

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***NİGELLA SATİVA* (ÇÖREK OTU) TOHUM YAĞININ
BİSPHENOL A UYGULANAN RATLARDA METABOLİK
BOZUKLUK VE TİROİT HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Oğuzcan KOCA

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (VETERİNERLİK) ANA BİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ**

KONYA-2025

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***NİGELLA SATİVA* (ÇÖREK OTU) TOHUM YAĞININ BİSPHENOL A
UYGULANAN RATLARDA METABOLİK BOZUKLUK VE TİROİT
HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Oğuzcan KOCA

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (VETERİNERLİK) ANA BİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212043 Proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2025

ÖNSÖZ

Endokrin bozucu kimyasallar (EDC) veya ksenoöstrojenler, doğal ya da sentetik bileşikler olarak endojen hormonları taklit veya bloke ederek endokrin sistemin işleyişini bozabilmektedir. Plastik, pestisit ve endüstriyel kimyasallar gibi çevresel kirlilik kaynaklarının bu etkileri memeliler ve diğer hayvanlarda çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Özellikle Bisfenol A (BPA), östrojen, androjen ve tiroit hormon reseptörleri gibi biyolojik reseptörlerle etkileşime girerek, üreme, gelişim ve metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Ayrıca, BPA'nın endokrin, sinir ve immün sistemleri etkileyerek ciddi sağlık sorunlarına yol açtığı bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir.

BPA, polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin yaygın olarak kullanıldığı gıda ambalajları, tıbbi cihazlar ve termal kağıtlar gibi ürünlerle çevreye salınmaktadır. Gıda ile temas eden malzemelerden BPA geçişi ve maruziyeti, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. BPA'nın toksik etkilerinin oksidatif stres ve hormonal bozukluklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Son yıllarda, doğal bileşiklerle BPA gibi toksik maddelerin etkilerinin hafifletilmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Çörek otu (*Nigella sativa*), zengin biyokimyasal içeriği ile antioksidan, antidiyabetik, antitümöral ve immün sistemi destekleyici etkileriyle bu alanda dikkat çekmektedir. *N. sativa*, antioksidan özelliği sayesinde BPA'nın zararlı etkilerini hafifletmede umut verici doğal bir bileşiktir. Bu çalışmada, Bisfenol A'nın zararlı etkilerinin *N. sativa* ile hafifletilip hafifletilemeyeceği incelenmiş ve bu iki maddenin etkileşim potansiyeli değerlendirilmiştir.

Doktora eğitimim boyunca bilgi birikimini, tecrübesini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, doktora eğitimim sırasında değerli görüş ve tecrübeleri ile bana yol gösteren sayın Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, bana olan desteği ve yardımları için Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU'na ve Anabilim Dalımızda yer alan diğer öğretim üyelerimize, bu zorlu eğitim hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli aileme ve en zor anlarımda yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Aslınur KOCA'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu tezi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün kıymetli personellerine yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Oğuzcan KOCA
Ocak / 2025



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	vi
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1.GİRİŞ	1
1.1 BPA	1
1.1.1 Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	2
1.1.2 Bisfenol Türevleri	2
1.1.3 Bisfenol A'nın Toksikokinetiği	4
1.1.4 Bisfenol A'nın Vücuda Alımı, Emilimi ve Atılımı.....	5
1.1.5 Bisfenol A'nın Toksik Etkileri.....	7
1.1.6 İmmün Sistem Üzerine Etkisi	10
1.1.7 Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi.....	11
1.1.8 Üreme Sistemi Üzerine Etkisi	12
1.1.9 BPA'nın Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi	13
1.1.10 BPA'nın Metabolizma Üzerine Toksik Etkileri	14
1.1.11 BPA'nın Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi.....	15
1.1.12 BPA'nın Lipit Profili Üzerine Etkisi.....	16
1.2 <i>Nigella sativa</i> L. ve genel etkileri.....	17
1.2.1 <i>N. sativa</i> 'nın Fitokimyasal Profili.....	18
1.2.2 <i>N. sativa</i> 'nın Farmakolojik Özellikleri	20
2.GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1 Gereç.....	24
2.2 Yöntem	25
2.2.1 Serum Tiroid Hormon Düzeylerinin Tayini.....	26
2.2.2 Lipid Parametreleri Düzeylerinin Tayini (Serum LDL, HDL, Trigliseritler ve Total Kolesterol).....	26
2.2.3 İnsülin, Glikoz, Glukagon, Leptin, Karnitin Düzeylerinin Tayini.....	26
2.2.4 İstatistiksel Analizler.....	26
3.BULGULAR	27
4.TARTIŞMA	36
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
6.KAYNAKLAR	51
7.EKLER	68

Ek-A: Etik Kurul Onayı.....	68
Ek-B: Turnitin Raporu.....	69
8. ÖZGEÇMİŞ	77



KISALTMALAR

Akt	:Adenozin kinaz transferaz
BMI	:Vücut kitle endeksi
BPA	:Bisfenol A
BPAF	:Bisfenol AF
BPAG	:BPA-glukuronit
BPAS	:BPA-sülfat
BPF	:Bisfenol F
BPG	:Bisfenol G
BPM	:Bisfenol M
BPP	:Bisfenol P
BPPH	:Bisfenol PH
BPS	:Bisfenol S
BP-TMC	:Bisfenol TMC
CAT	:Katalaz
CD4+	:Yardımcı T hücreleri
CD8+	:Sitotoksik T hücreleri
CO ₂	:Karbondioksit
CYP450	:Sitokrom P450
DM	:Diabetes mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EDC	:Endokrin bozucu kimyasal
FFA	:Serbest yağ asitleri
FSH	:Folikül uyarıcı hormon
fT3	:Serbest T3
fT4	:Serbest T4
GLUT4	:Glukoz taşıyıcı tip 4 protein
GPx	:Glutasyon peroksidaz
GSH	:Glutasyon
GSK3	:Glykogen sentaz kinazı-3
GSSG	:Oksitlenmiş glutasyon

H ₂ O ₂	:Hidrojen peroksit
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG-CoA	:Hidroksi metilglutaril koenzim A
HOCl	:Hipokloröz asit
HSL	:Hormona duyarlı lipaz
IL-13	:İnterlökin-13
IL-1 β	:İnterlökin-1B
IL-5	:İnterlökin-5
IL-6	:İnterlökin-6
IR	:İnsülin direnci
iNOS	:İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
kDa	:Kilodalton
kg	:Kilogram
L	:Litre
LC	:L-karnitin
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	:Lüteinizan hormon
LPL	:Lipoprotein lipaz
LPS	:Lipopolisakkarit
MBP	:BPA'nın biyolojik olarak aktif bir metaboliti
MDA	:Malondialdehit
ml	:Mililitre
mRNA	:Haberci Ribonükleik Asit
Mt	:Milyon ton
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaF	:Sodyum florür
NAFLD	:Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
ng	:Nanogram
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi
NIS	:Sodyum -iyodür simporteri
nM	:Nanomolar
NO	:Nitrik oksit
NS	:Nigella sativa

NSO	:Nigella sativa yağı
-OCI	:Hipoklorit
PCOS	:Polikistik over sendromu
PDI	:Protein disülfid izomeraz
PPAR	:Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörler
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SOD	:Süperoksit dismutaz
SREBP-1c	:Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c
T2DM	:Tip 2 diyabet
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin
TAG	:Triasilgliserol
TC	:Total kolesterol
TG	:Trigliserit
TNF- α	:Tümör nekroz faktör-a
TPO	:Tiroperoksidaz
TQ	:Timokinon
TR- α	:Tiroid hormon reseptörü α
TR- β	:Tiroid hormon reseptörü β
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
TSHR	:TSH reseptörü
TSLP	:Timik stromal lenfopoietin
UDP	:Uridin difosfat
UGT	:UDP-glukuronoziltransferaz
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
μ g	:Mikrogram
μ M	:Mikromolar

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***Nigella Sativa* (Çörek Otu) Tohum Yağının Bisphenol A Uygulanan Ratlarda Metabolik Bozukluk Ve Tiroit Hormonları Üzerine Etkisi**

Oğuzcan KOCA
Fizyoloji (Veterinerlik) Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2025

Bu çalışmada Bisfenol A (BPA) ile deneysel toksikasyon oluşturulan ratlarda *Nigella sativa* yağı uygulamasının metabolik bozukluk ve tiroit hormonları üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada canlı ağırlıkları istatistiki olarak farklı olmayan 30 adet yetişkin Wistar Albino rat kullanıldı. Denemede kullanılan hayvanlar Kontrol (K), *N. sativa* (NSO), Bisfenol A (BPA), *N. sativa* + Bisfenol A (BPAN) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan ratlara her gün gavaj olarak 1 ml zeytinyağı verildi. NSO grubunda yer alan ratlara her gün 1 ml zeytinyağı + 5ml/kg NSO gavaj olarak verildi. BPA grubunda yer alan ratlara her gün 1 ml zeytinyağında çözdürülmüş 100 mg/kg dozunda BPA oral olarak verildi. BPAN grubundaki ratlara her gün 1 ml zeytinyağında çözdürülmüş 100 mg/kg dozunda BPA ile birlikte 5 ml/kg NSO gavaj olarak verildi. Deneme 30 gün sürdü.

Araştırmada deneme sonunda deneklerden alınan kan örneklerinde fT3, fT4, TSH, HDL, LDL, trigliserit, kolesterol, insülin, glikoz, glukagon, leptin ve L-karnitin düzeyleri belirlendi. TSH, kolesterol, trigliserit, insülin, glukagon ve leptin düzeylerinin BPA grubunda K grubuna göre önemli ($p < 0,05$) oranda arttığı, fT3, HDL ve glikoz düzeylerinin önemli ($p < 0,05$) oranda azaldığı belirlendi. BPAN grubunda ise bu değerlerin kontrol grubuna yakınlığı görüldü.

Sonuç olarak, BPA ile deneysel toksikasyon oluşturulan ratlarda metabolik bozulmanın incelenen parametreler açısından olumsuz etkilerinin görüldüğü bu çalışmada, etkin bir koruyucu olan NSO uygulamasının sağlıklı ratlarda olumsuz etki oluşturmamasının yanı sıra metabolik bozukluk şekillenen ratlarda meydana gelen bu olumsuz etkileri hafifletmesi bakımından dikkate değer görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bisfenol A; Metabolik bozukluk; *Nigella sativa*; Tiroit hormonları.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effect of *Nigella Sativa* (Black Seed) Oil on Metabolic Disorders and Thyroid Hormones in Rats Treated with Bisphenol A

Oğuzcan KOCA
Department of Physiology (Veterinary)

PhD THESIS / KONYA-2025

The aim of this study is to analyze the effects of *Nigella sativa* oil on metabolic disorders and thyroid hormones in rats treated with Bisphenol A (BPA).

In the study, 30 adult Wistar Albino rats with statistically similar body weights were used. The animals were divided into four groups: Control (C), *N. sativa* (NSO), Bisphenol A (BPA), and *N. sativa* + Bisphenol A (BPAN). Rats in the Control group were gavaged with 1 ml of olive oil daily. Rats in the NSO group were gavaged with 1 ml of olive oil + 5 ml/kg NSO daily. Rats in the BPA group were orally administered 100 mg/kg BPA dissolved in 1 ml of olive oil daily. Rats in the BPAN group were gavaged with 100 mg/kg BPA dissolved in 1 ml of olive oil along with 5 ml/kg NSO daily. The experiment lasted for 30 days.

In the study, levels of fT3, fT4, TSH, HDL, LDL, triglycerides, cholesterol, insulin, glucose, glucagon, leptin, and L-carnitine were determined in blood samples taken from the groups at the end of the experiment. It was found that TSH, cholesterol, triglycerides, insulin, glucagon, and leptin levels significantly ($p < 0,05$) increased in the BPA group compared to the Control (C) group, while fT3, HDL, and glucose levels significantly ($p < 0,05$) decreased. In the BPAN group, the altered values were observed to approach those of the control group.

In conclusion, this study observed the adverse effects of metabolic disruption in rats subjected to experimental toxicity with BPA in terms of the examined parameters. The application of NSO, an effective protective agent, not only did not cause adverse effects in healthy rats but also appeared noteworthy in mitigating these adverse effects in rats with metabolic disorders.

Keywords: Bisphenol A; Metabolic disorder; *Nigella sativa*; Thyroid hormones.

1. GİRİŞ

1.1 BPA

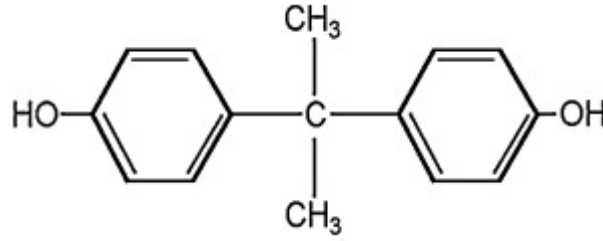
Endokrin bozucu kimyasallar arasında önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen Bisfenol A'nın (BPA) östrojenik aktiviteye sahip olduğu Krishnan ve ark (1993) tarafından gösterilmiş, bu östrojenik kapasitenin para pozisyonundaki hidroksil gruplarına bağlı olduğu ifade edilmiştir (Vilarinho ve ark 2019). BPA, canlılarda endojen hormonal aktiviteyi taklit etme, değiştirme veya engelleme yoluyla metabolik disfonksiyonlara neden olabilmektedir (Sujan ve ark 2019). Bunun yanı sıra, obezite, otizm, antioksidan enzim seviyelerinde azalma, endometriozis, kardiyovasküler hastalıklar, doğurganlık sorunları, yenidoğan ölümleri, polikistik over sendromu, cinsel işlev bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları gibi çeşitli olumsuz etkileri olduğu da bildirilmektedir (Elham ve ark 2023).

BPA'nın üretim, tüketim veya bertaraf süreçlerinde çevreye doğrudan ya da dolaylı olarak salındığı belirtilmektedir. BPA maruziyetinin ise sindirim sistemi, solunum sistemi, deri üzerinden ya da maternofetal yol ile gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Almeida ve ark 2018). BPA'nın, östrojen, androjen, arilhidrokarbon ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler (PPAR'lar) üzerinden organizmalar üzerinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle, BPA yalnızca cinsiyet hormonları, insülin, leptin, adiponektin ve tiroksin gibi endokrin fonksiyonlarını değil; bağışıklık ve sinir sistemlerini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Michałowicz 2014).

BPA üretiminin yaklaşık %65'ini polikarbonat plastikler, %30'unu ise epoksi reçineler oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra BPA, termal kağıt, sülfürler, böcek ilaçları, deri tabaklama maddeleri, boya dağıtıcılar, elyaf katkı maddeleri, tıbbi cihazlar ve elektronik ürünlerin üretiminde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Huelsmann ve ark 2021). Dünya genelinde BPA üretiminin 2012 yılında 6,5 milyon ton (Mt), 2015 yılında 7,7 Mt, 2019 yılında ise 8 Mt'un üzerinde olduğu rapor edilmiştir (Hahladakis ve ark 2022).

1.1.1 Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA (2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propan), ilk kez 1891 yılında Dianin tarafından sentezlenmiştir (Dianin 1891). BPA, 228.29 g/mol moleküler ağırlığa ve C₁₅H₁₆O₂ kimyasal yapısına sahiptir. Yapısal olarak, bir metil köprüsü ile birbirine bağlanan iki fenol halkasından oluşan, köprüye bağlı iki metil fonksiyonel grubuna sahip organik bir bileşiktir (Şekil 1.1). Genellikle hafif fenolik bir kokuya sahip, beyaz veya renksiz kristal katı bir formda bulunur. BPA'nın erime noktası 153–159°C, kaynama noktası ise 220°C'dir (Kang ve ark 2006, Ma ve ark 2019, Vasiljevic ve Harner 2021).



Şekil 1.1 BPA'nın kimyasal formülü (Ma ve ark 2019).

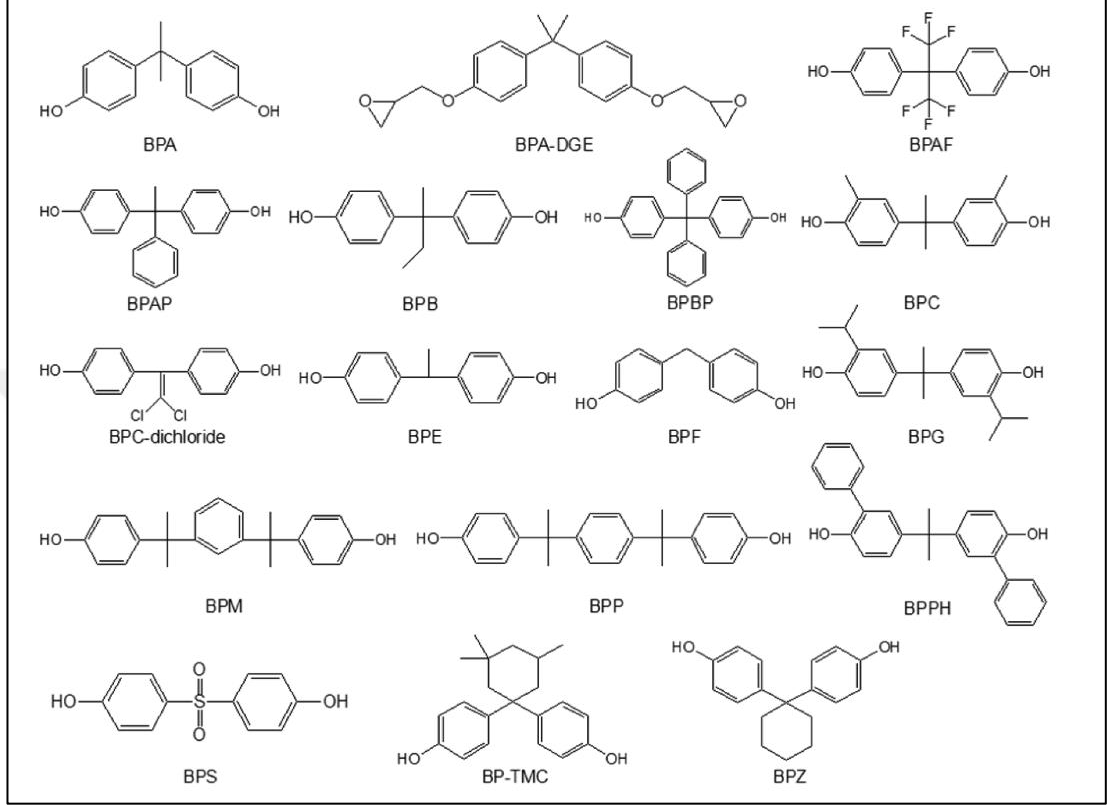
Düşük uçuculuğu nedeniyle, BPA'nın yarı ömrü suda ve toprakta yaklaşık 4,5 gün, havada ise bir günden daha azdır (Cousins ve ark 2002). BPA ve analoglarının sentezi, fenolün uygun çözücü ve katalizör ile yoğunlaştırılması prensibine dayanmaktadır. BPA, fenolün aseton ile birleştirilmesi yoluyla da kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Kang ve ark 2006, Thoene ve ark 2018).

1.1.2 Bisfenol Türevleri

Polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde, yapısal olarak BPA'ya benzeyen çeşitli kimyasal maddeler kullanılmaktadır. Bu maddeler, iki hidroksifenil işlevselliğinin ortak yapısını içerdiği için genel olarak bisfenol analogları olarak adlandırılmaktadır. Endüstriyel uygulamalarda toplam 16 bisfenol analogu kullanıldığı bildirilmektedir (Chen ve ark 2016) (Şekil 1.2).

BPA'nın başlıca ikameleri arasında BPF (bisfenol F), BPS (bisfenol S) ve BPAF (bisfenol AF) yer almakta olup, bu kimyasallar polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle BPF, cila, vernik,

astar, yapıştırıcılar, plastikler, su boruları gibi ürünlerin yanı sıra diş dolgu macunu, oral protez cihazları, doku ikameleri ve gıda ambalajı kaplamalarında da kullanılmaktadır (Cabaton ve ark 2009).



Şekil 1.2 BPA ve Bisfenol analoglarının kimyasal yapıları (Chen ve ark 2016).

Bazı bisfenol analogları, örneğin BPG, BPM, BPP, BPPH ve BP-TMC, tortulara adsorbe olma ve dokularda birikme eğilimleri göstermektedir (Arnot ve Gobas 2006). BPA gibi diğer türevleri de hızlı metabolize edildiklerinden biyobirikim potansiyelleri genellikle düşüktür (Dekant ve Völkel 2008, Chen ve ark 2016).

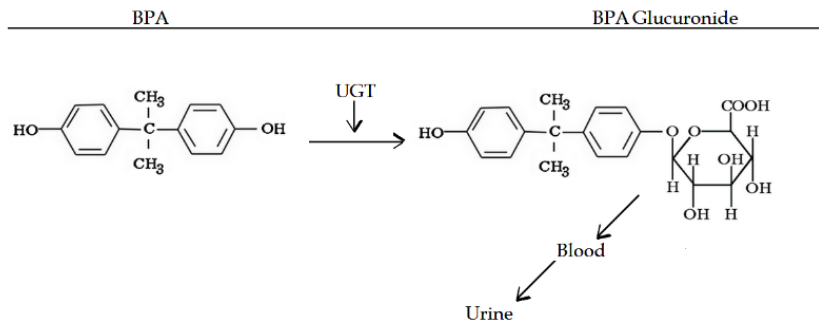
Mevcut çalışmalar, bisfenol türevlerinin endokrin sistem disfonksiyonu, sitotoksisite, genotoksisite, üreme toksisitesi ve nörotoksisite gibi çeşitli toksik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Rochester ve Bolden (2015) tarafından yapılan sistematik bir inceleme, özellikle BPF ve BPS analoglarının hormonal aktivitelerini ele almış ve bu iki analogun östrojenik, anti-östrojenik, androjenik ve anti-androjenik aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Çalışmada, bu analogların BPA ile benzer biyolojik etkiler oluşturduğu sonucuna ulaşmıştır (Rochester ve Bolden 2015).

1.1.3 Bisfenol A'nın Toksikokinetiği

Organizmalar, geniş uygulama alanları nedeniyle toprak, su ve havada yaygın olarak bulunan BPA'ya kolayca maruz kalabilmektedirler (Kang ve ark 2007). Canlıların BPA maruziyeti, kontamine gıda ve su tüketimi, yanmış plastik dumanı veya tozunun deriden emilmesi, solunması ve yutulması gibi yollarla gerçekleşmektedir (Vandenberg ve ark 2007, Zalko ve ark 2011, Li ve ark 2015, Deng ve ark 2021). BPA'ya en yaygın maruziyetin gıda tüketimi yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir (Kang ve ark 2006).

Oral yolla alınan BPA'nın, gastrointestinal yoldan kolaylıkla emildiği ve uygulamadan yaklaşık 80 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı, ardından ise sonraki 6 saat boyunca hızla azaldığı rapor edilmiştir. BPA'nın eliminasyonunun maruziyetten sonraki 24 saat içinde tamamlandığı belirtilmiştir (Völkel ve ark 2002).

Araştırmalar, BPA'nın bağırsakta ve karaciğerde UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) enzimi tarafından glukuronidasyona uğradığını göstermektedir (Yokota ve ark 1999, Dekant ve Völkel 2008, Hanioka ve ark 2011). BPA'nın büyük bir kısmının, glukuronidler ve sülfatlarla kolayca konjuge edilerek daha az toksik olan BPA-glukuronid (BPAG) ve BPA-sülfat (BPAS) formlarına dönüştürüldüğü ve bu bileşiklerin organizmadan etkin bir şekilde elimine edildiği belirtilmektedir (Vandenberg ve ark 2007, Michałowicz 2014). Şekil 1.3, bu detoksifikasyon sürecini özetlemektedir.



Şekil 1.3 BPA'nın glukuronidasyonu

İdrarda konjuge olmayan BPA, BPAG ve BPAS varlığının tespit edildiği bir çalışmada toplam BPA'nın %71'inin BPAG, %15'inin BPAS ve %14'ünün serbest

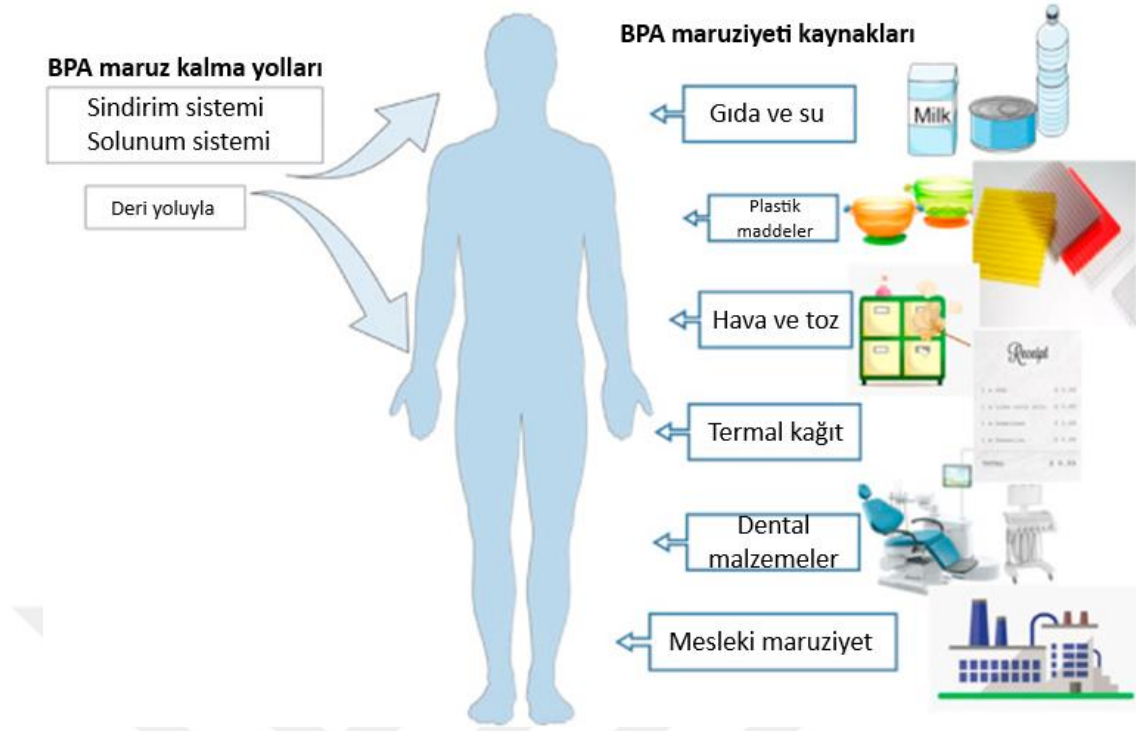
BPA olduğu belirtilmektedir (Gerona ve ark 2016). Glukuronidasyon işlemi sonrasında kalan serbest BPA'nın, enzimatik (H_2O_2 /peroksidaz ve NADPH/CYP450) ve enzimatik olmayan (peroksi nitrit/ CO_2 ve $-OCl/HOCl$) yollarla fenoksil radikaller üreterek reaktif oksijen türlerini (ROS) indüklediği rapor edilmektedir (Gassman 2017). Fenoksil radikallerin, NADPH veya hücre içi glutatyon (GSH) ile reaksiyona girerek, süperoksitler, peroksitler ve hidroksil radikalleri gibi çeşitli radikal türlerinin oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir (Babu ve ark 2013). Bu radikal türlerinin hücrel makromoleküllere zarar verebileceği, özellikle deoksiribonükleik asit (DNA) iplikçiklerinde kırılmalara, baz lezyonlarına ve DNA-protein çapraz bağlantılarına neden olabileceği ve bu etkilerin, antioksidan yolların tükenmesi yoluyla daha da şiddetlenebileceği ifade edilmektedir (Cavalieri ve Rogan 2010).

Ayrıca, sitokrom P450 varlığında oluşan BPA metabolitlerinin çoğunun BPA'nın kendisinden daha güçlü östrojenik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmektedir (Kovacic 2010). Okuda ve ark (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, BPA metaboliti MBP'nin, BPA'dan daha güçlü östrojenik aktivite sergilediği belirtilmektedir.

İnsanlar tarafından tahmini günlük BPA alımının $1 \mu g/kg/gün$ ile $5 \mu g/kg/gün$ arasında olduğu belirtilmektedir (Chen ve ark 2016). İnsanlarda bu seviyelerde BPA maruziyetinin endokrin bozucu veya toksik etkilere neden olup olmayacağı tartışmalı bir konu olarak ifade edilmektedir (Murata ve Kang 2018). Bununla birlikte, hayvan modellerinde $1 \mu g/kg/gün$ dozundan daha düşük seviyelerde maruziyetin bile BPA'nın olumsuz endokrin bozucu veya toksik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Vandenberg ve ark 2013).

1.1.4 Bisfenol A'nın Vücuda Alımı, Emilimi ve Atılımı

Polikarbonat plastikler, epoksi reçineler, gıda konserveleri, içecek kutuları, termal kağıt, plastik oyuncaklar, dişçilik malzemeleri ve tıbbi cihazlar BPA maruziyetinin yaygın kaynakları arasında yer almaktadır (Valentino ve ark 2016, Santoro ve ark 2019). Epoksi reçine ve polikarbonat plastik bazlı ürünlerin kullanımındaki artışın, insanların BPA'ya maruziyetinde de bir artışa neden olduğu belirtilmektedir BPA maruziyetinin canlılarda farklı yollarla şekillenebileceği ve bu maruziyetin özellikle gıdalar, deri yoluyla emilim ve partiküllerin inhalasyonu yoluyla gerçekleşebileceği belirtilmektedir (Xue ve ark 2016, Li ve Suh 2019) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 İnsanlardaki BPA maruziyetinin yolları ve kaynakları (Ma ve ark 2019).

BPA maruziyetinin en önemli kaynağının gıdalar olduğu bildirilmektedir. Tüketilebilir gıdalarda BPA bulunmasının, hem hayvanların ve bitkisel materyallerin BPA'ya maruz kalarak BPA ihtiva etmeleri hem de gıdaların bu maddeyi içeren polimerlerle teması nedeniyle olduğu ifade edilmektedir. İnsanların her gün gıdalar yoluyla sindirim sistemi ve temas yoluyla deri üzerinden BPA'ya maruz kaldıkları tahmin edilmektedir (Vandenberg ve ark 2007). Diyet kaynaklı BPA maruziyetiyle karşılaştırıldığında, BPA'nın dermal absorpsiyonunun daha uzun süreli maruz kalmaya neden olduğu ve sistemik dolaşımında daha yüksek oranlarda konjuge olmayan BPA varlığına yol açabileceği belirtilmektedir (Liu ve Martin 2017).

Liu ve Martin (2017), izotop etiketli BPA (BPA-d16) kullanarak diyet ve dermal yollarla BPA maruziyetini karşılaştırdıkları çalışmalarında, diyetle alımdan sonra idrardaki toplam BPA-d16'nın 24 saat içinde tamamen elimine olduğunu, buna karşılık dermal temas sonrası bir hafta boyunca idrar örneklerinde BPA-d16 tespit edildiğini rapor etmişlerdir.

Gıda yoluyla alınan BPA, gastrointestinal sistem tarafından emilerek karaciğere taşınmakta ve burada glukuronidasyon (%90) ve sülfatlama (%10) yoluyla metabolize edilmektedir (Almeida ve ark 2018). Karaciğerde glukuronidasyona

uğrayan BPA, oluşan BPAG formunda safra yoluyla hızla ince bağırsağa atılmaktadır (Inoue ve ark 2001). Serbest BPA'nın, esas olarak dışkılama yoluyla (%56–82) atılırken, metabolitlerinin idrar yoluyla (%13–28) atıldığı belirtilmektedir (Kang ve ark 2006). Kemirgenlerde BPAG'nin büyük oranda safra yoluyla elimine edildiği (Inoue ve ark 2001), insanlarda ise BPAG'nin eliminasyonunun büyük ölçüde idrar yoluyla gerçekleştiği ifade edilmektedir (Völkel ve ark 2002). Liao ve Kannan (2012) tarafından yapılan bir çalışmada ise insan idrarında hem serbest BPA hem de konjuge BPA varlığı tespit edildiği bildirilmektedir. Çalışmanın sonucu olarak, organizmada BPA'nın serbest formunun da önemli bir oranda varlığını koruyabildiği gösterilmektedir.

BPA'nın hızlı şekilde metabolize edilmesine rağmen, yetişkinlerin ve çocukların idrarında (<0,1–822 ng/ml), hamile kadınların serumunda (<0,1–154 ng/ml), göbek kordonu serumunda (<0,05–52 ng/ml) ve anne sütünde (<0,04–11 ng/ml) serbest BPA tespit edildiği belirtilmektedir (Murata ve Kang 2018). Bu durum, BPA'nın hızlı metabolizmasına rağmen biyoyararlanımının ve sistemik dolaşımdaki varlığının devam edebileceğini ortaya koymaktadır.

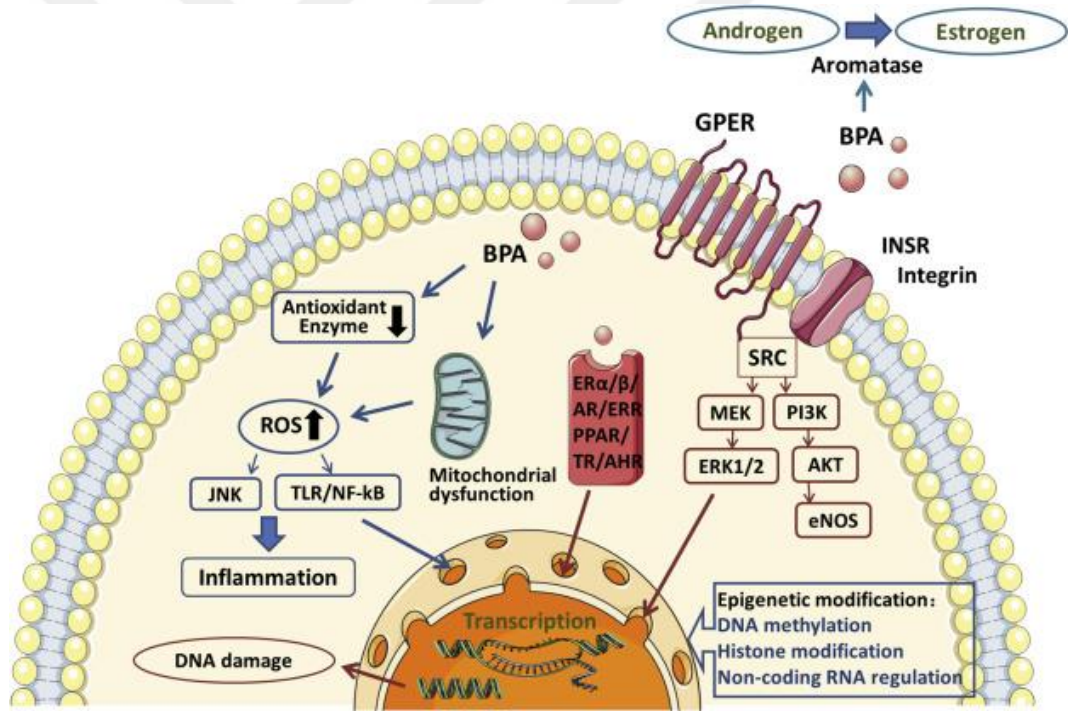
Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda BPA maruziyetini takip eden günlerde, BPA konjugatlarının hem dışkı hem de idrar yoluyla elimine edildiği belirtilmektedir. İdrarda bulunan materyalin %1'den azı serbest BPA olarak tanımlanırken, dışkının yaklaşık %35'inin serbest BPA ve %35'inin BPA'nın hidroksillenmiş ürünleri olduğu rapor edilmektedir (Knaak ve Sullivan 1966). İnsanlarda ise bu metabolik yolun farklı işlediği belirtilmektedir. Ratların aksine, BPA, insanlarda gastrointestinal kanaldan hızla emilmekte, karaciğerde glukuronik asit tarafından konjugasyona uğrayarak BPAG formuna dönüştürülmektedir. Bu BPAG formu, böbrekler tarafından kandan hızla süzülerek idrarla elimine edilmektedir (Völkel ve ark 2002).

1.1.5 Bisfenol A'nın Toksik Etkileri

BPA'nın, çok düşük konsantrasyonlarda dahi organizmalarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği belirtilmektedir (Koniczna ve ark 2018). BPA'nın lipofilik yapısının, insan ve hayvanların çeşitli dokularında BPA birikimine neden olduğu ve bu durum, canlıların fizyolojik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebileceği ifade edilmektedir (Mathieu-Denoncourt ve ark 2016, Valentino ve ark 2016).

Düşük seviyelerde BPA maruziyetinin, insan adipoz dokusundan adiponektin salınımını azalttığı, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi metabolik bozukluklara neden olduğu rapor edilmektedir. Bunun yanı sıra, yapılan araştırmalar, kadınlarda artan BPA seviyelerinin tekrarlayan düşükler ve artmış erken doğum oranları ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır (Sugiura-Ogasawara ve ark 2005, Rubin 2011, Abraham ve Chakraborty 2020). Bu bulgular, BPA maruziyetinin üreme sağlığı ve metabolik süreçler üzerindeki potansiyel risklerini vurgulamaktadır.

BPA, insan sağlığı üzerinde çok yönlü ve ciddi etkiler yaratabilen bir kimyasal olup, çeşitli sistem ve organları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. BPA'nın insanlar üzerindeki etkileri arasında kardiyovasküler sorunlar (Lang ve ark 2008), üreme bozuklukları (Costa ve ark 2014), düşük sperm üretimi (Kabir ve ark 2015), anksiyete ve depresyon (Ejaredar ve ark 2017) ile obezite (Rubin ve ark 2001) yer almaktadır.



Şekil 1.5 BPA toksisitesinin mekanizmalarını gösteren şematik diyagram (Ma ve ark 2019).

Bunun yanı sıra, insan ve farklı hücre dizilerinden elde edilen veriler, BPA'nın tiroit hormonlarının sentezi, salgılanması ve sinyalleşmesine müdahale edebileceğini ortaya koymaktadır. Anti-androjenik etkisi nedeniyle BPA'nın, östrojen reseptörleri

üzerinde agonist ve androjen reseptörleri üzerinde antagonist olarak işlevlere sahip olduğu belirtilmektedir (Rotondo ve Chiarelli 2020) (Şekil 1.5).

Gestasyonel BPA maruziyetine ilişkin yapılan çalışmalarda ise BPA'ya maruz kalan çocuklarda anksiyete, depresyon, zayıf duygusal kontrol, saldırgan davranış ve hiperaktivite gibi olumsuz etkilerin görülebileceği rapor edilmektedir (Braun ve ark 2011, Abraham ve Chakraborty 2020).

BPA'nın oksidatif stres yoluyla sitotoksik etki gösterdiği ve fare organlarında aşırı ROS üretimini indüklediği belirtilmektedir (Kabuto ve ark 2003). Hücresel düzeyde, BPA'nın hücre içi ROS seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu ve bu mekanizmanın BPA'nın toksik etkilerinin temelinde yer aldığı ifade edilmektedir (Qu ve ark 2018).

İlginç bir şekilde, BPA'nın radikal süpürücü bir işlevi olduğuna dair raporlar da bulunmaktadır (Kadoma ve Fujisawa 2000). Kabuto ve ark (2003) yaptıkları çalışmada, BPA uygulamasının ardından fare karaciğerinde SOD aktivitesinin arttığı, katalaz aktivitesinin azaldığı, böbreklerde GPx aktivitesinde düşüş olduğu, buna karşın beyin, böbrek, karaciğer ve testislerde GSH+GSSG seviyelerinin arttığı, ancak testislerde GSH seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir. BPA'nın prooksidan ve antioksidan etkilerinin paradoksal bir şekilde bir arada gözlenmesi, BPA'nın yapısal olarak antioksidan aktiviteye sahip olması, östrojen reseptörleri aracılığıyla prooksidan aktivite göstermesi veya metabolitlerinin prooksidan özellik sergilemesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Ek olarak, BPA'nın toksisitesini, hidrojen peroksit seviyelerini artırarak gösterebileceği de ifade edilmektedir.

Yapılan çalışmalar BPA'nın hayvan modellerinde kanserojenik ve mutajenik etki gösterebileceğini ve çoklu organ toksisitesine neden olabileceğini ileri sürmektedir (Ma ve ark 2019). Ayrıca, 100 µM veya daha yüksek konsantrasyonlarda BPA maruziyetinin, azalmış hücresel çoğalma ve canlılık ile ilişkili genotoksik etkiler yarattığı da rapor edilmektedir (Bolli ve ark 2008). Bu bulgular, BPA'nın geniş kapsamlı toksik etkilerini ortaya koyarak, maruziyetin sağlık üzerindeki potansiyel risklerine dikkat çekmektedir.

1.1.6 İmmün Sistem Üzerine Etkisi

BPA, bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle son yıllarda artan bir ilgi odağı olmuştur (Xu ve ark 2016). BPA'nın immün sistem üzerindeki etkileri, dalak ve ileal Peyer plakları sitokin profili, CD8+ ve CD4+ T lenfosit dağılımı gibi immün parametrelerde değişikliklere neden olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. Özaydın ve ark (2018), BPA'nın düşük dozlarda dahi bağışıklık sistemini etkileyebileceğini ve bu durumun immün sistem hücrelerinin yanı sıra sitokin düzeylerinde değişiklikler yaratarak otoimmün hastalıkları ve immün yetmezlikleri tetikleyebileceğini bildirmiştir. Bu sonuçlar, BPA'nın bağışıklık sistemi üzerinde uzun vadeli zararlı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Fare modellerinde yapılan araştırmalar, BPA'nın alerjik inflamasyonu artırdığını ve gebe annenin BPA maruziyetinin yavrularında alerjik inflamasyon gelişimini desteklediğini ortaya koymuştur (Koike ve ark 2018, Tajiki-Nishino ve ark 2018). Nakajima ve ark (2012), gestasyonel BPA maruziyetinin astım ve diğer alerjik durumların gelişimine yol açabileceğini belirtmiştir. Benzer şekilde, Youssef ve ark (2018) ile Mendy ve ark (2020), BPA'nın alerjik hava yolu iltihabı ve astım gelişimini şiddetlendirdiğini rapor etmiştir. Yanagisawa ve arkadaşları (2019), insan maruziyetine eşdeğer düşük dozlarda oral BPA maruziyetinin Th2 hücre tepkilerini artırarak alerjik astım semptomlarını şiddetlendirebileceğini göstermiştir.

BPA'nın östrojenik etkileri bağlamında, östrojenin epitel yara iyileşmesi üzerine düzenleyici bir etkisinin olduğu, ancak BPA'nın epitel yara iyileşmesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Wang ve ark 2012, Mukai ve ark 2019, Loffredo ve ark 2020). Östrojen reseptörlerinin epitelyal homeostazın sürdürülmesinde WNT ve Notch sinyal yolları ile kompleks bir etkileşim içinde olduğu bilinmektedir (Roarty ve Rosen 2010). BPA'nın, östrojen reseptörleri aracılığıyla benzer sinyal yollarını etkileyerek epitel doku hasarını artırabileceği ifade edilmektedir (Loffredo ve ark 2020). Chang ve ark (2014), östrojenin insan endometrial stromal hücrelerinden timik stromal lenfopietin (TSLP) salınımını indüklediğini göstermiş ve BPA'nın da bu yolu etkileyerek TSLP ekspresyonunu artırabileceğini bildirmiştir.

Loffredo ve arkadaşları (2020), BPA'nın epitel hücre çoğalmasımı ve yara iyileşmesini in vitro olarak önemli ölçüde inhibe ettiğini ve TSLP ekspresyonunu zaman ve doz bağımlı bir şekilde desteklediğini ortaya koymuştur. İn vivo çalışmalar ise BPA maruziyetinin deri, bağırsak ve solunum yollarında doğuştan gelen

inflamatuvar medyatörlerin ekspresyonunu teşvik ederek sistemik bir para-inflamatuvar yanıtı indükleyebileceğini göstermektedir.

He ve ark (2016), BPA'nın fare bronkoalveolar lavaj sıvısında Th2 sitokinleri olan IL-13 ve IL-5 düzeylerini artırdığını, bu durumun eozinofil kaynaklı inflamasyonu tetiklediğini bildirmiştir. Ancak, Tajiki-Nishino ve ark (2018) BPA maruziyetinin alerjik hava yolu iltihabını şiddetlendirebileceğini, ancak alerjik dermatit üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını rapor etmiştir. Bu bulgular, BPA'nın bağışıklık sistemini çeşitli yollarla etkileyerek hem alerjik hem de inflamatuvar bozuklukları desteklediğini göstermektedir.

1.1.7 Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi

Bağırsak epitel, patojenler ve diğer çevresel ajanları izole etmek amacıyla bir bariyer görevi görmektedir (Vikström ve ark 2010). Bağırsak epitel hücrelerinde meydana gelen işlev bozukluklarının inflamatuvar, metabolik ve bağırsak hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ksenoöstrojenlerin, bağırsak hastalıklarının düzenlenmesinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Behringer ve ark 2010). Özellikle BPA ile yapılan çalışmalarda, BPA'nın bağırsak sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri dikkat çekmektedir. Qu ve arkadaşları (2018), BPA'nın kolon hücrelerinin canlılığını azalttığını, hücre içi ve mitokondriyal ROS'ları artırarak mitokondriyal fonksiyonu bozduğunu ve kolon hücrelerinde apoptozu teşvik ettiğini göstermiştir. Ayrıca, hücre çoğalmasının BPA maruziyeti ile baskılandığı rapor edilmiştir.

BPA intoksikasyonunun canlı organizmalarda ana vektörünün gastrointestinal yol olduğu ifade edilmektedir. Bu durum, mide ve bağırsakların BPA'nın zararlı etkilerine karşı oldukça hassas olduğunu göstermektedir (Makowska ve ark 2021). Feng ve ark (2019), BPA'nın bağırsak epitel hücreleri tarafından münin salgılanmasının inhibisyonuna neden olduğunu ve bağırsak bariyer fonksiyonunu bozarak bağırsak geçirgenliğini artırdığını belirtmiştir. Benzer şekilde, Zhao ve ark (2019), BPA maruziyetinin bağırsak bariyerinde yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açabileceğini rapor etmişlerdir.

Apaydın ve ark (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, BPA maruz kalan hayvanların ince bağırsaklarında belirgin nekroz ve ödem oluştuğu bildirilmiştir. Bu bulgular, BPA'nın bağırsak epiteline yönelik doğrudan toksik etkilerini desteklemekte

ve bağırsak sağlığının korunmasında BPA maruziyetinin sınırlanmasının önemini vurgulamaktadır.

1.1.8 Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Yapılan pek çok çalışma, BPA'nın üreme toksisitesine yol açtığına dair önemli kanıtlar sunmaktadır. BPA maruziyetinin germ hücrelerinde ve erken miyositlerde gen ekspresyonunda değişikliklere neden olabileceği ifade edilmektedir (Lawson ve ark 2011, Zhang ve ark 2012). Ferris ve arkadaşları (2016), 130 nM'lik BPA dozuna maruz bırakılan sığır oositlerinde DNA hasarı ve apoptozda belirgin artışlar olduğunu rapor etmişlerdir. Wang ve arkadaşları (2016), 250 µM'lik BPA dozuna maruz bırakılan domuz oositlerinde olgunlaşma oranında azalma, reaktif oksijen türlerinde artış, anormal hücre iskeleti oluşumu, apoptoz ve otofaji oranlarında artış ile epigenetik modelde değişiklikler gözlemlemişlerdir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, polikistik over sendromu (PCOS) hastalarında yüksek BPA düzeylerinin serum testosteron seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Akın ve ark 2015). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi'nde (NHANES), ergen kızlarda BPA maruziyetinin daha yüksek toplam testosteron seviyeleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Scinicariello ve Buser 2016). Gámez ve arkadaşları (2015), içme suyu yoluyla düşük dozda BPA'ya maruz bırakılan ratlarda serum lüteinizan hormon (LH), östrojen seviyeleri ve folikül sayılarında artış, ancak folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinde bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. Bu bulgular, BPA'nın dişi steroidogenezi olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin, maruz kalma yolu, hayvan türü ve test edilen BPA konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterebileceği vurgulanmaktadır (Siracusa ve ark 2018).

Erkek üreme sistemi üzerindeki etkiler de dikkat çekicidir. Mesleki olarak BPA'ya maruz kalan erkeklerde ve infertilite kliniklerinden alınan örneklerde, idrarda daha yüksek BPA seviyeleri ile düşük sperm sayısı ve motilitesinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (Meeker ve ark 2010, Li ve ark 2011). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda idrar BPA konsantrasyonları ile semen parametreleri arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (Mendiola ve ark 2010). Doğum öncesi veya erken doğum sonrası BPA maruziyetinin, yetişkinlikte spermatogenez üzerinde olumsuz etkiler yarattığı belirtilmektedir. Örneğin, düşük doz BPA'ya gestasyonel maruziyetin, pubertal ICR

farelerinde seminfer tübüllerde uzamış spermamid sayısında azalma ve Holtzman ratlarında sperm sayısında düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Okada ve Kai 2008, Salian ve ark 2009).

Birçok alışma hem doğum öncesi hem de doğum sonrası düşük doz BPA maruziyetinin fareler ve ratlarda sperm sayısını ve kalitesini olumsuz etkilediğini vurgulamaktadır (Siracusa ve ark 2018). Bu bulgular, BPA'nın üreme sistemi üzerindeki toksik etkilerinin hem dişi hem de erkek bireylerde ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

1.1.9 BPA'nın Tiroid Hormonları  zerine Etkisi

Tiroid hormonları, enerji dengesi, büyüme, gelişme, üreme ve metabolizma dahil olmak üzere omurgalıların fizyolojik ve metabolik süreçlerini düzenleyen temel hormonlardır (Zhang ve ark 2018, Lee ve ark 2020, Faheem ve Bhandari 2021). Tiroid uyarıcı hormon (TSH), hipofiz bezinden salgılanarak tiroid bezine tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)  retmesi için sinyal gönderir. T3, ayrıca periferik dokularda T4' n deiyodinasyonu yoluyla da üretilir. Tiroid hormonlarının üretimi, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini üzerinden olumsuz geri bildirim mekanizmaları ile düzenlenmektedir (Dietrich ve ark 2012).

Tiroid hormon seviyelerindeki değişimlerin, klinik referans aralığında olsa bile diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı sağlık sorunlarının riskini artırdığı belirtilmiştir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini, ftalatlar, bisfenoller, perklorat ve tiyosiyanat gibi endokrin bozucu kimyasallara duyarlı olup bu maddelerin tiroid fonksiyon bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (Kim ve Park 2019, Yue ve ark 2023). BPA, tiroid hormonu sinyalleşmesini ve gen ekspresyonunu etkileyerek tiroid fonksiyonlarını bozabilmektedir (Moriyama ve ark 2002).  n vitro çalışmalarda BPA'nın, tiroid hormon reseptörleri TR- α ve TR- β 'ya bağlanarak T3' n etkisini antagonize ettiği ve transkripsiyonel aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (Faheem ve Bhandari 2021, Koutaki ve ark 2022).

Zhang ve ark (2020), BPA'ya maruz bırakılan dişi ratlarda serum T4 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ancak serbest T3 (fT3), serbest T4 (fT4) ve TSH seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada, yüksek BPA dozuna maruz kalan ratlarda tiroid folikül çaplarında belirgin bir azalma eğilimi görülse de bu değişimin istatistiksel olarak

anlamli olmadigi ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra, foliküler epitel hücrelerinin sayısında kontrol grubuna kıyasla artış olduğu belirtilmiştir. BPA'nın, östrojen reseptörleri aracılığıyla östrojenin hedef dokular üzerindeki etkilerini taklit edebileceği veya antagonize edebileceği de ifade edilmektedir (Casals-Casas ve Desvergne 2011, Tucker ve ark 2018).

BPA'nın, TR α ve TR β 'in aracılık ettiği transkripsiyonel aktiviteleri baskıladığı ve östrojen reseptörleri ile tiroid hormon sinyalleşmesi üzerindeki etkileri dolayısıyla tiroid kanserinin gelişim ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Moriyama ve ark 2002, Li ve ark 2018, Liu ve ark 2021). Zhang ve ark (2020), BPA'nın tiroid bezini hedef alarak pubertal tiroid gelişimini etkileyebileceğini ve Esr1 geninin işlevini bozabileceğini rapor etmiştir. Ayrıca idrar BPA seviyelerinin düşük serum TSH ve T4 seviyeleri ile ilişkili olduğu birkaç çalışmada kaydedilmiştir (Chevrier ve ark 2013, Wang ve ark 2013, Park ve ark 2017). Wang ve ark (2013), idrar BPA seviyelerinin serum serbest T3 düzeylerinde kademeli bir artışa, TSH düzeylerinde ise kademeli bir azalmaya yol açtığını belirtmiştir. Ancak serum serbest T4, tiroglobulin antikoru ve tiroid peroksidaz antikoru seviyelerinde belirgin bir eğilim olmadığı bildirilmiştir.

Moriyama ve ark (2002), BPA'nın, T3'ün tiroid reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek ve transkripsiyonel aktivitesini baskılayarak tiroid hormonlarının etkisini bozabileceğini ifade etmiştir. Bu bulgular, BPA'nın tiroid fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini açıkça ortaya koymakta ve bu kimyasalın endokrin sistem üzerindeki yıkıcı etkilerine dair önemli bir bilimsel zemin sağlamaktadır.

1.1.10 BPA'nın Metabolizma Üzerine Toksik Etkileri

BPA'nın nöroendokrin fonksiyonu bozarak bazı metabolik hastalıklarla yakından ilişkilendirilmesi, kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (Liu ve Martin 2017). Çeşitli çalışmalarda, idrarda tespit edilen BPA düzeylerinin metabolik sendrom ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Teppala ve ark 2012). Benzer şekilde, serum BPA konsantrasyonunun açlık plazma glikoz seviyeleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Rogliani ve ark 2014).

Araştırmacılar, BPA'nın obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (Rogliani ve ark 2014). Bu durum, BPA'nın

metabolik süreçler üzerindeki yıkıcı etkilerine işaret etmekte ve kimyasalın enerji homeostazı ile glikoz metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, idrarda yüksek BPA düzeylerinin, yaş, vücut kitle indeksi (BMI) ve serum kolesterol düzeyleri gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak diabetes mellitus ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ardawi ve ark 2012). Bu bulgular, BPA'nın endokrin bozucu etkilerinin metabolik sağlık üzerinde ciddi sonuçlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

1.1.11 BPA'nın Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi

BPA'nın düşük dozlarda bile pankreas hücrelerine doğrudan etkisi, insülin ve glukagon sekresyonunda bozulmalara yol açarak tip 2 diyabet (T2DM) gelişim riskini artırabileceğini göstermektedir (Ardawi ve ark 2012, Provvvisiero ve ark 2016). Bu etkilerin mekanizmaları arasında pankreas β -hücre fonksiyon bozukluğu (Nadal ve ark 2000, Alonso-Magdalena ve ark 2006), adipositlerden adiponektin üretiminin azalması (Hugo ve ark 2008, Kidani ve ark 2010), ileri derece adiposit farklılaşması ve lipid birikimi (Ohlstein ve ark 2014) yer almaktadır.

Tip 2 diyabet, dünya çapında en önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Fiziksel hareketsizlik ve obeziteye ek olarak, BPA gibi endüstriyel kimyasal kirleticilerin de T2DM ve insülin direnci (IR) gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (Geng ve ark 2018). T2DM'nin temelinde, hücrelerin insüline direnç geliştirmesiyle başlayan süreç; hiperinsülinemi, insülin sekresyonundaki bozulmalar ve nihayetinde hiperglisemi ile karakterize edilmektedir (Provvvisiero ve ark 2016, Wade ve ark 2020).

Yapılan çalışmalarda, BPA maruziyeti ile T2DM insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (Alonso-Magdalena ve ark 2006, Shankar ve Teppala 2011). Özellikle diyabetik bireylerde, diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek BPA seviyeleri rapor edilmiştir. Lang ve ark (2008) tarafından yürütülen bir çalışmada, idrardaki BPA seviyeleri ile T2DM prevalansı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. BPA'nın insülin direncine neden olma mekanizmasının, insülinle aktive olan reseptör fosforilasyonu ve sinyallemesini bozması yoluyla gerçekleştiği belirtilmektedir (Valentino ve ark 2013). Ayrıca, pankreas hücrelerinde zarla ilişkili bir östrojen reseptörünün bulunduğu ve bu reseptörün insülin ve glukagon salınımını

modüle ettiği ifade edilmektedir. BPA'nın bu reseptörü in vitro olarak aktive ettiği ve hücre içi Ca^{2+} salınımını artırdığı gösterilmiştir (Nadal ve ark 2004).

Alonso-Magdalena ve ark (2006), östrojenik endokrin bozucular ile insülin direnci arasındaki bağlantıyı incelemiş ve BPA'nın β -hücrelerinde insülin seviyelerini artırarak glisemiye azalttığını, ancak insülin direncini tetiklediğini göstermiştir. İnsüline duyarlı bir organ olan karaciğerin, glikoz homeostazında önemli bir rol oynadığı ve insülin direnci geliştiğinde insülin sinyalizasyonunun değişerek glikoz metabolizmasının bozulduğu belirtilmiştir (Geng ve ark 2018). Hayvan çalışmalarında, BPA maruziyetinin karaciğer dokusunda insülin sinyal iletimini bozduğu ve glikoz oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Jayashree ve ark 2013). Ek olarak, BPA'nın HepG2 hücrelerinde insülin direncini indüklediği rapor edilmiştir (Fang ve ark 2015).

BPA'nın neden olduğu insülin direncinin, artan inflamasyon ve oksidatif stresle bağlantılı olduğu da öne sürülmektedir. Savastano ve ark (2015), BPA maruziyetinin inflamatuvar sitokinler (IL-6 ve TNF- α) ile açlık serum glikozu, serum insülin düzeyleri ve insülin direncini değerlendiren homeostaz modeliyle korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, BPA'nın metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilecek endokrin bozucu bir kimyasal olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

1.1.12 BPA'nın Lipit Profili Üzerine Etkisi

Pankreas adacıkları ve adipositler, östrojenin klasik hedefleri olarak kabul edilmese de fonksiyonel östrojen reseptörlerini eksprese etmektedirler (Ben-Jonathan ve ark 2009). BPA'nın adipoz doku üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla kullanılan dozlar ve deneysel yöntemlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Örneğin, ratlarda yapılan bir çalışmada yağ dokusunda BPA birikiminin düşük düzeylerde olduğu belirtilirken (Shin ve ark 2004), farklı bir çalışmada BPA birikiminin yüksek düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (Nunez ve ark 2001).

Adiponektin, 30 kDa ağırlığında, adipositlere özgü bir hormondur ve kasta yağ asidi oksidasyonunu, glikoz metabolizmasını artırırken karaciğerde glikoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca adiponektin, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkileri ile dikkat çekmektedir (Kadowaki 2006). Bu hormon, insülin

duyarlılığı ve doku iltihabının ana düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, adiponektin salınımını baskılayan herhangi bir faktör, insülin direncine yol açabilir ve metabolik sendrom riskini artırabilir (Ben-Jonathan ve ark 2009).

Adiponektin oluşumu ve stabilitesi, endoplazmik retikulumda disülfid bağlarının doğru şekilde şekillenmesine bağlıdır. Bu süreç, protein disülfid izomerazın (PDI) oksiredüktaz aktivitesi ile katalize edilmektedir. BPA'nın PDI'ye bağlanarak bu enzimin aktivitesini inhibe ettiği ve böylece adiponektin salınımını baskılayabileceği öne sürülmüştür (Ben-Jonathan ve ark 2009). Hugo ve ark (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, 1 ve 10 nM BPA konsantrasyonlarının, yirmiden fazla hastadan elde edilen meme, deri altı ve viseral yağ dokusu eksplantlarında ve izole edilmiş olgun adipositlerde adiponektin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.

HDL ve LDL, kolesterol ve trigliserit metabolizmasında kritik bir role sahiptir. HDL, kolesterol ve trigliseritlerin kandan temizlenmesinden sorumlu iken, LDL bu lipidlerin taşıyıcısıdır (Carr ve ark 2019). BPA maruziyeti sonrası, ratlarda plazma trigliserit (TG) ve toplam kolesterol (TC) konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, BPA'nın metabolik anormallikleri indükleyebileceği ve yavrularda plazma TG ve TC konsantrasyonlarını artırabileceği belirtilmiştir (Meng ve ark 2019).

Fare 3T3-L1 hücreleri ile yapılan bir çalışmada, BPA'nın lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini artırdığı ve bunun sonucunda adipositlerde TG sentezini artırdığı saptanmıştır. BPA uygulanan grupta HDL seviyelerinde önemli bir düşüş, LDL seviyelerinde ise belirgin bir artış gözlenmiştir (Masuno ve ark 2002). 4 hafta boyunca oral olarak 10 mg/kg dozunda BPA verilen ratlarda kontrol grubuna kıyasla TC, TG ve LDL seviyelerinin önemli derecede yüksek olduğu, HDL seviyelerinin ise önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (Abdel-Wahab 2014). Wang ve ark (2020) tarafından yapılan bir çalışmada idrar BPA seviyelerinin, daha yüksek LDL, TC/HDL seviyeleri ve daha düşük HDL ve TG seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, BPA'nın lipid metabolizması üzerindeki bozucu etkilerini açıkça ortaya koymaktadır.

1.2 *Nigella sativa* L. ve genel etkileri

Bitki bazlı gıdalar temel beslenme ihtiyaçlarının karşılanmasında, sağlığın korunmasında ve bağışıklık sisteminin güçlendirmesinde etkin bir rol alarak çeşitli rahatsızlıklara karşı koruma sağlamaktadırlar. Bu bitkilerden biri olan ve çörek otu

olarak da adlandırılan *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae- düğünçiçeğigiller familyasından), geleneksel tıpta şifalı bitki tohumlarından biri olarak görülmektedir. 20-30 cm boylanabilen, doğrusal yaprakları, mavimsi renkli çiçekleri, kapsül şeklinde meyveleri, kimyonu andıran küçük siyah renkli tohumları olan tek yıllık otsu çiçekli bir bitkidir. Çörek otu, Doğu Akdeniz, Kuzey Afrika, Hint alt kıtası ve Güneybatı Asya'nın geniş bir bölgesine özgüdür ve Mısır, İran, Yunanistan, Suriye, Arnavutluk, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan ve Pakistan dahil olmak üzere birçok ülkede yetiştirilmektedir (Hannan ve ark 2021).

Binlerce yıldır *N. sativa* tohumlarının Orta Doğu ve bazı Asya ülkelerinde birtakım hastalıklara karşı koruyucu ve tedavi edici etkisi ile geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca karaciğer toniği, idrar söktürücü, sindirim kolaylaştırıcı, ishal önleyici, iştah açıcı, analjezik ve antibakteriyel olarak cilt rahatsızlıkları ve baş ağrısında yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Razavi ve Hosseinzadeh 2014). Çörek otu tohumlarının bu geleneksel kullanımı büyük ölçüde antioksidan, antienflamatuar, immün modülatör, antikanser, nöroprotektif, antimikrobiyal, antihipertansif, kardiyoprotektif, antidiyabetik, gastroprotektif ve nefroprotektif ve hepatoprotektif özellikler dahil olmak üzere pek çok tıbbi özelliklere sahiptir (Yimer ve ark 2019).

1.2.1 *N. sativa*'nın Fitokimyasal Profili

Çörek otu tohumunun esansiyel yağı, farmakolojik etkilerinden ve terapötik faydalarından sorumlu olan timokinon (TQ), timohidrokinon, timol, karvakrol, nigellidin, nigellisin ve α -hederindir (Kooti ve ark 2016). Çörek otunun majör ve minör sekonder metabolitleri içeren biyoaktif fitokimyasalları farklı kimyasal sınıflara ayrılmıştır.

Uçucu Bileşikler

Karvakrol, 4-terpineol, a-pinen, timol, t-anetol, timohidrokinon, ditimokinon, p-simen, seskiterpenlongifolen ve diğer bazı bileşikler gibi Timokinon ve türevleri, çörek otunun ana kimyasal grubu olan terpenler ve terpenoidler ailesini oluşturmaktadır (Hannan ve ark 2021).

Fitosteroller

Çörek otundan ekstrakte edilen yağ, ana sterol olan β -sitosterol (%44-54) gibi birkaç sterol içerir. Toplam sterollerin %16,57–20,92'sini oluşturan stigmasterol, çörek otu yağındaki ikinci ana sterolü oluşturur (Cheikh-Rouhou ve ark 2008).

Saponinler

Saponinler çörek otunda bulunan sekonder metabolitlerin bir parçasıdır. Yapıları bir veya daha fazla oligosakkarite glikozidik bir bağla bağlanan steroidler veya aglikon triterpenler içerir. Polar grupların (karbonhidratlar) ve polar olmayan grupların (steroidler ve triterpenler) varlığı, saponinlere hücre yüzeyine ve bunların zar bileşenlerine bağlanmasına aracılık etmektedir (Makkar ve ark 2007).

Yağ asitleri

Çörek otu tohumlarının ham lif, mineraller ve tiamin, niasin ve folik asit gibi vitaminler içerdiği saptanmıştır. Çörek otu tohumlarında, stearikasit, laurik asit, miristik asit, linolenik asit ve eikosadienoik asit az miktarda bulunurken, oleik asit, palmitik asit ve linoleik asit bol miktarda bulunan yağ asitleri arasında yer almaktadır (Dalli ve ark 2021).

Tokoller

Tokoferoller, biyolojik zarlarda serbest radikalleri temizleyen ve lipid peroksidasyonunu engelleyen önemli bir doğal antioksidanlardır. Alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) gibi dört tokoferol izomeri bulunmakta ve bunlar kromanol halkasındaki metil grubunun yerleri ile ayırt edilmektedir (Hannan ve ark 2021).

Fenolik Asitler ve Flavonoidler

Çörek otu tohumlarından ekstrakte edilen fenolik bileşikler gallik asit, ferulik asit, vanilik asit, p-kumarik asit, klorojenik asit, kateşin, kersetin, apigenin, rutin, nigelflavonoside B ve flavonlardır. Bütün flavonoidler antioksidan bir etki göstermekte ve organizmanın serbest radikallere karşı korunmasında görev almaktadır. Ayrıca flavonoidler, subendotelyuma inflamatuvar hücre yapışmasında bir azalma ile inflamatuvar yanıtın azalmasına neden olmaktadır. (Hannan ve ark 2021).

1.2.2 *N. sativa*'nın Farmakolojik Özellikleri

N. sativa ve biyoaktif maddesi olan TQ'nun insan sağlığına faydaları, sinir sisteminden metabolik bozukluklara ve çeşitli kanserlere kadar hemen hemen tüm fizyolojik sistemi kapsamaktadır (Hannan ve ark 2021). Ayrıca çeşitli araştırmacılar *N. sativa* ve TQ'nun çok düşük yan etkilere ve toksisiteye sahip olduğunu da bildirmektedirler (Yimer ve ark 2019).

Antioksidan Etkisi

N. sativa'nın sağlığa faydaları büyük ölçüde antioksidan özelliğine dayanmaktadır. TQ'nun antioksidan aktivitesi, enzimatik (SOD, GPx, CAT) ve enzimatik olmayan (GSH) antioksidanları artırma ve ROS, MDA gibi oksidatif belirteçleri azaltma kapasitesine bağlıdır. Bu süreç, Nrf2 transkripsiyon faktörünün düzenlediği genlerin aktivasyonu ile ilişkilidir (Cobourne-Duval ve ark 2016, Hannan ve ark 2021). Çeşitli çalışmalarda TQ'nun SOD ve CAT gibi enzimleri düzenleyerek ROS seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (Kazemi 2014, Singh ve ark 2014). Ayrıca, serbest radikal temizleme kapasitesi açısından timohidrokinonun TQ'dan daha etkili olduğu belirtilmektedir (Staniek ve Gille 2010).

Antienflamatuar Etkisi

N. sativa ve timokinon, inflammatuar araçların baskılanmasında önemli bir role sahiptir. TQ'nun, LPS ile uyarılan hücrelerde NO, iNOS, TNF- α ve IL-6 gibi proinflammatuar faktörleri inhibe ettiği gösterilmiştir (Hossen ve ark 2017). Ayrıca, TNF- α üretimini inhibe ederek subgingival inflamasyon gibi kronik inflammatuar durumlarda koruma sağladığı belirtilmektedir (Tada ve ark 2020).

İmmünomodülatör Etkisi

N. sativa ve TQ'nun immün sistemi uyarıcı etkileri olduğu bildirilmiştir. *N. sativa* özütünün makrofajların fagositik aktivitelerini artırdığı ve bağışıklık yanıtını desteklediği belirtilmektedir (Koshak ve ark 2018). Ayrıca, *N. sativa*'nın kanatlı hayvanlarda bağışıklık tepkisini güçlendirdiği ve antikor üretimini artırdığı rapor edilmiştir (Karmous ve ark 2016).

Antikanser Etkisi

N. sativa ve timokinon, antioksidan etkileriyle kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılamakta ve apoptozu tetiklemektedir (Mahmoud ve Abdelrazek 2019). TQ'nun, özellikle apoptozun indüklenmesi yoluyla kanser hücrelerini hedef aldığı ve normal hücreler üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, TQ'nun, kemoterapötik ilaçların antikanser etkilerini artırdığı ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu teşvik ettiği rapor edilmiştir (Şakalar ve ark 2016).

Antidiyabetik Etkisi

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun, etkisinin veya her ikisinin birlikte bozulması sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere ve uzun süreli hiperglisemiye yol açan kronik bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. DM'nin oksidatif stres, değişken lipid profilleri, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, nörodejenerasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli komplikasyonlara neden olduğu; bu etkilerin büyük ölçüde serbest radikallerin üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Hung ve ark 2012, Abbasnezhad ve ark 2016).

Geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılan *N. sativa* ve uçucu yağlarının, serbest radikalleri nötralize ederek hiperglisemi ve hiperkolesterolemi üzerinde iyileştirici bir potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir (Ozkol ve ark 2013, Akhtar ve ark 2020, Hannan ve ark 2021). Yapılan deneysel çalışmalar, *N. sativa* ekstraktlarının antioksidan enzim aktivitelerini artırarak streptozotosin veya alloksan kaynaklı diyabetik ratlarda oksidatif stresi azalttığını ve fizyolojik parametrelerde belirgin iyileşmeler sağladığını göstermektedir (Widodo ve ark 2016).

T2DM bireyler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda da *N. sativa*'nın olumlu etkileri rapor edilmiştir. Örneğin, fazla kilolu ve diyabetli gönüllülerde çörek otu tohumlarının çemen otu ile kombinasyonu, glikolize hemoglobin düzeylerinde azalma sağlamış ve bu etkinin karaciğer enzim seviyelerindeki düşüşle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Rao ve ark 2020). Kronik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropatiye sahip hastalar üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmada ise *N. sativa* yağı uygulamasının kan glikoz ve serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (Ansari ve ark 2017). Benzer şekilde, T2DM hastaları üzerinde yürütülen çift kör randomize bir çalışmada, *N. sativa* yağlarının lipid

profili, glisemi, C-reaktif protein seviyesi ve lipid peroksidasyonu üzerinde düşürücü etkiler gösterdiği ifade edilmiştir (Kooshki ve ark 2020).

Deneysel hayvan modellerinde de *N. sativa*'nın diyabet üzerindeki olumlu etkileri vurgulanmaktadır. Diyabetik tavşanlarla yapılan bir çalışmada, tedavi öncesinde azalan vücut ağırlığı ve artan kan şekeri seviyelerinin, *N. sativa* yağı uygulamasını takiben normalleşmeye başladığı, glikoz seviyelerinin azaldığı ve hayvanların vücut ağırlıklarının arttığı gözlenmiştir (Akhtar ve ark 2020).

Sonuç olarak, *N. sativa* ve bileşenlerinin DM ve ilişkili komplikasyonlar üzerindeki terapötik etkileri, serbest radikallerin etkisini azaltma, oksidatif stresi kontrol altına alma ve metabolik dengenin korunmasına katkıda bulunma mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir. Bu bağlamda, *N. sativa*, geleneksel tıpta önemli bir yere sahip olup, diyabet tedavisinde tamamlayıcı bir ajan olarak değerlendirilmesi gereken potansiyel bir bitkisel kaynak olarak öne çıkmaktadır.

Antidislipidemik Etkisi

N. sativa'nın dislipidemi üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu bitkinin lipid profiline olumlu katkılar sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, *N. sativa* yağlarının TC, LDL ve MDA düzeylerini azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (Dalli ve ark 2021). Ayrıca, T2DM hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *N. sativa* tohumlarının tedavi gruplarında TC, LDL ve hesaplanan lipid oranlarında (TC/HDL ve LDL/HDL) anlamlı düşüşler sağladığı; HDL seviyelerinin ise başlangıç değerlerinden daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (Badar ve ark 2017).

Hiperlipidemik rat modellerinde yapılan deneysel çalışmalar da bu sonuçları desteklemektedir. *N. sativa* tohumu ekstraktı ile diyet takviyesinin HDL seviyesini artırdığı, kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerini ise düşürerek hiperlipidemik profili iyileştirdiği gözlenmiştir (Ahmad ve ark 2017). Klinik çalışmalarda ise farklı yöntemlerle uygulanan *N. sativa* tohumlarının lipid profili ve kan şekeri düzeylerini anlamlı ölçüde iyileştirdiği rapor edilmiştir (Bhatti ve ark 2016, Rachman ve Darmawan 2017, Shirazi ve ark 2020).

Sonuç olarak, *N. sativa*'nın dislipidemi tedavisinde potansiyel bir destekleyici ajan olarak kullanılabileceği, özellikle lipid profili üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kardiyovasküler riskin azaltılmasına katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir. Bu nedenle, *N. sativa*'nın lipid metabolizması üzerindeki

etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması, bu bitkinin farmakolojik potansiyelinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Tiroid Hormon Metabolizması Üzerine Etkisi

N. sativa'nın, hipotiroidli ratlarda tiroid parankimasındaki hiperplazik değişiklikleri koruduğu öne sürülmektedir (Khalawi ve ark 2013). Farhangi ve ark (2016) çalışmalarında, *N. sativa* uygulaması sonrası T3 konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, *N. sativa*'nın tiroid bezini onarma ve tiroid hormonu yeniden sentezleme potansiyel yeteneği nedeniyle, serum TSH konsantrasyonunu değiştirmeden düşük serum T3 konsantrasyonunu artırabileceği sonucuna varmışlardır. Elghareeb ve ark (2024) tarafından yapılan çalışmada, NaF toksikasyonunun ratlarda tiroperoksidaz (TPO) aktivitesinde önemli bir azalmaya, T3 ve T4 seviyelerinin düşmesine ve TSH seviyelerinin yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda, koruyucu olarak kullanılan NSO'nun TPO aktivitesinde artışa, T3 ve T4 seviyelerinde yükselmeye ve TSH seviyelerinde düşüşe neden olduğu belirtilmiştir.

Benzer şekilde, NSO uygulaması sonrası serum anti-TPO konsantrasyonlarındaki azalmanın, daha önce tip 1 diyabet ve deneysel otoimmün ensefalomyelit dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklara karşı koruyucu rolleri ile onaylanan immün modülatör etkileriyle açıklanmaktadır (Afaf Jamal ve ark 2013, Noor ve ark 2015).

Bu çalışmada endokrin bozucu kimyasallar arasında yer alan ve günümüzde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkan Bisfenol A'ya karşı antioksidan, anti-diyabetik ve anti-dislipidemik etkileri olduğu bildirilen *N. sativa* tohum yağının tiroit hormonları ve metabolik bozukluklar üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Gereç

Araştırmada, Selçuk Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 30 adet 6 haftalık erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır. Denekler, başlangıçta genel sağlık durumları değerlendirilmiş ve canlı ağırlıkları belirlenmiştir. Ortalama canlı ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermeyen (314-344 g) sıçanlar, dört eşit gruba rastgele atanmıştır. Çalışma öncesinde, çevresel koşullara uyumlarını sağlamak amacıyla deneklere 3 günlük bir adaptasyon süreci uygulanmıştır.

Deney süresince sıçanlar, her kafeste 5 birey olacak şekilde barındırılmış ve hayvan refahını gözetilen uygun yaşam koşulları sağlanmıştır. Barındırma ortamında; 23±2 °C sıcaklık, %50±10 bağıl nem, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık döngüsü ve yeterli havalandırma koşulları sağlanmıştır. Denekler, standart plastik kafeslerde tutulmuş ve deney boyunca *ad libitum* erişim sağlanan temiz içme suyu (~60 ml/gün/rat) ve ticari standart rat yemi ile beslenmiştir. Kullanılan yem, Tablo 2.1'de detaylı şekilde belirtilmiştir.

30 günlük deney süresi boyunca hayvanların sağlık durumu ve çevresel koşullar düzenli olarak izlenmiş, çalışmanın tüm aşamaları hayvan refahı ilkelerine uygun şekilde yürütülmüştür.

Araştırma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 25.06.2021 tarihinde 2021-43 nolu kararı ile onaylanmıştır (Ek: 1).

Tablo 2.1 Rat ticari yeminin bileşenleri

Analiz Sonuçları			
Kuru Madde (En az)	%88	Demir (En az, Mg/Kg)	300
Ham Protein (En az)	%23	Manganez (En az, Mg/Kg)	10
Ham Selüloz (En çok)	%7	Çinko (En az, Mg/Kg)	4
Ham Kül (En çok)	%8	İyot (En az, Mg/Kg)	1,3
Hcl'de Çözünmeyen Kül	%2	Lisin (En az)	%1
Ham Yağ (En az)	%6	Methionin (En az)	%0,3
Metabolik Enerji	2600	Vitamin A (En az, IU)	400
Tuz (En az)	%1	Vitamin D (En az, IU)	300

Kalsiyum (En az)	%1	Vitamin E (En az, IU)	30
Fosfor (En az)	%0,9	Vitamin K (En az, IU)	1
Potasyum (En az)	%0,5	Vitamin B2 (En az, Mg/Kg)	5
Sodyum (En az)	%0,5	Vitamin B12 (En az, Mg/Kg)	0,02
Magnezyum (En az, Ppm)	200		

2.2 Yöntem

Araştırmada, 30 gün boyunca denekler dört gruba ayrılmış ve aşağıdaki uygulamalar gerçekleştirilmiştir:

- **Grup I (K, n=6):** Bu gruptaki hayvanlara deneme süresi boyunca her gün oral olarak 1 ml zeytinyağı verilmiştir.
- **Grup II (NSO, n=8):** Bu gruptaki hayvanlara 30 gün boyunca her gün 5 ml/kg *N. sativa* tohum yağı (Botalife) oral olarak uygulanmıştır.
- **Grup III (BPA, n=8):** Bu gruptaki hayvanlara 30 gün boyunca her gün 1 ml zeytinyağı içinde çözdürülmüş 100 mg/kg Bisfenol A (BPA) (Sigma, Katalog No: 133027) oral olarak verilmiştir. (1 ml zeytinyağında çözülerek) (BPA ilk önce etanol içinde çözdürüldü ve daha sonra zeytin yağı ile karıştırıldı. Zeytin yağı içindeki nihai etanol konsantrasyonu %0,5 idi.) (Karabulut 2019)
- **Grup IV (BPAN, n=8):** Bu gruptaki hayvanlara 30 gün boyunca her gün 1 ml zeytinyağı içinde çözdürülmüş 100 mg/kg BPA ile birlikte 5 ml/kg *N. sativa* tohum yağı (Botalife) oral olarak uygulanmıştır.

30 günlük deneme sonunda tüm gruplardaki hayvanlardan genel anestezi altında (ksilazin 10 mg/kg + ketamin 5 mg/kg) kardiyak punksiyon yöntemiyle kalpten yeterli miktarda kan alınmıştır. Kan alım işleminin ardından, hayvanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilerek yaşamlarına son verilmiştir.

Alınan kan örnekleri, serum elde etmek amacı ile antikoagülsüz (serum, BD Vacutainer SST™ II Advance-367953) tüplere konulmuştur. Kan örnekleri, +4°C'de 4500 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edilerek (Hettich Universal 32R) serum elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri, analiz zamanına kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

2.2.1 Serum Tiroid Hormon Düzeylerinin Tayini

Araştırmada elde edilen serumlardan fT3, fT4 ve TSH hormonlarının düzeyleri Kemilüminesans ölçüm yöntemi ile Abbott Architech İ2000 analizöründe prospektüslerine uygun şekilde Abbot kitleri kullanılarak belirlendi.

2.2.2 Lipid Parametreleri Düzeylerinin Tayini (Serum LDL, HDL, Trigliseritler ve Total Kolesterol)

Analiz zamanına dek -80 °C'de saklanan serumlardan LDL, HDL, trigliserit, kolesterol düzeyleri Siemens Centaur CP biyokimya cihazında prospektüslerine uygun şekilde Siemens marka kitler kullanılarak belirlendi.

2.2.3 İnsülin, Glikoz, Glukagon, Leptin, Karnitin Düzeylerinin Tayini

Analiz zamanına kadar -80 °C'de saklanan serumlardan insülin, glikoz, glukagon, leptin ve L-karnitin düzeylerinin ölçümü ticari ELISA kitleri kullanılarak ve prospektüsüne uygun olarak gerçekleştirildi. Absorbans ölçümleri, ELx800 spektrofotometresi (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) ile 450 nm dalga boyunda yapıldı.

2.2.4 İstatistiksel Analizler

Deneme sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel sonuçların sunumunda, tüm değişkenler ortalama \pm standart hata (SEM) formatında ifade edilmiştir. Gruplardan elde edilen sonuçların karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Varyans analizi sonrasında gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Duncan'ın Çoklu Karşılaştırma Testi uygulanmıştır.

3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen tiroid hormonları (ft3, ft4 ve TSH), LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, insülin, glikoz, glukagon, leptin ve L-karnitin düzeylerine ait veriler Tablo 3.1, 3.2, 3.3 ve Grafik 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11 ve 3.12’de gösterilmiştir.

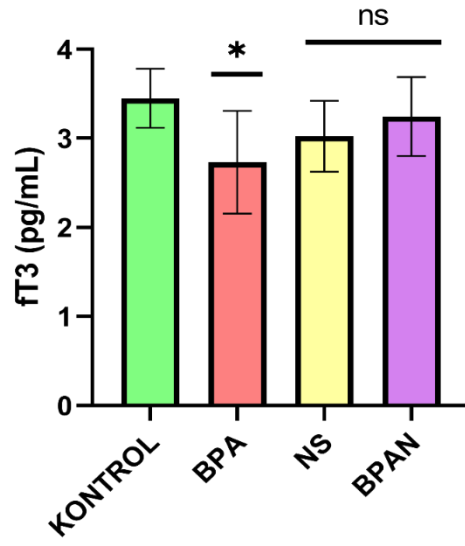
Tablo 3.1. Deneysel olarak BPA toksikasyonu oluşturulan ratlarda oral olarak NSO uygulamasının tiroid hormonları üzerine etkisi (X ± SEM).

Gruplar	ft3(pg/mL)	ft4(ng/dL)	TSH(mIU/L)
K (n=6)	3,45±0,19^a	1,77±0,13^a	1,39±0,12^b
N (n=8)	3,02±0,18^a	1,77±0,20^a	1,51±0,25^b
BPA (n=8)	2,73±0,29^b	1,68±0,19^a	3,03±0,69^a
BPAN (n=8)	3,25±0,22^a	1,74±0,12^a	1,66±0,35^b

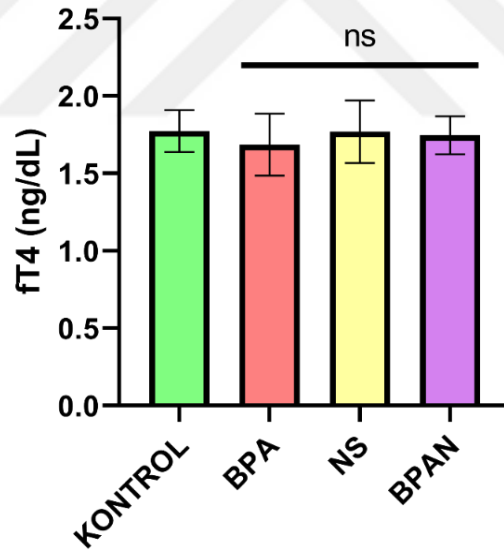
a, b, c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0,05$). **K:** Kontrol grubu, **NS:** N. sativa grubu, **BPA:** Bisfenol A grubu, **BPAN:** Bisfenol A ve N. sativa uygulanan grup.

Deneme sonunda elde edilen verilerden gerçekleştirilen analizlerde, deneysel gruptaki (BPA) ratlarda serum ft3 düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir düşüş gösterdiği ve serum TSH düzeyinin anlamlı bir artış gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). Serum ft4 düzeyleri açısından, kontrol grubuyla BPA, NS ve BPAN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

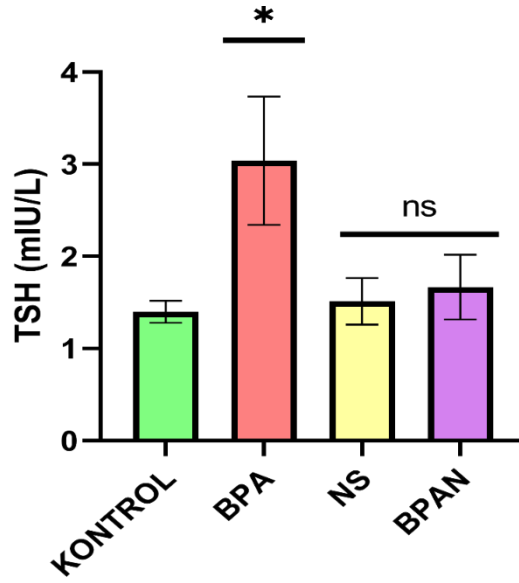
BPA toksikasyonunun oluşturduğu negatif etkileri azaltmak amacı ile NSO uygulanan BPAN grubunda ise serum ft3 düzeyinin BPA grubuna kıyasla belirgin bir artış gösterdiği ve serum TSH düzeyinin belirgin bir düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0,05$).



Grafik 3.1. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen fT3 düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.2. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen fT4 düzeyleri. ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.3. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen TSH düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$). ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).

Tablo 3.2. Deneysel olarak BPA toksikasyonu oluşturulan ratlarda oral olarak NSO uygulamasının lipid profili düzeyleri üzerine etkisi ($X \pm SEM$).

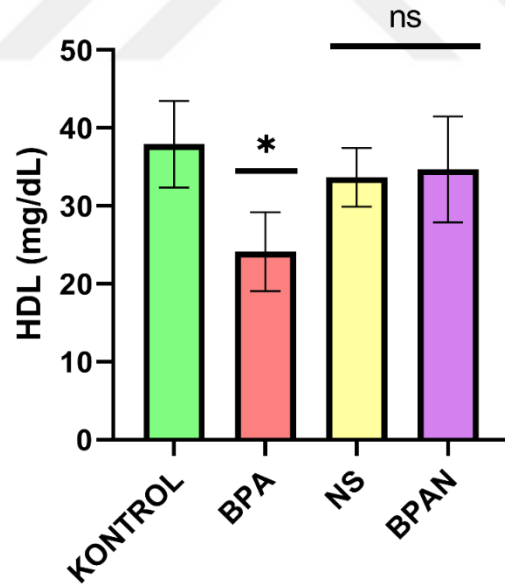
Gruplar	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)
K (n=6)	37,92±5,04 ^a	38,16±1,94 ^b	36,34±3,65 ^c	53,30±10,08 ^b
N (n=8)	33,67±4,32 ^a	38,82±0,94 ^b	40,89±4,16 ^c	52,68±3,89 ^b
BPA (n=8)	24,30±5,98 ^b	47,27±6,06 ^a	56,41±6,65 ^a	117,25±25,52 ^a
BPAN (n=8)	34,93±5,11 ^a	41,18±3,72 ^b	47,26±7,07 ^b	109,87±39,22 ^a

a, b, c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0,05$). **K:** Kontrol grubu, **NS:** N. sativa grubu, **BPA:** Bisfenol A grubu, **BPAN:** Bisfenol A ve N. sativa uygulanan grup.

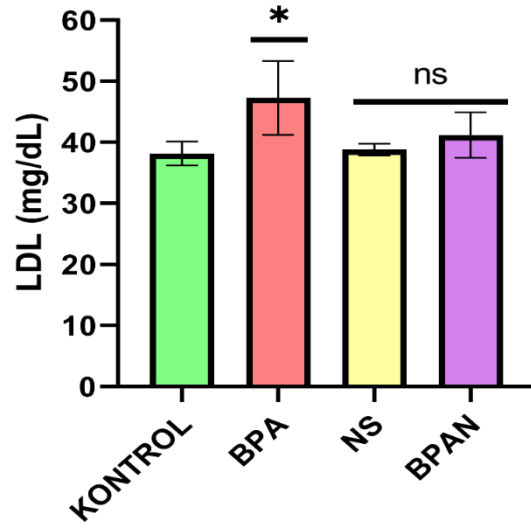
Deneme sonunda elde edilen verilerden gerçekleştirilen analizlerde BPA grubunda serum HDL düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve serum LDL düzeyinin BPA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi tespit edildi ($p<0,05$). BPAN grubunda ise BPA grubuna kıyasla HDL düzeyinin anlamlı bir artış gösterdiği ve LDL düzeyinin anlamlı bir düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). BPAN ile N grubunda HDL ve LDL düzeylerinin kontrol grubuyla benzerlik gösterdiği belirlendi ($p>0,05$).

Serum toplam kolesterol düzeyinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BPA grubunda belirgin bir artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). BPAN grubunda ise kolesterol düzeyinin BPA grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilirken ($p<0,05$), kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

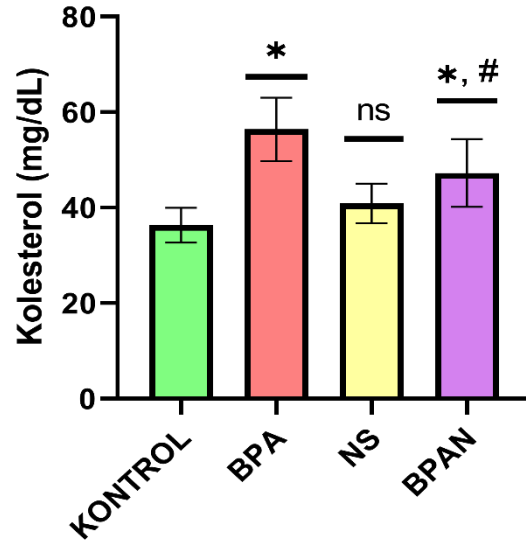
Serum trigliserit düzeyi incelendiğinde kontrol grubuna göre BPA ve BPAN grubunda anlamlı bir artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). BPAN ile BPA grubunda trigliserit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



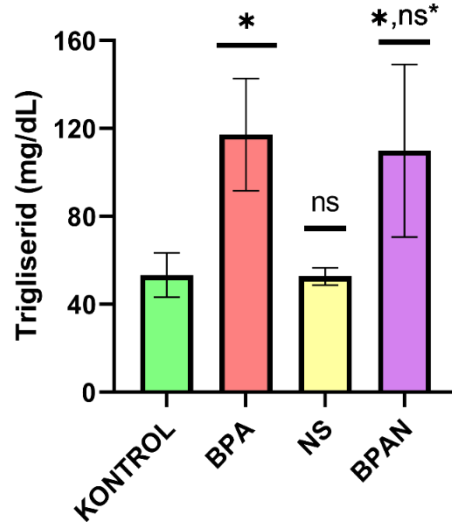
Grafik 3.4. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen HDL düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p<0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p>0,05$).



Grafik 3.5. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen LDL düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.6. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen, kolesterol düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘#’ BPA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.7. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen trigliserit düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$). ‘ns*’ BPA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).

Tablo 3.3. Deneysel olarak BPA toksikasyonu oluşturulan ratlarda oral olarak NSO uygulamasının glikoz, insülin, glukagon, leptin ve karnitin düzeyleri üzerine etkisi ($X \pm SEM$).

Gruplar	Glikoz (mg/dL)	İnsülin (U/mL)	Glukagon (ng/L)	Leptin (ng/mL)	L-karnitin (ng/mL)
K (n=6)	221,16±10,92 ^b	16,19±1,57 ^b	9,19±0,47 ^a	1,78±0,10 ^c	39,91±0,53 ^a
N (n=8)	217,27±24,32 ^b	13,76±1,44 ^b	8,94±0,84 ^a	1,85±0,14 ^c	40,01±1,53 ^a
BPA (n=8)	281,68±26,84 ^a	21,18±2,31 ^a	9,96±0,94 ^a	2,84±0,39 ^a	37,92±0,78 ^a
BPAN (n=8)	237,96±13,33 ^b	16,06±3,41 ^b	9,43±1,13 ^a	2,52±0,30 ^b	39,29±2,32 ^a

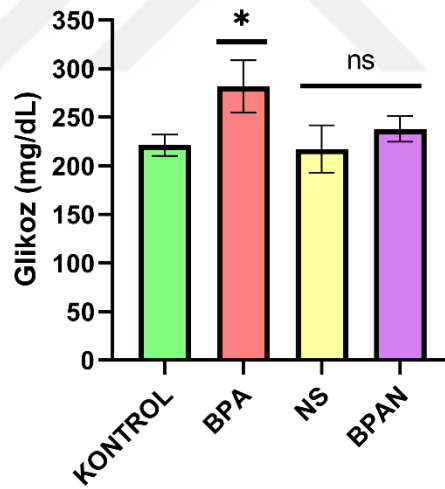
a, b, c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0,05$). **K:** Kontrol grubu, **NS:** N. sativa grubu, **BPA:** Bisfenol A grubu, **BPAN:** Bisfenol A ve N. sativa uygulanan grup.

Çalışma sonucu elde edilen verilerden yapılan analizlerde serum glikoz ve insülin düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla BPA grubunda anlamlı derecede bir artış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). BPAN grubunda glikoz ve insülin düzeylerinin, BPA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p>0,05$). BPAN ile N gruplarında glikoz ve serum düzeylerinin kontrol grubuyla benzerlik gösterdiği belirlendi ($p>0,05$).

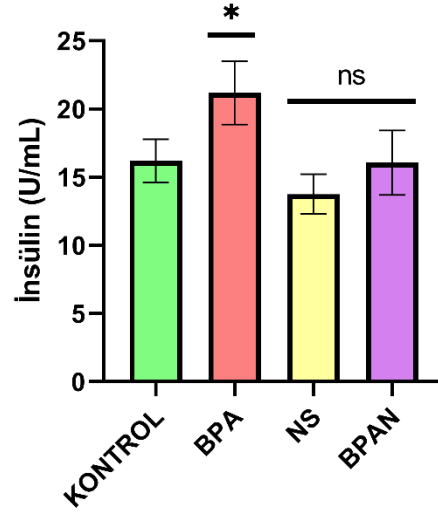
Serum glukagon düzeyi incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla BPA grubunda bir artış olduğu gözlemlense de, bu artışın anlamlı derecede olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Glukagon düzeyinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Serum leptin düzeyi incelendiğinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BPA grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). BPAN grubunda ise leptin düzeyinin BPA grubundan anlamlı derecede düşük olduğu ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

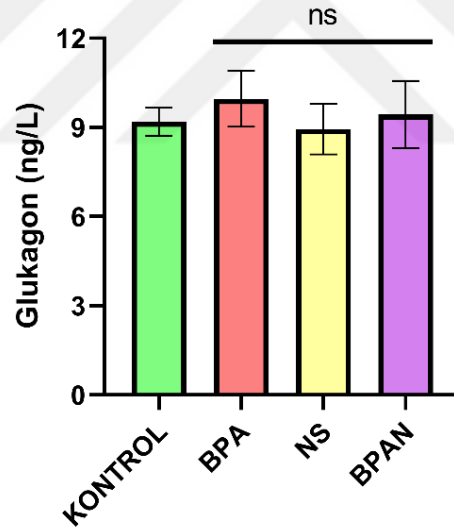
L-karnitin düzeyinde ise BPA grubunda kontrol grubuna kıyasla bir düşüş olduğu gözlemlense de, bu düşüşün önemli olmadığı belirlendi.



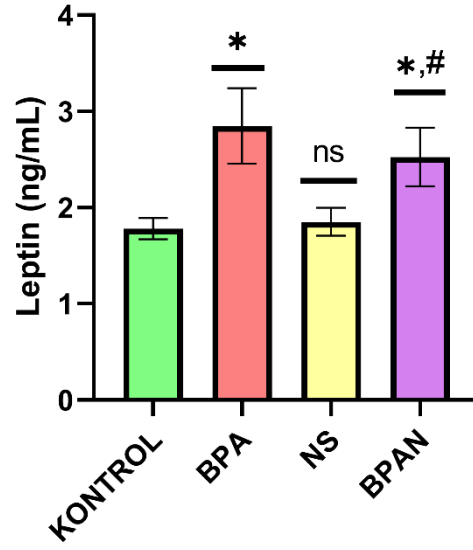
Grafik 3.8. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen glikoz düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p<0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p>0,05$).



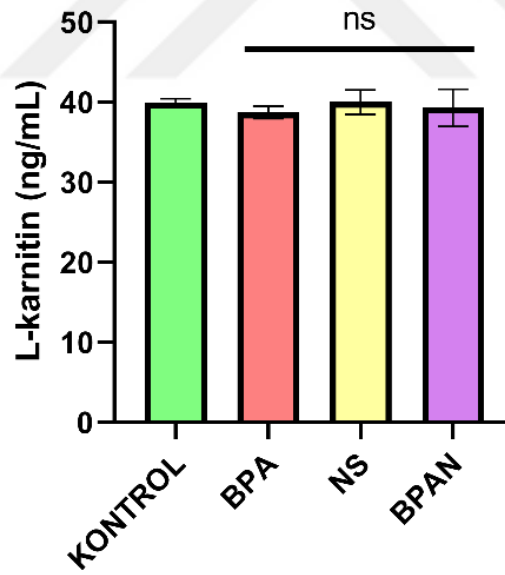
Grafik 3.9. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen insülin düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$). ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.10. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen glukagon düzeyleri. ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.11. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen leptin düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$). ‘#’ BPA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$). ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).



Grafik 3.12. Kontrol, BPA, NSO ve BPA+NSO uygulanan ratların serumunda ölçülen L-karnitin düzeyleri. ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).

4. TARTIŞMA

Bisfenol A (BPA), yaygın olarak kullanılan bir endokrin bozucu kimyasaldır. Bu kimyasalın canlılarda endojen hormonal aktiviteyi taklit ederek, değiştirerek ve engelleyerek metabolik disfonksiyona yol açtığı ve çeşitli kronik hastalıklarla neden olduğu bilinmektedir (Sujan ve ark 2019). BPA maruziyetinin insan sağlığı üzerindeki etkileri, biyolojik mekanizmaları ve bu etkilerin azaltılmasına yönelik stratejiler insan sağlığının korunması açısından büyük önem arz etmektedir.

Tiroid hormonları gelişim, büyüme ve metabolizmanın yanı sıra özellikle nörogelişimde önemli rol oynamaktadır. Tiroid hormonları karaciğerde oksidatif süreçlerin düzenlenmesinde, lipogenez ve lipolizi katalizleyen enzimlerin stimülasyonunda da etkin role sahiptir (Yaman ve ark 2015). Bu nedenle, tiroid hormonu düzeyinde veya işlevindeki değişiklikler bu hayati olayların değişmesine neden olabilir (Kim ve Park 2019).

DeneySEL hayvan modellerinde BPA ve tiroid bezi arasındaki ilişkinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Nitekim birçok çalışmada BPA maruziyeti sonucu tiroid bezi ve hormonlarında bazı olumsuz etkilerin gözlemlendiğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, hiçbir etkinin meydana gelmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (Yaman ve ark 2015). BPA'nın tiroid fonksiyonunu bir dizi etki mekanizmasıyla bozabileceği öne sürülmektedir. Birincil etki mekanizmasının, BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak tiroid hormonları ile etkileşime girmesi olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, BPA'nın doğrudan tiroid folliküler hücrelerinde tiroid hormonlarının sentezinde rol oynayan genlerin ekspresyonunu değiştirerek tiroid hormonlarının sentezi, taşınması ve metabolizmasını da bozabileceği ifade edilmektedir. BPA ile tiroid hormonları arasındaki ilişki için olası diğer mekanizmalardan birisi de BPA'nın tiroid folikülü üzerinde doğrudan etkisinin olduğu ve T3 yolları aracılığıyla tiroid hormon sentezini inhibe ederek, tiroid hormon reseptörü transkripsiyonunu durdurarak baskılaması şeklindedir (Kim ve Park 2019, Sujan ve ark 2021).

Metabolizma üzerine olumsuz etkileri olduğu ileri sürülen BPA'nın lipid metabolizması üzerine etkisi ile ilgili çok sayıda çalışmada, BPA'nın lipid dengesini bozduğu ileri sürülmektedir (Marmugi ve ark 2012, Fang ve ark 2015, Haq ve ark 2020). BPA hormonal homeostazı bozarak lipid birikimi ve metabolizmasını negatif yönde etkilemektedir. Bu etkinin moleküler düzeyde ortaya çıkmasında, BPA'nın

östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik aktivite göstermesi ve bunun sonucunda lipogenezi artırıcı sinyal yollarını aktive etmesi olduğu ileri sürülmektedir. Bu durum, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom gibi lipid metabolizmasıyla ilişkili patolojik durumların gelişim riskini artırmaktadır. Her ne kadar bilimsel kanıtlar BPA'nın hepatik lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin iddiaları desteklese de ayrıntılı moleküler mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır (Meng ve ark 2019, He ve ark 2023, Hong ve ark 2023).

Ayrıca BPA, nöroendokrin fonksiyonları bozarak bazı metabolik hastalıklarla da yakından ilişkilendirilmekte ve kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. BPA'nın obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu, bu kimyasalın enerji homeostazı ve glikoz metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu bulgular, BPA'nın endokrin bozucu olarak metabolik sağlık üzerinde ciddi sonuçlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır (Rogliani ve ark 2014, Liu ve Martin 2017).

Geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılan *N. sativa* ve uçucu yağlarının içerdiği biyoaktif bileşenler, çoklu doymamış yağ asitleri, flavonoidler ve TQ gibi maddeler, tiroid hormon sentezi ve salgılanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu bileşenlerin, tiroid hücrelerini oksidatif stresten koruduğu ve hücresel düzeyde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu biyoaktif bileşenlerin, tiroid hormonlarının yeniden sentezlenmesini teşvik ederek ve tiroid bezinin onarımını destekleyerek tiroid fonksiyonlarının iyileştirilmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Yine bu konuda yapılan çalışmalarda *N. sativa*'nın serbest radikalleri nötralize ederek hiperglisemi ve hiperkolesterolemi üzerinde iyileştirici bir potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir. Deneysel çalışmalar, *N. sativa* ekstraktlarının antioksidan enzim aktivitelerini artırarak streptozotosin veya alloxan kaynaklı diyabetik ratlarda oksidatif stresi azalttığını ve fizyolojik parametrelerde belirgin iyileşmeler sağladığını ortaya koymaktadır (Widodo ve ark 2016, Hannan ve ark 2021).

Bu çalışmada, çörek otu yağının (NSO), BPA maruziyetine bırakılan ratlarda bazı metabolik parametreler ile tiroid hormonları üzerine karşı koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Araştırmamızda deneklere uygulanan BPA ve *N. Sativa* doz, süre ve uygulama şekli, literatür taramalarında daha önce bu konuda gerçekleştirilen çalışmalar dikkate alınarak belirlendi (Karabulut 2019, Kim ve Park 2019, Sujan ve ark 2019).

Çalışmamızda, BPA toksikasyonuna maruz bırakılan BPA grubundaki ratlarda K ve NS gruplarına göre, fT3 düzeylerinde anlamlı bir düşüş ve TSH düzeylerinde ise istatistiksel olarak önemli düzeyde artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). fT4 düzeyinde ise gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. NSO uygulamasının, BPAN grubunda BPA uygulanan gruba kıyasla fT3 düzeyinde artışa ve TSH düzeyinde ise azalmaya neden olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 3.1, Grafik 3.1, 3.2 ve 3.3).

Daha önce yapılan çalışmalarda, BPA maruziyetinin fT3, fT4 düzeyinde azalmaya, TSH düzeyinde ise artışa neden olduğu bildirilmektedir (Manal M. Morsy 2019, Mohamed ve Rateb 2019, Mohammed ve ark 2020). Mohammed ve ark (2020), 200 mg/kg dozunda BPA uygulanan ratlarda fT3 ve fT4 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde düştüğünü, TSH düzeylerinin ise anlamlı derecede arttığını ($p<0,05$) belirtmektedirler.

Benzer şekilde Elgawish ve ark (2020) tarafından yapılan başka bir çalışmada BPA uygulanan ratların fT3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu ancak fT4 düzeylerinde ise değişiklik olmadığı bildirilmektedirler. Silva ve ark (2019) 10 µg/kg dozunda BPA maruziyetinin T3 ve T4 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüşe neden olduğunu kaydetmektedirler. Yine bu konuda yapılan benzer bir başka çalışmada araştırmacılar, 8 hafta boyunca 50mg/kg dozunda BPA'ya maruz bırakılmanın T3 ve T4 seviyelerinde önemli düzeyde düşüşe, TSH düzeyinde ise anlamlı derecede artışa neden olduğunu belirtmektedirler (Mohamed ve Rateb 2019). Mahmoudi ve ark (2018)'da yapmış oldukları çalışmalarında fT3 ve fT4 düzeylerinin kontrol grubuna göre 250 mg/kg dozunda BPA uygulanan grupta önemli derecede düşük, TSH düzeyinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmektedirler.

Farklı hayvan modellerinde BPA ve bisfenol analoglarının uygulandığı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmektedir. Plazma T3 düzeylerinin BPS ve BPAF'ye maruz kalan erkek ve dişi zebra balıklarında önemli ölçüde azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Naderi ve ark 2014, Tang ve ark 2015, Zhang ve ark 2017, Bostancı ve ark 2024). Ayrıca Bostancı ve ark (2024) tarafından ratlarda yapılan çalışmada serum TSH ve T4 seviyelerinde gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı kaydedilmektedir.

Xu ve ark (2019) tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada düşük doz perinatal BPA maruziyetinin erkek yavrularda T3 ve T4 seviyelerinin anlamlı derecede düşük

olduğu gözlenmiştir. Gebe ratların BPA'ya maruz bırakıldığı başka bir çalışmada ise fetal T3 ve T4 düzeylerinde önemli düşüşler olduğu, TSH düzeylerinde anlamlı bir yükseliş olduğunu bildirilmektedir (Ahmed 2016).

Yukarıda verilen bilgiler dikkate alındığında, bu çalışmadan elde edilen bulgular önceki araştırmalardan elde edilen bulguları destekler nitelikte (Manal M. Morsy 2019, Mohamed ve Rateb 2019, Mohammed ve ark 2020) ve BPA toksikasyonunun tiroid hormonları üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Tiroid hormonları sentezi, tiroid hücre zarındaki TSH reseptörüne (TSHR) bağlanan TSH tarafından kontrol edilmektedir. TPO ve sodyum iyodür simporteri (NIS), tiroid hormonlarının biyosentez ve metabolizmasında rol oynar. TPO, tiroglobulinden tirozin amino asidini kullanarak tiroid hormonlarının sentezini düzenler (Le ve ark 2015). NIS, iyodür alımını sağlar ve bu alım sodyum katyonları (Na⁺) ile birlikte tiroid hücrelerine taşınır (Portulano ve ark 2014). BPA maruziyetinin, tiroid bezlerinde NIS, TPO ve TSHR mRNA ekspresyonlarını inhibe ederek iyodür alımını azalttığı belirtilmektedir (Da Silva ve ark 2018, Mohammed ve ark 2020). Leung ve Braverman (2014) TSHR, TPO ve NIS gen ekspresyonunun azalmasının, T3 ve T4 sentez ve salgılanmasının azalmasıyla ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca BPA'nın TR- α ve TR- β 'ya bağlanarak, T3 hormonunun tiroid reseptörlerine bağlanmasını engellediği ve bunun sonucunda tiroid hormon fonksiyonunu bozabileceği bildirilmektedir (Zhang ve ark 2018). Bu etkiler, BPA'nın tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasındaki azalmayı açıklamaktadır. Yapılan bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler de artan TSH düzeyleri ve azalan fT3 düzeylerinin, BPA maruziyetinin tiroid disfonksiyonuna neden olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 3.1, Grafik 3.1 ve 3.3).

NSO'nun hipotiroidizm üzerindeki etkisi, büyük ölçüde antioksidan etkisi ile timokinon bileşenlerinin tiroid hormonlarını düzenlemesine ve tiroid durumunu iyileştirmesine atfedilmektedir (Sujan ve ark 2021). Yapılan bir çalışmada NaF toksikasyonu oluşturulan ratlarda, NSO uygulamasının tiroid bezinin doku yapısını iyileştirdiği ve tiroid bezindeki toksikasyona bağlı şekillenen dejenere folikül sayısında azalmaya neden olduğu belirtilmektedir. Yine araştırmacılar, NSO'nun TPO aktivitesinde artışa bağlı olarak, T3, T4 seviyelerinde yükselme ve TSH seviyesinde ise düşüş olduğunu kaydetmektedirler (Elghareeb ve ark 2024). Haşimoto tiroiditi olan

hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise NSO uygulamasının serum TSH ve anti-TPO konsantrasyonlarını azaltırken serum T3 seviyelerini artırdığı bildirilmektedir (Farhangi ve ark 2016).

N. Sativa'nın, hipotiroidli ratlarda tiroid parankimasındaki hiperplazik değişiklikleri koruduğu öne sürülmektedir (Khalawi ve ark 2013). Farhangi ve ark (2016) NSO uygulaması sonrası serum T3 konsantrasyonlarında bir artış meydana geldiğini belirtmektedirler. T3 düzeylerindeki bu artışın ise *N. sativa* ekstraktlarının tiroid dokusu üzerine onarıcı etki göstermesinden dolayı olduğunu ifade etmektedirler.

Önceki çalışmalarla (Farhangi ve ark 2016, Elghareeb ve ark 2024) benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmada da NSO uygulaması sonucu BPA grubunda gözlenen azalmış FT3 düzeylerinde BPAN grubunda anlamlı derecede artışa ve artmış TSH düzeyinde ise anlamlı derecede düşüşe ($p<0,05$) neden olarak tiroid hormonları üzerinde düzenleyici etkisi olduğu tespit edildi (Tablo 3.1, Grafik 3.1 ve 3.3).

Yaygın bir endokrin bozucu kimyasal olduğu bilinen BPA'nın, metabolik bozukluklara neden olan risk faktörlerinden birisi olduğu bilinmektedir. Lipid metabolizmasındaki bozukluklar, metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabet gibi çeşitli patolojik durumların gelişiminde önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. BPA'nın organizmada karbonhidrat ve lipid metabolizmasının bozulmasında etkin rol oynadığı düşünülmekle birlikte altta yatan mekanizmalar hala açığa kavuşturulamamıştır (ul Haq ve ark 2020).

Gelişimin kritik döneminde BPA maruziyetine kalan bireylerin ileriki yaşamlarında metabolik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, BPA'nın erken dönem maruziyetinin, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), insülin direnci, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi çeşitli metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynadığını ortaya koymaktadır (Hu ve ark 2018, Grohs ve ark 2019, Karsauliya ve ark 2021).

Sunulan bu çalışma sonunda elde edilen bulgular incelendiğinde, K grubuna kıyasla BPA grubunda BPA'nın, HDL düzeyinde anlamlı bir düşüşe ($p<0,05$), LDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artışa ($p<0,05$) neden olduğu gözlemlendi. BPAN grubunda ise BPA grubuna kıyasla HDL düzeyinde artış ve LDL ile kolesterol düzeylerinde düşüş ($p<0,05$) olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, NSO uygulaması sonucu BPAN grubunda BPA grubuna göre trigliserit

düzeyinde azalma eğiliminde olduğu ancak bu azalmanın önemli olmadığı tespit edildi (Tablo 3.2, Grafik 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7).

Yapılan pek çok çalışmada BPA toksikasyonunun lipid metabolizmasını olumsuz etkilediği ve metabolik disfonksiyona neden olduğu bildirilmektedir (Marmugi ve ark 2012, Abdel-Wahab 2014). Moghaddam ve ark (2015) ratlara 0,5 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında BPA uygulamasının glikoz, TG, TC ve LDL seviyelerini anlamlı derecede yükselttiğini, HDL düzeyini ise anlamlı derece azalttığını rapor etmektedirler ($p < 0,05$).

Benzer şekilde Wang ve ark (2020) tarafından yapılan bir çalışmada idrar BPA seviyesinin, yüksek LDL, TC/HDL seviyeleri ve düşük HDL ve TG seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. He ve ark (2023)'da çalışmalarında HDL düzeyinin BPA maruziyetine bağlı olarak istatistiksel olarak azaldığını belirtmektedirler. Yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca oral olarak 10 mg/kg dozunda BPA verilen ratlarda kontrol grubuna kıyasla TC, TG ve LDL seviyelerinin önemli derecede yükseldiği, HDL düzeyinin ise önemli derecede azaldığı bildirilmektedir (Abdel-Wahab 2014). Marmugi ve ark (2012), 28 gün boyunca 5 50 500 ve 5000 µg/kg dozlarında BPA uygulanan ratlarda plazma glikoz, toplam kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri üzerinde önemli bir değişiklik meydana gelmediğini ancak trigliserit düzeyinde ise artış olduğunu rapor etmektedirler. Haq ve ark (2020)'da TG ve serbest yağ asidi seviyelerinin, yüksek doz BPA toksikasyonu oluşturulan ratlarda yükseldiğini, HDL düzeyinin ise azaldığını belirtmektedirler.

Lebda ve ark (2020), TAG, total kolesterol, VLDL-c ve LDL-c artarken, HDL-c seviyelerinin azalmasıyla BPA'nın lipid metabolizma bozukluklarına neden olduğunu ileri sürmektedirler. Araştırmacılar çalışmadan elde ettikleri sonuçların hepatik lipid birikimini ve karaciğer hasarını ortaya koyduğunu vurgulamaktadırlar. Yine farelerde farklı dozlarda uygulanan BPA'nın, triasilgliserol, yağ asidi sentezi ve glikoz konsantrasyonunun artırdığı bildirilmektedir (Marmugi ve ark 2012).

Fang ve ark (2022) tarafından yapılan bir çalışmada 3T3-L1 preadipositlerinde BPA'nın adipogeneze neden olduğu, lipogenez ve lipid taşınmasıyla ilişkili bir dizi genin BPA tarafından düzenlendiği tespit edilmiştir.

Deneyisel olarak ratlarda yapılan çalışmalarda BPA'ya uzun süreli maruz kalmanın, lipid sentezinde rol oynayan enzimlerin gen ekspresyonunu indüklediği bildirilmektedir (Marmugi ve ark 2014, Somm ve ark 2009). ul Haq ve ark (2020) da

yapmış oldukları çalışmada benzer sonuçlar bulduklarını, BPA maruziyetinin serum TG, FFA ve HMG-CoA redüktaz seviyelerini ve kolesterol ile FFA sentezinin mRNA ekspresyonunu artırdığını belirtmektedirler. Ayrıca uzun süreli BPA'ya maruz kalmanın T3 seviyesinde azalmaya neden olduğu, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve artmış LDL seviyelerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir. T3, lipid metabolizmasını ve lipid alımını çeşitli transkripsiyon düzenleyicilerinin indüksiyonu yoluyla etkileyerek (Sinha ve ark 2018) karaciğerdeki LDL reseptörlerinin sayısında azalma yolu ile LDL'nin kısmi temizlenmesini azaltmaktadır (Duntas 2002). Bu bulgular, BPA maruziyetinin gen ekspresyonunu etkileyerek doğrudan adiposit fonksiyonunu ve metabolizma homeostazını etkilediğini, adipogenez, lipid düzensizliği ile adipoz dokuda inflamasyonu artırarak ve tiroid disfonksiyonu nedeni ile dislipidemi riskini artıracaklarını ortaya koymaktadır.

N. sativa'nın TG, LDL-C ve TC seviyelerini azaltarak lipit profilini potansiyel olarak iyileştirebileceğine dair göstergeler çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Güllü ve Avcı 2013, Badar ve ark 2018). *N. sativa'nın* lipit düşürücü etkilerinin arkasındaki nedenin bol miktarda doymamış yağ asitleri ve lipit metabolizmasını düzenleme kapasitesi olduğu düşünülmektedir (Rounagh ve ark 2024). *N. sativa'nın* lipit düşürücü etkisi çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir. *N. sativa*, çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengindir ve bu asitler, VLDL salgısının inhibisyonuna, hormon duyarlı lipaz aktivasyonuna, apo-B100 yıkımına, endotel lipoprotein lipaz aktivitesinin artırılmasına ve yağ asidi oksidasyonunun artırılmasına katkıda bulunmaktadır (Calder 2012). *N. sativa'daki* yüksek çözünür lif ve sterol içeriği, kolesterol emiliminin azalmasına (de Jong ve ark 2003), safra üretiminin artmasına ve dışkı yoluyla atılmasına yol açmaktadır (Bilal ve ark 2009).

NSO takviyesinin yetişkin popülasyondaki serum lipitleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, TG, LDL ve TC seviyelerinde önemli bir azalma, HDL seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Rounagh ve ark 2024). Ghatreh Samani ve ark (2018)'da yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlarda, NSO'nun TC, TG ve LDL düzeylerinin önemli ölçüde azalttığını, HDL düzeyinin ise önemli ölçüde arttığını bildirmektedirler. Farzaneh ve ark (2014) yaptıkları çalışmada, NSO takviyesinin TC, TG, LDL ve vücut kitle indeksini düşürdüğü, HDL seviyesini ise artırdığı bildirilmiştir. Sujan ve ark (2019) çalışmalarında BPA toksikasyonu oluşturdukları ratlarda *N. sativa* yağının kolesterol,

trigliserid ve LDL değerlerinde önemli ölçüde ($p<0,01$) azalma görüldüğünü kaydetmektedirler.

Önceki çalışmalarla benzer şekilde (Heshmati ve Namazi 2015, Sujan ve ark 2019), yapmış olduğumuz çalışmada da NSO uygulamasının BPAN grubunda BPA grubuna kıyasla HDL düzeyinde anlamlı bir artışa ve LDL ile TC düzeylerinde anlamlı bir düşüğe neden olduğu ve ayrıca, lipit profili üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Tablo 3.2, Grafik 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7).

Son çalışmalar, BPA'nın, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve pankreasın morfolojik değişikliklerinden sorumlu ana risk faktörü olarak tanımlanan EDC'lerden birisi olduğunu vurgulamaktadır (Alonso-Magdalena ve ark 2012). Son epidemiyolojik çalışmalar, BPA'nın insülin direnci ve pankreas β -hücreleri işlev bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli metabolik yollarla glikoz metabolizmasını etkilediğini ortaya koymaktadır (Xin ve ark 2014, Haq ve ark 2020).

Langerhans adacıkları içinde entegre olmuş pankreas α -hücrelerinden salgılanan glukagon, karaciğerde glikoz sentezini ve mobilizasyonunu artırarak glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Glukagonun ayrıca, yağ dokusunda lipolizden merkezi sinir sisteminde tokluk kontrolüne kadar uzanan diğer ekstrahepatik etkileri de bulunmaktadır (Alonso-Magdalena ve ark 2005). Hipoglisemiye yanıt olarak pankreas α hücrelerinden portal kan dolaşımına salgılanan glukagon, insüline karşı düzenleyici görevi olan 29 amino asitli bir pankreas hormonudur. Başlıca biyolojik etkisi, karaciğerde glikoz sentezini ve mobilizasyonunu artırarak glikoz metabolizmasının düzenlenmesidir (Ma ve ark 2005).

BPA'nın, insülin ve glukagon sekresyonunun bozulmasına neden olduğu, hücre büyümesinin ve apoptozun inhibisyonunu tetiklediği, insülinle aktive olan reseptör fosforilasyonu ile sinyallemesini bozarak insülin direncini tetiklediği bildirimler arasındadır (Valentino ve ark 2013, Provisiero ve ark 2016).

Mevcut çalışmada kontrol grubundaki değerler ile kıyaslandığında glikoz ve insülin düzeyleri BPA grubunda anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0,05$). Glukagon düzeyi açısından ise kontrol grubundaki değerler ile kıyaslandığında, BPA grubunda anlamlı olmayan bir artış olduğu belirlendi. NSO uygulaması ile BPAN grubunda BPA grubuna kıyasla glikoz ve insülin düzeylerini iyileştirdiği gözlemlendi ($p<0,05$). (Tablo 3.3, Grafik 3.8, 3.9 ve 3.10)

Yapılan çalışmalar BPA'nın glikoz metabolizması üzerinde ve insülin direnci gelişiminde etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Marmugi ve ark 2012, Moghaddam ve ark 2015). Alonso-Magdalena ve ark (2006) tarafından yapılan bir çalışmada BPA uygulamasının insülin düzeylerinde anlamlı derece yükseldiği bildirilmektedir. Araştırmacılar BPA'nın bu etkisinin, estradiolün glikoz homeostazisi üzerindeki etkisini taklit ederek ya da östrojen reseptörleri aracılığı ile gösterdiğini belirtmektedirler. Bu reseptörlerin BPA tarafından aşırı uyarılması, insülin biyosentezini ve sekresyonunu artırarak insülin direncinden önce gelebilecek hiperinsülinemiye neden olabileceği ileri sürülmektedir (Jayashree ve ark 2013). Jayashree ve ark (2013), BPA toksikasyonu oluşturdukları ratlarda insülin düzeyinin anlamlı derecede yüksek, glikoz düzeyinde istatistiksel olarak bir farklılık olmadığını bildirmektedirler.

Başka bir çalışmada BPA'nın insüline bağımlı glikoz alımını uyardığını ve Glut4 ekspresyonunu arttırdığı ifade edilmiştir (Sakurai ve ark 2004). Çin'de 3390 yetişkinin katılımıyla yapılan bir epidemiyolojik çalışmada idrar BPA seviyelerinin genel obezite, abdominal obezite ve insülin direnci ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mullainadhan ve ark 2017).

BPA'nın glikoz metabolizması ve lipit profili üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da BPA'nın antioksidanlara karşı savunmayı baskılayarak metabolik bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir (Moghaddam ve ark 2015). Artan ROS üretimi veya azalan hücrel antioksidan seviyeleri oksidatif strese neden olarak obezite, diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi kronik hastalıkların komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır (Hassan ve ark 2012). Moon ve ark (2015) yaptıkları çalışmada BPA uygulamasından sonra IL-6 ve TNF- α seviyelerinin artma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. IL6 ve TNF- α iyi bilinen adipositokinlerdir. İnflamasyon ve oksidatif stresin yanı sıra adiponektin, TNF- α , IL6 ve leptin gibi adipositokinlerin üretimindeki değişikliklerin insülin direncini etkilediği ifade edilmektedir (Rubin ve Soto 2009).

Kasongo ve ark (2022), 7 günlük invitro BPA uygulamasının ardından L6 hücrelerinde Akt ve GSK3 fosforilasyonunun azaldığını, yüksek dozda BPA'ya maruz kalmanın, insülin tarafından teşvik edilen GLUT4 translokasyonunu ve glikoz alımını önemli ölçüde azalttığını bildirmektedirler. Bu durum, BPA'nın insülin sinyal iletimini bozmasının, GLUT4 translokasyonunun ve glikoz alımının azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Alonso-Magdalena ve ark (2005) yaptıkları çalışmada endokrin bozucuların, pankreasın α -hücrelerinde düşük glikozun neden olduğu hücre içi kalsiyum iyonu salınımlarını baskıladığı ve glukagon salınımı ise tetiklediğini ifade etmektedirler. Farklı bir çalışmada 30 gün boyunca 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda BPA uygulamasının ratlarda insülin direncinin şekillendiği belirlenmiştir (Li ve ark 2016). Fang ve ark (2015), BPA uygulamasının insülin seviyesini ve insülin direncini artırdığını, aynı zamanda beyindeki glikoz taşınmasının da bozulduğunu bildirmektedirler. Başka bir çalışmada ise prenatal BPA maruziyetinin pankreasta α -hücre sayısında artışa ve β -hücre sayısında ise azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir. Meydana gelen bu değişikliğin glukagon ve insülin salgısının düzenlenmesinde sorunlara yol açacağı ve böylece kan glikoz seviyesinin kontrol edilemeyeceği ifade edilmektedir (Whitehead ve ark 2016, Banerjee ve ark 2022). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular da, BPA'nın glikoz metabolizması üzerinde olumsuz etkilere yol açtığını bildiren diğer araştırmaları destekler niteliktedir (Tablo 3.3, Grafik 3.8, 3.9 ve 3.10). Genel olarak bu çalışmalarda BPA'nın oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması yolu ile hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemiye indüklediği belirtilmektedir.

Fadishei ve ark (2021) yaptıkları çalışmada 10 mg/kg BPA uygulamasının, insülin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olduğunu belirtmektedirler. TQ ve NSO uygulamasının ise insülin düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu bildirmektedirler. BPA'nın subkronik uygulanmasıyla, insülin seviyesindeki artışın, insülin sinyal yolundaki proteinlerin fosforile formundaki azalma, glikoz seviyesindeki hafif artış ve IL-6 ile TNF- α düzeylerindeki artışın, hücresel düzeyde insülin direncinin ve inflamasyonun ortaya çıkmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler. Araştırmacılar, BPA'nın hücresel düzeyde oksidatif stres ve inflamasyona neden olduğunu, TQ ve NSO uygulanmasının ise BPA'nın indüklediği metabolik bozukluğu iyileştirdiğini rapor etmektedirler (Fadishei ve ark 2021).

BPA'nın enerji metabolizması üzerine etkileri yalnızca insülin ve glukagon ile sınırlı değildir. BPA'ya uzun süreli maruz kalma aynı zamanda serum leptin seviyesinde de artışa neden olabilir. Leptin, vücutta enerji harcaması, glikoz homeostazisini düzenleyen, açlık ve toklukla ilişkili olduğu bulunan bir adipokindir. Adiponektine benzer şekilde obezitede de önemli rol oynamaktadır. BPA

maruziyetinin, leptin düzeylerinde artışa neden olarak, vücutta aşırı yağ birikmesine ve obeziteye yol açabileceği bildirimler arasındadır (Szkudelska ve ark 2021).

BPA, yağ dokusu genişlemesinden bağımsız olarak çeşitli metabolik parametreleri etkileyebilir. Bu etkiler arasında, glikoz homeostazisinin bozulması, beta hücre insülin içeriğinin değişmesi, leptin sekresyonunun artması, serum lipidlerinin artması ve adiponektin sekresyonunun azalması yer almaktadır. BPA'nın bu kapsamlı etkileri, metabolik bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Vom Saal ve ark 2012).

BPA'nın moleküler düzeyde, dislipidemi ve oksidatif strese yol açabileceği, proinflamatuvar sitokinler ve adipokinler (TNF- α ve leptin gibi) salgılayabileceği ve PPAR- γ gibi belirli transkripsiyon faktörlerini aktive edebileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c) ve hormona duyarlı lipaz (HSL) gibi enzimleri etkileyerek adiposit farklılaşmasını ve yağ depolanmasını artıracığı da kaydedilmektedir. Ayrıca BPA, tiroid eksenini üzerinde de etki göstererek adiponektin, leptin ve grelin gibi obezite ile ilişkili biyobelirteçleri etkileyebilmektedir. Nitekim BPA'nın lipid metabolizmasını ve yağ asidi oksidasyonunu etkileyen adiponektin salınımını azaltarak obeziteye bağlı metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunduğu bildirimler arasındadır (Khalil ve ark 2023, García García ve ark 2024).

Daha önceki çalışmalarda BPA uygulamasının leptin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu ileri sürülmektedir (Rameshrad ve ark 2019, Fadishei ve ark 2021). Benzer şekilde Zhao ve ark (2012) yaptıkları çalışmada BPA maruziyetinin serum leptin düzeylerini anlamlı şekilde yükselttiğini belirtmektedirler. Alonso-Magdalena ve ark (2010) gebe farelere, 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda BPA uygulamasının, gebelik sırasında oluşan insülin direncini şiddetlendirdiği ve kontrol gruplarına kıyasla azalmış glikoz toleransı, artmış plazma insülin, trigliserid ve leptin konsantrasyonlarına neden olduğunu rapor etmektedirler. Farklı bir çalışmada 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozunda BPA içeren diyetle beslenen erkek ve dişi farelerde plazma leptin ve resistin seviyelerinde artış olduğu bildirilmektedir (Angle ve ark 2013).

N. sativa'nın leptin düzeyleri üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, NSO'nun leptin seviyelerini düşürebileceğini göstermektedir. Özellikle, tip 2 diyabet hastalarında serum leptin konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltabileceği ileri sürülmektedir. Leptin düzeyinde meydana getireceği bu azalma, obezite ve yüksek

leptin seviyeleri ile ilişkili metabolik bozuklukların yönetiminde faydalı olabileceğini akla getirmektedir (Güllü ve Avcı 2013, Fadishei ve ark 2021, Razmpoosh ve ark 2024).

Razmpoosh ve ark (2024) tarafından yapılan bir çalışmada NSO uygulaması sonrası IL-1 β , IL-6 ve leptin mRNA ekspresyonunda ve serum IL-1 β , IL-6, leptin ve insülin seviyelerinde anlamlı azalmalar olduğu ileri sürülmektedir. ul Haq ve ark (2020) BPA ile leptinin pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu bildirmektedirler. Ronn ve arkadaşları (2014) da insanlarda BPA maruziyeti ile leptin düzeyi arasında benzer bir ilişki bulduklarını belirtmektedirler.

Bu çalışmada da BPA grubunda K grubuna göre leptin seviyesinin arttığı ve bu düzeyin *N. Sativa* uygulanan BPAN grubunda azaldığı gözlemlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 3.3, Grafik 3.11). Bu durum, *N. Sativa'nın*, adipositlerden salınan leptin düzeylerini düzenleyerek obeziteye karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

L -Karnitin (LC), uzun zincirli yağ asitlerinin hücre mitokondrisine girmesine izin vermekten sorumlu "bekçi" olarak kabul edilmektedir. LC, enerji metabolizmasındaki rolünün yanı sıra olası biyolojik aktivitesiyle ünlü bir endojen kimyasaldır. l-Karnitin (LC; β -hidroksi- γ -trimetil-amino-bütirik asit), çoğu memelinin karaciğerinde, böbreğinde ve beyinde bulunan suda çözünen bir antioksidandır (El-Sherbini ve ark 2017, Nouri ve ark 2022). LC çeşitli gıdalardan elde edilebilir (%75), ayrıca organizmada lizin ve metiyonin gibi çeşitli temel amino asitleri kullanarak sentezlenmekte (%25) ve yağ asidi metabolizmasında önemli bir role sahip olduğu kaydedilmektedir. (Hamza ve ark 2020). Oksidatif stres kaynaklı mitokondriyal hasar ve apoptozun önlenmesinde de etkilidir (Aleisa ve ark 2007, Abdulidha ve ark 2020, Sarzi-Puttini ve ark 2021). Nitekim Thangasamy ve ark (2009) karnitinin, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yoluyla güçlü antioksidan aktivitesi olduğunu da bildirmektedirler.

Alvi ve ark (2022), farelerde 28 gün süren BPA'nın toksik etkilerini ve resveratrolün koruyucu etkilerini belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında, BPA'nın amino asit metabolizmasında bozulmaya neden olduğunu, bunun mitokondride gerçekleştiğini bildirmektedirler. Çalışmada BPA ile uyarılan grupta hepatik doku homojenatında LC seviyesinin arttığını ve BPA'ya ek olarak resveratrol alan grupta ise

azaldığını göstermişlerdir. Araştırmacılar bu durumu, vücudun artan kolesterol düzeyi ve lipogenezle başa çıkma yolu olarak açıklamaktadırlar.

Önceki çalışmalarda bildirildiği gibi, BPA maruziyetinden sonra lipid metabolizmasının değiştiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (ul Haq ve ark 2020). Mitokondrilerdeki uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu için, öncelikle karnitine bağlanmaları gerekmektedir. Karnitin, bu uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içinde taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Ekman ve ark (2015) balıklarda 10 $\mu\text{g/L}$ BPA maruziyetinde artmış karnitin seviyesi tespit ettiklerini, BPA'nın uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonuna müdahale etme potansiyeline sahip olduğunu bildirmektedirler.

Yapmış olduğumuz çalışmada serum L-karnitin düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ancak BPAN grubunda BPA grubuna kıyasla bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (Tablo 3.3, Grafik 3.12). BPAN grubunda BPA grubuna kıyasla L-karnitin düzeyinde gözlemlenen iyileşme, *N. sativa*'nın metabolizmayı destekleyici etkisinin bir başka göstergesi olarak nitelendirilebilir. L-karnitin, yağ asidi oksidasyonunu artırarak enerji üretimini desteklemekte ve bu mekanizma, özellikle obezite tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. BPA'nın L-karnitin düzeylerini düşürmesi, yağ metabolizmasındaki bozulmayı işaret ederken, *N. sativa*'nın L-karnitin düzeylerini artırması, bitkinin yağ asidi metabolizmasını iyileştirme potansiyelini göstermektedir. Birçok çalışmada *N. sativa*'nın, enerji homeostazını düzenleyerek ve yağ oksidasyonunu artırarak, kilo kaybını teşvik edebileceği bildirilmektedir (Güllü ve Avcı 2013, Farzaneh ve ark 2014, Rounagh ve ark 2024).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışma sonunda elde edilen bulgular dikkate alındığında, çevresel, mesleki ve gündelik yaşamda çokça maruz kalınan bir endokrin bozucu olan BPA'nın, gerek tiroid hormon metabolizmasında gerekse lipid ve enerji metabolizmasında negatif etkili olduğu ve bozulmalara yol açtığı belirlendi. Yine bu çalışmada, BPA ile deneysel toksikasyon oluşturulan ratlarda metabolik bozuklukların yönetiminde antioksidan, antidişlipidemik ve antidiyabetik özelliklere sahip olmasından dolayı tercih edilen *N. Sativa* yağı; ratlarda serum TSH, TC, TG, insülin, glukagon, leptin seviyelerini düşürmüş ve FT3, HDL, glikoz seviyelerini ve insülin direncini iyileştirmiştir.

Bu çalışmada, BPA maruziyetinin sıçanlarda insülin, glukagon, leptin, glikoz ve L-karnitin düzeylerini bozarak metabolik bozukluklara yol açtığı gözlemlendi. Bununla birlikte, BPAN grubunda *N. sativa* uygulamasının bu parametrelerde belirlenen olumsuz değişiklikleri önemli ölçüde düzelttiği ve metabolik dengeyi iyileştirdiği tespit edildi. Bu iyileşmenin temel mekanizmasının nedeni ise, *N. sativa*'nın antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

N. Sativa, zengin içerdiği timokinon ve diğer biyolojik aktif bileşiklerle, anti-inflamatuvar, antioksidan ve antidiyabetik etkiler gösterdiği için son yıllarda metabolik hastalıkların tedavisinde oldukça ilgi görmektedir. Çalışmamızda *N. Sativa*'nın, BPA'nın neden olduğu metabolik bozuklukları iyileştirici etkisi, daha önce yapılan benzer çalışmaları destekler niteliktedir. *N. Sativa*'nın insülin direncini azaltma, glikoz düzeyini ve lipid metabolizmasını iyileştirme etkisi, bitkinin farmakolojik potansiyelini ortaya koyması açısından dikkat çekicidir.

Ayrıca çalışmada elde edilen bulgular, *N. Sativa* yağının BPA toksikasyonuna bağlı metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulguların klinik seviyede doğrulanabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra *N. Sativa* yağının uzun vadeli kullanımı ve güvenliğine dair farklı *N. Sativa* yağı dozlarının yine farklı sürelerce uygulanmasına yönelik çalışmaların yapılmasının pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyması bakımından faydalı olacağı ve bu çalışmadan elde edilen bulguların literatüre katkı sağlaması açısından önemli olduğu kanaatine varıldı.

Ancak bugüne kadar BPA'nın zararlı etkilerini azaltmak için en iyi uygulamanın plastik malzeme tüketimini sınırlamak ve BPA içermeyen ürün kullanımını teşvik etmek olduğu görülmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Abbasnezhad A, Niazmand S, Mahmoudabady M, Soukhtanloo M, Abdolrahim Rezaee S, Mojtaba Mousavi S, 2016. Nigella sativa improve redox homeostasis in heart and aorta of diabetic rat. *Current Nutrition & Food Science*, 12, 1, 35-41.
- Abdel-Wahab WM, 2014. Thymoquinone attenuates toxicity and oxidative stress induced by bisphenol A in liver of male rats. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 17, 11, 1152-60.
- Abdulidha NA, Jaccob AA, Al-Moziel MSG, 2020. Protective effects of Co-Q10, Ginkgo biloba, and l-carnitine on brain, kidney, liver, and endocrine system against sub-acute heavy metals toxicity in male rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 12, 4, 331-41.
- Abraham A, Chakraborty P, 2020. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Reviews on environmental health*, 35, 2, 201-10.
- Afaf Jamal A, Osman M, Ariza Adnan AA, Effat Omar EO, 2013. Immunomodulatory effect of Nigella sativa oil in the disease process of type 1 diabetic rats.
- Ahmad S, Chughtai A, Hussain R, Iqbal S, 2017. Physiological and biochemical role of nigella sativa in hyperlipidemic albino rats a comparative study. *Pak. J. Med. Health Sci*, 11, 195-6.
- Ahmed RG, 2016. Maternal bisphenol A alters fetal endocrine system: Thyroid adipokine dysfunction. *Food and Chemical Toxicology*, 95, 168-74.
- Akhtar MT, Qadir R, Bukhari I, Ashraf RA, Malik Z, Zahoor S, Murtaza MA, Siddique F, Shah SNH, Saadia M, 2020. Antidiabetic potential of Nigella sativa L seed oil in alloxaninduced diabetic rabbits. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19, 2, 283-9.
- Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, Kocak S, Elmalı F, 2015. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatrica*, 104, 4, e171-e7.
- Aleisa AM, Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Rejaie SS, Bakheet SA, Al-Shabanah OA, Sayed-Ahmed MM, 2007. Reversal of cisplatin-induced carnitine deficiency and energy starvation by propionyl-L-carnitine in rat kidney tissues. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34, 12, 1252-9.
- Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C, 2018. Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 17, 6, 1503-17.
- Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A, 2005. Low Doses of Bisphenol A and Diethylstilbestrol Impair Ca^{2+} Signals in Pancreatic α -Cells through a Nonclassical Membrane Estrogen Receptor within Intact Islets of Langerhans. *Environmental Health Perspectives*, 113, 8, 969-77.
- Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A, 2006. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental health perspectives*, 114, 1, 106-12.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, Quesada I, Nadal A, 2012. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-

- classical estrogen triggered pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, 355, 2, 201-7.
- Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A, 2010. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environmental Health Perspectives*, 118, 9, 1243-50.
- Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, Welshons WV, Besch-Williford CL, Palanza P, Parmigiani S, Vom Saal FS, Taylor JA, 2013. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive Toxicology*, 42, 256-68.
- Ansari ZM, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF, 2017. Protective role of *Nigella sativa* in diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*, 28, 1, 9.
- Apaydın FG, UZUNHİSARCIKLI M, ASLANTÜRK A, KALENDER S, 2018. Bisfenol A'nın Sıçan İnce Bağırsak Dokusunda Oluşturduğu Histopatolojik Değişiklikler Üzerine Taurin ve Kurkumin'in Koruyucu Rolü. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 8, 2, 43-7.
- Ardawi M-SM, Rouzi AA, Qari MH, 2012. Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, 10, 3691-9.
- Arnot JA, Gobas FA, 2006. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Reviews*, 14, 4, 257-97.
- Babu S, Uppu S, Claville MO, Uppu RM, 2013. Prooxidant actions of bisphenol A (BPA) phenoxyl radicals: implications to BPA-related oxidative stress and toxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23, 4, 273-80.
- Badar A, Kaatabi H, Bamosa A, Al-Elq A, Abou-Hozaifa B, Lebda F, Alkhadra A, Al-Almaie S, 2017. Effect of *Nigella sativa* supplementation over a one-year period on lipid levels, blood pressure and heart rate in type-2 diabetic patients receiving oral hypoglycemic agents: nonrandomized clinical trial. *Annals of Saudi medicine*, 37, 1, 56-63.
- Banerjee O, Singh S, Saha I, Pal S, Banerjee M, Kundu S, Syamal AK, Maji BK, Mukherjee S, 2022. Molecular dissection of cellular response of pancreatic islet cells to Bisphenol-A (BPA): A comprehensive review. *Biochemical Pharmacology*, 201, 115068.
- Behringer B, Lofton S, Knight ML, 2010. Models for local implementation of comprehensive cancer control: meeting local cancer control needs through community collaboration. *Cancer Causes & Control*, 21, 12, 1995-2004.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, 2009. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 1-2, 49-54.
- Bhatti I, Inayat S, Uzair B, Mena F, Bakhsh S, Khan H, Naz F, Khan BA, 2016. Effects of *Nigella sativa* (Kalonji) and honey on lipid profile of hyper lipidemic smokers. *Indian J. Pharm. Educ. Res*, 50, 376-84.
- Bilal A, Masud T, Uppal AM, Naveed AK, 2009. Effects of *Nigella sativa* oil on some blood parameters in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Journal of Chemistry*, 21, 7, 5373.

- Bolli A, Galluzzo P, Ascenzi P, Del Pozzo G, Manco I, Vietri MT, Mita L, Altucci L, Mita DG, Marino M, 2008. Laccase treatment impairs bisphenol A-induced cancer cell proliferation affecting estrogen receptor α -dependent rapid signals. *IUBMB life*, 60, 12, 843-52.
- Bostancı M, Kaptaner B, Doğan A, 2024. Thyroid-disrupting effects of bisphenol S in male Wistar albino rats: Histopathological lesions, follicle cell proliferation and apoptosis, and biochemical changes. *Toxicology and Industrial Health*, 40, 11, 559-80.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP, 2011. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 128, 5, 873-82.
- Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, Chagnon M-C, 2009. Genotoxic and endocrine activities of bis (hydroxyphenyl) methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology*, 255, 1-2, 15-24.
- Calder PC, 2012. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of nutrition*, 142, 3, 592S-9S.
- Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR, 2019. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*, 51, 2, 148-54.
- Casals-Casas C, Desvergne B, 2011. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual review of physiology*, 73, 135-62.
- Cavalieri EL, Rogan EG, 2010. Is bisphenol A a weak carcinogen like the natural estrogens and diethylstilbestrol? *IUBMB Life*, 62, 10, 746-51.
- Chang K-K, Liu L-B, Li H, Mei J, Shao J, Xie F, Li M-Q, Li D-J, 2014. TSLP induced by estrogen stimulates secretion of MCP-1 and IL-8 and growth of human endometrial stromal cells through JNK and NF- κ B signal pathways. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7, 5, 1889.
- Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Lognay G, Blecker C, Deroanne C, Attia H, 2008. Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) and Aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.) seed oils. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21, 2, 162-8.
- Chen D, Kannan K, Tan H, Zheng Z, Feng Y-L, Wu Y, Widelka M, 2016. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity a review. *Environmental science & technology*, 50, 11, 5438-53.
- Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, Harley KG, 2013. Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 121, 1, 138-44.
- Chung YH, Han JH, Lee S-B, Lee Y-H, 2017. Inhalation toxicity of bisphenol A and its effect on estrous cycle, spatial learning, and memory in rats upon whole-body exposure. *Toxicological research*, 33, 2, 165-71.
- Cobourne-Duval MK, Taka E, Mendonca P, Bauer D, Soliman KF, 2016. The antioxidant effects of thymoquinone in activated BV-2 murine microglial cells. *Neurochemical research*, 41, 12, 3227-38.
- Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TA, 2014. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 153-61.

- Cousins I, Staples C, Klečka G, Mackay D, 2002. A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A. *Human and Ecological Risk Assessment*, 8, 5, 1107-35.
- Csanády G, Oberste-Frielinghaus H, Semder B, Baur C, Schneider K, Filser J, 2002. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. *Archives of toxicology*, 76, 5-6, 299-305.
- Da Silva MM, Xavier LLF, Gonçalves CFL, Santos-Silva AP, Paiva-Melo FD, De Freitas ML, Fortunato RS, Miranda-Alves L, Ferreira ACF, 2018. Bisphenol A increases hydrogen peroxide generation by thyrocytes both in vivo and in vitro. *Endocrine connections*, 7, 11, 1196-207.
- Dalli M, Bekkouch O, Azizi S-E, Azghar A, Gseyra N, Kim B, 2021. *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019–2021). *Biomolecules*, 12, 1, 20.
- de Jong A, Plat J, Mensink RP, 2003. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 14, 7, 362-9.
- Dekant W, Völkel W, 2008. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and applied pharmacology*, 228, 1, 114-34.
- Deng P, Tan M, Zhou W, Chen C, Xi Y, Gao P, Ma Q, Liang Y, Chen M, Tian L, 2021. Bisphenol A promotes breast cancer cell proliferation by driving miR-381-3p-PTTG1-dependent cell cycle progression. *Chemosphere*, 268, 129221.
- Dianin A, 1891. Condensation products of ketones and phenols. *Journal of the Russian Physical Chemistry Society*, 23, 488-517.
- Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH, 2012. TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis. *Journal of thyroid research*, 2012, 1, 351864.
- Duntas LH, 2002. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 12, 4, 287-93.
- Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D, 2017. Bisphenol A exposure and children's behavior: a systematic review. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 27, 2, 175-83.
- El-Sherbini E-S, El-Sayed G, El Shotory R, Gheith N, Abou-Alsoud M, Harakeh SM, Karrouf GI, 2017. Ameliorative effects of L-carnitine on rats raised on a diet supplemented with lead acetate. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24, 6, 1410-7.
- Elgawish RA, El-Beltagy MA, El-Sayed RM, Gaber AA, Abdelrazek HMA, 2020. Protective role of lycopene against metabolic disorders induced by chronic bisphenol A exposure in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 9, 9192-201.
- Elghareeb MM, Elshopakey GE, Rezk S, Ateya A, El-Ashry ES, Shukry M, Ghamry HI, Alotaibi BS, Hashem NMA, 2024. *Nigella sativa* oil restores hormonal levels, and endocrine signals among thyroid, ovarian, and uterine tissues of female Wistar rats following sodium fluoride toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 116080.
- Elham, Hashemi SA, Nadjarzadeh A, Askari E, Fateme, Ramroudi F, 2023. Bisphenol A release from food and beverage containers – A review. *Food Science & Nutrition*, 11, 7, 3718-28.
- Fadishei M, Ghasemzadeh Rahbardar M, Imenshahidi M, Mohajeri A, Razavi BM, Hosseinzadeh H, 2021. Effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone against bisphenol A-induced metabolic disorder in rats. *Phytotherapy Research*, 35, 4, 2005-24.

- Faheem M, Bhandari RK, 2021. Detrimental effects of bisphenol compounds on physiology and reproduction in fish: a literature review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 81, 103497.
- Fang C, Ning B, Waqar AB, Niimi M, Li S, Satoh K, Shiomi M, Ye T, Dong S, Fan J, 2015. Bisphenol A exposure induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 35, 9, 1058-70.
- Fang F, Chen D, Yu P, Qian W, Zhou J, Liu J, Gao R, Wang J, Xiao H, 2015. Effects of Bisphenol A on glucose homeostasis and brain insulin signaling pathways in male mice. *General and Comparative Endocrinology*, 212, 44-50.
- Farhangi MA, Dehghan P, Tajmiri S, Abbasi MM, 2016. The effects of *Nigella sativa* on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – 1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 1.
- Feng L, Chen S, Zhang L, Qu W, Chen Z, 2019. Bisphenol A increases intestinal permeability through disrupting intestinal barrier function in mice. *Environmental pollution*, 254, 112960.
- Ferris J, Mahboubi K, MacLusky N, King WA, Favetta LA, 2016. BPA exposure during in vitro oocyte maturation results in dose-dependent alterations to embryo development rates, apoptosis rate, sex ratio and gene expression. *Reprod. Toxicol.*, 59, 128-38.
- Gámez JM, Penalba R, Cardoso N, Bernasconi PS, Carbone S, Ponzio O, Pandolfi M, Scacchi P, Reynoso R, 2015. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis in prepubertal rats: effects on early folliculogenesis. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39, 1, 9-15.
- García García M, Picó Y, Morales-Suárez-Varela M, 2024. Effects of Bisphenol A on the Risk of Developing Obesity. *Nutrients*, 16, 21, 3740.
- Gassman NR, 2017. Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 58, 2, 60-71.
- Geng S, Wang S, Zhu W, Xie C, Li X, Wu J, Zhu J, Jiang Y, Yang X, Li Y, 2018. Curcumin suppresses JNK pathway to attenuate BPA-induced insulin resistance in LO2 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1538-43.
- Gerona RR, Pan J, Zota AR, Schwartz JM, Friesen M, Taylor JA, Hunt PA, Woodruff TJ, 2016. Direct measurement of Bisphenol A (BPA), BPA glucuronide and BPA sulfate in a diverse and low-income population of pregnant women reveals high exposure, with potential implications for previous exposure estimates: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 15, 1, 1-14.
- Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C, Dewey D, 2019. Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. *Environmental Health*, 18, 1.
- Hahladakis JN, Iacovidou E, Gerassimidou S, 2022. An overview of the occurrence, fate, and human risks of the bisphenol-A present in plastic materials, components, and products. *Integrated Environmental Assessment and Management*.
- Hamza RZ, Al-Eisa RA, El-Shenawy NS, 2020. L-carnitine acts as a neuroprotector against aspartame injury in Wistar albino rat. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 81, 1-14.

- Hanioka N, Oka H, Nagaoka K, Ikushiro S, Narimatsu S, 2011. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. *Archives of toxicology*, 85, 11, 1373-81.
- Hannan M, Rahman M, Sohag AAM, Uddin M, Dash R, Sikder MH, Timalisina B, Munni YA, Sarker PP, Alam M, 2021. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13, 6, 1784.
- Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, Uddin MJ, Dash R, Sikder MH, Rahman MS, Timalisina B, Munni YA, Sarker PP, Alam M, Mohibullah M, Haque MN, Jahan I, Hossain MT, Afrin T, Rahman MM, Tahjib-Ul-Arif M, Mitra S, Oktaviani DF, Khan MK, Choi HJ, Moon IS, Kim B, 2021. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13, 6, 1784.
- Haq MEU, Akash MSH, Rehman K, Mahmood MH, 2020. Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 78, 103387.
- Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, ElAmin M, Daghestani MH, AlOlayan EM, 2012. Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012, 1, 194829.
- He H, Zhang F, Zhou S, Zhang S, Wang L, Li J, Zeng Q, Zhu Y, Tian J, Chang J, Cheng L, Lu Q, Miao X, Shen N, Zhong R, 2023. Interaction of metabolism-related pathway gene variants with bisphenol A exposure on serum lipid profiles. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 101, 104173.
- He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Shibamoto T, Sun G, 2016. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 12, 1, 1-9.
- He W, Gao Z, Liu S, Tan L, Wu Y, Liu J, Zheng Z, Fan W, Luo Y, Chen Z, Song S, 2023. G protein-coupled estrogen receptor activation by bisphenol-A disrupts lipid metabolism and induces ferroptosis in the liver. *Environmental Pollution*, 334, 122211.
- Heshmati J, Namazi N, 2015. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, 23, 2, 275-82.
- Hong L, Xu Y, Wang D, Zhang Q, Li X, Xie C, Wu J, Zhong C, Fu J, Geng S, 2023. Sulforaphane ameliorates bisphenol A-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Scientific Reports*, 13, 1.
- Hossen MJ, Yang WS, Kim D, Aravinthan A, Kim J-H, Cho JY, 2017. Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with in vivo and in vitro anti-inflammatory activities. *Scientific reports*, 7, 1, 1-12.
- Hu C-Y, Li F-L, Hua X-G, Jiang W, Mao C, Zhang X-J, 2018. The association between prenatal bisphenol A exposure and birth weight: a meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 79, 21-31.
- Huelsmann RD, Will C, Carasek E, 2021. Determination of bisphenol A: Old problem, recent creative solutions based on novel materials. *Journal of Separation Science*, 44, 6, 1148-73.
- Hugo E, Brandebourg T, Woo J, Loftus J, Alexander J, Ben-Jonathan N, 2008. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1642-7.

- Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N, 2008. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental health perspectives*, 116, 12, 1642-7.
- Hung H-Y, Qian K, Morris-Natschke SL, Hsu C-S, Lee K-H, 2012. Recent discovery of plant-derived anti-diabetic natural products. *Natural product reports*, 29, 5, 580-606.
- Inoue H, Yokota H, Makino T, Yuasa A, Kato S, 2001. Bisphenol A glucuronide, a major metabolite in rat bile after liver perfusion. *Drug metabolism and disposition*, 29, 8, 1084-7.
- Jayashree S, Indumathi D, Akilavalli N, Sathish S, Selvaraj J, Balasubramanian K, 2013. Effect of Bisphenol-A on insulin signal transduction and glucose oxidation in liver of adult male albino rat. *Environmental toxicology and pharmacology*, 35, 2, 300-10.
- Kabir ER, Rahman MS, Rahman I, 2015. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40, 1, 241-58.
- Kabuto H, Hasuike S, Minagawa N, Shishibori T, 2003. Effects of bisphenol A on the metabolisms of active oxygen species in mouse tissues. *Environmental research*, 93, 1, 31-5.
- Kadoma Y, Fujisawa S, 2000. Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*, 21, 21, 2125-30.
- Kadowaki T, 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 116, 7, 1784-92.
- Kang J-H, Aasi D, Katayama Y, 2007. Bisphenol A in the aquatic environment and its endocrine-disruptive effects on aquatic organisms. *Critical reviews in toxicology*, 37, 7, 607-25.
- Kang J-H, Kondo F, Katayama Y, 2006. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, 226, 2-3, 79-89.
- Karabulut H, 2019. Erkek Yeni Zelanda tavşanlarında subakut bisfenol a toksisitesi.
- Karmous AM, Ben Naser KM, Abuzaid L, Asheg A, 2016. Duration of feeding black seed (*Nigella sativa*) to broiler chicks and its effect on immune response, cholesterol and gut microflora. *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, 7, 1, 183-7.
- Karsauliya K, Bhateria M, Sonker A, Singh SP, 2021. Determination of Bisphenol Analogues in Infant Formula Products from India and Evaluating the Health Risk in Infants Associated with Their Exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69, 13, 3932-41.
- Kasongo AA, Leroux M, Amrouche-Mekkioui I, Belhadji-Domecq M, Aguer C, 2022. BPA exposure in L6 myotubes increased basal glucose metabolism in an estrogen receptor-dependent manner but induced insulin resistance. *Food and Chemical Toxicology*, 170, 113505.
- Kazemi M, 2014. Phytochemical Composition, Antioxidant, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activity of *Nigella sativa* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17, 5, 1002-11.

- Khalawi AA, Al-Robai AA, Khoja SM, Shaker A, 2013. Can Nigella Sativa oil (NSO) reverse hypothyroid status induced by PTU in rat? biochemical and histological studies. *Life Sci J*, 10, 2, 1-5.
- Khalil WJ, Akeblersane M, Khan AS, Moin ASM, Butler AE, 2023. Environmental Pollution and the Risk of Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 10, 8870.
- Kidani T, Kamei S, Miyawaki J, Aizawa J, Sakayama K, Masuno H, 2010. Bisphenol A downregulates Akt signaling and inhibits adiponectin production and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17, 834-43.
- Kim MJ, Park YJ, 2019. Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism*, 34, 4, 340-8.
- Knaak JB, Sullivan LJ, 1966. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 8, 2, 175-84.
- Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe T-T, Takano H, 2018. Exposure to low-dose bisphenol A during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 32, 2058738418774897.
- Konieczna A, Rutkowska A, Szczepańska N, Namieśnik J, Rachoń D, 2018. Canned food as a source of bisphenol a (BPA) exposure—estimation of consumption among young women from Gdańsk, Poland. *Medycyna Środowiskowa-Environmental Medicine*, 21, 1, 31-4.
- Kooshki A, Tofighiyan T, Rastgoo N, Rakhshani MH, Miri M, 2020. Effect of Nigella sativa oil supplement on risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Phytotherapy Research*, 34, 10, 2706-11.
- Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D, 2016. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chinese journal of natural medicines*, 14, 10, 732-45.
- Koshak AE, Yousif NM, Fiebich BL, Koshak EA, Heinrich M, 2018. Comparative immunomodulatory activity of *Nigella sativa* L. preparations on proinflammatory mediators: A focus on asthma. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1075.
- Koutaki D, Paltoglou G, Vourdoumpa A, Charmandari E, 2022. The impact of bisphenol A on thyroid function in neonates and children: a systematic review of the literature. *Nutrients*, 14, 1, 168.
- Kovacic P, (2010). How safe is bisphenol A? Fundamentals of toxicity: metabolism, electron transfer and oxidative stress, Elsevier. **75**: 1-4.
- Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D, 1993. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132, 6, 2279-86.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D, 2008. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Jama*, 300, 11, 1303-10.
- Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Ye P, Li Y, Hassold T, Hunt PA, 2011. Gene expression in the fetal mouse ovary is altered by exposure to low doses of bisphenol A. *Biology of Reproduction*, 84, 1, 79-86.
- Le SN, Porebski BT, McCoe J, Fodor J, Riley B, Godlewska M, Gora M, Czarnocka B, Banga JP, Hoke DE, 2015. Modelling of thyroid peroxidase

- reveals insights into its enzyme function and autoantigenicity. *PloS one*, 10, 12, e0142615.
- Lee S, Eghan K, Lee J, Yoo D, Yoon S, Kim W-K, 2020. Zebrafish Embryonic Exposure to BPAP and Its Relatively Weak Thyroid Hormone-Disrupting Effects. *Toxics*, 8, 4, 103.
- Leung AM, Braverman LE, 2014. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 3, 136-42.
- Li D-K, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W, 2011. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and sterility*, 95, 2, 625-30. e4.
- Li D, Suh S, 2019. Health risks of chemicals in consumer products: A review. *Environment international*, 123, 580-7.
- Li J, Wang Y, Fang F, Chen D, Gao Y, Liu J, Gao R, Wang J, Xiao H, 2016. Bisphenol A disrupts glucose transport and neurophysiological role of IR/IRS/AKT/GSK3 β axis in the brain of male mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 43, 7-12.
- Li L, Wang Q, Zhang Y, Niu Y, Yao X, Liu H, 2015. The molecular mechanism of bisphenol A (BPA) as an endocrine disruptor by interacting with nuclear receptors: insights from molecular dynamics (MD) simulations. *PloS one*, 10, 3, e0120330.
- Li M, Chai H-F, Peng F, Meng Y-T, Zhang L-Z, Zhang L, Zou H, Liang Q-L, Li M-M, Mao K-G, 2018. Estrogen receptor β upregulated by lncRNA-H19 to promote cancer stem-like properties in papillary thyroid carcinoma. *Cell death & disease*, 9, 11, 1-15.
- Liao C, Kannan K, 2012. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Environmental science & technology*, 46, 9, 5003-9.
- Liu J, Martin JW, 2017. Prolonged exposure to bisphenol A from single dermal contact events. *Environmental science & technology*, 51, 17, 9940-9.
- Liu J, Xu T, Ma L, Chang W, 2021. Signal pathway of estrogen and estrogen receptor in the development of thyroid cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 636.
- Loffredo LF, Coden ME, Berdnikovs S, 2020. Endocrine disruptor bisphenol A (BPA) triggers systemic para-inflammation and is sufficient to induce airway allergic sensitization in mice. *Nutrients*, 12, 2, 343.
- Ma X, Zhang Y, Gromada J, Sewing S, Berggren P-O, Buschard K, Salehi A, Vikman J, Rorsman P, Eliasson L, 2005. Glucagon stimulates exocytosis in mouse and rat pancreatic α -cells by binding to glucagon receptors. *Molecular endocrinology*, 19, 1, 198-212.
- Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, Wang R, Marwa PW, Petlulu P, Chen X, 2019. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental research*, 176, 108575.
- Mahmoud YK, Abdelrazek HM, 2019. Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108783.
- Mahmoudi A, Ghorbel H, Feki I, Bouallagui Z, Guermazi F, Ayadi L, Sayadi S, 2018. Oleuropein and hydroxytyrosol protect rats' pups against bisphenol A induced hypothyroidism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1115-26.
- Makkar HP, Siddhuraju P, Becker K, 2007. *Plant secondary metabolites*, Springer, p.

- Makowska K, Szymańska K, Całka J, Gonkowski S, 2021. The Influence of Bisphenol A (BPA) on the Occurrence of Selected Active Substances in Neuregulin 1 (NRG1)-Positive Enteric Neurons in the Porcine Large Intestine. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 19, 10308.
- Manal M. Morsy MDIHIMD, 2019. Hazards of Bisphenol A on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and Possibility of Recovery after its Withdrawal. *The Medical Journal of Cairo University*, 87, September, 2945-53.
- Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, Bertrand-Michel J, Pineau T, Guillou H, Martin PG, 2012. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology*, 55, 2, 395-407.
- Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, Honda K, 2002. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *Journal of lipid research*, 43, 5, 676-84.
- Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS, 2016. Influence of lipophilicity on the toxicity of bisphenol A and phthalates to aquatic organisms. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 97, 1, 4-10.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R, 2010. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental science & technology*, 44, 4, 1458-63.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, 2010. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environmental health perspectives*, 118, 9, 1286-91.
- Mendy A, Salo PM, Wilkerson J, Feinstein L, Ferguson KK, Fessler MB, Thorne PS, Zeldin DC, 2020. Association of urinary levels of bisphenols F and S used as bisphenol A substitutes with asthma and hay fever outcomes. *Environmental research*, 183, 108944.
- Meng Z, Tian S, Yan J, Jia M, Yan S, Li R, Zhang R, Zhu W, Zhou Z, 2019. Effects of perinatal exposure to BPA, BPF and BPAF on liver function in male mouse offspring involving in oxidative damage and metabolic disorder. *Environmental pollution*, 247, 935-43.
- Michałowicz J, 2014. Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37, 2, 738-58.
- Moghaddam HS, Samarghandian S, Farkhondeh T, 2015. Effect of bisphenol A on blood glucose, lipid profile and oxidative stress indices in adult male mice. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25, 7, 507-13.
- Mohamed H, Rateb A, 2019. Histological and Biochemical Study on the Toxic Effects of Bisphenol A on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and the Possible Protection by Selenium. *Egyptian Journal of Histology*, 42, 667-85.
- Mohammed ET, Hashem KS, Ahmed AE, Aly MT, Aleya L, Abdel-Daim MM, 2020. Ginger extract ameliorates bisphenol A (BPA)-induced disruption in thyroid hormones synthesis and metabolism: Involvement of Nrf-2/HO-1 pathway. *Science of The Total Environment*, 703, 134664.
- Moon MK, Jeong I-K, Jung Oh T, Ahn HY, Kim HH, Park YJ, Jang HC, Park KS, 2015. Long-term oral exposure to bisphenol A induces glucose intolerance and insulin resistance. *J Endocrinol*, 226, 1, 35-42.

- Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K, 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 11, 5185-90.
- Mukai K, Nakajima Y, Asano K, Nakatani T, 2019. Topical estrogen application to wounds promotes delayed cutaneous wound healing in 80-week-old female mice. *Plos one*, 14, 11, e0225880.
- Mullainadhan V, Viswanathan MP, Karundevi B, 2017. Effect of Bisphenol-A (BPA) on insulin signal transduction and GLUT4 translocation in gastrocnemius muscle of adult male albino rat. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 90, 38-47.
- Murata M, Kang J-H, 2018. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*, 36, 1, 311-27.
- Nadal A, Ropero A, Laribi O, Maillet M, Fuentes E, Soria B, 2000. Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor α and estrogen receptor β . *PNAS*, 97, 11603-8.
- Nadal A, Ropero AB, Fuentes E, Soria B, Ripoll C, 2004. Estrogen and xenoestrogen actions on endocrine pancreas: from ion channel modulation to activation of nuclear function. *Steroids*, 69, 8-9, 531-6.
- Naderi M, Wong MYL, Gholami F, 2014. Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults. *Aquatic Toxicology*, 148, 195-203.
- Nakajima Y, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T, 2012. Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for the development of childhood asthma: an animal model study. *Environmental health*, 11, 1, 1-7.
- Noor NA, Fahmy HM, Mohammed FF, Elsayed AA, Radwan NM, 2015. *Nigella sativa* ameliorates inflammation and demyelination in the experimental autoimmune encephalomyelitis-induced Wistar rats. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8, 6, 6269.
- Nouri E, Karimi SA, Raoufi S, Zarei M, 2022. Protective effects of L-carnitine against valproic acid-induced memory impairment and anxiety-like behavior in adult rat. *Physiology & Behavior*, 253, 113853.
- Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG, 2001. Effects of Bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere*, 42, 8, 917-22.
- Ohlstein J, Strong A, McLachlan J, Gimble J, Burow M, Bunnell B, 2014. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53, 345-53.
- Okada A, Kai O, 2008. Effects of estradiol-17 β and bisphenol A administered chronically to mice throughout pregnancy and lactation on the male pups' reproductive system. *Asian journal of andrology*, 10, 2, 271-6.
- Okuda K, Takiguchi M, Yoshihara Si, 2010. In vivo estrogenic potential of 4-methyl-2, 4-bis (4-hydroxyphenyl) pent-1-ene, an active metabolite of bisphenol A, in uterus of ovariectomized rat. *Toxicology letters*, 197, 1, 7-11.
- Ozkol H, Tuluca Y, Dilsiz N, Koyuncu I, 2013. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *The Journal of membrane biology*, 246, 1, 47-55.
- Özaydın T, Öznurlu Y, Sur E, Çelik İ, Uluşık D, 2018. The effects of bisphenol A on some plasma cytokine levels and distribution of CD8+ and CD4+ T

- lymphocytes in spleen, ileal Peyer's patch and bronchus associated lymphoid tissue in rats. *Acta histochemica*, 120, 8, 728-33.
- Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, Lee I, Paek D, Choi K, 2017. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population-Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Science of the total environment*, 584, 950-7.
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N, 2014. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocrine reviews*, 35, 1, 106-49.
- Provisiero D, Pivonello C, Muscogiuri G, Negri M, De Angelis C, Simeoli C, Pivonello R, Colao A, 2016. Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 10, 989.
- Provisiero DP, Pivonello C, Muscogiuri G, Negri M, De Angelis C, Simeoli C, Pivonello R, Colao A, 2016. Influence of bisphenol A on type 2 diabetes mellitus. *International journal of environmental research and public health*, 13, 10, 989.
- Qu W, Zhao Z, Chen S, Zhang L, Wu D, Chen Z, 2018. Bisphenol A suppresses proliferation and induces apoptosis in colonic epithelial cells through mitochondrial and MAPK/AKT pathways. *Life sciences*, 208, 167-74.
- Rachman P, Darmawan E. The efficacy of black cummin seed (*Nigella sativa*) oil and hypoglycemic drug combination to reduce HbA1c level in patients with metabolic syndrome risk. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 012018.
- Rameshrad M, Razavi BM, Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, 2019. *Vitis vinifera* (grape) seed extract and resveratrol alleviate bisphenol-A-induced metabolic syndrome: Biochemical and molecular evidences. *Phytotherapy Research*, 33, 3, 832-44.
- Rao AS, Hegde S, Pacioretty LM, DeBenedetto J, Babish JG, 2020. *Nigella sativa* and *trigonella foenum-graecum* supplemented chapatis safely improve HbA1c, body weight, waist circumference, blood lipids, and fatty liver in overweight and diabetic subjects: a twelve-week safety and efficacy study. *Journal of medicinal food*, 23, 9, 905-19.
- Razavi B, Hosseinzadeh H, 2014. A review of the effects of *Nigella sativa* L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37, 11, 1031-40.
- Razmpoosh E, Safi S, Mazaheri M, Khalesi S, Nazari M, Mirmiran P, Nadjarzadeh A, 2024. A crossover randomized controlled trial examining the effects of black seed (*Nigella sativa*) supplementation on IL-1 β , IL-6 and leptin, and insulin parameters in overweight and obese women. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24, 1.
- Roarty K, Rosen JM, 2010. Wnt and mammary stem cells: hormones cannot fly wingless. *Current opinion in pharmacology*, 10, 6, 643-9.
- Rochester JR, Bolden AL, 2015. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental health perspectives*, 123, 7, 643-50.
- Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M, 2014. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetologica*, 51, 6, 933-40.

- Rotondo E, Chiarelli F, 2020. Endocrine-Disrupting Chemicals and Insulin Resistance in Children. *Biomedicines*, 8, 6, 137.
- Rounagh M, Musazadeh V, Hosseininejad-Mohebati A, Falahatzadeh M, Kavyani Z, Rostami RB, Vajdi M, 2024. Effects of *Nigella sativa* supplementation on lipid profiles in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 61, 168-80.
- Rönn M, Lind L, Örberg J, Kullberg J, Söderberg S, Larsson A, Johansson L, Ahlström H, Lind PM, 2014. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere*, 112, 42-8.
- Rubin BS, 2011. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 127, 1-2, 27-34.
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM, 2001. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental health perspectives*, 109, 7, 675-80.
- Rubin BS, Soto AM, 2009. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 1-2, 55-62.
- Sakamoto H, Yokota H, Kibe R, Sayama Y, Yuasa A, 2002. Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1573, 2, 171-6.
- Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, Mori C, 2004. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *British journal of pharmacology*, 141, 2, 209-14.
- Salian S, Doshi T, Vanage G, 2009. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life sciences*, 85, 21-22, 742-52.
- Santoro A, Chianese R, Troisi J, Richards S, Nori SL, Fasano S, Guida M, Plunk E, Viggiano A, Pierantoni R, 2019. Neuro-toxic and reproductive effects of BPA. *Current neuropharmacology*, 17, 12, 1109-32.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Di Lascio S, Fornasari D, 2021. Acetyl-L-carnitine in chronic pain: A narrative review. *Pharmacological Research*, 173, 105874.
- Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, Liguoro D, Perruolo G, Ariemma F, Finelli C, 2015. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *Journal of translational medicine*, 13, 1, 1-7.
- Scinicariello F, Buser MC, 2016. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011–2012. *Environmental health perspectives*, 124, 12, 1898-904.
- Shankar A, Teppala S, 2011. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 12, 3822-6.
- Shin BS, Kim CH, Jun YS, Kim DH, Lee BM, Yoon CH, Park EH, Lee KC, Han S-Y, Park KL, Kim HS, Yoo SD, 2004. PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETICS OF BISPHENOL A. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67, 23-24, 1971-85.

- Shirazi M, Khodakarami F, Feizabad E, Ghaemi M, 2020. The effects of nigella sativa on anthropometric and biochemical indices in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Endocrine*, 69, 1, 49-52.
- Silva BS, Bertasso IM, Pietrobon CB, Lopes BP, Santos TR, Peixoto-Silva N, Carvalho JC, Claudio-Neto S, Manhães AC, Cabral SS, Kluck GEG, Atella GC, Oliveira E, Moura EG, Lisboa PC, 2019. Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life Sciences*, 218, 253-64.
- Singh S, Das SS, Singh G, Schuff C, de Lampasona MP, Catalán CA, 2014. Composition, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from black cumin seeds (*Nigella sativa* L.). *Biomed Res Int*, 2014, 918209.
- Sinha RA, Singh BK, Yen PM, 2018. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 5, 259-69.
- Siracusa JS, Yin L, Measel E, Liang S, Yu X, 2018. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reproductive toxicology*, 79, 96-123.
- Staniek K, Gille L. Is thymoquinone an antioxidant? *BMC pharmacology*, 1-.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S-i, Makino T, Suzumori K, 2005. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human reproduction*, 20, 8, 2325-9.
- Sujan K, Haque E, Rakib M, Haque M, Mustari A, Miah M, Islam M, 2019. Effects of Bisphenol-A (BPA) and black seed oil on body weight, lipid profile and serum glucose in male and female mice. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine (BJVM)*, 17, 1, 77-82.
- Sujan KM, Miah MA, Mustari A, Islam MK, 2021. Beneficial effects of black seed oil on blood, hormone profile, sperm parameters and histotexture of testis of male mice exposed to Bisphenol-A.
- Szkudelska K, Okulicz M, Szkudelski T, 2021. Bisphenol A disturbs metabolism of primary rat adipocytes without affecting adipokine secretion. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 23301-9.
- Şakalar Ç, İzgi K, İskender B, Sezen S, Aksu H, Çakır M, Kurt B, Turan A, Canatan H, 2016. The combination of thymoquinone and paclitaxel shows anti-tumor activity through the interplay with apoptosis network in triple-negative breast cancer. *Tumor Biology*, 37, 4, 4467-77.
- Tada A, Nakayama-Imaohji H, Yamasaki H, Elahi M, Nagao T, Yagi H, Ishikawa M, Shibuya K, Kuwahara T, 2020. Effect of thymoquinone on *Fusobacterium nucleatum*-associated biofilm and inflammation. *Molecular Medicine Reports*, 22, 2, 643-50.
- Tajiki-Nishino R, Makino E, Watanabe Y, Tajima H, Ishimota M, Fukuyama T, 2018. Oral administration of bisphenol A directly exacerbates allergic airway inflammation but not allergic skin inflammation in mice. *Toxicological Sciences*, 165, 2, 314-21.
- Tang T, Yang Y, Chen Y, Tang W, Wang F, Diao X, 2015. Thyroid Disruption in Zebrafish Larvae by Short-Term Exposure to Bisphenol AF. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, 10, 13069-84.
- Teeguarden JG, Waechter Jr JM, Clewell III HJ, Covington TR, Barton HA, 2005. Evaluation of oral and intravenous route pharmacokinetics, plasma protein binding, and uterine tissue dose metrics of bisphenol A: a physiologically based pharmacokinetic approach. *Toxicological Sciences*, 85, 2, 823-38.

- Teppala S, Madhavan S, Shankar A, 2012. Bisphenol A and metabolic syndrome: results from NHANES. *International journal of endocrinology*, 2012.
- Thangasamy T, Jeyakumar P, Sittadjody S, Joyee AG, Chinnakannu P, 2009. L-carnitine mediates protection against DNA damage in lymphocytes of aged rats. *Biogerontology*, 10, 163-72.
- Thoene M, Rytel L, Nowicka N, Wojtkiewicz J, 2018. The state of bisphenol research in the lesser developed countries of the EU: a mini-review. *Toxicology research*, 7, 3, 371-80.
- Tucker DK, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE, 2018. Evaluation of prenatal exposure to bisphenol analogues on development and long-term health of the mammary gland in female mice. *Environmental health perspectives*, 126, 8, 087003.
- ul Haq ME, Akash MSH, Rehman K, Mahmood MH, 2020. Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 78, 103387.
- Valentino R, D'Esposito V, Ariemma F, Cimmino I, Beguinot F, Formisano P, 2016. Bisphenol A environmental exposure and the detrimental effects on human metabolic health: is it necessary to revise the risk assessment in vulnerable population? *Journal of endocrinological investigation*, 39, 3, 259-63.
- Valentino R, D'Esposito V, Passaretti F, Liotti A, Cabaro S, Longo M, Perruolo G, Oriente F, Beguinot F, Formisano P, 2013. Bisphenol-A impairs insulin action and up-regulates inflammatory pathways in human subcutaneous adipocytes and 3T3-L1 cells. *PloS one*, 8, 12, e82099.
- Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, Hunt PA, Newbold RR, Rubin BS, Sali KS, 2013. Low dose effects of bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocrine disruptors*, 1, 1, e26490.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV, 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology*, 24, 2, 139-77.
- Vasiljevic T, Harner T, 2021. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Science of The Total Environment*, 148013.
- Vikström E, Bui L, Konradsson P, Magnusson K-E, 2010. Role of calcium signalling and phosphorylations in disruption of the epithelial junctions by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule. *European journal of cell biology*, 89, 8, 584-97.
- Vilarinho F, Sendón R, Van Der Kellen A, Vaz MF, Silva AS, 2019. Bisphenol A in food as a result of its migration from food packaging. *Trends in Food Science & Technology*, 91, 33-65.
- Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA, 2012. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 354, 1-2, 74-84.
- Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W, 2002. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*, 15, 10, 1281-7.
- Wade M, Delawder V, Reneau P, Dos Santos JM, 2020. The effect of BPA exposure on insulin resistance and type 2 diabetes—The impact of muscle contraction. *Medical hypotheses*, 140, 109675.

- Wang B, Wang S, Zhao Z, Chen Y, Xu Y, Li M, Xu M, Wang W, Ning G, Bi Y, Wang T, 2020. Bisphenol A exposure in relation to altered lipid profile and dyslipidemia among Chinese adults: A repeated measures study. *Environmental Research*, 184, 109382.
- Wang SB, Hu KM, Seamon KJ, Mani V, Chen Y, Gronert K, 2012. Estrogen negatively regulates epithelial wound healing and protective lipid mediator circuits in the cornea. *The FASEB Journal*, 26, 4, 1506-16.
- Wang T, Han J, Duan X, Xiong B, Cui X-S, Kim N-H, Liu H-L, Sun S-C, 2016. The toxic effects and possible mechanisms of Bisphenol A on oocyte maturation of porcine in vitro. *Oncotarget*, 7, 22, 32554.
- Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, Tian X, Chen Y, Dai M, Wang W, 2013. Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*, 295-302.
- Whitehead R, Guan H, Arany E, Cernea M, Yang K, 2016. Prenatal exposure to bisphenol A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 25, 3, 171-9.
- Widodo GP, Herowati R, Perangin-Angin JM, Kamlasi J, 2016. Antihyperglycemic, antioxidant, and pancreas regeneration activities of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds ethanol extract in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8, 5, 37-40.
- Xin F, Jiang L, Liu X, Geng C, Wang W, Zhong L, Yang G, Chen M, 2014. Bisphenol A induces oxidative stress-associated DNA damage in INS-1 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 769, 29-33.
- Xu J, Huang G, Guo TL, 2016. Developmental bisphenol A exposure modulates immune-related diseases. *Toxics*, 4, 4, 23.
- Xu X, Fan S, Guo Y, Tan R, Zhang J, Zhang W, Pan BX, Kato N, 2019. The effects of perinatal bisphenol A exposure on thyroid hormone homeostasis and glucose metabolism in the prefrontal cortex and hippocampus of rats. *Brain and Behavior*, 9, 3, e01225.
- Xue J, Wan Y, Kannan K, 2016. Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure. *Chemosphere*, 151, 1-8.
- Yaman Ü, Erkekoğlu P, Gümüşel BK, 2015. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve tiroid üzerine etkileri: poliklorlu bifeniller, ftalat ve bisfenol a. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 1, 1-19.
- Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe T-T, Takano H, 2019. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicology Reports*, 6, 1253-62.
- Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F, 2019. *Nigella sativa* L.(black cumin): a promising natural remedy for wide range of illnesses. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- YOKOTA H, IWANO H, ENDO M, KOBAYASHI T, INOUE H, IKUSHIRO S-i, YUASA A, 1999. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochemical Journal*, 340, 2, 405-9.
- Youssef M, El-Din E, AbuShady M, El-Baroudy N, Abd El Hamid T, Armaneus A, El Refay A, Hussein J, Medhat D, Latif Y, 2018. Urinary bisphenol A

- concentrations in relation to asthma in a sample of Egyptian children. *Human & experimental toxicology*, 37, 11, 1180-6.
- Yue B, Ning S, Miao H, Fang C, Li J, Zhang L, Bao Y, Fan S, Zhao Y, Wu Y, 2023. Human exposure to a mixture of endocrine disruptors and serum levels of thyroid hormones: A cross-sectional study. *Journal of Environmental Sciences*, 125, 641-9.
- Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E, 2011. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*, 82, 3, 424-30.
- Zhang D-H, Zhou E-X, Yang Z-L, 2017. Waterborne exposure to BPS causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *PLOS ONE*, 12, 5, e0176927.
- Zhang X-F, Zhang L-J, Feng Y-N, Chen B, Feng Y-M, Liang G-J, Li L, Shen W, 2012. Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells. *Molecular biology reports*, 39, 9, 8621-8.
- Zhang X, Zhao Y, Cheng C, Li L, Xiao M, Zhang G, Lu X, 2020. Combined effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and bisphenol A on thyroid hormone homeostasis in adolescent female rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 32, 40882-92.
- Zhang Y-F, Ren X-M, Li Y-Y, Yao X-F, Li C-H, Qin Z-F, Guo L-H, 2018. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environmental pollution*, 237, 1072-9.
- Zhang Y-F, Ren X-M, Li Y-Y, Yao X-F, Li C-H, Qin Z-F, Guo L-H, 2018. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environmental Pollution*, 237, 1072-9.
- Zhao H-Y, Bi Y-F, Ma L-Y, Zhao L, Wang T-G, Zhang L-Z, Tao B, Sun L-H, Zhao Y-J, Wang W-Q, Li X-Y, Xu M-Y, Chen J-L, Ning G, Liu J-M, 2012. The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clinical Biochemistry*, 45, 18, 1602-6.
- Zhao Z, Qu W, Wang K, Chen S, Zhang L, Wu D, Chen Z, 2019. Bisphenol A inhibits mucin 2 secretion in intestinal goblet cells through mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 901-8.

7. EKLER

EK-A: ETİK KURUL ONAYI



EK-B: TURNİTİN RAPORU

NİGELLA SATİVA (ÇÖREK OTU) TOHUM YAĞININ BİSPHENOL A UYGULANAN RATLARDA METABOLİK BOZUKLUK VE TİROİT HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

By Oğuzcan Koca

WORD COUNT

21918

TIME SUBMITTED

23-DEC-2024 12:12PM

PAPER ID

113683204

NİGELLA SATİVA (ÇÖREK OTU) TOHUM YAĞININ BİSPHENOL A UYGULANAN RATLARDA METABOLİK BOZUKLUK VE TİROİT HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	250 words — 2%
2	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 Internet	211 words — 1%
3	dergipark.org.tr Internet	145 words — 1%
4	Karasakal, Omer Faruk. "Bazi Antidepresan İlaclarin Zebra Baligi (Danio Rerio)'Ndaki Oksidatif Stres Parametrelerine Olan Etkilerinin Biyokimyasal ve Molekuler Yontemler Ile Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 ProQuest	97 words — 1%
5	acikerisim.aku.edu.tr Internet	92 words — 1%
6	abakus.inonu.edu.tr Internet	80 words — 1%
7	acikerisim.selcuk.edu.tr Internet	77 words — 1%

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

8	Internet	62 words — < 1%
9	hdl.handle.net Internet	33 words — < 1%
10	www.turkiyeklinikleri.com Internet	22 words — < 1%
11	iksadyayinevi.com Internet	21 words — < 1%
12	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet	20 words — < 1%
13	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet	18 words — < 1%
14	aduanasantos.microsoftcrmportals.com Internet	18 words — < 1%
15	adudspace.adu.edu.tr:8080 Internet	18 words — < 1%
16	Çakici, Maside. "Modifiye Camsi Karbon Elektrot İle Bisfenol a ve Bisfenol S'nin es Zamanli Elektrokiyasal Algılanması.", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 ProQuest	18 words — < 1%
17	www.seruvenyayinevi.com Internet	17 words — < 1%
18	GÜLLÜ BACAĞ, Elif and AVCI, Gülcan. "Effects of thymoquinone on plasma leptin, insulin, thyroid hormones and lipid profile in rats fed a fatty diet", Kafkas Üniversitesi, 2013.	16 words — < 1%

- 19 www.iz.com.tr 16 words — < 1%
Internet
- 20 Gunyuz, Gokce. "Yaslanmaya bagli Ovaryumlarda Mezenkimal kok hucre Ekspresyonu", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2021 14 words — < 1%
ProQuest
- 21 Kara, Hakan. "Sprague Dawley Sıçanlarda Niasinin Spasyal Belleğe Etkisinin Hipokampus, Prefrontal Korteks ve Amigdaladaki GLUT4 Ekspresyonu Ile İlişkinin Araştırılması", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 14 words — < 1%
ProQuest
- 22 Usta, Mustafa. "Bakır Sülfat ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarında Sinir Büyüme Faktörünün p38 Mapk Sinyal Yolağı Üzerindeki Rolü", Balikesir University (Turkey), 2024 14 words — < 1%
ProQuest
- 23 Belenli, Deniz. "Tavuklarda Glukosinolat ve Hidroliz urunlerinin Enerji Dengeleri ve Performans Parametreleri izerine Etkileri", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 13 words — < 1%
ProQuest
- 24 www.diettime.com.tr 13 words — < 1%
Internet
- 25 www.books.akademisyen.net 12 words — < 1%
Internet
- 26 Akalın, Hüsne. "Farklı Tip Ballardan Üretilen Bal Şaraplarında Antioksidan Kapasite ve Kimyasal Özelliklerin Belirlenmesi", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 11 words — < 1%
ProQuest

27	acikerisim.sakarya.edu.tr Internet	11 words — < 1%
28	burkonturizm.com Internet	11 words — < 1%
29	oatext.com Internet	11 words — < 1%
30	www.science.gov Internet	11 words — < 1%
31	Kucuk, Sefa Can. "50 Yas ve Uzeri kadınlarda D Vitamini ve Probiyotik Takviye Edilmis Yogurdun Gunluk Tuketiminin Yasam Kalitesi, Depresyon, Antropometrik Olcumler ve Bazi Kan Parametreleri Uzerine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 ProQuest	10 words — < 1%
32	acikerisim.cumhuriyet.edu.tr Internet	10 words — < 1%
33	acikerisim.lib.comu.edu.tr:8080 Internet	10 words — < 1%
34	acikerisim.uludag.edu.tr Internet	10 words — < 1%
35	doczz.biz.tr Internet	10 words — < 1%
36	www.anadoluborvakfi.org.tr Internet	10 words — < 1%
37	Öztürk, İbrahim. "Preferred Level of Vehicle Automation in Turkey and Sweden : In	10 words — < 1%

Association With Traffic Climate, Traffic Locus of Control and Driving Skills", Middle East Technical University (Turkey), 2024

ProQuest

38 1library.org 9 words — < 1%

Internet

39 Ayar, Dijle. "Web Tabanlı Diyabet Eğitiminin Tip 1 Diabetes Mellituslu Adölesanların Metabolik Kontrolü, Öz Yeterliliği ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024

ProQuest

40 Can, Ozgur Devrim. "Deneysel Diyabetin Neden Oldugu Metabolik Ve Davranissal Degisimler Uzerine Insulinin Ve Hypericum Perforatum L. Ekstresinin Etkileri", Anadolu University (Turkey), 2021

ProQuest

41 Edibe Bilişli Kara. "Temporal lob epilepsi hastalarında manyetik rezonans görüntüleme verileri üzerinden epileptojenik odakların yapısal ve fonksiyonel değişimlerinin incelenmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2024

ProQuest

42 Hesham R. El-Seedi, Safaa M. Kotb, Syed G. Musharraf, Awad A. Shehata et al. "Saudi Arabian Plants: A Powerful Weapon against a Plethora of Diseases", Plants, 2022

Crossref

43 Kuşpınar, Gökten. "Sıçan In Vivo Prematür Ovaryan Yetmezliği Modelinde Intraovaryan Plateletten Zengin Plazma Uygulamasının Ovaryan Foliküllerin Gelişimine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023

ProQuest

- 44 Yaver, Elif. "Raf omru Uzun Lupen Unu uretimi Ve Besinsel-Fonksiyonel ozellikleri Gelistirilmis Makarna ve Ekmek uretiminde Kullanimi", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2021
ProQuest 9 words — < 1%
- 45 earsiv.odu.edu.tr:8080
Internet 9 words — < 1%
- 46 kiss.kstudy.com
Internet 9 words — < 1%
- 47 ntp.niehs.nih.gov
Internet 9 words — < 1%
- 48 openaccess.firat.edu.tr
Internet 9 words — < 1%
- 49 pdffox.com
Internet 9 words — < 1%
- 50 repozitorij.uni-lj.si
Internet 9 words — < 1%
- 51 turkhijyen.org
Internet 9 words — < 1%
- 52 www.drozberk.com
Internet 9 words — < 1%
- 53 www.researchgate.net
Internet 9 words — < 1%
- 54 Özbek, Mehmet. "Prenatal ve postnatal dönemlerde koyun ileal Peyer plakları üzerinde ışık 9 words — < 1%

ve elektron mikroskopik alışmalar", Ankara Universitesi
(Turkey), 2024
ProQuest

EXCLUDE QUOTES	ON	EXCLUDE SOURCES	OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY	ON	EXCLUDE MATCHES	< 9 WORDS

8. ÖZGEÇMİŞ

