neden olduğu hasarın onarımı ve

5) Diğer antioksidanların işlevlerini etkin bir şekilde yerine getirmesi için uygun ortamın sağlanmasıdır (Sen, 1995).

Çevresel kirleticilerin reaktif oksijen türlerinin üretimini indüklediği ve hücre ölümü ve doku hasarına sebep olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi doku hasarına yol açar (Tamilsevan, Bharathiraja, Vijayaraprakash ve Balasubraman, 2013).

Birçok çalışma BPA'nın (düşük dozlarda bile olsa) oksidatif stresin artmasıyla çeşitli organlarda toksik etkisini ortaya çıkarmıştır (Moon ve diğerleri, 2012).

Oksidatif stres, antioksidan potansiyel ve hastalıkların gelişimi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Oksidatif stres olumsuz bir şekilde birçok önemli biyolojik molekülün fonksiyonunun azalmasına yol açmaktadır. BPA'nın oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonunda artışa sebep olduğu kanıtlanmıştır (Abdel-Wahab, 2014).

BPA'ya maruziyet karaciğer, böbrek, testis ve beyin dokularında yüksek derecede reaktif membran toksik ara maddelerin üretilmesine yol açarak oksidatif strese sebep olmaktadır (Chitra, Rao ve Mathur, 2003; Kabuto, Amakawa ve Shishibori, 2004).

Antioksidan enzimler organizmalarda serbest radikallere karşı savunma ilk hattını oluşturur (Tamilsevan ve diğerleri, 2013).

Çeşitli doğal ve sentetik maddenin antioksidan özellikleri ve BPA'nın sebep olduğu doku ve hücre hasar üzerinde olumlu koruyucu etkileri incelendi (Aydoğan ve diğerleri, 2010; El Ghazzawy, Meleis, Farghaly ve Solaiman, 2011; Morgana ve diğerleri, 2014; Li ve diğerleri, 2014; Sangai ve diğerleri, 2014; Popa ve diğerleri, 2014).

Antioksidan terapi BPA'nın sebep olduğu toksisiteyi azaltmak için önemli olabilir (Tamilsevan ve diğerleri, 2013).

Taurin sülfür içeren ve pek çok memeli dokusunda bulunan bir aminosittir (Eppler ve Dawson, 2001).

Taurin ilk kez, yaklaşık 150 yıl önce sığır safrasından izole edilmiştir. Organizmada sisteinden sentez edilen taurin (2-aminoetan sülfonik asit), renksiz, suda çözünebilir,

protein yapısına katılmayan, molekül ağırlığı 125 dalton olan ve serbest olarak bulunabilen bir amino asittir. Diyetle alınan kükürtlü aminoasitlerin endojen metabolizması, organizmadaki taurin havuzunu belirler (Karafakıoğlu, 2010).

Bu yüzden taurin düzeyi, diyetle alınan öncü aminoasitlere ve sentezlenen taurin miktarına bağlıdır. Taurinin endojen olarak yoğun şekilde beyin ve karaciğerde, sistein sülfonik asit dekarboksilaz (CSAD) tarafından katalizlenen bir reaksiyonla, metionin ve sisteinden sentezlenir. Vücudun taurin dengesi böbreklerle ayarlanır. Taurin, hayvanlarda, bağırsaklarda bakteriler tarafından, kaslarda da deaminasyon sonucu ise tiyonik aside (2-hidroksietan sülfonik asit) çevrilerek, vücuttan idrar yolu ile atılır. Hücrelerdeki taurin, protein ve peptitlere bağlı olarak bulunmadığı için proteinlerin yıkılması, taurinin hücre içi derişimini değiştirmez (Karafakıoğlu, 2010).

Taurinin kaynağı et ve özellikle deniz mahsulleri ile beslenilmesi ve vücutta biyosentezidir (Ito, Schaffer ve Azuma, 2012).

Vücutta oksidan antioksidan dengeyi ve hücre bütünlüğünü koruması, vücut direncini arttırması özellikleri ile bir antioksidan olarak taurin koruyucu ve destekleyici terapilerde önemli yer tutmaktadır (Karafakıoğlu, 2010).

Taurinin özellikle polimorfonükleer lökositler ve retina başta olmak üzere birçok dokuda yoğun olarak bulunduğu safra asidi konjugasyonu, detoksifikasyon, membran stabilizasyonu, osmoregölasyon ve nörotransmisyon işlevlerinde antioksidan özelliğinin etkili olduğu; epilepsi ve diğer konvulsiv bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, maküler dejenerasyon, hiperkolesterolemi, yara iyileşmesi ve alkol bağımlılığı gibi oksidatif hasar oluşturan durumlarda iyileştirici rolünün bulunduğu sıklıkla vurgulanmaktadır (Karafakıoğlu, 2010).

Taurinin ozmoregölasyon, sitoplazmik ve mitokondriyal kalsiyum homeostazisinin ayarlanması, membran stabilizasyonu, enerji depolama, ksenobiyotik konjugasyonu gibi çeşitli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (Huxtable, 1992).

Taurinin hücre proliferasyonunu baskılamak ve tümör hücresi apoptozunu arttırmak yoluyla hem in vitro hem de in vivo antineoplastik etki sergilediği bulunmuştur (Klamt and Shacter, 2005).

Ayrıca taurin reaktif oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe eden bir antioksidandır ve oksidan bileşiklerin sebep olduğu toksik hasara karşı hücreleri ve dokuları korur (Agha, Youness, Selim ve Ahmed, 2014).

Akciğer dokusu odaklı diğer bir çalışmada, taurin kloraminin, akciğerlerdeki pneumosit hücre sitoplazmalarında bulunan nitrik oksit (NO) sentetazı, geri dönüşümsüz bir ekilde inhibe ettiği de gösterilmiştir (Park, Quinn, Wright ve Schuller- Levis, 1993).

*Curcuma longa*, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir. Bu bitkinin köklerinden elde edilen turmerik Hindistan'da yüzyıllardır baharat, tıbbi ilaç ve kozmetik ürün olarak kullanılmaktadır (Kunnumakkara, Anand ve Aggarwal, 2008).

*Curcuma longa* bitkisinin rizomlarından izole edilen kurkumin neredeyse su içerisinde hiç çözünmeyen turuncu sarı kristal gibi bir tozdur (Ravindran, Babu ve Sivaraman, 2007: 299).

Kurkumin (diferuloilmetan) doğal olarak oluşan, zerdeçaldan (*Curcuma longa*) (turmerik) sarı bir pigment olarak izole edilen doğal fenolik bir bileşiktir. Gıda katkı maddesi ve renklendiricisi, baharat olarak ayrıca bitkisel ilaç olarak yaygın şekilde kullanılır (Aggarwal, Sundaram, Malani ve Ichikawa, 2007).

Kurkuminin, anti-inflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik etkilerin de içinde bulunduğu pek çok farmakolojik özelliklerinin bulunduğu bilinmektedir (Abdeen, EL-Houseini, Mamdouh, Tabashy ve Salah, 2013; Kunnumakkara ve diğerleri, 2008; Lin, Lee, Chiu ve Hung, 2011).

Kurkuminle ilgili özellikle solunum yolu hastalıklarında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kurkumin, doğu tıbbında solunum yolu hastalıklarını da içeren çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kurkuminin sıçanlarda aspirasyona bağlı hava yolu hasarında indüklenbilir nitrik oksit sentaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Boz, 2013).

Kurkumin, süperoksit anyonu, hidroksil radikalleri, nitrojen radikalleri gibi çeşitli reaktif oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe eden potansiyel bir antioksidan olarak gösterilmektedir (Jijon ve diğerleri, 2011).

Kurkuminin antioksidan özelliğinin fenolik yapısından ileri geldiğini ve büyümesi inhibe edilmiş hücreleri restore ederek apoptozisi engellediğini bildirmiştir (Sharma, 1976).

Kurkumin düşük toksisitesi ile anti-inflamasyon, antineoplastik, antimetastatik ve antiapoptotik özelliklere sahip geniş biyolojik aktiviteye sahiptir (Khorsandi, Mirhoseini, Mohamadpour, Orazizadeh ve Khaghani, 2013).

Kurkuminin toksik kimyasal bazı maddelerin sebep olduğu toksisite üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Yousef, El-Guendi, Omar ve Abdelmegid, 2010).

Canlılık fonksiyonları sürekli bir enerji kaynağına gereksinim gösterir. Hücre düzeyinde kimyasal reaksiyonların olması ve bunun sonucunda sistemlerin çalışması bir enerji varlığında oluşur. Canlılarda bu enerji organik maddelerin oksidatif yıkılmasından sağlanır. Bu oksidasyonun olması için dış ortamdan oksijen alınması gerekir. Solunum sistemi esas olarak bu oksijenin dışardan alınmasını sağlar. Organik moleküllerin kimyasal olarak parçalanmasıyla açığa çıkan hidrojen ve karbon atomları oksijenle tutularak su ve karbondioksit olarak vücuttan atılır. Böylece solunum sistemi bir yandan oksidasyon için gerekli oksijenin vücuda alınmasını sağlarken, aynı zamanda karbondioksitin vücuttan atılmasını sağlar (Bozdoğan, 2012: 318).

Solunum sistemi, bir çift akciğer ve akciğerlere havayı ulaştıran bir seri hava yollarından oluşmaktadır (Baykal, 2014: 664).

Akciğerler göğüs boşluğunda bulunurlar. Sağ ve sol olmak üzere iki parçadır. Bir akciğerde üç yüz vardır. Kaburga yüzü, diyafram yüzü ve mediastinum yüzü. Mediastinum yüzü içe doğru çöktür ve bu yüzde akciğer göbeği (hilus pulmonis) bulunur. Buradan ana bronş, sinirler, akciğer arteri, iki akciğer veni ve lenf damarları geçer. Ana bronş akciğere girince bronşlara ayrılır. Sağ akciğer üç (üst, orta ve alt), sol akciğer iki (üst ve alt) lobludur (Semiz, 1990: 83).

Göğüs zarı (plevra) her akciğeri iki kese şeklinde (visseral plevra) ve içine yerleştiği göğüs boşluğunun duvarını saran (pariyetal plevra) ince bir epitel tabakasından oluşan, nemli parlak bir zardır. Plevranın iki katmanı arasında plevra boşluğu bulunur ve negatif basınca sahiptir. Bu negatif basınç akciğerleri göğüs kafesine doğru çeker ve büzölmelerini ve sürtünmeden doğacak incinmeleri engeller (Semiz, 1990: 89).

Akciğer içinde hava yolları, en küçük hava boşluğu olan alveollere ulaşınca kadar giderek küçölen tüplere dallanmaktadır. Solunum sisteminin hava yolları, iletici bölümden ve solunum bölümünden oluşmaktadır. İletici bölümler, akciğerin hem içinde hem de dışında yer almaktadırlar. Akciğerlerin dışında kalan bölümler nazal kaviteler, nazofarinks, larinks, trakea ve iki primer bronşur. Primer bronşlar, akciğerlerin içerisinde yaygın bir dallanma göstererek sonunda dağıtıcı bronşiyoller oluştururlar. Bronşiyoller iletici bölümün son kısmını temsil etmektedirler. İnternal bronşlar ve bronşiyoller birlikte bronşiyal ağacı meydana getirirler (Baykal, 2014: 664,665).

Solunum sisteminin respiratuar bölümünde (solunum bölümü) gaz değişimi gerçekleştirilmektedir ve bu bölüm respiratuar bronşiyoller, alveol kanalları, alveol keseleri ve alveollerden oluşur. Kan damarları bronşlarla birlikte akciğerlere girerler. Arterler akciğerin içine girmek üzere bronşiyal ağacı takip ederken daha küçük damarlara dallanırlar. Kapillerler, terminal solunum birimi olan alveoller ile yakın temasa geçerler. Alveolar hava boşlukları ile pulmoner kapillerler arasındaki bu yakın ilişki, akciğer parankimi içerisindeki gaz değişiminin yapısal temelidir (Baykal, 2014: 665).

Gaz değişimi için müsait olan yüzey alveoller ile arttırılmaktadır. Alveoller, solunum sisteminin uç hava boşluklarıdır ve hava ile kan arasında gaz değişiminin yapıldığı asıl alanlardır. Her bir alveol, kanı alveol içerisindeki havaya yakın alana taşıyan bir kapiller ağı ile çevrelenmiştir. Her bir alveol ince duvarlı, yaklaşık 0,2 mm çapında polihedral bir bölmedir ve bir alveol kesesi ile birleşir. Alveol kanalları neredeyse duvarı olmayan, uzun hava yollarıdır. Alveol keseleri, alveol kümeleriyle çevrelenmiş boşluklardır. Alveoller, alveol keselerine açılır. Komşu alveolar hava boşlukları arasındaki dokuya alveolar septum ya da septal duvar denmektedir (Baykal, 2014: 678,679).

Alveolar yüzey, yüzey kararlılığını bozan kuvvetlere ve solunan partiköllere, patojenlere ve toksinlere sürekli maruz kalan hassas bir biyolojik arayüz oluşturur. Alveol epiteli,

özelleşmiş bir kaç hücreden ve bu hücrelerin ürünlerinden oluşmaktadır. Bu ürünlerden bazıları savunmacı ve koruyucu rol oynamaktadırlar (Baykal, 2014: 679).

Tip I alveolar hücreler, tip I pnömositler olarak da bilinmektedirler. Tüm alveolar döşeyici hücrelerin %40'ını oluşturmaktadırlar. Oldukça ince yassı hücrelerdir ve alveol yüzeyinin büyük bir kısmını (%95) döşemektedirler. Bu hücreler tıkayıcı bağlantılarla birbirlerine ve alveolar epitelin diğer hücrelerine bağlanırlar. Bağlantılar, hava boşluğu ile septal duvarın komponentleri arasında etkin bir bariyer oluştururlar. Bu hücreler bölünme yeteneğine sahip değildirler (Baykal, 2014: 679).

Tip II alveolar hücreler, tip II pnömosit ya da septal hücre denen, salgı yapan hücrelerdir. Bu kübik hücreler tip I hücrelerin arasına dağılmışlardır. Alveolar döşeyici hücrelerin %60'ını oluştururlar ancak farklı şekilleri nedeniyle alveolar hava yüzeyinin sadece %5'ini kaparlar. Apikal sitoplazmaları, TEM (Geçirmeli Elektron Mikroskobu) ile paralel membran lamel kümeleri olarak ayırt edilebilen granüller olan lameller cisimcikler ile doludur. Bu granüller, fosfolipitler, nötral lipitler, ve proteinlerin karışımı bakımından zengindirler ve alveolü döşeyen sürfaktan adı verilen yüzey aktif ajanı oluşturmak üzere ekzositoz ile salgılanırlar. Tip II alveolar hücreler sürfaktan salgılamanın yanında, tip I alveolar hücreler için progenitor hücrelerdir. Akciğer hasarı sonrasında prolifer olurlar ve alveol içerisindeki her iki hücre tipinin yenilenmesini sağlarlar. Tip II alveolar hücrelerin hiperplazisi alveol hasarının ve alveol onarımının önemli belirteçidir. Sürfaktan alveolar yüzey gerilimini azaltır ve yabancı maddelerin temizlenmesine aktif olarak katılır. Sürfaktan proteinleri, sürfaktan tabakasının düzenlenmesine yardım ederler ve alveolar bağışıklık yanıtlarını düzenlerler. Fırçamsı hücreler de alveol duvarında bulunurlar ve az sayıdadırlar. Akciğerdeki hava kalitesini takip eden reseptör olarak hizmet ediyor olabilirler (Baykal, 2014: 679).

Alveolar septumda, alveol iç yüzeyini döşeyen epitelin bu iki tip hücrelerine ek olarak, septumun zemin dokusuna gömülü fibroblastlar ile alveolar makrofajlar da bulunur. Makrofajların da, iki çeşitleri vardır. Toz hücreleri, akciğer havasındaki toz parçacıklarını fagosite ederler. Siderofajlar ise, yaşlanıp bozulan eritrositleri fagositoz yolu ile ortadan kaldırırlar (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 141).

Bu tezin amacı günümüzde sıklıkla maruz kaldığımız BPA'nın ratların akciğer dokusundaki etkisi üzerine antioksidan özelliğe sahip olan taurin ve kurkuminin potansiyel koruyucu rolü araştırılmasıdır. Bu amaçla bu çalışmada BPA'nın ratların çeşitli dokularında oluşturduğu patolojik etki ışık mikroskobu ile incelendi. Ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde ve lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesinde BPA'nın sebep olabileceği olası değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine taurinin ve kurkuminin etkisi araştırıldı. Amaca ulaşmak için 4 hafta süren deneyler yapıldı.





*GAZİ GELECEKTİR..*



## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) etik kurul onayı (G.Ü.ET-14.075) alınarak gerçekleştirilen bu tez çalışmasında kullanılan erkek Wistar ratlar (yaklaşık olarak 250-300 gr ağırlığında) GÜDAM'den temin edildi. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alındı ve özel kafesler içerisinde bakılarak standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendi. Ratlara  $22\pm 30$  °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulandı.

### 2.2. Kimyasallar

Bisfenol A (BPA) Aldrich marka kullanılmıştır. Kurkumin ve Taurin (%99 saflıkta) Sigma'dan temin edilmiştir. Deneyde kullanılan diğer tüm kimyasallar Sigma ve Merck marka kullanılmıştır.

### 2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Bu çalışmada deney hayvanı olarak rat kullanıldı. Bu çalışmanın amacına uygun yapılabilmesi için toplam 7 grup oluşturuldu. Her grupta 6 rat olmak üzere toplam 42 deney hayvanı kullanıldı. Deney hayvanlarına uygulama 4 hafta (28 gün) sürdü.

Gruplar aşağıda sıralanmıştır.

- 1) Grup: Kontrol grubu (n=6)
- 2) Grup: Zeytinyağı uygulanan grup (n=6)
- 3) Grup: Kurkumin uygulanan grup (n=6)
- 4) Grup: Taurin uygulanan grup (n=6)
- 5) Grup: Bisfenol A uygulanan grup (n=6)
- 6) Grup: Bisfenol A ve kurkumin uygulanan grup (n=6)
- 7) Grup: Bisfenol A ve taurin uygulanan grup (n=6)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapıldı. Kimyasalların uygulanacağı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edildi.

4 hafta süren uygulamadan sonra her gruptan 6 rat disekte edildi ve akciğer dokuları histopatolojik incelemeler, antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi için alındı.

Deney gruplarına verilecek maddeler aşağıda açıklanmıştır.

### **2.3.1. Grup: Kontrol grubu**

Kontrol grubunda her bir rata günlük olarak 1 ml/kg v.a (vücut ağırlığı) distile su oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.2. Grup: Zeytinyağı uygulanan grup**

Ratlara verilecek olan kurkumin ve BPA zeytinyağı içinde çözüldüğünden dolayı, zeytinyağı kontrol grubu oluşturuldu. Zeytinyağı kontrol grubunda her bir rata günlük olarak 1 ml/ kg v.a (vücut ağırlığı) zeytinyağı oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.3. Grup: Kurkumin uygulanan grup**

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a kurkumin zeytinyağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.4. Grup: Taurin uygulanan grup**

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a taurin distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.5. Grup: BPA uygulanan grup**

Her bir rata günlük 130 mg/kg (1/25 LD<sub>50</sub>, Michalowicz, 2014) v.a BPA zeytinyağı içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.6. Grup: BPA ve kurkumin uygulanan grup**

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. kurkumin zeytinyağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Kurkumin uygulamasından 1 saat sonra ratlara 130 mg/kg v.a BPA zeytinyağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

### **2.3.7. Grup: BPA ve taurin uygulanan grup**

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. taurin distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Taurin uygulamasından 1 saat sonra ratlara 130 mg/kg v.a BPA zeytinyağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

## **2.4. Biyokimyasal İncelemeler**

Disekte edilen ratlardan çıkarılan akciğer dokusu sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) ile yıkandı. Yıkanan dokular analiz işlemi yapılana kadar -80 °C’de saklandı. Dokular Teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ve MDA miktarının tayini için santrifüj edilerek hazırlandı. MDA miktarı ve antioksidan enzim aktiviteleri spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) örneklerin absorbansı ölçülerek tespit edildi. Protein konsantrasyonu standart olarak bovin serum albumin kullanılarak Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall (1951) in tanımladığı metoda göre belirlendi.

### **2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi**

Ratlardan alınan akciğer dokularında Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979)’nin kullandığı metot temel alınarak 532 nm’de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarı ölçüldü. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm’de absorbansı okunarak MDA miktarı nmol/mg protein olarak verildi.

## 2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan akciğer dokuları kullanılmıştır.

### Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Akciğer dokularındaki toplam SOD tayini için Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanıldı. Pyrogallol'un 3 dakikada 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans spektrofotometrede ölçüldü ve pyrogallol'un otooksidasyonunun % 50 inhibiyonuna sebep olan protein miktarı bir ünite toplam SOD miktarı olarak hesaplandı. Homojenattaki 1mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak verildi.

### Katalaz (CAT) enzimi

Aebi (1984) tarafından belirlenen metoda göre CAT tayini yapıldı. Peroksizomlardaki katalazı açığa çıkarmak için %1'lik Triton X-100 ilave edildi. Daha sonra üzerine hidrojen peroksit eklendi ve enzimatik reaksiyon başlatıldı ve cam küvetlerde üç dakika boyunca 240 nm'de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçüldü. Sabit sayı, ( $\epsilon_{240}$ : 0,0394 mM/cm) kullanılarak birim zaman başına absorbansdaki değişimler katalaz aktivitesinin ölçümü olarak alındı. Enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verildi.

### Glutatyon peroksidaz (GPx) enzimi

GPx tayininde okside glutatyon (GS-SG) ve NADPH'ı substrat olarak kullanan glutatyon redüktazın 340 nm'de Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ı okside etmesi ile meydana gelen azalan absorbansın ölçülmesi esasına dayanan Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen metod kullanıldı. Okside glutatyon, glutatyon peroksidaz tarafından oluşturulduğu için NADPH'ın azalması GPx aktivitesi ile doğru orantılıdır. NADPH'ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur, böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Cam küvetlerdeki karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı ve 3 dakika boyunca 340 nm'de azalan absorbanslar okundu. GPx aktivitesi ( $\epsilon_{340}$ : 6220 M/cm) 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan

NADPH miktarı olarak hesaplandı ve enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein/ olarak verildi.

#### Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi

Glutasyon S-transferaz'ın bütün izozimleri için 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek glutasyonun oksidasyonuna bağılı olarak 340 nm'de absorbans yükselmektedir. GST tayini Habig, Pabst ve Jokoby (1974)'nin tarafından geliştirilen metoda göre yapıldı. Enzim aktivitesinin tayini için 3 dakika boyunca 340 nm'de yükselen absorbanslar okundu. Enzim aktivitesi 340 nm'de ( $\epsilon_{340}$ : 9.6 mM/cm) 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam protein başına oluşturulan tioeter miktarı olarak hesaplandı ve enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

#### **2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri**

Işık mikroskobu incelemeleri için akciğer dokuları % 10 nötral formalin fiksatifi içinde tespit edildi. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra parafin bloklar haline getirilen dokulardan mikrotom (Microm marka) ile 5-7  $\mu$  kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyandı. Her bir hayvandan alınan akciğer dokusu örneklerinden 10 preparat incelendi. Fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenen preparatların fotoğrafları çekildi. Her preparat infiltrasyon, amfizem, hemoraji, bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon yönünden incelenmiştir.

#### **2.6. İstatistiksel Analizler**

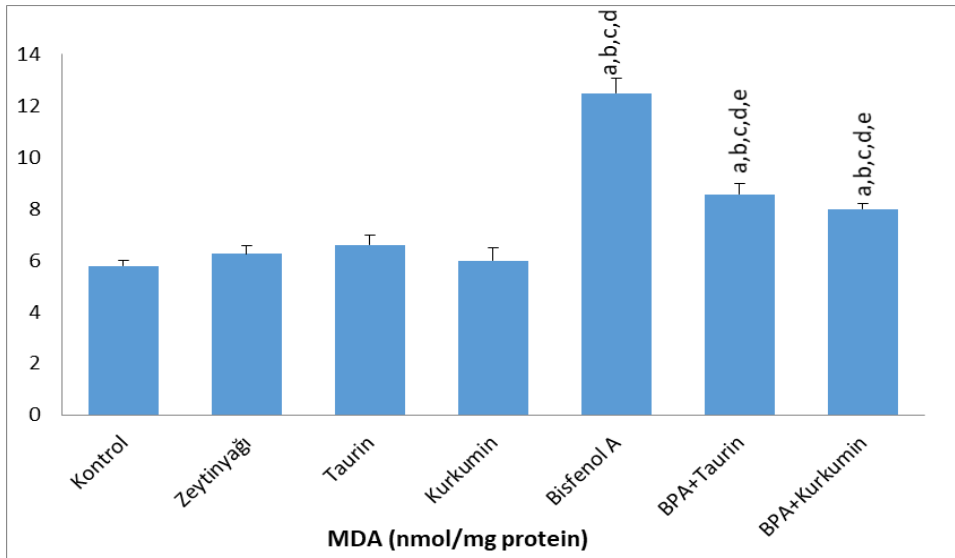
Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI

#### 3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında MDA miktarları ölçüldü. Kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında MDA miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, BPA uygulanan grupta kontrol grubuna göre MDA miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarında da kontrol grubuna göre MDA miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarında BPA muameleli grupla karşılaştırıldığında MDA miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). MDA miktarları ifade edilirken, a: kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, b: zeytinyağı muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, c: taurin muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, d: kurkumin muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması ve e: bisfenol A muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması olarak verilmiştir (Şekil 3.1).

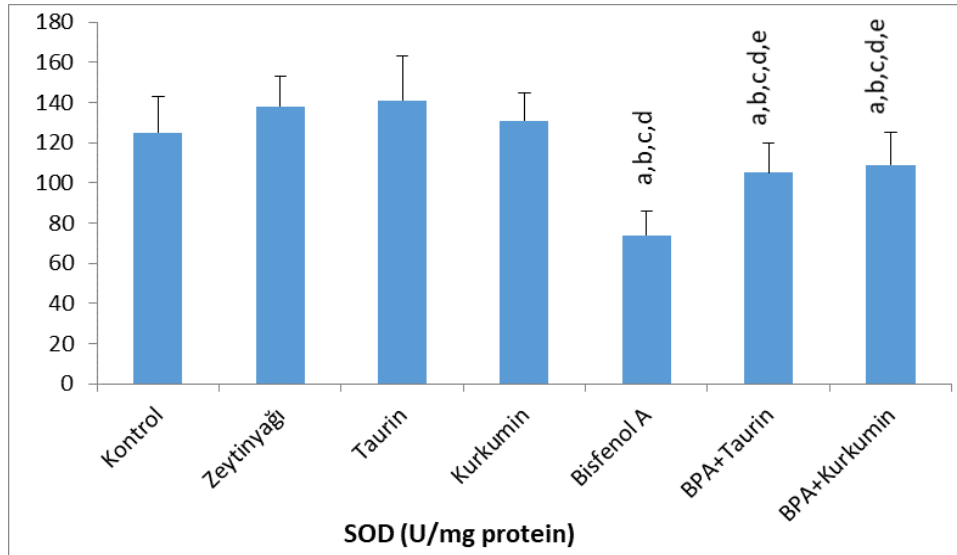


Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA miktarları, n=6, Ortalama±Standart Sapma ( $P<0,05$ )

## 3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

### 3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

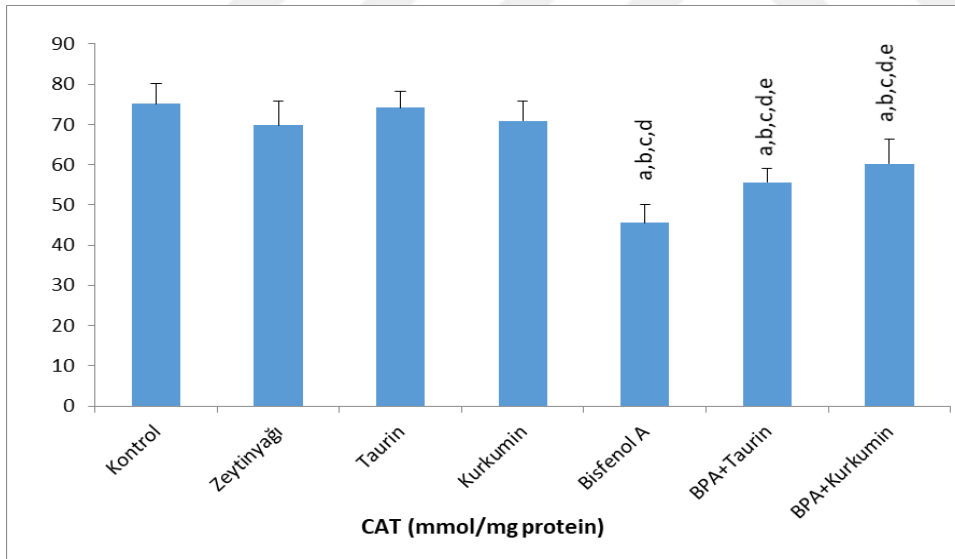
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında SOD enzim aktiviteleri ölçüldü. Akciğer dokularında SOD enzim aktiviteleri bakımından kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. BPA uygulanan grupta kontrol grubuna göre SOD enzim aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarında kontrol grubuna göre SOD enzim aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarının BPA muameleli grupla karşılaştırıldığında SOD aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). SOD aktiviteleri ifade edilirken, a: kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, b: zeytinyağı muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, c: taurin muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, d: kurkumin muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması ve e: bisfenol A muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması olarak verilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri, n=6, Ortalama±Standart Sapma ( $P<0,05$ )

### 3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında CAT enzim aktiviteleri ölçüldü. Kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. BPA muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BPA grubunda CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarında kontrol grubuna göre CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarında, BPA muameleli grup ile karşılaştırıldığında CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). CAT aktiviteleri ifade edilirken, a: kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, b: zeytinyağı muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, c: taurin muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, d: kurkumin muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması ve e: bisfenol A muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması olarak verilmiştir (Şekil 3.3).

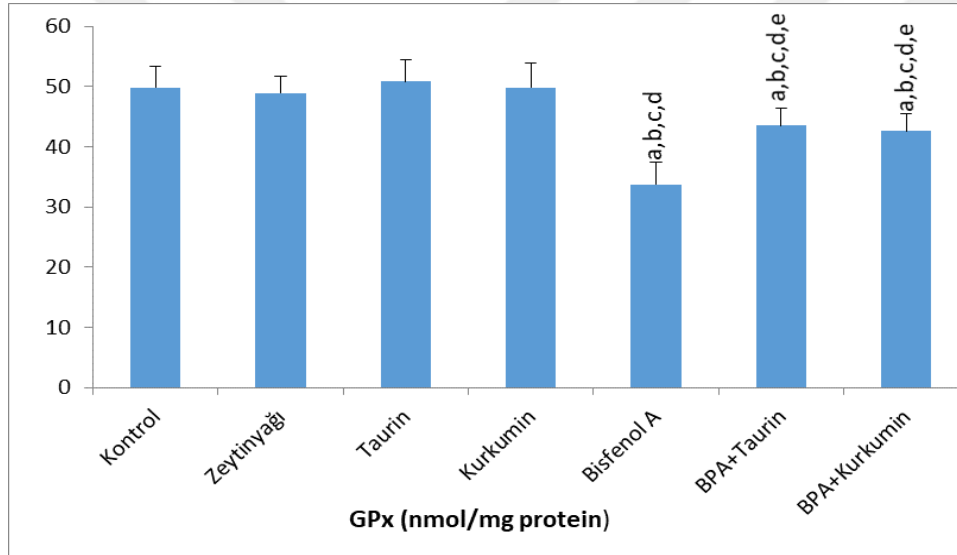


Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri, n=6, Ortalama±Standart Sapma ( $P<0,05$ )

### 3.2.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında GPx enzim aktiviteleri ölçüldü. Akciğer dokularında GPx enzim aktiviteleri bakımından kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

gözlenmedi. BPA uygulanan grupla, kontrol grubu karşılaştırıldığında GPx enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu ile BPA+taurin ve BPA+kurkumin grupları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarının GPx enzim aktivitelerinde BPA muameleli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). GPx aktiviteleri ifade edilirken, a: kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, b: zeytinyağı muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, c: taurin muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, d: kurkumin muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması ve e: bisfenol A muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması olarak verilmiştir (Şekil 3.4).

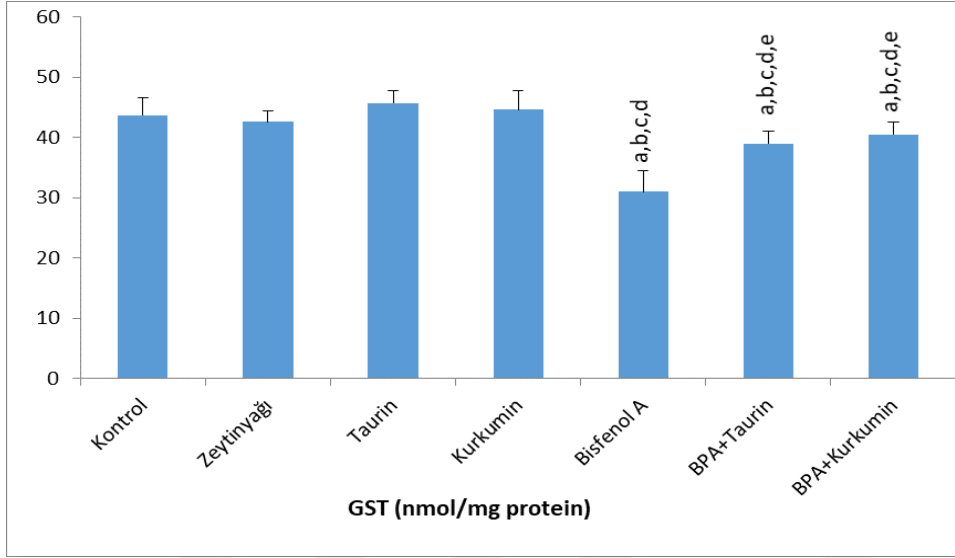


Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri,  $n=6$ , Ortalama $\pm$ Standart Sapma ( $P<0,05$ )

### 3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında GST enzim aktiviteleri ölçüldü. Akciğer dokularında GST enzim aktiviteleri bakımından kontrol, zeytinyağı, taurin ve kurkumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. BPA uygulanan grupta kontrol grubuna göre GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). Kontrol grubu ile BPA+taurin ve BPA+kurkumin grupları karşılaştırıldığında bu gruplarda kontrol grubuna göre GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $P<0,05$ ). BPA+taurin ve BPA+kurkumin gruplarının GST aktivitelerinde BPA muameleli gruba göre istatistiksel

olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ( $P<0,05$ ). GST aktiviteleri ifade edilirken, a: kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, b: zeytinyağı muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, c: taurin muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması, d: kurkumin muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması ve e: bisfenol A muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması olarak verilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri,  $n=6$ , Ortalama±Standart Sapma ( $P<0,05$ )

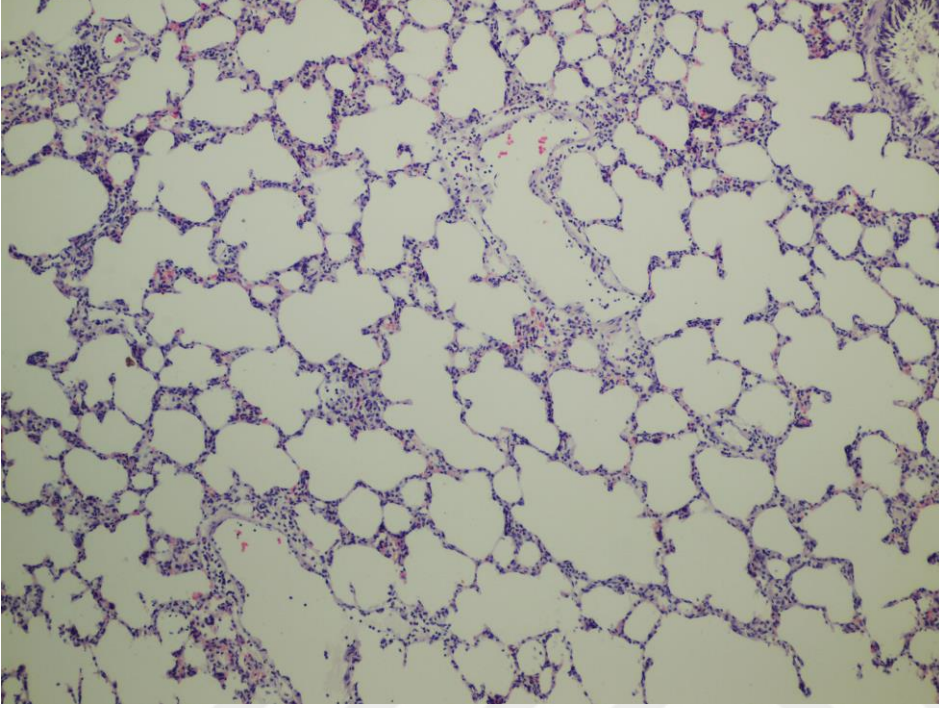
### 3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin sonunda kontrol grubu ratlardan alınan akciğerlere ait histolojik preparatlar ışık mikroskopunda incelendiğinde alveoller ve bronşiyoller normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Zeytinyağı muameleli grup (Resim 3.2), taurin muameleli grup (Resim 3.3) ve kurkumin muameleli grupta (Resim 3.4) bulunan ratların akciğer dokularında da kontrol grubu ile benzer şekilde normal histolojik yapı görülmektedir.

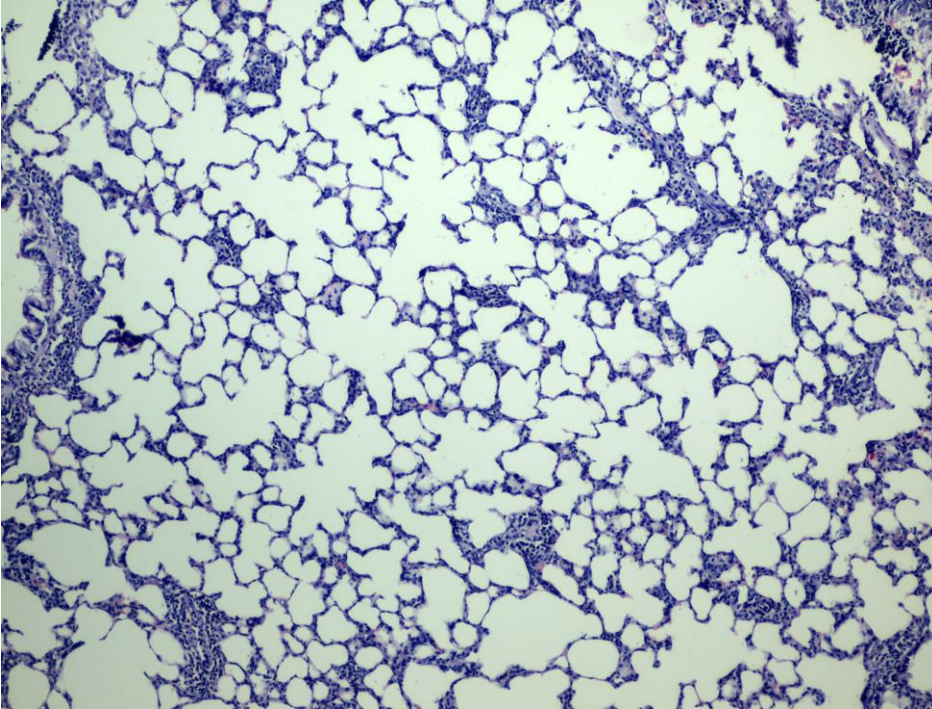
4 hafta boyunca BPA ile muamele edilen ratların akciğerlerinde hemoraji, hücre infiltrasyonu, alveollerde dejenerasyon, amfizem ve interstisyel dokuda artış (Resim 3.5-3.8) meydana geldiği tespit edildi.

Deneyin 4. haftasının sonunda, ratların akciğerleri histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde, BPA+taurin ve BPA+kurkumin ile muamele edilen gruplardaki

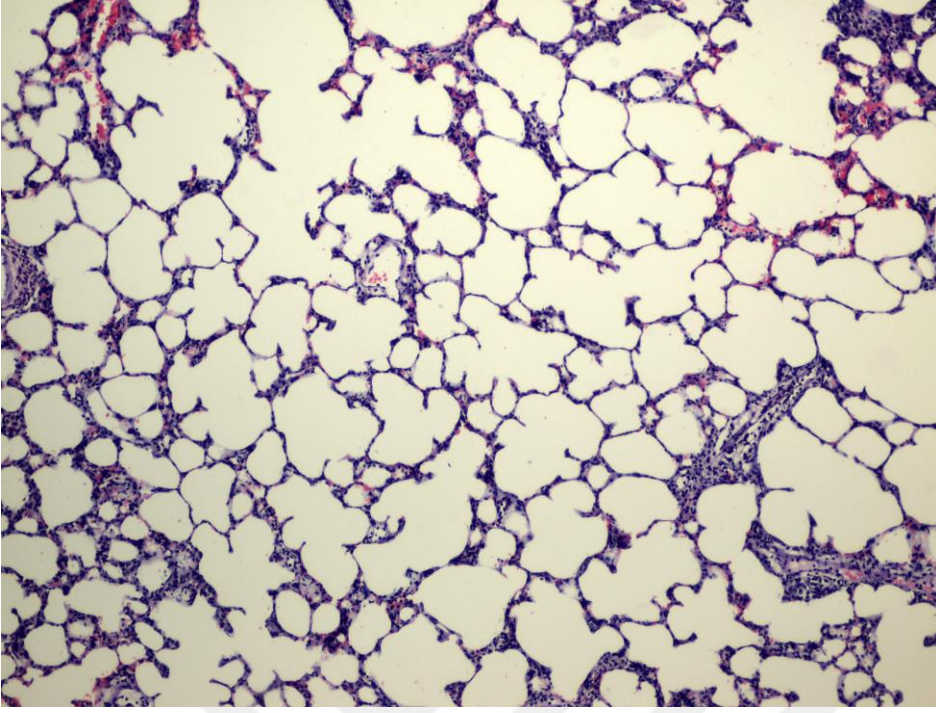
akciğer dokularında, BPA grubuna göre daha az dejenerasyon tespit edilmiştir (Şekil 3.9, 3.10).



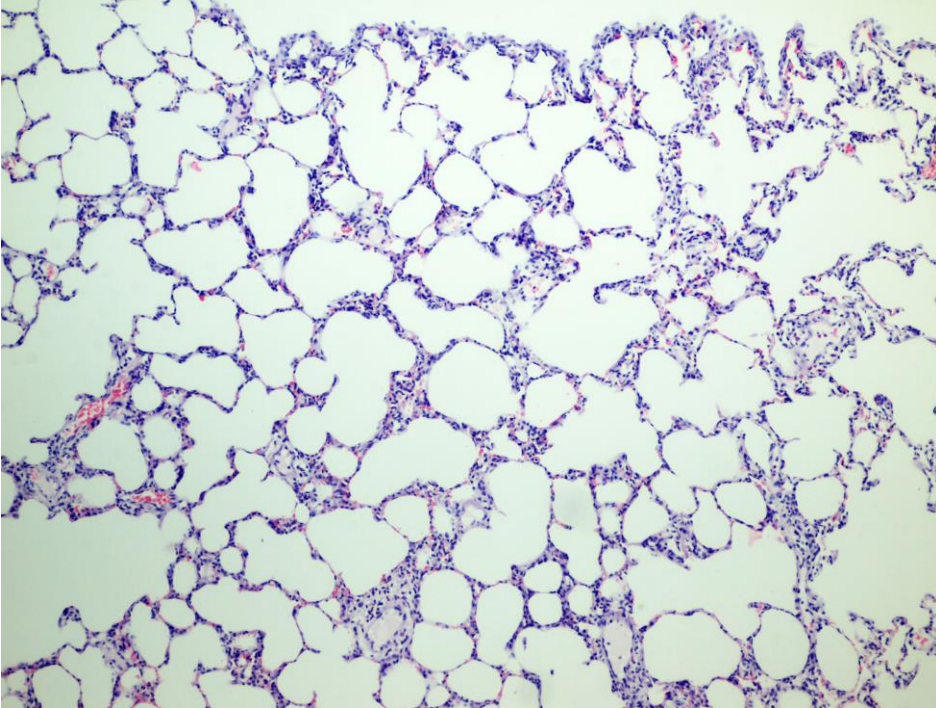
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



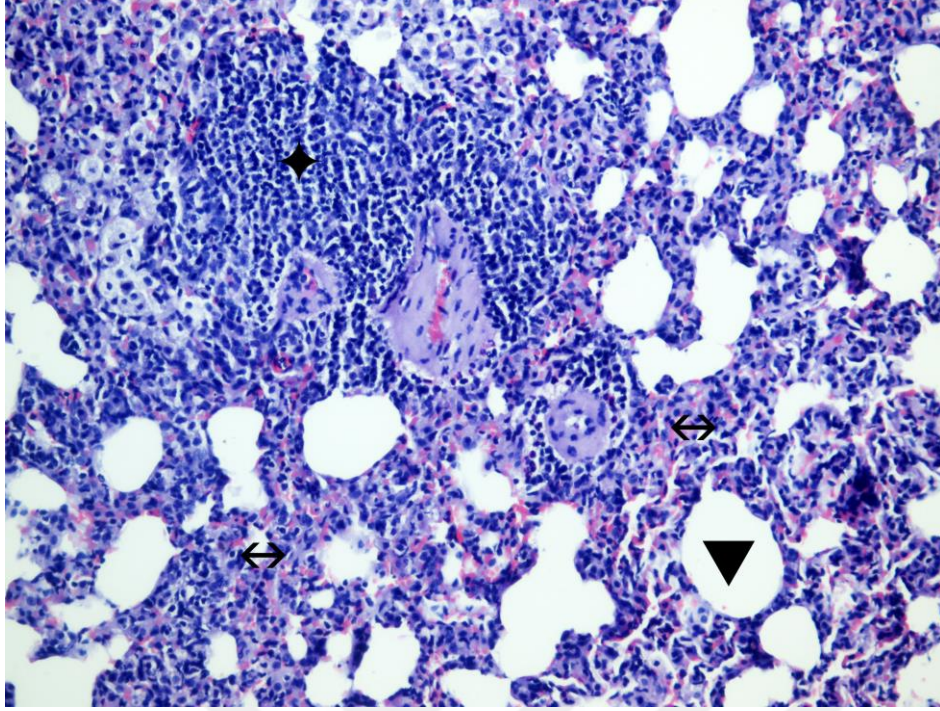
Resim 3.2. Zeytinyağı grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



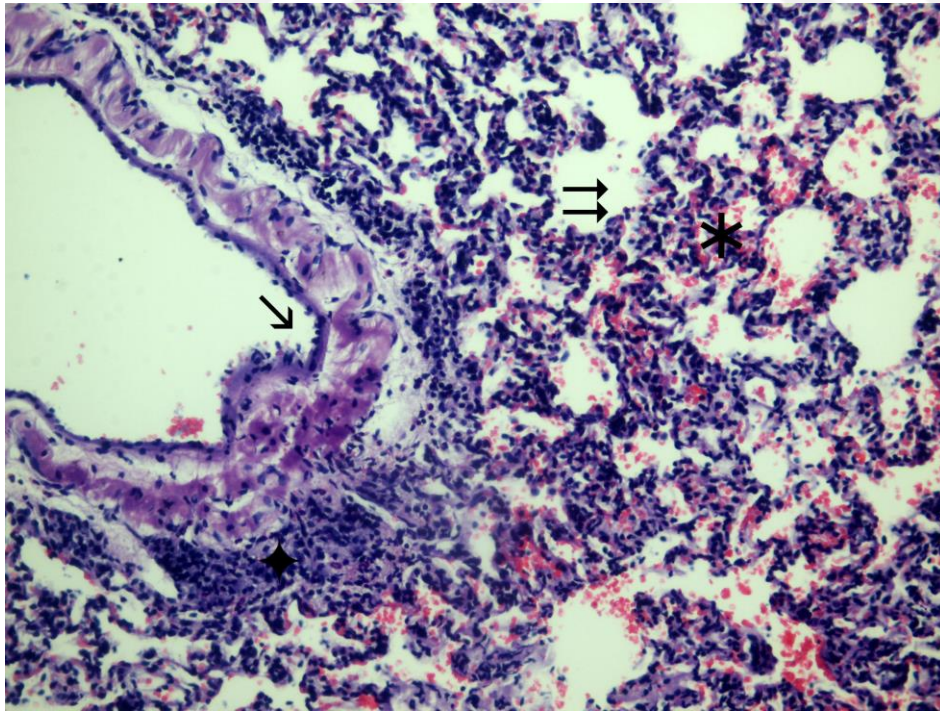
Resim 3.3. Taurin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



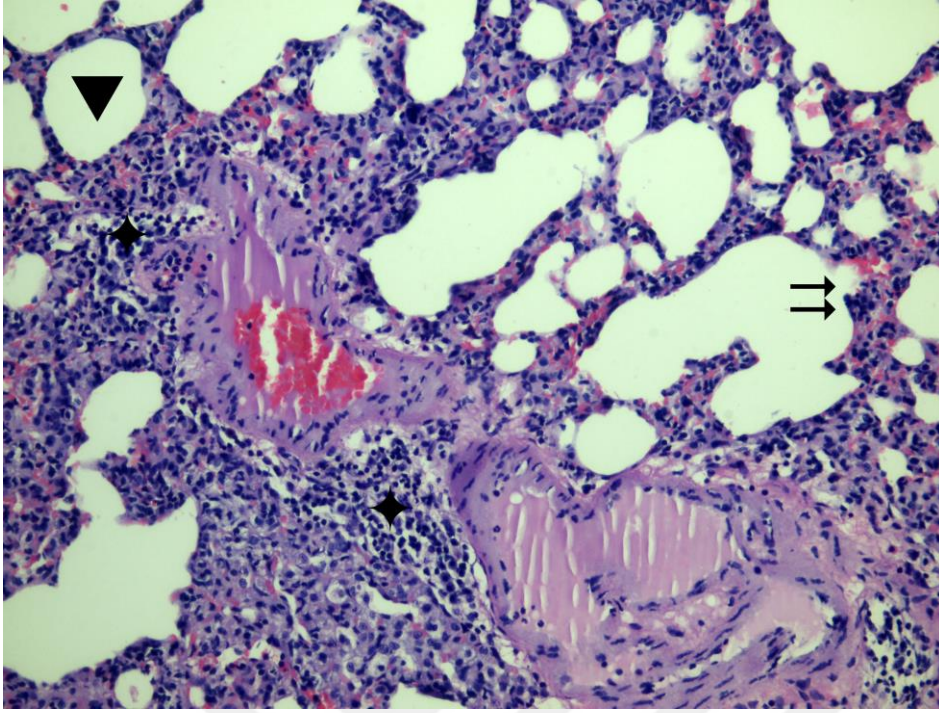
Resim 3.4. Kurkumin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



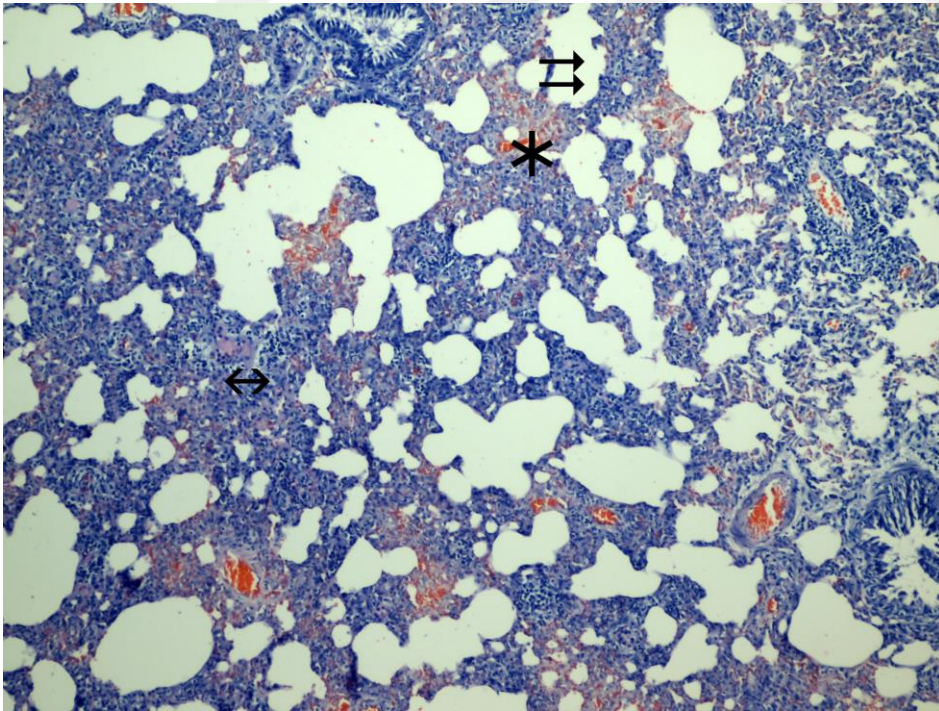
Resim 3.5. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusundaki interstisyel dokuda artış (↔), hücre infiltrasyonu (◆) ve amfizem (▲), H&E, X200



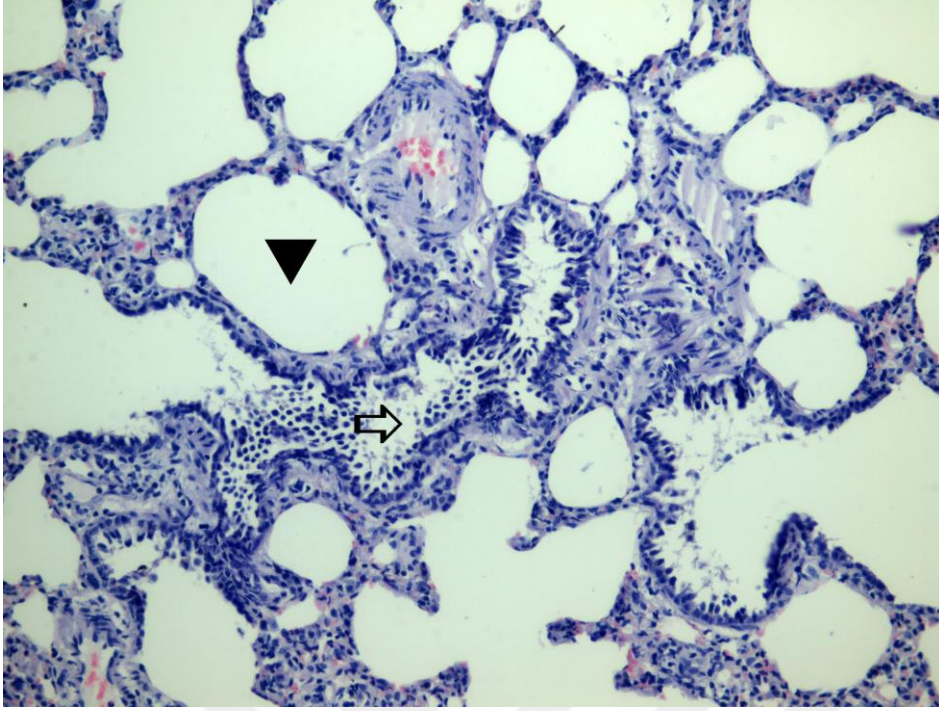
Resim 3.6. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (◆), bronşiyollerde (→) ve alveollerde dejenerasyon (⇔), H&E, X200



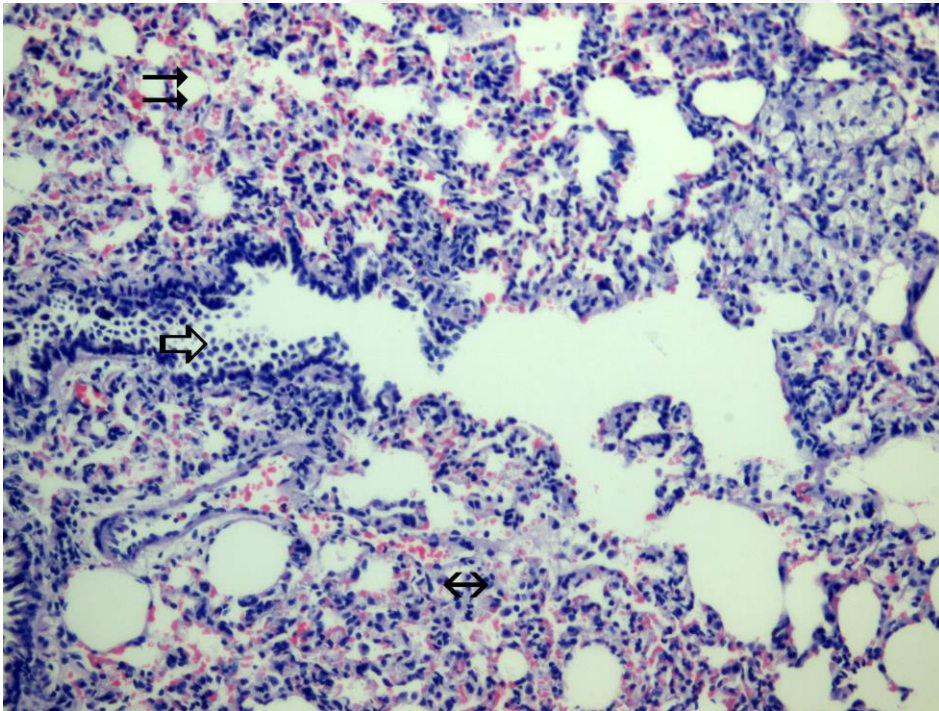
Resim 3.7. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (◆), amfizem (▲) ve alveollerde dejenerasyon (⇒), H&E, X200



Resim 3.8. Bisfenol A grubu ratların akciğer dokusunda alveollerde dejenerasyon (⇒), interstisyel dokuda artış (⇔) ve hemoraji (\*), H&E, X200



Resim 3.9. Bisfenol A+taurin grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (▲) ve bronşiyol epitelinde dökülme (⇒), H&E, X200



Resim 3.10. Bisfenol A+kurkumin grubu ratların akciğer dokusunda alveollerde dejenerasyon (⇒), bronşiyol epitelinde dökülme (⇒) ve interstisyel dokuda artış (⇔), H&E, X200

## 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endokrin bozucular, insanlarda ve yabani hayvan türlerinde endokrin fonksiyonlardaki değişiklikleri nedeniyle olumsuz sağlık etkilerine neden olur. BPA, östrojenik özelliklerine ve germinal hücreler üzerindeki toksik etkilere dayanan potansiyel bir endokrin bozucu olarak tanımlanan kimyasallardan biridir ve bu da hormon üretiminde bozulmalara yol açar (Karnam, Ghosh, Mondal ve Mondal, 2015).

BPA, dış kompozitleri, teneke kutular ve polikarbonat plastik su şişeleri gibi gıda kaplarından sızar. BPA'nın plastik materyalin kullanımının da artmasıyla eşzamanlı olarak hayvanlara, vahşi yaşam türlerine ve insanlara teması da artmaktadır (Karnam ve diğerleri, 2015).

BPA endokrin sistemin fonksiyonunu bozan ksenoöstrojen bir bileşiktir (Flint ve diğerleri, 2012; Vandenberg ve diğerleri, 2007).

BPA ile ilgili endişeler, dünyanın en yüksek üretim hacmi olan kimyasallarından biri olduğu bilgisi ve BPA içeren ürünlerin genellikle monomerler açığa çıkarması gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır (Cannon, Kostoryz, Russo, Smith ve Yourtee, 2000).

BPA maruziyeti ile karsinogeneziste artış olduğu belirtilmiştir (Jenkins ve diğerleri, 2009). BPA kalp, karaciğer, böbrek (Morgana ve diğerleri, 2014) dokularında, erkek ve dişi üreme sistemlerinde (El-Beshbishy, Aly ve El-Shafey, 2013; El Ghazzawy ve diğerleri, 2011; Helmestam, Davey, Stavreus-Evers ve Olovsson, 2014; Zhou, Liu, Liao, Han ve Liu, 2008) ve pankreatik fonksiyonlarda (Alonso-Magdalena, Morimoto, Ripoll, Fuentes ve Nadal, 2006) hasara sebep olmaktadır.

BPA, kimya endüstrisinde plastik üretimi için bir monomer olarak kullanılır. İnsan vücudunun bazı işlevlerini özellikle de endokrin sistemi bozan bir yapıya sahiptir. Gıda ile temas eden ürünlerin imalatında BPA'nın yaygın kullanımı, esas olarak sindirim sistemi yoluyla bu bileşiğe maruz kalma riskini arttırmaktadır. Literatür verileri, düşük dozlarda dahi olsa BPA'ya maruz kalmanın olumsuz sağlık etkileri ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. BPA'ya en fazla maruz kalanlar arasında bebekler, çocuklar ve hamile

kadınların olduğu düşünülmektedir (Mikolajewska, Stragierowicz ve Gromadzinska, 2015).

Yaygın bir endokrin bozucu kimyasal olan BPA'ya doğum öncesi maruz kalmanın, akciğer fonksiyonlarının azalması ve çocuklarda kalıcı hırıltılı solunum gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur (Spanier ve diğerleri, 2014).

Ayrıca BPA maruziyetinin kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ve renal sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve doğum defektleri ile meme kanseri gibi kronik hastalıklara yol açabildiği bildirilmiştir (Rezg, El-Fazaa, Gharbi ve Mornagui, 2014).

BPA maruziyeti merkezi sinir sistemi fizyolojisine her yaşta etkili olsa bile beynin gelişme evresinde BPA maruziyeti tehlikesi, lipofilik kimyasal yapının BPA'nın kan-plasenta ve kan-beyin bariyerlerini kolayca geçmesine olanak vermesinden ötürü laktasyon süresince de oldukça fazladır (Rezg ve diğerleri, 2014).

BPA çevre, vahşi yaşam ve insanlarda her yerde bulunur. BPA'nın erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkisinin moleküler temeli belirsizliğini korumasına rağmen yapılan bir çalışma BPA'nın fare spermatozoid hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve apoptoz oranını arttırdığını göstermiştir (Yin ve diğerleri, 2016).

BPA ile muamele edilen farelerin testislerinde seminifer tübüllerde daha az spermatojenik hücre ve sperm gözlenmiştir. Buna ek olarak, BPA, ROS birikime neden olmuş ve mitokondrinin BPA tetiklemeli ROS birikiminden etkilenen organel olduğunu doğrulanmıştır. BPA'nın mitokondriye ek olarak endoplazmik retikulumda hasara yol açtığı ve endoplazmik retikulumda strese bağlı proteinlerin çoğunun hayvan modellerinde aktive olduğu tespit edilmiştir (Yin ve diğerleri, 2016).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, erişkinlerde BPA'ya maruz kalmanın yumurtalık yanıtının azalması, dölleme başarısı ve embriyo kalitesinin düşürülmesi, implantasyon başarısızlığı, düşük, erken doğum, azalmış erkek cinsel fonksiyonu, azalmış sperm kalitesi, cinsel hormon konsantrasyonlarında değişiklik, tiroid hormonu konsantrasyonlarında değişiklik, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (kalp hastalığı, hipertansiyon ve kolesterol seviyeleri), karaciğer fonksiyonu değişimi, obezite, albüminüri, oksidatif stres ve inflamasyonlarla ilişkili olabileceği görülmüştür (Rochester, 2013).

Ayrıca, gebelik sırasında BPA'ya maruz kalmanın, spontan düşük, anormal gebelik zamanı, düşük doğum ağırlığı, artmış erkek genital anormallikleri ve çocuklukta obezite gelişimi ile sonuçlanabileceği düşünülmüştür. Özellikle erken BPA maruziyeti ile değişmiş davranışlar arasında etkileşim olduğu ve çocuklarda nörogelişimin kesintiye uğraması yanı sıra çocukluk çağında hırıltılı solunum ve astım olasılığının arttığı görülmüştür (Rochester, 2013).

Süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali gibi ROS, yaşayan bir organizmada meydana gelen sayısız kimyasal ve metabolik süreçlerin oluşturduğu oksijenin kararsız kimyasal metabolitleridir. Oksidatif stres çeşitli organları, çoğunlukla akciğer epitelini, retinal ve beyin kan damarlarını etkiler. Serbest oksijen radikalleri, hücre membranları, peroksizomlar, mitokondri, endoplazmik retikulum, protein hücre membranları ve çözünür enzimler (hemoglobin, ksantin oksijenaz) gibi yapılarda üretilir. Hücrelerin ve dokuların duyarlılığı, zayıf antioksidan korumanın yanı sıra hızlı büyüme ve gelişmelerinden kaynaklanır. Proteinler, lipitler ve DNA hasar görür. Önemli yapısal değişiklikler meydana gelir ve apoptoz veya nekrozla hücre ölümüne yol açar (Wilinska, Borszewska-Kornacka, Niemiec ve Jakiel, 2015).

*Curcuma longa*'dan izole edilen bir fenolik bileşik olarak bilinen kurkumin, antitümör etkisi altında yatan mekanizma hala zor olmakla birlikte akciğer kanseri tedavisinde kullanılan yeni bir ilaçtır. Kurkumin, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkiler sergilediği bulunmuştur (Wu ve diğerleri, 2016).

Turmerik kökünün aktif bileşeni olan kurkumin, özellikle antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve anti-inflamatuvar ajan olarak bilinmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kurkuminin polietilen glikol ve aktif kömür gibi maddelerin verdiği hasarı azalttığı (alveolar hasarının ve serum MDA miktarı azalması gibi) görülmüştür. Kurkuminin akut akciğer hasarında potansiyel terapötik ilaç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Günaydın ve diğerleri, 2012).

İnflamasyonun yol açtığı solunum yolu hastalıklarında kurkuminin önemli rolünü kabul eden birçok çalışma bulunmaktadır. Astımlı hastalarda kurkuminin NO temizleyicisi olarak rol oynayabileceği ve bronşiyal hastalığı önleyebileceği görülmüştür (Pulido-Moran, Moreno-Fernandez, Ramirez-Tortosa ve Ramirez-Tortosa, 2016).

Bir amino asit olan taurin insan beyinde, retinada, kalpte ve üreme organlarında, et ve deniz ürünlerinde bol miktarda bulunur ve aynı zamanda enerji içeceklerinin de önemli bir bileşenidir (Caine ve Geraciotti, 2016).

Taurinin yaygın anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Taurin desteğinin, epilepsi, kalp yetmezliği, kistik fibroz ve diyabet tedavisinde faydalı etkileri olduğu öne sürülmüştür ve hayvan deneylerinde amonyak, kurşun ve alkolden kaynaklanan nörotoksik hasarlara karşı koruma sağlamak için kullanılmıştır (Caine ve Geraciotti, 2016).

Kükürt içeren amino asit olan taurin (2-aminoetan-sülfonik asit) protein sentezinde yer almamakta ancak kalsiyum homeostazı, hücre hacmi düzenlemesi gibi çok hücreli fizyolojik süreçlerin modülasyonunda hayati bir rol oynamaktadır (Yang ve diğerleri, 2016).

Yapılan çalışmalar, farklı dokularda, taurinin antioksidan, anti-inflamatuvar ve antiapoptotik fonksiyonlar gösterdiğini bildirmiştir. Son zamanlarda, deneysel çalışmalarda taurinin akciğerde ve karaciğerde antifibrotik etki gösterdiği bulunmuştur (Yang ve diğerleri, 2016).

Bu tez çalışmasında BPA'nın toksik etkisini azaltmak için kullanılan ve antioksidan özellikte olan kurkumin ve taurinin kısmi olarak koruyucu etkisi olduğunu söylemek mümkündür. Ancak taurin ve kurkuminin BPA akciğer toksisitesine karşı birinin diğerinden daha etkili olduğunu söylemek mümkün değildir.

Bu tez çalışmasında 4 hafta süresince 130 mg/kg (1/25 LD<sub>50</sub> BPA) vücut ağırlığı dozunda BPA subakut olarak gavaj yoluyla ratlara uygulanmış ve deney süresince ratlarda BPA'ya bağlı ölüm meydana gelmemiştir. BPA'nın erkek ratlar için LD<sub>50</sub> dozu 3250 mg/kg. v.a olarak bildirilmiştir (Michalowicz, 2014). Deney boyunca BPA uygulanan ratlarda diğerlerine oranla daha agresif hareketler gözlenmiştir.

BPA ratların akciğerlerinde toksik etkiye neden olmuş, oluşan bu toksisite üzerine antioksidan etkileri olan taurin ve kurkuminin tam olarak olmasa da kısmen koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, biyokimyasal değerlendirmeler sonucunda, BPA'nın akciğer dokusunda reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte lipid peroksidasyonuna da neden olduğunu söyleyebiliriz. Sonuç olarak akciğerlerde, BPA'ya bağlı olarak görülen hasarın serbest radikaller sonucu meydana geldiği düşünülebilir. Bu nedenle içeriğinde BPA bulunan maddelerin kullanımı günümüzde zor olsa da kaçınılmaya çalışılmalıdır. Yapımında BPA kullanılmayan plastik madde kullanılmaması, güneşte bekleyen plastik maddelerin kullanılmaması, cam şişe gibi alternatif maddelerin kullanılması gerekmektedir. Endüstriyel olarak BPA kontaminasyonunu engellemek ve mesleki maruziyetten korunmak için gerekli her türlü güvenlik önlemleri alınmalıdır.

BPA'nın hem Avrupa Birliği'nde, hem de ülkemizde çocukların kullanabileceği polikarbonat materyalin yapısında bulunması olası ters etkileri gözönüne alınarak yasaklanmıştır. Ancak, yurtdışından gelen ucuz plastik ve polikarbonatların yapısında BPA'nın olabileceği unutulmamalı; bu ürünlerin özellikle bebek ve çocuklar tarafından kullanılmaması konusunda halk bilinçlendirilmelidir (Durmaz ve Giray, 2013).

Günümüzdeki literatür çalışmaları, çevredeki BPA'nın insanlar için bir sağlık riski oluşturabileceğini göstermektedir. İnsan sağlığını korumak için BPA düzenlemesinin tekrar gözden geçirilmesi gerekir.

Ayrıca zararları fazla olan bu plastikleştirici maddenin kullanımı kontrol altında tutulmalı veya son derece kısıtlanmalıdır. BPA'ya alternatif olabilecek toksik etkisi olmayan yeni ürünlerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalara hız verilmelidir.



## KAYNAKLAR

- Abdeen, S. H., EL-Houseini, M. E., Mamdouh, E. S., Tabashy, R. and Salah, A. (2013). Ex vivo assessment of the protective effect of curcumin and taurine against human hepatocarcinogenesis. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 66(4), 180-187.
- Abdel-Wahab, W. M. (2014). Thymoquinone attenuates toxicity and oxidative stress induced by bisphenol a in liver of male rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 17(11), 1152-1160.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N. and Ichikawa, H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595, 1-75.
- Agha, F. E., Youness, E. R., Selim, M. M. and Ahmed, H. H. (2014). Nephroprotective potential of selenium and taurine against mercuric chloride induced nephropathy in rats. *Renal Failure*, 36(5), 704-716.
- Alonso-Magdalena, P., Morimoto, S., Ripoll, C., Fuentes, E. and Nadal, A. (2006). The estrogenic effect of Bisphenol A disrupts pancreatic B-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental Health Perspectives*, 114(1), 106-112.
- Antal, M. C., Petit-Demouliere, B., Meziane, H., Chambon, P. and Krust, A. (2012). Estrogen dependent activation function of ER $\beta$  is essential for the sexual behavior of mouse females. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), 19822-19827.
- Arvanitoyannis, I. S. and Bosnea, L. (2004). Migration of substances from food packaging materials to foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(2), 63-76.
- Atkinson, A. and Roy, D. (1995). In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 26(1), 60-66.
- Aydoğan, M., Korkmaz, A., Barlas, N. and Kolankaya, D. (2010). Pro-oxidant effect of vitamin C coadministration with bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol on there productive tract of male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(2), 193-203.
- Ballesteros-Gomez, A., Rubio, S. and Perez-Bendito, D. (2009). Analytical methods for the determination of bisphenol A in food. *Journal of Chromatography A*, 1216(3), 449-469.
- Baykal, B. (Editör). (2014). *Histoloji konu anlatımı ve atlas*, Ankara: Palme Yayıncılık, 664-679.
- Ben-Jonathan, N., Hugo, E. R., Brandebourg, T. D. (2009). Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 49-54.
- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress?. *Metabolism*, 49(2), 3-8.

- Boz, İ. (2013). *Kurkumin Takviyesinin Sıçanlarda Ekzantrik Egzersizle Oluşan Kas Hasarı Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 21-22.
- Bozdoğan, Ö. (2012). *Fizyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık, 318.
- Brucker-Davis, F., Ferrari, P., Boda-Buccino, M., Wagner-Mahler, K., Pacini, P., Gal, J., Azuar, P. and Fenichel, P. (2011). Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid*, 21(10), 1133-1141.
- Caine, J. J. and Geraciotti, T. D. (2016). Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(12), 895-904.
- Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, L., Ringer, S., Huttner, K. and Hauser, R. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives*, 117(4), 639-644.
- Cannon, J. M., Kostoryz, E., Russo, K. A., Smith, R. E. and Yourtee, D. M. (2000). Bisphenol A and its biomaterial monomer derivatives alteration of in vitro cytochrome P450 metabolism in rat, minipig, and human. *Biomacromolecules*, 1(4), 656-664.
- Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B. and Harley, K. G. (2013). Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 121(1), 138.
- Chitra, K. C., Rao, K. R. and Mathur, P. P. (2003). Effect of bisphenol A and co-administration of bisphenol A and vitamin C on epididymis of adult rats: a histopathological and biochemical study. *Asian Journal of Andrology*, 5(3), 203-208.
- Clayton, E. M. R., Todd, M., Dowd, J. B. and Aiello, A. E. (2011). The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the US population, NHANES 2003-2006. *Environmental Health Perspective*, 119(3), 390-396.
- Coussens, L. M. and Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
- Cunha, S. C. and Fernandes, J. O. (2013). Assessment of bisphenol A and bisphenol B in canned vegetables and by gas chromatography-mass spectrometry after QuEChERS and dispersive liquid-liquid microextraction. *Food Control*, 33(2), 549-555.
- Cwiek-Ludwicka, K. (2015). Bisphenol A (BPA) in food contact materials - new scientific opinion from EFSA regarding public health risk. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 66(4), 299-307.
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47-95.

- Durmaz, E. ve Giray, B. K. (2013). Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 56, 192-199.
- Edmonds, J. S., Nomachi, M., Terasaki, M., Morita, M., Skelton, B. W. and White, A. H. (2004). The reaction of bisphenol A 3,4-quinone with DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 319(2), 556-561.
- El Ghazzawy, I. F., Meleis, A. E., Farghaly, E. F. and Solaiman, A. (2011). Histological study of the possible protective effect of pomegranate juice on bisphenol-A induced changes of the caput epididymal epithelium and sperms of adult albino rats. *Alexandria Journal of Medicine*, 47(2), 125-137.
- El-Beshbishy, H. A., Aly, H. A. and El-Shafey, M. (2013). Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 29(10), 875-887.
- Elswefy, S. E. S., Abdallah, F. R., Atteia, H. H., Wahba, A. S. and Hassan, R. A. (2016). Inflammation, oxidative stress and apoptosis cascade implications in bisphenol A-induced liver fibrosis in male rats. *International Journal of Experimental Pathology*, 97(5), 369-379.
- Eppler, B. and Dawson, R. (2001). Dietary taurine manipulations in aged male Fischer 344 rat tissue: taurine concentration, taurine biosynthesis and oxidative markers. *Biochemical Pharmacology*, 62(1), 29-39.
- Erdurmuş, M., Yağcı, R., Atış, Ö., Karadağ, R., Akbaş, A. and Hepşen, I.F. (2011). Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Current Eye Research*, 36(8), 713-718.
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S. and Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects and policy; a wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, 104, 19-34.
- Fu, P. and Kawamura, K. (2010). Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environmental Pollution*, 158(10), 3138-3143.
- Garcia, R. S. and Losada, P. P. (2004). Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1032(1), 37-43.
- Garcia-Morales, R., Rodriguez-Delgado, M., Gomez-Mariscal, K., Orona-Navar, C., Hernandez-Luna, C., Torres, E., Parra, R., Cardenas-Chavez, D., Mahlknecht, J. and Ornelas-Soto, N. (2015). Biotransformation of endocrine-disrupting compounds in groundwater: bisphenol A, nonylphenol, ethynylestradiol and triclosan by a laccase cocktail from *Pycnoporus Sanguineus* CS43. *Water, Air and Soil Pollution*, 226(8), 251.
- Geens, T., Neels, H. and Covaci, A. (2012). Distribution of bisphenol-A, triclosan and nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*, 87(7), 796-802.

- Geens, T., Roosens, L., Neels, H. and Covaci, A. (2009). Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*, 76(6), 755-760.
- Gentilcore, D., Porreca, I., Rizzo, F., Ganbaatar, E., Carchia, E., Mallardo, M., Felice, M. and Ambrosino, C. (2013). Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*, 304, 21-31.
- Gerber, M., Boutron-Ruault, M. C., Hercberg, S., Riboli, E., Scalbert, A. and Siess, M. H. (2002). Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. *Bulletin du Cancer*, 89(3), 293-312.
- Gupta, R. C. (Editör). (2014). *Biomarkers in toxicology*, San Diego: Academic Press, 459.
- Gümüştaş, M. K. ve Atukeren, P. (2008, Mart). *Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumunda sunuldu, İstanbul.
- Günaydın, M., Güzel, A., Güzel, A., Alaçam, H., Salis, O., Murat, N., Gacar, A. and Güvenç, T. (2012). The effect of the curcumin on lung injuries in a rat model induced by aspirating gastrointestinal decontamination agents. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(9), 1669-1676.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jokoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.
- Hall, J. M. and McDonnell, D. P. (2005). Coregulators in nuclear estrogen receptor action. *Molecular Interventions*, 5(6), 343-357.
- Harvey, P. W. and Johnson, I. (2002). Approaches to the assessment of toxicity data with endpoints related to endocrine disruption. *Journal of Applied Toxicology*, 22(4), 241-247.
- Helmestam, M., Davey, E., Stavreus-Evers, A. and Olovsson, M. (2014). Bisphenol A affects human endometrial endothelial cell angiogenic activity in vitro. *Reproductive Toxicology*, 46, 69-76.
- He, Y., Miao, M., Wu, C., Yuan, W., Gao, E., Zhou, Z. and Li, D. K. (2009). Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *Journal of Occupational Health*, 51(5), 432-436.
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y. and Taketani, Y. (1999). Differential interactions of bisphenol A and 17 $\beta$ -estradiol with estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$ . *Endocrine Journal*, 46(6), 773-778.
- Hong, H., Branham, W. S., Dial, S. L., Moland, C. L., Fang, H., Shen, J., Perkins, R., Sheehan, D. and Tong, W. (2012). Rat alpha-fetoprotein binding affinities of a large set of structurally diverse chemicals elucidated the relationships between structures and binding affinities. *Chemical Research in Toxicology*, 25(11), 2553-2566.

- Hong, H., Shen, J., Ng, H. W., Sakkiah, S., Ye, H., Ge, W., Gong, P., Xiao, W. and Tong, W. (2016). A rat  $\alpha$ -fetoprotein binding activity prediction model to facilitate assessment of the endocrine disruption potential of environmental chemicals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(4), 372.
- Howdeshell, K. L., Peterman, P. H., Judy, B. M., Taylor, J. A., Orazio, C. E., Ruhlen, R. L., Vom Saal, F. S. and Welshons, W. V. (2003). Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environmental Health Perspectives*, 111(9), 1180-1187.
- Huxtable, R. J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews*, 72(1), 101-163.
- Ishido, M., Masuo, Y., Terasaki, M. and Morita, M. (2011). Rat hyperactivity by bisphenol A, but not by its derivatives, 3-hydroxybisphenol A or bisphenol A 3,4-quinone. *Toxicology Letters*, 206(3), 300-305.
- Ito, T., Schaffer, S. W. and Azuma, J. (2012). The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*, 42(5), 1529-1539.
- Izzotti, A., Kanitz, S., D'Agostini, F., Camoirano, A. and De Flora, S. (2009). Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA in vitro and in liver and mammary tissue of mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 679(1), 28-32.
- Internet: Ritter, S. K. (June, 2011). Debating BPA's toxicity. *Chemical & Engineering News*, Vol: 89. Web: <http://cen.gext.acs.org/content/cen/articles/89/i23/Debating-BPAs-Toxicity.html> adresinden 12 Ağustos 2016'da alınmıştır.
- Jaeg, J. P., Perdu, E., Dolo, L., Debrauwer, L., Cravedi, J. P. and Zalko, D. (2004). Characterization of new bisphenol a metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(15), 4935-4942.
- Jenkins, S., Raghuraman, N., Eltoum, I., Carpenter, M., Russo, J. and Lamartiniere, C. A. (2009). Oral exposure to bisphenol a increase dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental Health Perspectives*, 117(6), 910-915.
- Kabuto, H., Amakawa, M. and Shishibori, T. (2004). Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life sciences*, 74(24), 2931-2940.
- Kang, J. H., Kondo, F. (2002). Effects of bacterial counts and temperature on the biodegradation of bisphenol A in river water. *Chemosphere*, 49(5), 493-498.
- Karafakıoğlu, Y. S. (2010). Antioksidanlar ve bir antioksidan olarak taurin. *Kocatepe Veterinary Journal*, 3(1), 55-61.
- Karnam, S. S., Ghosh, R. C., Mondal, S. and Mondal, M. (2015). Evaluation of subacute bisphenol-A toxicity on male reproductive system. *Veterinary World*, 8(6), 738.

- Kelly, F. J. (2003). Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(8), 612-616.
- Keri, R. A., Ho, S. M., Hunt, P. A., Knudsen, K. E., Soto, A. M. and Prins, G. S. (2007). An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 240-252.
- Khorsandi, L., Mirhoseini, M., Mohamadpour, M., Orazizadeh, M. and Khaghani, S. (2013). Effect of curcumin on dexamethasone-induced testicular toxicity in mice. *Pharmaceutical Biology*, 51(2), 206-212.
- Kılınç, K., ve Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2), 110-118.
- Kim, C. S., Sapienza, P. P., Ross, I. A., Johnson, W., Luu, H. M. D. and Hutter, J. C. (2004). Distribution of bisphenol A in the neuroendocrine organs of female rats. *Toxicology and Industrial Health*, 20(1-5), 41-50.
- Klamt, F. and Shacter, E. (2005). Taurine chloramine, an oxidant derived from neutrophils, induces apoptosis in human B lymphoma cells through mitochondrial damage. *Journal of Biological Chemistry*, 280(22), 21346-21352.
- Kovacic, P. (2010). How safe is bisphenol A? Fundamentals of toxicity: metabolism, electron transfer and oxidative stress. *Medical Hypothesis*, 75, 1-4.
- Krishnaiah, D., Sarbatly, R. and Nithyanandam, R. (2011). A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food and Bioproducts Processing*, 89(3), 217-233.
- Krishnan, A. V., Stathis, P., Permuth, S. F., Tokes, L. and Feldman, D. (1993). Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279-2286.
- Kuiper, G. G., Carlsson, B. O., Grandien, K. A. J., Enmark, E., Haagblad, J., Nilsson, S. and Gustafsson, J. A. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology*, 138(3), 863-870.
- Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J. (2014). *Robbins temel patoloji*. (Çev. S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu ve U. Çevikbaş). İstanbul: Nobel Kitapevi. (Eserin orijinali 1971'de yayımlandı), 12-15.
- Kundakovic, M., ve Champagne, F. A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behavior and Immunity*, 25(6), 1084-1093.
- Kunnumakkara, A. B., Anand, P. and Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Letters*, 269(2), 199-225.

- Lang, I. A., Galloway, T. S., Scarlett, A., Henley, W. E., Depledge, M., Wallace, R. B., Melzer, D. (2008). Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 300(11), 1303-1310.
- Le, H. H., Carlson, E. M., Chua, J. P. and Belcher, S. M. (2008). Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters*, 176(2), 149-156.
- Lee, C. C., Jiang, L. Y., Kuo, Y. L., Hsieh, C. Y., Chen, C. S. and Tien, C. J. (2013). The potential role of water quality parameters on occurrence of nonylphenol and bisphenol A and identification of their discharge sources in the river ecosystems. *Chemosphere*, 91(7), 904-911.
- Lee, S., Suk, K., Kim, I. K., Jang, I. S., Park, J. W., Johnson, V. J., Kwon, T. K., Choi, B. J. and Kim, S. H. (2008). Signaling pathways of bisphenol A-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells: Role of calcium-induced reactive oxygen species, mitogen-activated protein kinases, and nuclear factor- $\kappa$ B. *Journal of Neuroscience Research*, 86(13), 2932-2942.
- Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Wang, J., Weng, X., Ferber, J. R., Herrinton, L. J. and Zhu, Q. (2009). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human Reproduction*, 25(2), 519-527.
- Li, X., Xie, W., Xie, C., Huang, C., Zhu, J., Liang, Z., Deng, F., Zhu, M., Zhu, W., Wu, R., Wu, J., Geng, S. and Zhong, C. (2014). Curcumin modulates miR-19/PTEN/AKT/p53 axis to suppress bisphenol A-induced MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Phytotherapy Research*, 28(10), 1553-1560.
- Liao, C. and Kannan, K. (2011). Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: implications for human exposure. *Environmental Science & Technology*, 45(21), 9372-9379.
- Lin, M. S., Lee, Y. H., Chiu, W. T. and Hung, K. S. (2011). Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury. *Journal of Surgical Research*, 166(2), 280-289.
- Lopez-Cervantes, J. and Paseiro-Losada, P. (2003). Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives & Contaminants*, 20(6), 596-606.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
- Markey, C. M., Coombs, M. A., Sonnenschein, C. and Soto, A. M. (2003). Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evolution & Development*, 5(1), 67-75.

- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *The FEBS Journal*, 47(3), 469-474.
- Matsumura, Y., Hosokawa, C., Sasaki-Mori, M., Akahira, A., Fukunaga, K., Ikeuchi, T., Oshiman, K. and Tsuchido, T. (2009). Isolation and characterization of novel bisphenol-A-degrading bacteria from soils. *Biocontrol Science*, 14(4), 161-169.
- Mercea, P. (2009). Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *Journal of Applied Polymer Science*, 112(2), 579-593.
- Michalowicz, J. (2014). Bisphenol A-sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 738-758.
- Mikolajewska, K., Stragierowicz, J. and Gromadzinska, J. (2015). Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(2), 209-41.
- Minamiyama, Y., Ichikawa, H., Takemura, S., Kusunoki, H., Naito, Y. and Yoshikawa, T. (2010). Generation of reactive oxygen species in sperms of rats as an earlier marker for evaluating the toxicity of endocrine-disrupting chemicals. *Free Radical Research*, 44, 1398-1406.
- MohanKumar, S. M., Rajendran, T. D., Vyas, A. K., Hoang, V., Asirvatham-Jeyaraj, N., Veiga-Lopez, A., Olivier, N. B., Padmanabhan, V. and MohanKumar, P. S. (2016). Effects of prenatal bisphenol-A exposure and postnatal overfeeding on cardiovascular function in female sheep. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(1), 65-74.
- Moon, M. K., Kim, M. J., Jung, I. K., Koo, Y. D., Ann, H. Y., Lee, K. J., Kim, S. H., Yoon, Y. C., Cho, B. J., Park, K. S., Jang, H. and Park, Y. J. (2012). Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. *Journal of Korean Medical Science*, 27(6), 644-652.
- Morgana, A. M., El-Ballal, S. S., El-Bialy, B. E. and EL-Borai, N. B. (2014). Studies on the potential protective effect of cinnamon against bisphenol A- and octylphenol-induced oxidative stress in male albino rats. *Toxicology Reports*, 1, 92-101.
- Mumcu, U. Y., Kocer, I., Ates, O. and Alp, H. H. (2016). Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *International Journal of Ophthalmology*, 9 (10), 1518-1520.
- Murathanoğlu, O. ve İnceli, M. (2003). *Histoloji laboratuvar kılavuzu*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, 141.
- Nakajima, N., Ohshima, Y., Serizawa, S., Kouda, T., Edmonds, J. S, Shiraishi, F., Aono, M., Kubo, A., Tamaoki, M., Saji, H. and Morita, M. (2002). Processing of bisphenol A by plant tissues: glucosylation by cultured BY-2 cells and glucosylation/translocation by plants of *Nicotiana tabacum*. *Plant and Cell Physiology*, 43(9), 1036-1042.

- Nakamura, S., Tezuka, Y., Ushiyama, A., Kawashima, C., Kitagawara, Y., Takahashi, K., Ohta, S. and Mashino, T. (2011). Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicology Letters*, 203(1), 92-95.
- Nam, S. H., Seo, Y. M. and Kim, M. G. (2010). Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79(9), 949-952.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocytes glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70(1), 158-165.
- Park, E., Quinn, M. R., Wright, C. E. and Schuller-Levis, G. (1993). Taurine chloramine inhibits the synthesis of nitric oxide and the release of tumor necrosis factor in activated raw 264.7 cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 54(2), 119-124.
- Paxeus, N., Robinson, P. and Balmer, P. (1992). Study of organic pollutants in municipal wastewater in Göttenberg, Sweden. *Water Science & Technology*, 25(11), 249-256.
- Pennie, W. D., Aldridge, T. C. and Brooks, A. N. (1998). Differential activation by xenoestrogens of ER alpha and ER beta when linked to different response elements. *Journal of Endocrinology*, 158(3), 11-14.
- Popa, D. S., Hanganu, D., Vlase, L., Kiss, B., Loghin, F. and Crisan, G. (2014). Protective effect of *Trifolium pratense* extract on oxidative stress induced by Bisphenol A in rats. *Farmacologia*, 62(2), 341-349.
- Poyton, R. O., Ball, K. A. and Castello, P. R. (2009). Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(7), 332-340.
- Preciados, M., Yoo, C. and Roy, D. (2016). Estrogenic endocrine disrupting chemicals influencing NRF1 regulated gene networks in the development of complex human brain diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2086.
- Ptak, A. and Gregoraszcuk, E. L. (2012). Bisphenol A induces leptin receptor expression, creating more binding sites for leptin, and activates the JAK/Stat, MAPK/ERK and PI3K/Akt signalling pathways in human ovarian cancer cells. *Toxicology Letters*, 210(3), 332-337.
- Ptak, A., Wrobel, A. and Gregoraszcuk, E. (2011). Effect of bisphenol-A on the expression of selected genes involved in cell cycle and apoptosis in the OVCAR-3 cell line. *Toxicology Letters*, 202(1), 30-35.
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C. and Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and health. *Molecules*, 21(3), 264.
- Ravindran, P. N., Babu, K. N. and Sivaraman, K. (Editörler). (2007). *Turmeric: The genus Curcuma*, Abingdon: CRC Press, 299.

- Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N. and Mornagui, B. (2014). Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment International*, 64, 83-90.
- Reid, E. E. and Wilson, E. (1944). The relation of estrogenic activity to structure in some 4, 4'-Dihydroxydiphenylmethanes1. *Journal of the American Chemical Society*, 66(6), 967-969.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M. and Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616.
- Richter, C. A., Birnbaum, L. S., Farabollini, F., Newbold, R. R., Rubin, B. S., Talsness, C. E., Vandenberg, J. G., Walser-Kuntz, D. R. and Saal, F. S. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 199-224.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132-155.
- Rogers, J. A., Metz, L. and Yong, V. W. (2013). Review: endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Molecular Immunology*, 53(4), 421-430.
- Roncaglioni, A., Piclin, N., Pintore, M. and Benfenati, E. (2008). Binary classification models for endocrine disrupter effects mediated through the estrogen receptor. *Sarve Qsar Environmental in Research*, 19, 697-733.
- Rubin, B. S. and Soto, A. M. (2009). Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 55-62.
- Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1), 27-34.
- Sajiki, J., Takahashi, K. and Yonekubo, J. (1999). Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 736(1), 255-261.
- Sangai, N. P., Verma, R. J. and Trivedi, M. H. (2014). Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicology and Industrial Health*, 30(7). 581-597.
- Semiz, B. (1990). *İnsan anatomisi ve fizyolojisi*. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 83,89.
- Sen, C. K. (1995). Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(3), 675-686.
- Sharma, O. P. (1976). Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, 25(15), 1811-1812.

- Shelby, M. D. (2008). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction*, 22, 5-7.
- Shin, E., Choi, H. T. and Song, H. (2007). Biodegradation of endocrine-disrupting bisphenol A by white rot fungus *Irpex lacteus*. *Journal Microbiology and Biotechnology*, 17(7), 1147-1151.
- Spanier, A. J., Kahn, R. S., Kunselman, A. R., Schaefer, E. W., Hornung, R., Xu, Y., Calafat, A. M. and Lanphear, B. P. (2014). Bisphenol a exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. *JAMA Pediatrics*, 168(12), 1131-1137.
- Staples, C. A., Dorn, P. B., Klecka, G. M., O'Block, S. T. and Harris, L. R. (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 36, 2149–2173.
- Steer, P., Millgard, J., Sarabi, D. M., Basu, S., Vessby, B., Kahan, T., Edner, M. and Lind, L. (2002). Cardiac and vascular structure and function are related to lipid peroxidation and metabolism. *Lipids*, 37(3), 231-236.
- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Sonta, S. I., Makino, T. and Suzumori, K. (2005). Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 20(8), 2325-2329.
- Sun, Q., Li, Y., Chou, P. H., Peng, P. Y. and Yu, C. P. (2012). Transformation of bisphenol A and alkylphenols by ammonia-oxidizing bacteria through nitration. *Environmental Science & Technology*, 46(8), 4442-4448.
- Talsness, C. E., Andrade, A. J., Kuriyama, S. N., Taylor, J. A. and Vom Saal, F. S. (2009). Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 2079-2096.
- Tamilsevan, P., Bharathiraja, K., Vijayaraprakash, S. and Balasubraman, M. P. (2013). Protective role of lycopene on bisphenol A induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *International Journal of Pharmacy and Bio Sciences*, 4, 131-143.
- Tayama, S., Nakagawa, Y. and Tayama, K. (2008). Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 649(1), 114-125.
- Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F. J. and Schoenfelder, G. (2012). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1055.
- Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N. and Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24(2), 139-177.

- Videla, L. A. (2009). Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World Journal of Hepatology*, 1(1), 72-78.
- Vogel, S. A. (2009). The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol A “safety”. *American Journal of Public Health*, 99(3), 559-566.
- Wang, C., Niu, R., Zhu, Y., Han, H., Luo, G., Zhou, B. and Wang, J. (2014). Changes in memory and synaptic plasticity induced in male rats after maternal exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 322, 51-60.
- Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Li, X., Liu, Y., Bi, Y., Lai, S. and Ning, G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentrations associates with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), 223-227.
- Wetherill, Y. B., Fisher, N. L., Staubach, A., Danielsen, M., de Vere White, R. and Knudsen, K. E. (2005). Xenoestrogen action in prostatecancer: pleiotropic effects dependent on androgen receptorstatus. *Cancer Research*, 65(1), 54-65.
- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., Mclachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., Watson, C. S., Zoeller, R.T. and Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 178-198.
- Wilinska, M., Borszewska-Kornacka, M. K., Niemiec, T. and Jakiel, G. (2015). Oxidative stress and total antioxidant status in term newborns and their mothers. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(4), 736-40.
- Wu, H., Zhou, J., Zeng, C., Wu, D., Mu, Z., Chen, B., Xie, Y., Ye, Y. and Liu, J. (2016). Curcumin increases exosomal TCF21 thus suppressing exosome-induced lung cancer. *Oncotarget*, 7(52), 87081-87090.
- Yang, L., Tang, J., Chen, H., Ge, D., Sui, T., Que, J., Cao, X. and Ge, Y. (2016). Taurine reduced epidural fibrosis in rat models after laminectomy via downregulating egr1 EGR1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(6), 2261-2271.
- Yang, O., Kim, H. L., Weon, J. I. and Seo, Y. R. (2015). Endocrine-disrupting chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 20(1), 12-24.
- Yin, L., Dai, Y., Cui, Z., Jiang, X., Liu, W., Han, F., Lin, A., Cao, J. and Liu, J. (2016). The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 $\alpha$ /chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 314, 98-108.
- Yousef, M. I., Omar, S. A., El-Guendi, M. I. and Abdelmegid, L. A. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3246-3261.
- Zalko, D., Soto, A. M., Dolo, L., Dorio, C., Rathahao, E., Debrauwer, L., Faure, R. and Cravedi, J. P. (2003). Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model:

answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 111(3), 309-319.

Zarei, M., Farahnak, Z., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Javanbakht, M. H., Hosseinzadeh, P., Derakhshanian, H., Farahbakhsh-Farsi, P. and Djalali, M. (2016). Lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in controlled and uncontrolled Type 2 diabetic patients. *ARYA Atherosclerosis*, 12(3), 118-123.

Zhou, W., Liu, J., Liao, L., Han, S. and Liu, J. (2008). Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 283(1), 12-18.





## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ATABAY, Elif  
 Uyuğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 01.03.1991, Artvin  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : 0(506)1034565  
 e-mail : elifatabay0853@gmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2014
Lise	Arhavi Hüseyin Gürkan Lisesi	2010

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayınlar

Atabay, E., Kalender, Y. (2016, Eylül). *Ratlarda bisfenol A'nın sebep olduğu akciğer toksisitesi üzerine taurin ve kurkuminin koruyucu etkisi*. 23. Ulusal Biyoloji Kongresinde sunuldu, Gaziantep.

### Hobiler

Uzun yürüyüşler, Resim, Müzik



*GAZİ GELECEKTİR..*