

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KURKUMİN TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA BİSFENOL A’NIN  
NEDEN OLDUĞU KOĞNİTİF DİSFONKSİYON VE  
NÖROTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Orhan Furkan GÜLKAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**Danışman  
Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI**

**KONYA-2023**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KURKUMİN TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA BİSFENOL A’NIN  
NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE  
NÖROTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Orhan Furkan GÜLKAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**Danışman**  
**Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 22202002 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2023**

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim süresince her alanda katkıda bulunan, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, tez danışmanlığımı üstlenen hocam sayın Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, eğitimim ve tez çalışmamda tecrübelerini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gerek Yüksek Lisans eğitimim süresince gerekse deney ve tez çalışmamda her konuda yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, Arş. Gör. Dr. Tuğba SEZER'e ve eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamda yardımcı olan meslektaşım Uzm. Fzt. Nuran KARAKUYU'ya teşekkür ederim.

**Orhan Furkan GÜLKAYA**  
**05.2023**

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Bisfenol A.....	1
1.1.1. Bisfenol A Kirliliği ve Maruziyet Yolları.....	1
1.1.2. Bisfenol A'nın Toksik Etkileri ve Metabolizması.....	5
1.1.3. Bisfenol A'nın Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	10
1.2. Kognitif Fonksiyonlar.....	12
1.2.1. Bisfenol A'nın Öğrenme ve Davranış Üzerindeki Etkileri.....	13
1.2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	15
1.2.3. Morris Su Labirenti Testi.....	17
1.3. Kurkumin.....	17
1.3.1. Kurkuminin Yapısı, Biyoyararlanımı ve Güvenliği.....	18
1.3.2. Kurkuminin Antiinflamatuvar Özellikleri.....	19
1.3.3. Kurkuminin Antioksidan Etkileri.....	19
1.3.4. Kurkuminin Beyin ve Biliş Üzerindeki Etkileri.....	21
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>24</b>
2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı.....	24
2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	24
2.3. Bisfenol A ve Kurkumin Uygulaması.....	25
2.4. Morris Su Labirenti Testi.....	25
2.5. Biyokimyasal Analizler.....	26
2.6. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	27
2.7. Doku Homojenizasyonu.....	28
2.8. İstatistiksel Analiz.....	28
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>29</b>
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>32</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>35</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>36</b>
<b>7. EKLER</b> .....	<b>49</b>
EK-A. Turnitin Raporu.....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AChE: Asetilkolinesteraz  
ADI: Günlük Alım Miktarı  
AhR: Aril Hidrokarbon Reseptörü  
AMPA: a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit  
BA34Q: Bisphenol-A-3-4-quinone  
Bcl-2: B-cell lymphoma 2  
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör  
BFA: Bisfenol A  
BFF: Bisfenol F  
BFS: Bisfenol S  
BMI: Vücut Kitle İndeksi  
CaRF: Kalsiyum Duyarlı Transkripsiyon Faktörü  
CAT: Katalaz  
COX-2: Siklooksijenaz-2  
CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon  
CYP: Sitokrom P450  
E2: 17 $\beta$ -Estradiol  
EFSA: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi  
ER: Östrojen Reseptör  
GPx: Glutasyon Peroksidaz  
GSH: Glutasyon  
GST: Glutathione-S-transferase  
hCNs: İnsan Kortikal Nöronları  
HDPE: Yüksek Yoğunluklu Polietilen  
IgA: İmmünoglobulin A  
IL-1: İnterlökin-1  
IL-10: İnterlökin-10  
IL-4: İnterlökin-4  
IL-6: İnterlökin-6  
LD50: Ölümcül Doz  
LDPE: Düşük Yoğunluklu Polietilen  
LOAEL: Gözlemlenen En Düşük Olumsuz Etki Düzeyi

LTD: Uzun Süreli Depresyon  
LTP: Uzun Süreli Güçlendirme  
MAPK: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz  
MBP: Miyelin Esansiyel Protein  
MDA: Malondialdehit  
MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein  
MWM: Moris Su Labirenti  
NF-kB: Nükleer faktör kappa-B  
NGF: Sinir Büyüme Faktörü  
NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması  
NMDA: N-Metil-D-aspartik asit  
NOAEL: Hiçbir Olumsuz Etkinin Görülmediği Düzey  
NSC: Hipokampal Nöral Kök Hücre  
NT-3: Nörotrofin-3  
NT-4: Nörotrofin-4  
OFT: Açık Alan Testi  
OVCAR-3: Yumurtalık Kanseri Hücresi  
PDI: Protein Disülfid İzomeraz  
PET: Polietilen Tereftalat  
PETE: Polietilen Tereftalat  
PP: Polipropilen  
PPAR: Peroksizom Proliferatörle Aktive olan Reseptör  
PS: Polistiren  
PVC: Polivinil Klorür  
ROS: Reaktif oksijen türleri  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
TLR-4: Toll Benzeri Reseptör 4  
TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktörü  $\alpha$   
TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon  
TrkB : Tirozin Protein Kinaz Reseptörü B  
UGT: Üridin 5'-difosfo-glukuroniltransferaz

## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Kurkumin Takviyesinin Sıçanlarda Bisfenol A'nın Neden Olduğu Kognitif Disfonksiyon ve Nörotoksisite Üzerine Etkileri**

**Orhan Furkan Gülkaya**

**Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı**

#### **YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2023**

İnsanlar günlük yaşamda birçok kimyasala maruz kalmaktadırlar, bu kimyasalların başında pek çok plastik malzemenin yapısında bulunan bisfenol A (BFA) yer almaktadır. BFA; çeşitli maruziyet yolları ve miktarlarıyla dokularda birikebilmekte ve merkezi sinir sisteminde hipokampus gibi kognitif fonksiyonlarda önemli rol alan bölgelere etki edebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, BFA'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini ve kurkumin takviyesinin potansiyel rolünü incelemek ve oksidatif stresle ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmada 30 adet 6 haftalık Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n=6), 21 gün boyunca oral gavaj yoluyla 1 ml/kg zeytin yağı aldı. BFA grubu (n=8), 21 gün boyunca zeytin yağında çözülerek hazırlanmış 50 mg/kg dozunda BFA'yı oral gavaj yoluyla aldı. Kurkumin grubu (n=8), 21 gün boyunca zeytin yağında çözülerek hazırlanmış 100 mg/kg dozunda kurkumini oral gavaj yoluyla aldı. BFA + Kurkumin grubu (n=8), 21 gün boyunca 50 mg/kg dozunda BFA'yı ve 100 mg/kg dozunda kurkumini oral gavaj yoluyla aldı. 21 günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara Morris Su Labirent testi uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlardan anestezi altında, kan ve hipokampus dokuları toplandı. Toplanan dokularda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi.

Haftalık kilo değişimleri gruplar arasında farklı idi ( $P<0,05$ ). Tüm ölçüm zamanlarında kurkumin grubunun ağırlığı diğer gruplara göre düşüktü ( $P<0,05$ ). Hipokampal BDNF ve MDA seviyeleri BFA grubunda, kontrol ve kurkumin gruplarına göre yüksekti ( $P<0,05$ ). Serum MDA seviyeleri BFA+kurkumin grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti ( $P<0,05$ ). MWM testinde BFA, kurkumin, BFA+kurkumin gruplarının, kontrol grubuna göre platform bulma süresi ve frekans parametrelerinde anlamlı fark yoktu ( $P>0,05$ ).

Sonuç olarak kurkumin takviyesi, BFA maruziyetinin yol açtığı oksidatif strese karşı korumada etkili olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilişsel fonksiyon; bisfenol A; kurkumin; oksidatif stres

## SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY  
SELCUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### The Effects of Curcumin Supplementation on Bisphenol A-Induced Cognitive Dysfunction and Neurotoxicity in Rats

Orhan Furkan Gülkaya

Department of Physiology

Master Thesis / KONYA – 2023

People are exposed to many chemicals in their daily life, the leading of these chemicals is bisphenol A (BPA), which is found in the structure of many plastic materials. BFA; It can accumulate in tissues with various exposure routes and amounts and can affect regions in the central nervous system such as the hippocampus that play an important role in cognitive functions. The aim of this study was to examine the effect of BPA on cognitive functions and the potential role of curcumin supplementation and to reveal its relationship with oxidative stress.

In the study, 30 6-week-old male Wistar rats were used. Rats were randomly divided into 4 groups. The control group (n=6) received 1 ml/kg of olive oil by oral gavage for 21 days. The BFA group (n=8) received 50 mg/kg BFA, prepared by dissolving in olive oil, by oral gavage for 21 days. The Curcumin group (n=8) received 100 mg/kg of curcumin prepared by dissolving in olive oil by oral gavage for 21 days. The BFA + Curcumin group (n=8) received 50 mg/kg BFA and 100 mg/kg curcumin by oral gavage for 21 days. After the 21-day supplementation period, the rats underwent the Morris Water Maze test. At the end of the study, blood and hippocampus tissues were collected from rats under anesthesia. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and malondialdehyde (MDA) levels were determined in the collected tissues by ELISA method.

Weekly weight changes were different between groups ( $P<0.05$ ). The weight of the rats in the curcumin group was lower than the other groups at all measurement times ( $P<0.05$ ). Hippocampal BDNF and MDA levels were higher in the BFA group than in the control and curcumin groups ( $P<0.05$ ). Serum MDA levels were higher in the BFA+curcumin group compared to the control group ( $P<0.05$ ). In the MWM test, there was no significant difference in platform finding time and frequency parameters of the BFA, curcumin, BFA+curcumin groups compared to the control group ( $P>0.05$ ).

In conclusion, curcumin supplementation may be effective in protecting against oxidative stress induced by BFA exposure.

**Key Words:** Cognitive function; bisphenol A; curcumin; oxidative stress

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Bisfenol A

BFA (4,4'-izopropilidendifenol; 2,2-bis(4-hidroksifenil)-propan), kimyasal formülü  $C_{15}H_{16}O_2$ ;  $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ , moleküler ağırlığı 228,291 g/mol, erime noktası 152 - 153 °C ve kaynama noktası 360.5 °C (760 mmHg), yanma noktası 212°C (açık kaplarda), yoğunluğu 1.195 g/cm<sup>3</sup> (25°C), suda çözünürlüğü yaklaşık 300 mg/L (25 °C'de) olan beyaz, kristalimsi katı bir maddedir. (Pubchem 2023).

BFA, steroid olmayan endokrin bozucu bir kimyasaldır (Conceição ve ark 2017). BFA, 2 mol fenolün 1 mol aseton ile asit katalizli yoğuşma reaksiyonuyla sentezlenir (Liguori ve ark 2020). Bisfenol A (BFA) ilk defa 1891'de Rus kimyager Alexander P. Dianin tarafından sentezlenmiş ve 1930'da sentetik östrojen araştırmaları sırasında kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir (Tan ve ark 2022).

BFA'dan yapılan sentetik polimerler iyi mekanik dayanıklılık özellikleri, düşük nem adsorpsiyonları ve termal kararlılıkları nedeniyle gıda ambalajları, plastik su boruları, meşrubat kutuları, kompozit diş dolguları, gözlük camları, boyalar, kâğıt ürünleri, polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin yapımında olmak üzere çok geniş kullanım alanına sahiptir ve 2012 yılında BFA üretimi yaklaşık 4,7 milyon ton iken, bu miktar 2022 yılında yaklaşık 8 milyon tona ulaşmıştır (Tan ve ark 2022).

### 1.1.1. Bisfenol A Kirliliği ve Maruziyet Yolları

Genel popülasyonda BFA maruziyetinin kesin kaynağını ortaya koymak zordur ancak yine de BFA'nın çevre ve gıdaya geçişine neden olan birkaç yol vardır. BFA maruziyetine katkıda bulunan en önemli yollar, BFA'nın üretimi, arıtılması ve işlenmesi ile epoksi reçineleri ve polikarbonatlar dahil olmak üzere çeşitli polimerlerin bozunması ve sonuçta BFA monomerlerinin ekosisteme ve gıdaya geçmesidir (Mercea 2009, Galloway ve ark 2019).

BFA molekülleri arasındaki ester bağları; yüksek sıcaklığa, asidik veya bazik koşullara maruz kaldığında hidrolize uğrarlar ve monomerler gıdaya, suya, atmosfere ve çevreye dağılır. Bu durum BFA'ya ana maruziyet kaynağını oluşturur (Mercea 2009). BFA monomerlerinin bulunduğu plastik kaplardan çözünerek suya karışma hızı 0,2 - 0,8 ng/saat olarak ölçülmüştür. Maruz kaldığı suyun sıcaklığının yükseldiği koşullarda ise BFA monomerlerinin suya karışma hızı 55 kata kadar artabilmektedir (Le ve ark 2008). Gıda ürünlerinden ve paketleme malzemelerine maruziyet yoluyla

BFA alımının yaklaşık olarak 0,48 ile 4,8 µg/kg/gün arasında olduğu belirlenmiştir (Vandenberg ve ark 2007).

BFA ile ilişkili olumsuz sağlık etkileri, izin verilen maruz kalma sınırlarına ilişkin kılavuzların oluşturulmasına yol açmıştır. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından yayınlanan yönergeler göre, BFA'ya maruz kalma için gözlemlenmeyen olumsuz etki düzeyinin (NOAEL) 5 mg/kg ve gözlemlenen en düşük olumsuz etki düzeyinin (LOAEL) 50 mg/kg olarak belirlemiştir (Almeida ve ark 2018). BFA'nın tolere edilebilen alım düzeyi 2015 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 50 µg/kg/gün'den 4 µg/kg/gün'e düşürmüştür (EFSA 2015).

Paketlemede kullanılan plastikler yedi gruba ayrılır. Bu gruplardan geri dönüşüm kodu 1 olanlar Polietilen Tereftalat (PET, PETE), 2 olanlar Yüksek Yoğunluklu Polietilen (HDPE), 4 olanlar Düşük Yoğunluklu Polietilen (LDPE), 5 olanlar Polipropilen (PP) ve 6 olanlar Polistiren (PS), polimerizasyon veya paketleme formunda BFA içermediklerinden dolayı gıda ve içeceklere BFA migrasyonuna neden olmazlar. Fakat geri dönüşüm kodu 3 olanlar Polivinil Klorür (PVC) veya 7 olanlar Diğer (BFA, Polikarbonat, vb.) BFA içermektedir (Tan ve ark 2022).

Polikarbonat şişelerde artan sıcaklık ve şişenin uzun süreli kullanılması, polimerin hidroliz hızını ve miktarını artırır ve BFA'nın suya daha fazla geçmesine neden olur. Çalışmalar BFA'nın yeni şişelerden 40 ve 95 °C'de sırasıyla ortalama 0,03 ve 0,13 µg/dm<sup>3</sup> konsantrasyonlarda salınırken, 6 aylık şişe kullanımı sonrasında BFA salınımının 40 °C'de 0,18 µg/dm<sup>3</sup> ve 95 °C'de 18,47 µg/dm<sup>3</sup>'e kadar çıktığını ortaya koymuştur (Nam ve ark 2010).

Polikarbonatlardan BFA geçişini ve bu bileşiğin önemli toksisitesini dikkate alan bazı ülkeler, BFA polimerlerinden yapılan biberonların üretimini durdurmuştur. Kanada, biberonlarda kullanılan BFA'yı yasaklayan ilk ülke olmuş ve yerine bisfenol S (BFS) koymuştur. 2011 yılında Avrupa Birliği Komisyonu, biberonlarda BFA kullanımını kısıtlamıştır ve BFS, bu eşyaların üretimi için plastik maddelerin bir bileşeni olarak kullanılmıştır (Barroso 2011).

Bisfenol S (4,4'-sülfonildifenol) bir sülfonil grubuyla bağlı iki hidroksifenil grubuna sahip organik bir bileşiktir. BFS yüksek ısıdaki stabilitesi ve güneş ışığına dirençlidir. Bisfenol S genellikle epoksi reçineleri ve polikarbonat plastiklerin üretimi için bir ara madde olarak kullanılır (Wu ve ark 2018).

Bisfenol F, (bis(4-hidroksifenil)metan) BFA'nın yapısal bir türevidir ve endokrin bozucu etki gösteren şeffaf ile açık pembe arasında renge sahip katı bir

maddedir. BFF vernikler, astarlar, plastik yapıştırıcılar, su borusu gibi geniş bir endüstriyel uygulama yelpazesine sahiptir ve ayrıca diş dolgu maddelerinde, oral protez cihazlarında ve gıda ambalajlama kaplamalarında kullanılır (Liao ve Kannan 2013). BFS ve BFF kimyasalları BFA ile benzer yapıya sahiptir. BFS, BFA içermeyen ürünlerde en sık kullanılan monomerdur (Qiu ve ark 2019).

Konserve yiyecekler, tenekelerin iç kısmındaki cila kaplamalarından salınan BFA'ya önemli miktarda maruz kalır ve maruz kalınan miktar bir teneke başına yaklaşık 4-23 µg'dır (Vandenberg ve ark 2007). Tenekelerin iç kısmını kaplayan bu cilalar, ana bileşen olarak BFA diglisidil eterin kullanıldığı epoksi reçinelerinden yapılır (Sun ve ark 2006). Tenekelerin içini kaplayan bu reçine, metali korozyondan korumak, sterilizasyon sağlamak ve saklama sırasında gıdayı metal kontaminasyonundan korumak amacıyla kullanılır. Ayrıca konserveler üzerinde yapılan araştırma, tenekelerin termal pastörizasyon sırasında 100 °C sıcaklığa maruz bırakılmasının polimerden 18 kat daha hızlı BFA salınımına neden olduğunu göstermiştir (Takao ve ark 2002).

BFA'nın ağırlıklı olarak endüstriyel faaliyetler sonucunda atmosfere salındığı ve yılda yaklaşık 100 ton salınım gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Inadera 2015). BFA atmosferde değişken konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Almanya'nın Bavyera bölgesinde üç yerden toplanan örneklerde 5 ila 15 pg/m<sup>3</sup> arasında düşük BFA konsantrasyonları saptanmıştır (Berkner ve ark 2004). Japonya'nın Osaka bölgesinden toplanan numunelerde ise 10 ila 1920 pg/m<sup>3</sup> arasında önemli ölçüde yüksek BFA konsantrasyonları belirlenmiştir (Matsumoto ve ark 2005).

BFA, yüzey sularında genellikle düşük konsantrasyonlarda bulunur. Portekiz'de yapılan bir araştırma BFA'nın nehirlerin yarısından daha azında 28,7 ila 98,4 ng/dm<sup>3</sup> konsantrasyon aralığında bulunduğunu göstermiştir (Rocha ve ark 2013). Bununla birlikte bazı araştırmalar, yüzey sularının BFA ile yüksek oranda kirlendiğini göstermiştir. Almanya'da yapılan bir araştırma, Elba nehrinin sularında 4 ila 92 µg/dm<sup>3</sup> ve tortularında 10 ila 380 µg/kg gibi yüksek BFA konsantrasyonları gösterilmiştir (Stachel ve ark 2003). Küresel çapta yapılan bir araştırmaya göre atık su arıtma tesislerinden çıkan sulardaki BFA düzeyi 370 µg/L iken yüzey sularındaki düzeyi ise 56 µg/L'a kadar çıkabildiği bildirilmiştir (Corrales ve ark 2015).

BFA varlığına ilişkin dünya çapında 65 makaleden toplanan verilerin analizi, BFA'nın içme suyunda, diğer kaynaklara kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu ortaya koymuştur. Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'dan gelen BFA

konsantrasyonları sırasıyla 0,099; 0,014 ve 0,317  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$  bulunmuştur (Arnold ve ark 2013).

BFA maruziyetinin en önemli kaynağı gıdalardır (Adeyi ve Babalola 2019). BFA'nın her gün gıda ile tüketildiği kabul edilmekte ve insanlarda sindirim kanalı yoluyla BFA maruziyetinin 0,48 ila 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  /gün olduğu düşünülmektedir (Vandenberg ve ark 2007). Türkiye'de yapılan bir araştırmada piyasada satılan yiyecek ve içeceklerde farklı ambalajlarda değişken BFA varlığını tespit edilmiştir. Bu oranlar metal ambalajların kullanıldığı yiyeceklerde 21.86 - 1858.71  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , kağıt ambalajların kullanıldığı yiyeceklerde 36.48 - 554.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ve cam ambalajların kullanıldığı yiyeceklerde 0 - 399.21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeyindedir (Sungur ve ark 2014).

İnsanlar BFA'ya solunum ve cilt teması yoluyla da maruz kalmaktadır. BFA, BFA sentetik polimerlerinden yapılan eşyalardan da geçtiği için tozda da bulunur. 120 evden toplanan toz örneklerinin analizinde 0,2 ile 17,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  civarında değişen konsantrasyonlarda BFA belirlenmiştir (Rudel ve ark 2003). Başka bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nin doğusundaki yerlerden 56 toz örneği toplanmış ve BFA içeriği açısından analiz edilmiştir. Numunelerin % 95'inde BFA, 0,5 ila 10,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arasında değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Araştırmacılar, toz alımı yoluyla BFA maruziyetinin dozlarını 0,35 ila 5,63  $\mu\text{g}/\text{kg}$  olarak değerlendirmiştir ve bu maruziyet dozlarının laboratuvar hayvanlarında sağlık etkilerine neden olan konsantrasyonlarla aynı miktarda oldukları sonucuna varmışlardır (Loganathan ve Kannan 2011).

Şimdiye kadar idrar, tükürük ve ter gibi vücut sıvılarında BFA'nın varlığını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Norveçli hamile kadınlardan oluşan geniş bir kohort ( $n = 110$ ) üzerinde yapılan bir analiz, BFA'nın idrarda ortalama 4,5  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$  konsantrasyonda bulunduğunu göstermiştir (Ye ve ark 2009). Bu konsantrasyon, Hollanda (2,5  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) ve Belçika (2,55  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) sakinlerinin idrarında belirlenen BFA düzeyine kıyasla daha yüksek ve ABD vatandaşlarının idrarında saptanan BFA düzeyi (3,9  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) düzeyindeydi (Ye ve ark 2009, Pirard ve ark 2012). Diğer Avrupa ülkelerinde idrarda nispeten daha düşük BFA seviyeleri belirlenmiştir. Örneğin, 129 Danimarkalı çocuk ve adolesandan toplanan idrar örneklerinde 1,37  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$  gibi nispeten düşük BFA konsantrasyonları saptanmıştır (Frederiksen ve ark 2013). Benzer şekilde Almanya'da 1995-2009 yılları arası toplanan idrar örneklerinde ortalama 1,49  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$  BFA konsantrasyonu tespit edilmiştir (Koch ve ark 2012). Hastalık Kontrol Merkezi tarafından ABD'de 2500'den fazla kişide yürütülen bir analiz, katılımcıların

% 92,6'sının idrar örneklerinde saptanabilir BFA seviyeleri göstermiştir. Ayrıca BFA düzeyinin çocuklarda ( $4,5 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ), gençlere ( $3,0 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) ve yetişkinlere ( $2,5 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Calafat ve ark 2008).

BFA lipofilik karaktere sahiptir ve bu nedenle yağ içeriği yüksek dokularda birikebilir. Fernandez ve ark (2007), kadınlardan toplanan yağ dokusu örneklerinin yarısından fazlasında  $3,16 \mu\text{g}/\text{kg}$  gibi düşük konsantrasyonda BFA saptamıştır. Benzer şekilde, Geens ve ark. (2012), her iki cinsiyetten alınan yağ dokusu örneklerinde  $3,78 \mu\text{g}/\text{kg}$  konsantrasyonlarda BFA saptamıştır. Yağ dokusunun metabolik süreçleri düzenlemesi ve endokrin organ olması nedeniyle, BFA'nın bu dokuya etkisinin önemli olabileceğinin altı çizilmektedir (Fernandez ve ark 2007).

BFA'ya mesleki maruz kalma genellikle belirli mesleklerin icrası ile bağlantılıdır ve esas olarak inşaat ve BFA içeren reçineleri üreten işçileri içerir. BFA'nın ve epoksi reçinelerinin üretiminde çalışan işçilerin, soluma ve cilt teması yoluyla bu bileşiğe önemli ölçüde maruz kaldığı gözlemlenmiştir. BFA'ya maruz kalan işçilerde genellikle idrarda BFA seviyesi yükselir (He ve ark 2009).

### **1.1.2. Bisfenol A'nın Toksik Etkileri ve Metabolizması**

BFA, yapısı itibarıyla 17- $\beta$ -estradiol'e (E2) benzeyen bir maddedir ve sentetik bir ksenoöstrojen olarak kabul edilir. Bu özelliği dolayısıyla klasik nükleer östrojen reseptörleri ( $\text{ER}\alpha$  ve  $\text{ER}\beta$ ) üzerinde zayıf bir etki oluşturur. BFA lipofilik özelliği sebebiyle, adipoz doku, karaciğer ve beyin dokuları dahil olmak üzere yüksek yağ asidi içeriğine sahip hemen her dokuda orta düzeyde biyobirikim oluşturabilmektedir (Fernandez ve ark 2007, Vandenberg ve ark 2007). Karaciğer, testis ve beyin dokularında hidroksilasyon, glukuronidasyon ve sülfürasyon gibi reaksiyonlar yoluyla metabolize edilir (Nishikawa ve ark 2010, Valokola ve ark 2019). Karaciğer dışında, mikrozomal sitokrom P450 enzim kompleksiyle BFA'nın oksidasyonu, reaktif bir ara ürün olan Bisphenol-A-3-4-quinone (BA34Q) oluşmasına neden olur (Akintunde ve ark 2018). Oluşan bu BA34Q kardiyotoksisite (Valokola ve ark 2019), hepatotoksisite ve nörotoksisite olmak üzere zararlı etkilere yol açabilir (Akintunde ve ark 2018).

BFA'nın izlediği metabolik yollar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Hidroksil gruplarının varlığı nedeniyle, BFA esas olarak üridin 5'-difosfo-glukuroniltransferaz (UGT) ile BFA mono-glukuronide doğrudan bağlanır (Ma ve ark 2019). Sitozolik sülfotransferaz tarafından sülfürik asit ile daha az bir şekilde konjuge edilir (Gerona ve ark 2013). Bu nedenle, sitokrom P450 (CYP) monoksijenazlar tarafından önceden

aktivasyon gerektirmez. Bununla birlikte, CYP, BFA'yı 5-hidroksi BFA sonrasında ise bisfenol-semikinon ara maddesinin aracılık ettiği bisfenol-o-kinon'a metabolize edebilir (Jalal ve ark 2017).

CYP3A4 ve CYP3A5'in BFA'yı parçalayarak iki metabolit izopropenilfenil ve hidroksi kümülatif alkol oluşturduğu gösterilmiştir (Nakamura ve ark 2011). Her iki metabolit de östrojen reseptörlerine bağlanabilir. BFA'nın ayrıca ilaçlar dahil diğer ksenobiyotiklerin hepatik metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği ve CYP1A2, CYP2A2, CYP2B2, CYP2C11, CYP2D1, CYP2E1 ve CYP3A2 gibi CYP izoformlarının aktivitesini inhibe edebileceği bildirilmiştir (Maçzka ve ark 2022).

BFA, insan CYP17'si tarafından progesteronun 17 $\alpha$ -hidroksilasyonunu inhibe eder (Maçzka ve ark 2022). BFA, fenol sülfotransferaz SULT1A1 ve ST1A3 aracılığıyla sülfürik asit ile birleşebilir (Shimizu ve ark 2002, Kang ve ark 2006). Bununla birlikte, en önemli reaksiyon, UDP-glukuronosil transferaz tarafından katalize edilen BFA ile glukuronik asit konjugasyonudur (Nishikawa ve ark 2010).

BFA, sıçan bağırsak lümeninden geçerken yüksek oranda glukuronidlenir (Maçzka ve ark 2022). Tüm UGT2B genlerinin silindiği bir fare hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen analizler, UGT1 ailesinin üyelerinin bağırsak BFA glukuronidasyonunda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Fay ve ark 2015). Buna karşılık karaciğerde, BFA'nın glukuronidasyonuna bazı endojen androjenleri glukuronidize eden ve sıçan bağırsağında eksprese edilmeyen bir izoform olan UGT2B1 aracılık eder (Yokota ve ark 1999). İnsanlarda, birkaç UGT izoformunun BFA ile birleştiği bilinmektedir. UGT2B15 en yüksek aktiviteye sahiptir, rekombinant UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT2B4 ve UGT2B7 için daha az aktivite bildirilmiştir (Hanioka ve ark 2008).

BFA omurgalı hayvanlar için orta derecede akut toksisite gösterir. BFA'nın sıçanlardaki ölümcül doz (LD50) oral yolla 3250 mg/kg, intraperitoneal yolla 841 mg/kg ve intravenöz yolla ise 35,26 mg/kg'dır (Pant ve Desphande 2012).

BFA'nın piko ve nanomolar konsantrasyonlarda dahi, çekirdek reseptörlerine etki ederek hücre ve dokularda fizyolojik fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (Wetherill ve ark 2007). Ayrıca, BFA metabolitlerinin çoğunun BFA'nın kendisinden daha güçlü östrojenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Alonso-Magdalena ve ark 2012).

BFA'nın erkek farelerde prostat ağırlığında artışa neden olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca gebe fareler çeşitli dozlarda BFA'ya maruz kaldığında, yavruları daha erken

ergenlik davranışı göstermişlerdir (Markey ve ark 2003). Başka bir çalışmada, büyümekte olan fare ve sıçanların, BFA'ya referans dozun (50 µg/kg/gün) altında maruz kalması durumunda dahi, BFA'nın hormon ve nörohormon reseptörlere olan etkisi dolayısıyla beyinlerinde yapısal ve fonksiyonel değişimlere neden olmuştur. Ayrıca BFA'nın üreme organlarının gelişimi, testosteron ve sperm üretimini bozduğu gözlenmiştir. Ayrıca gözlemlenen değişikliklerin BFA'nın beyin-hipofiz-gonad eksenindeki etkisinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Richter ve 2007).

Son zamanlarda, BFA'nın aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşimi nedeniyle endokrin sistemi bozabileceğini öne sürmüştür. Düşük dozlarda (110-438 µg/ml) BFA'nın estradiol seviyesini düşürdüğü ve yabancı tip ve aril hidrokarbon reseptörü eksik farelerden izole edilen foliküllerin büyümesini inhibe ettiğini gösterilmiştir (Ziv-Gal ve ark 2013).

BFA'nın östrojenik sistemin yanı sıra androjenler, insülin ve tiroid hormonlarını da etkilediği gözlenmiştir (Fenichel ve ark 2013). Yapılan bir çalışmada  $10^{-9}$ M dozunda BFA'nın tiroid hormon sentezinden sorumlu olan genlerin ekspresyonunu ve tiroide özgü transkripsiyon faktörlerini değiştirerek tiroid folikül hücrelerini etkilediği gösterilmiştir (Gentilcore ve ark 2013). Çin'de 40 yaş ve üstü, 3394 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, idrarda yüksek BFA seviyesinin, artmış serbest triiyodotironin ve azalmış tiroid uyarıcı hormon seviyesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark 2013). BFA ayrıca vücut ağırlığını korumak için çok önemli olan lipoprotein lipaz, aromataz, lipogenez düzenleyicilerin aktivitesini ve yağ dokusu hormonlarının (leptin, adiponektin) seviyesini etkileyebilir (Vom Saal ve ark 2012).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar, BFA'ya sürekli maruz kalma ile vücut ağırlığındaki artış arasında bazı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Farelerin perinatal dönemde BFA'ya maruz kalmasının yetişkin yaşamlarında adiposit hacminde artışa ve daha yüksek vücut ağırlığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Bodin ve ark 2013). 2003'ten 2008'e kadar 6-19 yaşları arasındaki 2838 kişilik ABD'li katılımcının kesitsel analizinde, idrar BFA konsantrasyonları çocuklarda ve ergenlerde obezite ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Gözlemlenen korelasyonun, katılımcıların dokularındaki yüksek konsantrasyonun daha fazla BFA içeren gıda tüketimi ile bağlantılı olabileceğini öne sürülmüştür (Trasande ve ark 2012). Bu çalışmaların sonucunda BFA'nın dünya çapındaki obeziteden sorumlu olabilecek yeni bir çevresel obezogen olabileceği

sonucuna varılmıştır (Li ve ark 2010). Benzer şekilde, Çin'de yürütülen başka bir çalışma, 8-15 yaş arası çocukların (erkek ve kız) idrarındaki artmış BFA içeriğinin, incelenen deneklerde artan BMI değerleri ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Wang ve ark 2012). Artan idrar BFA içeriğinin hem obezite hem de insülin direnci ile ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar da vardır. 40 yaş ve üstü 3390 yetişkini içeren çapraz çalışma, orta yaşlı ve yaşlı Çinlilerde yaygın obezite ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki göstermiştir (Wang ve ark 2012).

BFA'nın kardiyovasküler sistemin işlevi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla 2005'ten 2006'ya kadar 18-74 yaşları arasındaki 1493 yetişkin üzerinde yürütülen Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması (NHANES), idrar BFA konsantrasyonları ile koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Melzer ve ark 2010). Benzer şekilde, NHANES 2003–2004'te 745 ABD'li yetişkinden elde edilen verilere dayanarak idrar BFA seviyeleri ile periferik arter hastalığı gelişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Shankar ve ark 2012). 2008'den 2010'a kadar Güney Kore'nin Seul kentinde 60 yaş ve üzeri 521 vatandaş üzerinde yapılan başka bir çalışmada, artan idrar BFA konsantrasyonunun hipertansiyon ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Bae ve ark 2012).

BFA'nın oksidatif stres yoluyla hepatositlerde hasara neden olduğu kanıtlanmıştır (Huc ve ark 2012). Sıçanlara verilen BFA, antioksidan enzimleri önemli ölçüde azalttığı gibi, indirgenmiş glutatyon seviyesini de tüketmiştir. Ayrıca, 50 mg/kg gibi bir dozda BFA, karaciğer enzimlerinin seviyelerini artırmış ve karaciğer dokusunda antioksidan genlerin aktivitesini azaltmıştır. BFA'nın reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine neden olduğu ve antioksidan gen ekspresyonunu azaltarak hepatotoksisiteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (Huc ve ark 2012). Sıçan hepatositlerinde BFA tarafından indüklenen oksidatif ve proinflamatuvar hasar da, lipid peroksidasyonunda, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artışa neden olur. Ayrıca araştırmacılar, düşük konsantrasyonlarda BFA'nın oksijen miktarını ve ATP üretimini azaltarak hepatic hücrelerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu bulmuşlardır (Moon ve ark 2012).

Yüksek konsantrasyonlarda BFA'nın hipokampal nöronların apoptozunu tetiklediği gözlemlenmiştir. Bu hücre tipinde BFA; kalsiyum ve ROS seviyelerini yükselterek ve ardından kaspaz-3 ve mitojenle etkinleşen protein kinazları (MAPK) aktive ederek apoptoza neden olur (Lee ve ark 2008). Sıçan embriyonik orta beyin

hücrelerinde, düşük konsantrasyonlarda BFA, hücre döngüsünde belirgin bir S fazı ve G2/M fazı durmasına neden olmuş ve apoptotik hücrelerin yüzdesini artırmıştır. BFA ayrıca C-jun N-terminal kinazın fosforilasyonunu azaltmış ve Bax ve p53 gibi proapoptotik genlerin ekspresyonunu artırmıştır (Xu ve ark 2013).

BFA östrojenik reseptörler (ER), aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ve muhtemelen peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör (PPAR) üzerindeki etkisiyle immün aktiviteyi modüle edebilir (Rogers ve ark 2013). BFA, bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivitesini hem uyarabilir hem de inhibe edebilir. BFA verilmiş farelerden izole edilen T lenfositlerde interferon üretiminin arttığı ve interlökin-4 (IL-4) üretiminin ise azaldığı gözlenmiştir (Goto ve ark 2007). Diğer çalışmada ise BFA'nın fare T lenfositlerinde IL-4 ve interlökin-10 (IL-10) seviyelerini artırdığı (Lee ve Lim 2010) ve B hücrelerinin proliferasyonunu modüle ettiği bildirilmiştir (Wetherill ve ark 2007). Benzer şekilde, BFA verilen farelerin daha yüksek miktarlarda immüoglobulin A (IgA) ve IgG2a içeren lenfositler ürettiği ortaya konulmuştur (Goto ve ark 2007).

Sprague-Dawley sıçanları üzerinde yapılan deneyler, BFA'nın meme bezi gelişimini değiştirdiğini ve tümör insidansını artırdığını göstermiştir (Soto ve ark 2013). BFA'nın deney hayvanlarında hematopoietik kanser gelişimini etkilediği ve testis tümörünü indüklediği bildirilmiştir (Vandenberg ve ark 2009). BFA'nın organizma gelişimi sırasında DNA metilasyonu ve kromatinin yeniden şekillenmesi gibi çeşitli hücre süreçlerine etki ederek meme ve prostat kanseri riskini artırabileceği öne sürülmüştür (Keri ve ark 2007). Ayrıca, BFA'nın, hücre döngüsü ile bağlantılı genlerin ekspresyonunu artırarak epitelial yumurtalık kanseri hücrelerinin (OVCAR-3) çoğalmasını desteklediği de gösterilmiştir. BFA'nın ayrıca leptin reseptör genini ve protein ekspresyonunu artırdığı, böylece OVCAR-3 çoğalmasını uyarıcı leptin aktivitesini yoğunlaştırdığı öne sürülmüştür (Ptak ve ark 2011, Ptak ve Gregoraszcuk 2012).

BFA plasenta ve amniyotik sıvıda da tespit edilmiştir, bu nedenle BFA'nın gebelik sırasında embriyoya nüfuz ettiği ve yavrular üzerinde zararlı etki yaptığı öne sürülmüştür (Vandenberg ve ark 2012). Embriyoların ve yavruların BFA'ya yetişkin organizmalardan çok daha duyarlı olduğu da bilinmektedir ki, bu bileşiği konjüge eden enzimlerin daha düşük aktivitesi ile ilişkilidir. Kemirgenler üzerinde yapılan araştırmalar, embriyoların BFA'ya maruz kalmasının gelişimlerini olumsuz etkilediğini ve yetişkin hayvanlarda üreme ve metabolik süreçler üzerinde zararlı

etkilere neden olduğunu göstermiştir (Richter ve ark 2007). Çok düşük oranlarda BFA'nın bile insan plasenta hücreleri için toksik olduğu da gösterilmiştir. BFA'nın insanlarda intrauterin gelişme geriliğine, prematüriteye ve düşüğe neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Benachour ve Aris 2009).

### 1.1.3. Bisfenol A'nın Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

BFA, kan beyin bariyerini hızlıca geçer, nöral ve oligodendrosit progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını engeller. BFA sıçanlarda hipokampus ve prefrontal korteks dokularında miyelinizasyon sürecini bozar ve nörotoksositeye neden olur (Jain ve ark 2011). BFA kaynaklı oluşan toksisitede en önemli faktör, ROS üretiminin artması ve kalp (Valokola ve ark 2019), hipokampus gibi dokularda oksidatif hasara neden olmasıdır (Xu ve ark 2013). Beyin dokusu, oksidatif strese karşı diğer dokulara kıyasla daha savunmasızdır, artan ROS üretimi ve lipid peroksidasyonu, hipokampustaki nörojenezi ve dendritik yapıları etkileyebilir, sonuçta öğrenme ve bellek fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (Huang ve ark 2015). ROS artışına ek olarak artan inflamasyon da bilişsel bozulmayı hızlandırabilir. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve İnterlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler, serbest radikallerin üretimini artırarak, nöroinflamasyona neden olabilir ve öğrenme ve bellek performansının bozulmasına katkı sağlayabilir (Block ve 2007, Reale ve ark 2014).

Eilam-Stock ve ark (2012) yapmış oldukları çalışmada BFA (40  $\mu$ g/kg) subkütan (SC) enjeksiyon yolu ile verildiğinde, BFA'nın yetişkin erkek sıçanlarda hafızayı bozabileceğini ve sinaptik plastisite süreçlerini engelleyebileceğini sonucuna varmışlardır.

BFA'ya maruziyetin, beyin dokusundaki malondialdehit (MDA) seviyesini artırdığı, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Michałowicz 2014). Bu durum, serebellum, hipotalamus, korteks ve hipokampus (Lam ve ark 2011) dokularında nekroz ve apoptoza neden olabilir (Fernandez ve ark 2007).

BFA'nın etkilerini östrojen ve androjen reseptörlerinin aktivitesini değiştirerek gösterdiği iyi bir şekilde belgelenmiştir (Welshons ve ark 2006). Son yıllarda ise, BFA'nın beyin dokusunun mitokondriyal fonksiyonları ve bütünlüğü üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Örneğin, doğum sonrası erken dönemde BFA'ya kısa süreli maruz kalmanın, otofajiyi aktive ederek, hipokampal nöral kök hücrelerde (NSC), oksidatif stres, mitokondriyal parçalanma ve apoptozda artışa yol açtığı gösterilmiştir

(Tiwari ve ark 2016). Başka bir çalışmada, BFA'ya gebelik, emzirme ve yetişkinlik döneminde maruz kalmanın mitokondriyal disfonksiyon yoluyla hipokampus dokusunda nörotoksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Agarwal ve ark 2016).

Kalsiyum, merkezi sinir sisteminde, nöronal hayatta kalma ve fonksiyon için hayati öneme sahiptir. Öte yandan, kalsiyum ROS ile etkileşime girebilir (Görlach ve ark 2015). Bu reaktif türler mitokondriyal solunum zinciri aktivitesinin yan ürünleri ve NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, bağlanmamış nitrik oksit sentaz, miyeloperoksidaz, sitokrom P450, siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi birkaç ekstra mitokondriyal enzimler olarak üretilebilirler (Görlach ve ark 2015). Günümüzde, ROS ve kalsiyum'un çift yönlü etkileşime sahip olduğu yaygın olarak kabul edilirken, ROS hücrel kalsiyum sinyalleşmesini düzenleyebilir. Kalsiyum sinyali, ROS üretimi için esastır (Görlach ve ark 2015). Bu nedenle, aşırı kalsiyum akışı ve ROS seviyeleri nöral bozukluklara ve psikiyatrik hastalıklara yol açabilir (Nanou ve Catterall 2018). BFA, kan-beyin bariyerini geçebildiğinden, kalsiyum homeostazına ve redoks dengesine müdahale etme yeteneği hakkında çok fazla spekülasyon yapılmıştır. Yüksek dozlarda BFA'ya maruz bırakılan fare hipokampal HT-22 hücrelerinin kontrollere göre daha düşük canlılık gösterdiği bildirilmiştir. Bunun nedeni, BFA'nın hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek ROS artışını indüklemesidir (Lee ve ark 2008). Ayrıca, BFA'ya maruz kalan hücrelerin kalsiyum inhibitörleri ile önceden işlenmesi, hücre ölümünün azalmasına yol açmıştır. Bu sonuçlar, kalsiyumun HT-22 hücrelerinde BFA'nın neden olduğu apoptotik hücre ölümünde rol oynadığını düşündürmektedir (Lee ve ark 2008). Ayrıca BFA'nın nöroblastoma hücrelerinde (SH-SY5Y) geçici bir kalsiyum ve ROS oluşumuna neden olduğu da bulunmuştur. Son zamanlarda, BFA'ya kronik maruziyette insan kortikal nöronlarında (hCNs), bir N-Metil-D-aspartik asit (NMDA) aktivitesi yoluyla hücre içi kalsiyum seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. BFA, hCN'lerde antioksidan savunmayı zayıflatarak ROS oluşumunda bir artışa neden olur (Wang ve ark 2019). hCNs modelinde gözlenen diğer BFA kaynaklı etkiler, endoplazmik retikulum stresi, CYP'nin aşırı ekspresyonu ve Bcl-2 ailesini ve kaspaz bağımlı sinyal yolu vasıtasıyla artan hücre apoptozudur. Tüm bu sonuçlar, BFA'nın kalsiyum homeostazının bozulması ve bazı hücre organellerinde zararlı etkileri nedeniyle meydana gelebilecek apoptozu ortaya çıkararak hCN'ler üzerinde nörotoksik etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir (Wang ve ark 2019).

İnflamasyon, çeşitli faktörler tarafından regüle edilen, biyolojik bir bağışıklık sistemi tepkisidir (Chen ve ark 2017). BFA'ya maruz kalmanın, inflamatuvar

sitokinlerin üretimini değiştirebileceği ve ardından bir bağışıklık fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir (Acaroz ve ark 2019). Farelerin BFA'ya kronik oral maruziyetinin, beyinde proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonlarında artışa ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 seviyelerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Acaroz ve ark 2019). Bu, BFA'nın merkezi sinir sistemi içinde bir proinflamatuvar yanıtı indüklemeye kapasitesini göstermektedir. Zhu ve ark (2015), BV2 hücrelerinin (bir murin mikroglyal hücre dizisi) BFA'ya maruz kalmasının IL-6 ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun artmasına neden olduğunu bildirmiştir. Sonuçlar, bu inflamatuvar reaksiyona ER sinyali, MAPK ve NF- $\kappa$ B yollarının aracılık ettiğini göstermektedir. BFA'nın aynı zamanda merkezi sinir sisteminde bir otoimmün yanıtı tetikleme potansiyeline sahip olabileceği de öne sürülmüştür. Bu nedenle, Vojdani ve ark (2015), BFA'nın insan serum albüminine (HSA) bağlanarak otoimmün reaktiviteyi indükleyebilen yeni bir antijenik epitop oluşturabileceğini göstermişlerdir. Daha sonraki bir çalışmada, protein disülfid izomeraz (PDI), miyelin esansiyel protein (MBP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile BFA-HSA'ya karşı IgM antikor seviyeleri arasında yüksek bir korelasyon bulunmuştur (Kharrazian ve Vojdani 2017). Bu veriler, BFA'nın genellikle bazı nörodejeneratif hastalıklarda bulunan PDI, MBP ve MOG'ye karşı antikor üretimini tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

## 1.2. Kognitif Fonksiyonlar

Biliş, bilgiyi işlemeyi ve zihinsel yetenekleri ifade eder. Bilişsel işlev; oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörokimyasal ve karmaşık sinaptik değişiklikler, nöronal ve glial etkileşimler ve epigenetik faktörlerdeki değişiklikler tarafından kontrol edilir. Bilişsel işlev bozukluğu; dikkat, konsantrasyon, düşünce hızı, bellek, yönelim, dil, karar verme ve algısal-motor becerilerde veya bunların bir kombinasyonunda bir dereceye kadar güçlüğü tanımlamak için kullanılan geniş bir terimdir. Bilişsel işlev bozukluğu, günlük görevlerin yerine getirilme yeteneğini etkileyen, yaşla ilgili normatif gelişimsel süreçlere atfedilen, yıllar içinde yavaş yavaş gelişen bir düşüşle sınırlı olmakla birlikte çevresel faktörlerden etkilenen bir süreçtir (Wilson ve ark 2010).

Bellek ve öğrenme, bireyin kodlayan, depolayan ve geri alan bilgileri edindiği süreçlerin tümü olarak tanımlanır. Bu süreçlerde yer alan ana yapılardan biri, navigasyon ve uzamsal planlama, kodlama ve hafızanın geri kazanılması, işleme ve

yeni bağlamlar gibi çok çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkili olan hipokampustur (Bailey ve ark 2015). Memeli canlılarda santral sinir sistemi, büyük miktarlarda bilgiyi depolama ve işleme yeteneğine sahiptir. Günümüz çalışmaları, öğrenme ve belleğin çeşitli süreçlerden oluştuğunu göstermiştir. Bellek, çeşitli sürelerde deneyimlerimizi saklamaktadır. Kısa süreli bellek, uzun süreli belleğe kaydedilmediği sürece hemen silinen bellek olarak tanımlanır. Bu bellek mekanizması, presinaptik uçlar üzerindeki sinapslarda gerçekleşir ve nörotransmitter maddeler saniyelerce hatta dakikalarca süren bir fasilitasyon veya inhibisyon gerçekleştirerek kısa süreli belleğe yol açabilir (Mutlu ve ark 2016). Uzun süreli bellek oluşumundaki en önemli faktör uzun süreli güçlendirme (LTP)'dir. Nöronlar, ard arda kısa süren ve zayıf elektriksel uyarılarla uyarıldıktan sonra, uyarılara daha şiddetli cevaplar oluşturmaya başlar, bu durum, sinirsel iletimin güçlenmesiyle açıklanmaktadır (Yılmaz 2005). Bu çeşit bir bellekten bahsedebilmek için sinapslarda yapısal değişiklikler olmalıdır. Bu yapısal değişiklikler, daha fazla nörotransmitter salgılayabilmek için vezikül serbestleme bölgelerinin artması, nörotransmitter sentezleyen vezikül sayısının artması, presinaptik sonlanma sayılarının artması ve daha güçlü sinyal oluşturmak için dendritik omurgada yapısal değişiklik olmasıdır (Collins 2007).

Hipokampus, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümünde önemli rol oynar. Bir anı, uzun süreli belleğe bir kez kaydedildikten sonra yıllar boyu hatta yaşam boyu hatırlanabilir (Pittenger ve Kandel 2003). Uzamsal öğrenme ve hafıza; plastisite, nörojenez, nöronal hücre hacmi ve yoğunluğu, dendritik dallanma ve LTP'deki hipokampal değişikliklerle ilişkilidir (Galea ve McEwen 1999, Pyter ve ark 2005).

### **1.2.1. Bisfenol A'nın Öğrenme ve Davranış Üzerindeki Etkileri**

BFA'nın da dahil olduğu çeşitli endokrin bozucu kimyasallar, nörogelişimi etkileyerek negatif etkilere neden olabilir. BFA'nın hem gelişmekte olan hem de yetişkin beynine etkilerini araştırmak adına birçok çalışma yapılmıştır. Bu etkilerin bazıları, BFA'ya embriyonik dönemde maruz kalmanın neokortikal gelişimi, yetişkin deneklerde ise kortikal organizasyonu (Nakamura ve ark 2006) ve uzamsal öğrenmeyi (Hass ve ark 2016) bozduğu gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalar, BFA'nın hücre kültürlerine uygulandığında fetal sıçan hipotalamik hücre kültürlerinde dendritik ve sinaptik gelişimle ilgili iki protein olan GSK-3 $\beta$  ve  $\beta$ -katenin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca BFA, hipokampal oligodendrosit progenitör hücreler ve nöral kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını da azaltır (Tiwari ve ark 2016).

BFA'nın neden olduğu öğrenme ve hafıza bozukluğunun muhtemel mekanizmalarının, medial prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerindeki sinaptogenez sürecinin inhibisyonu, sinaptik yeniden şekillenme ve glutamat reseptörlerinin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Elsworth ve ark 2013, Elsworth ve ark 2015). Sekiz hafta süresince BFA'ya maruz kalan erkek farelerde nöral plastisite süreçlerinin etkilenecek uzaysal öğrenme ve hafızanın bozulduğu gözlemlenmiştir (Xu ve ark 2011). BFA'ya perinatal dönemde maruz kalınması da uzamsal öğrenme ve bellek kazanımının bozulmasına neden olur (Gonçalves ve ark 2010, Xu ve ark 2010).

Çalışmalar BFA'ya maruz kalmanın öğrenme ve hafızada değişikliklere neden olduğunu bildirilmiştir. Öyle ki, BFA'nın oral yoldan verilmesinin doğum sonrası 1. günden (PND) 14. güne kadar düşük (100 µg/kg) dozlarda, uzamsal bilginin elde edilmesini ve yüksek dozlarda (250 µg/kg) ise tutulmasını cinsiyetten bağımsız şekilde bozduğu gösterilmiştir (Carr ve ark 2003). Farelerde yapılan bir çalışma 0,5, 5 ve 50 mg/kg dozlarında BFA'ya perinatal maruziyetin, Morris su labirent testinde gizli platformu bulmak için kaçış süresini önemli ölçüde uzattığını göstermiştir. Ayrıca, 0,5 veya 5 mg/kg/gün dozlarını alan gruplarda eğitim sırasında, platformun bulunduğu kadranda geçirilen süreyi önemli ölçüde azaltmıştır. Aynı zamanda pasif kaçınma testini kullanan bu çalışmada, ayak şoku aldıktan sonra bir platformdan aşağı inme hata sıklığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlar BFA uygulamasının bir hafıza bozukluğu ortaya çıkardığını göstermektedir (Xu ve ark 2010). Başka bir çalışma ise 100 ve 500 µg/kg BFA uygulanan farelerin her iki dozda da Y-labirentinde azalmış değişim davranışı gösterdiğini ve bunun da çalışma belleği bozukluğuna işaret ettiği bildirilmiştir. BFA uygulanan fareler ayrıca, yeni nesne tanımda zayıflama göstermiştir (Tian ve ark 2010).

Sıçan yavrularının yüksek doz BFA'ya maruz bırakılan erkek sıçanların, yetersiz uzamsal hafıza ve yüksek kaygı düzeyi gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, NMDA, NR2 alt birimi ve AMPA (a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit) Glutamat Reseptörü-1 alt biriminin aşağı regülasyonu ile ilgili olabilir ve hipokampustaki piramidal nöronların yoğunluğunu azaltmıştır (Chen ve ark 2018).

Öte yandan, bazı *in vivo* çalışmalarda BFA, nörotoksisite göstermemiştir. BFA'nın, farklı dozları (0,15–2250 ppm) uygulanan farelerin F1 yavrularında morfolojik ve nörodavranışsal değişikliklerin analiz edildiği çalışma sonucunda beyin morfometrisi üzerinde herhangi bir nörodavranışsal veya nöropatolojik etki

gözlemlenmemiş ve bu nedenle BFA'nın sıçanlarda gelişimsel bir nörotoksik olduğuna dair bir kanıt olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Stump ve ark 2010). Benzer şekilde, Long-Evan farelerine gavaj yoluyla 2, 20 ve 200 µg/kg dozunda uygulanan BFA, duyu sistemlerini etkilememiş ve fareler en yüksek BFA dozlarına maruz kaldıklarında bile, hayvanların nörodavranışsal aktivitelerinde önemli bir fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Ryan ve ark 2010). Deri altından 21 gün boyunca günde 20 µg/kg BFA enjekte edilen hamile farelerin, beyin dopamin ve metaboliti olan 3,4-dihidroksifenilasetik asit ve serotonin ve türevi 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Hamile farelerde, doğum öncesi ve laktasyonel BFA maruziyetinin keşfetme motivasyonu, kaygı veya uzamsal öğrenmede herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlenmiştir (Nakamura ve ark 2007).

### **1.2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör**

Beyin kaynaklı nörotrafik faktör (BDNF), merkezi sinir sisteminde en çok çalışılan ve iyi karakterize edilen nörotrofik faktörlerden biridir. Daha geniş Trk reseptörleri ailesinin bir üyesi olan TrkB'yi bağlayarak ve aktive ederek normal beyin fonksiyonunun geliştirilmesi ve sürdürülmesinde rol oynayan nöronların farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalması gibi birçok farklı hücresel süreci düzenler (Colucci-D'Amato ve ark 2020). Beyinde BDNF, glutamaterjik nöronlar, korteks ve hipokampustan izole edilen astrositler gibi glial hücreler tarafından eksprese edilir ancak striatumdan ve mikroglıadan izole edilmez (Parkhurst ve ark 2013, Andreska ve ark 2014, Clarke ve ark 2018). Embriyogenez sırasında, BDNF-TrkB sinyali, kortikal progenitör hücrelerin farklılaşmasını teşvik eder ve daha sonra kortikal progenitör hücrelerin nöronlara farklılaşmasını destekler (Bartkowska ve ark 2007). Çeşitli kanıtlar ayrıca BDNF/TrkB sinyalinin, dentat girus ve subventriküler bölgede farklı etkilerle hipokampusta yetişkin nörogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir (Vilar ve Mira 2016).

BDNF ile sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4), nörotrofin ailesine aittir. Olgun nörotrofinler, tirozin protein kinaz reseptörlerinin (trkA, trkB, trkC) trk ailesinin sınıfına ait spesifik reseptörlere bağlanır. NGF esas olarak trkA reseptörleri aracılığıyla sinyal verirken, BDNF ve NT-4 spesifik olarak trkB reseptörlerini aktive eder ve NT-3 öncelikle trkC reseptörlerini aktive eder. Ek olarak, tüm nörotrofinler, p75 nörotrofin reseptörü veya p75NTR olarak adlandırılan düşük afiniteli bir reseptör aracılığıyla sinyal verebilir (von Bohlen ve ark

2018). BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF) ile yakın yapısal homolojiye sahiptir ve NGF, NT-3 ve NT-4/5 ile yaklaşık % 50 amino asit benzerliği paylaşır. Her bir nörotrofin, başlatma kodonunu izleyen bir sinyal peptidi ve N-bağlı glikozilasyon bölgesini içeren pro-bölge ile kovalent olarak bağlı olmayan bir homodimerden oluşur (von Bohlen ve ark 2018).

Sıçanlarda, BDNF geni 11. kromozom üzerinde bulunur ve çoklu aktiviteye bağlı ve dokuya özgü promotörler I, II, III, IV tarafından kontrol edilir; cAMP tepki elemanı bağlayıcı protein (CREB) ve yukarı akış uyarıcı faktör-1/2 (USF-1/2), promotör I ve III'ü düzenler ve kalsiyum duyarlı transkripsiyon faktörü (CaRF), promotör III'e bağlanarak transkripsiyona aracılık eder. İnsan eksonları VIIB ve VIII dışında, insanlarda tanımlanan tüm eksonlar fare ve sıçanlarda da eksprese edilir (Timmusk 1995, Thomas ve Davies 2005, You ve Lu 2023).

BDNF, öğrenme ve hafıza ile ilgilidir ve öğrenme ve hafızanın temelini oluşturduğu düşünülen bir aktiviteye yanıt olarak sinaptik plastisiteyi düzenler. BDNF, hipokampusta, hem presinaptik hem postsinaptik alanlarda etki ederek sinaptik plastisitede uzun süreli bir artışa neden olur ve LTP oluşumunu destekler. BDNF ayrıca unutma ve gereksiz bilgilerin temizlenmesi ile ilgili olduğu düşünülen sinaptik güçte kalıcı bir azalma olan uzun süreli depresyon (LTD) oluşumunu da düzenler (Edelmann ve ark 2014).

Yapılan çalışmalar BDNF'in obezite ile ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (Unger ve ark 2007). BDNF'in işlevindeki yetersizlik sonucunda bilişsel bozukluk ve hiperaktivite gösteren vakaların varlığı da BDNF geninin enerji dengesi, bilişsel faaliyetler, hafıza ve davranışlardaki etkisini kanıtlar niteliktedir (Gray ve ark 2006, Sandrini ve ark 2018). BDNF'nin intraserebroventriküler (I.C.V.) uygulamasını takiben enerji metabolizmasını etkilediği, bunun da sıçanlarda enerji alımının azalmasına ve vücut ağırlığı kaybına neden olduğu bildirilmiştir. BDNF'nin bu etkisinin, serotonin döngüsünde, sinir hücresi hayatta kalmasında ve adaptif plastisitede doza bağlı bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Golden ve ark 2010). Ayrıca BDNF, melanokortin, leptin, kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) dahil olmak üzere birçok başka nöropeptitlerle de sinerjik etkileşime girer (Bariohay ve ark 2005, Cao ve ark 2009, Rosas-Vargas ve ark 2011). Koşullu homozigot veya heterozigot gen nakavt farelerde azalmış BDNF düzeylerinin hiperfaji, obezite ve insülin ve leptine direnç ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Byerly ve ark 2009, Cao ve ark 2010).

### 1.2.3. Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti (MWM) testi, Richard G. Morris tarafından 1984 yılında oluşturulmuş bir davranış testi olup sinirbilimde altın standart olarak kabul edilmektedir (Nunez, 2008). Morris Su labirenti (MWM) Testi, mekânsal veya yer öğrenimini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. İlk dört gün öğrenme seanslarının uygulandığı deneme aşamaları, son gün ise bellek testinin yapıldığı probe aşaması olmak üzere toplam beş gün sürmektedir (Vorhees ve Williams, 2006).

MWM'nin başlıca özellikleri arasında önceden bir eğitim gerektirmemesi, çeşitli tank konfigürasyonları ve test prosedürleri arasında yüksek güvenilirliği, diğer test hayvan türleri arası kullanılabilirliği (Kallai ve ark 2005), hipokampus bağımlı uzaysal navigasyon ve referans hafızasının değerlendirilmesi konusundaki geçerliliğine dair kapsamlı kanıtlar ve yer öğrenmenin bir ölçüsü olarak özgüllüğü sayılabilir (Morris 1993). Öyle ki, sıçanlarda hipokampusu etkileyen durumlar, kara tabanlı lokomotor hareketlerde hiperaktiviteye neden olur. Bu durum MWM'nin havuz ortamında elimine edilerek hayvana uygulanan testlerin gerçekleştirilmesini sağlar. Diğer açıdan bakıldığında hipoaktiviteye neden olan deneylerin gerçekleştirildiği durumlarda, kara tabanlı lokomotor hareketlerin olumsuz etkilenimi, havuz ortamında elimine edilerek teste tabi tutulan deney hayvanının öğrenme becerileri ve mekânsal değerlendirme durumu doğru test edilmiş olur (Vorhees ve Williams 2014).

MWM'nin öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesinde kullanımı, MWM'deki performans değerlendirmesi ile gözden geçirilmiştir (D'Hooge ve Deyn 2001). MWM performansı, LTP ve NMDA reseptör fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve hipokampal devrelerin araştırılmasında önemli bir test olarak kullanılmaktadır (Jeffery ve Morris 1993, Bannerman ve ark 1995).

### 1.3. Kurkumin

Kurkumin, *Curcuma longa* Linn isimli, zencefilgiller familyasına ait, sarı çiçekli, mızrak şeklinde yaprakları ve etli bir yumrusu olan çok yıllık bir bitkinin köksapından elde edilen parlak sarı bir baharattır. Kurkumin, ilk kez Vogel tarafından 1842 yılında izole edilmiştir. Yapısal olarak ise Milobedeska ve ark tarafından 1910 yılında karakterize edilmiştir (Gupta ve ark 2012).

Zerdeçal, asya geleneksel tıbbında eski bir geçmişe sahiptir ve farklı halklarda diyabet, karaciğer hastalığı, romatizmal hastalıklar, ateroskleroz, bulaşıcı hastalıklar

ve kanserler gibi birçok hastalığın tedavisi için kullanılmıştır (Devassy ve ark 2015). Kurkumin, batı dünyası tarafından 14. yüzyılda tanınmış ve günümüzde hala kullanılmaya devam etmektedir. Eski Hint tıbbında ise zerdeçal ezmesinden yapılan ilaçlar, geleneksel tıpta, topikal bir ajan, yaygın göz enfeksiyonları, iltihap tedavisi, yanık ve diğer bazı deri hastalıklarında ve yara pansumanında kullanılmıştır (Aggarwal ve ark 2007).

Ayrıca kurkumin antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve kemoterapötik özellikleri dahil olmak üzere faydalı özelliklerini dolayısıyla birçok araştırmada kullanılmıştır (Hatcher ve ark 2008).

### **1.3.1. Kurkuminin Yapısı, Biyoyararlanımı ve Güvenliği**

Kurkumin, diferuloilmetan olarak da bilinen simetrik bir moleküldür. Kurkuminin IUPAC adı (1E,6E) 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion, kimyasal formülü  $C_{21}H_{20}O_6$  ve moleküler ağırlığı 368,38'dir. Yapısında üç kimyasal varlığı vardır: bir  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış  $\beta$ -diketon parçasından oluşan yedi karbonlu bir bağlayıcı ile bağlanan o-metoksi fenolik grupları içeren iki aromatik halka sistemi (Priyadarsini 2014). Turuncu-sarı kristalimsi ve toz yapıya sahip olan kurkumin, etanol, dimetil sülfoksit ve asetonda çözünür ve lipofilik özelliği sayesinde hücre zarından hızla geçer (Esatbeyoglu ve ark, 2012). *Curcuma longa* L.'nin tipik özünde, kurkumin (% 75 - 80), demetoksikurkumin (% 15 - 20), bisdemetoksikurkumin (% 3 - 5) olmak üzere 3 farklı kurkuminoid mevcuttur (Pulido-Moran ve ark 2016).

Kurkuminin kullanımına dair birtakım elverişsiz durum bulunmaktadır. Bunlar biyoyararlanımının düşük olması ve kararsız bir molekül yapısına sahip olmasıdır (Pulido-Moran ve ark 2016). Kurkumin biyoyararlanımı üzerinde yapılan bir çalışmada, farelerde oral kurkumin uygulamasının biyoyararlanımının sadece % 1 olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark 2007). Kurkuminin etkinliğini artırmak amacıyla piperin gibi adjuvanların kullanımı dahil olmak üzere birçok strateji mevcuttur (Muqbil ve ark 2011).

JECFA (Birleşmiş Milletler ve Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi) ve EFSA raporlarına göre, kurkuminin izin verilen Günlük Alım Miktarı (ADI) değeri 0-3 mg / kg vücut ağırlığıdır (Kocaadam ve Şanlıer 2017). Sağlıklı denekler üzerinde yapılan birkaç çalışma, kurkuminin güvenliğini ve etkinliğini desteklemiştir. Bu köklü güvenliğe rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Bir doz yanıt çalışmasında 500 - 12.000 mg alan ve 72 saat takip edilen

yedi denek ishal, baş ağrısı, döküntü ve sarı dışkı yaşadı (Lao ve ark 2006). Başka bir çalışmada, bir ila dört ay boyunca 0.45 ila 3.6 g / gün kurkumin alan bazı denekler bulantı ve ishal ve serum alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriğinde artış bildirmiştir (Sharma ve ark 2004).

### **1.3.2. Kurkuminin Antiinflamatuvar Özellikleri**

Kurkuminin antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Kurkumin ile ilişkili etkilerin çoğu, akut ve kronik inflamasyonu baskılama kabiliyeti ile ilgilidir (He ve ark 2015). Nükleer faktör kappa-B (NF-kB), inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli kanserlerde yer alan sinyal iletim yollarında önemli rol oynar (Amit ve Neriah 2003, Binion ve ark 2009). NF-kB proteinleri, hücre sitoplazmasında inaktif formda bulunurlar, ancak çeşitli kinazların aktivasyonlarını takiben çekirdeğe yer değiştirirler. Kurkuminin TNF- $\alpha$ 'ya bağlı NF-kB aktivasyonunun yanı sıra, reaktif oksijen ara maddelerini üretmek için kullanılan diğer aktivasyon yollarını da inhibe ettiği gösterilmiştir (Hatcher ve ark 2008, Kong ve ark 2016).

Siklooksijenazların indüklenebilir formu olan siklooksijenaz-2 (COX-2), inflamasyonlu bölgelerde baskın durumdadır ve çok sayıda çalışma, COX-2'nin tümörün büyümesinde kritik rol aldığını göstermiştir (Prescott 2000). Kurkumin, COX-2 enziminin ekspresyonunu azaltır ve proinflamatuvar enzim 5-lipoksijenaz'ın ekspresyonunu inhibe eder (Binion ve ark 2008). Ayrıca kurkumin uygulaması, Toll Benzeri Reseptör 4 (TLR-4), NF-kB ve MAPK sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, interferon ve diğer bazı kemokinler gibi çeşitli inflamatuvar sitokinleri azaltır (Zhou ve ark 2015, Kong ve ark 2016). Hem insanda hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kurkuminin antiinflamatuvar etkileri ortaya konulmuştur (Hanai ve Sugimoto 2009).

### **1.3.3. Kurkuminin Antioksidan Etkileri**

Kurkumin ilgili en yaygın deneysel çalışmalar, antioksidan potansiyeli üzerinedir. Kurkuminin hem prooksidan hem de antioksidan olarak sınıflandırılması, kurkuminin özellikle bakır veya demir iyonlarının varlığında bir serbest radikal temizleyici, bir indirgeme maddesi ve bir DNA hasarı inhibitörü olduğunu gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (Antunes ve ark 2005). Kurkumin antioksidan özelliklerini ve radikal süpürücü etkilerini modüle ettiği bildirilen demir ve bakır iyonlarına bağlanabilir (Menon ve Sudheer 2007, Barik ve ark 2007).

İyi bilinen bir nörotoksik olan alüminyumun, hücreye kolay girişi ve merkezi sinir sisteminde birikmesi nedeniyle Alzheimer hastalığının etiyolojisinde yer aldığı bildirilmektedir. Kakkar ve ark (2011), kurkuminin, fare beyinde alüminyum kaynaklı membran lipid oksidaz ve asetilkolinesteraz (AChE) seviyelerindeki bozulmayı iyileştirdiğini bildirmiştir.

İnsan beyin zarında metabolik prooksidanların, homosisteinin, hidrojen peroksitin ve G proteinlerinin oksidatif stimülasyonunun kurkumin tarafından önemli ölçüde baskılandığı gösterilmiştir (Jefremov ve ark 2007). Kurkumin takviyesi antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek siklofosamid kaynaklı akciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterir, ayrıca kurkumin uygulaması, farelerin beyin homojenatlarında olduğu kadar karaciğer mikrozomlarında da lipid peroksidasyonunu baskılar (Hatcher ve ark 2008).

Kurkuminin oluşturduğu antioksidan etki, ROS ve MDA seviyelerini azaltan ve glutatyon (GSH) içeriğini artıran fenolik yapısı ile ilgilidir (Willenbacher ve ark 2019). Kurkumin uygulamasının GSH içeriğini ve SOD, GPx ve CAT gibi çeşitli antioksidan enzimlerin aktivitelerini iyileştirdiği, gentamisin, siklosporin ve metotreksat ile tedavi edilen sıçan böbreğinde MDA konsantrasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (Xiao ve ark 2011). Kurkumin uygulaması, nöroblastom-2a (N2a) hücrelerinde ve yetişkin erkek Wistar sıçanlarının böbrek ve beyinde ROS ve MDA konsantrasyonlarını azaltırken, CAT ve GSH seviyelerini artırmıştır (Hong ve ark 2013, Dai ve ark 2018). Kurkumin, ROS üretiminin inhibisyonu, GSH içeriğinin iyileştirilmesi ve antioksidan enzimlerin aktivitesinin artırılması yoluyla serebellar granülde heminin neden olduğu nöronal hücre ölümüne karşı korur (Viberg ve ark 2011). Kurkuminin antioksidan etkisinin, E vitaminine göre en az 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Khopde ve ark 2000).

Kurkumin; SOD ve CAT aktivitesini artırarak antioksidan etki gösterir. Lipoksijenaz/siklooksijenaz ve ksantin hidrojenaz/oksidaz olmak üzere ROS üreten enzimleri de inhibe edebilir (Hewlings ve Kalman 2017). Ayrıca, Fenton reaksiyonunda  $Fe^{2+}$ 'nın  $Fe^{3+}$ 'ya oksidasyonunu önleyerek hidroksil radikallerinin ve süperoksit anyonlarının oluşumunu engeller (Borra ve ark 2014). Kurkumin beyinde lipid peroksidasyonunu ve doku hasarını önler, antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterir ve mitokondriyal disfonksiyona karşı korur (Banji ve ark 2014). Kurkuminin antikanser özellikleri birçok çalışmada tanımlanmıştır (Vallianou ve ark 2015, Tomeh ve ark 2019, Baldi ve ark 2020, Mansouri ve ark 2020). Son çalışmalar, kurkumini

kolon kanseri (Lin ve ark 2006), prostat kanseri (Ohtsu ve ark 2002) ve kemoterapi endikasyonu olan diğer durumlar dahil olmak üzere, kanserlerin tedavisi için yeni kemoterapötik ajanların tasarlanmasında öncü bir bileşik olarak kabul etmiştir (Adams ve ark 2004, Benassi ve ark 2007). Kurkuminle ilgili bir çalışmada, kurkuminin çeşitli antianjiyonejik aktiviteleri taklit ettiği belirtilmiştir (Woo ve ark 2005).

Kurkuminin BFA kaynaklı oluşabilecek zararlı etkilere karşı koruyucu rolünü araştıran Apaydın ve ark (2018), 130 mg/kg BFA verilen sıçanlarda, bağırsak hücrelerinde BFA'nın oksidatif hasarından kaynaklanabilecek nekroz veya villusta dejeneratif değişiklikler gibi patolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. 100 mg/kg Kurkumin ve 100 mg/kg taurin verilen sıçanlar karşılaştırıldığında dokulardaki antioksidan savunmayı güçlendirmede, dokularda oluşan lipid peroksidasyonuna ve histopatolojik değişikliklere karşı korumada kurkuminin, taurinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, kurkuminin bir organizmayı BFA toksisitesine karşı tam olarak koruyabildiği gösterilememiştir (Apaydın ve ark 2018). Yine Apaydın ve ark (2019), yaptıkları bir diğer çalışmada 100 mg/kg kurkuminin GPx, glutathione-S-transferase (GST), CAT ve SOD gibi endojen antioksidanları koruyarak BFA tarafından indüklenen oksidatif stresi önemli ölçüde hafiflettiğini ve BFA kaynaklı kardiyotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, kurkumin ROS'u nötralize eder ve faz II detoksifikasyon enzimlerinin ve antioksidan enzimlerin çoğunu kodlayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu olan transkripsiyon faktörü Nrf2'yi aktive eder (Xie ve ark 2017).

#### **1.3.4. Kurkuminin Beyin ve Biliş Üzerindeki Etkileri**

Kurkumin, sinir sistemi, özellikle de beyin ve bu hayati organla ilgili hastalıklar üzerindeki terapötik etkileri nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kurkuminin, oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerinin yanında Alzheimer, Demans ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisi konusunda da olumlu sonuçlar gösterilmiştir (Akintunde ve ark 2018).

Oksidatif stres, kronik serebral iskeminin neden olduğu nöral hasarda ve bilişsel işlev bozukluğunda önemli rol oynar. 100 mg/kg Kurkuminin iskemi sonrası oluşan mekansal öğrenme ve hafıza kaybını önemli ölçüde iyileştirdiğini ve hipokampus CA1 alanındaki patolojik değişikliği zayıflattığını gösterilmiştir. Ayrıca

kurkuminin MDA'yı azaltmada ve ROS inhibe etmede önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark 2012).

Sıçanlarda, 5 mg/kg I.C.V. streptozotosin ile indüklenen demans modelinde, öğrenme ve hafıza bozukluğunun sıçanlarda oksidatif stres ile ilişkili olduğunu düşünülmüştür. Çalışmada 200 mg/kg kurkuminin antikolinesteraz ve antioksidan aktiviteye ek olarak, beyin insülin reseptörleri üzerinde de koruyucu rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Agrawal ve ark 2010).

Yi ve ark (2020) yapmış oldukları çalışmada yaygın olarak kullanılan bir kemoterapik ajan olan sisplatinin neden olduğu bilişsel bozukluk üzerine kurkuminin etkilerini araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlar 100 mg/kg kurkuminin, 2,3 mg/kg sisplatin neden olduğu bilişsel bozukluğu düzeltmekle kalmayıp kurkuminin otofajiyi artırarak, hipokampusta nörojenez ve sinaptogenezi teşvik ettiğini ortaya koymuştur.

Gholami ve ark (2021) yapmış oldukları çalışmada, 10 mg/kg metamfetamin kaynaklı öğrenme ve hafıza bozukluğunun 21 günlük 40 - 80 mg/kg kurkumin takviyesi ile azaldığı ve hipokampustaki CREB ve BDNF konsantrasyonlarının arttığı sonucuna varmışlardır.

Çakmak ve ark (2022) yapmış oldukları çalışmada, 16 mg/kg intraperitoneal (İ.P.) skopolamine bağlı Alzheimer hastalığı modellerinde 7 günlük 200 mg/kg kurkumin takviyesinin bilişsel eksikliğinizi iyileştirilmesi kurkuminin kognitif disfonksiyon üzerinde tedavi edici özelliğinin yanı sıra önleyici fonksiyona da sahip olduğu görülmüştür.

Isik ve ark (2009) yapmış oldukları çalışmada, sıçanlarda 3 mg/kg I.C.V. streptozotosin oluşturulan Sporadik Alzheimer Hastalığı modelinde 300 mg/kg kurkuminin, streptozotosin kaynaklı nöral kaybı iyileştirdiği ve nöroprotektif etki gösterdiği, hafıza ve öğrenme performansındaki düşüşü tersine çevirdiği sonucuna varmışlardır.

Kurkumin, HT22 hücrelerinde akrolein kaynaklı Alzheimer benzeri patolojilere karşı koruma sağlar. Kurkumin, akroleinin neden olduğu GSH ve SOD düzeylerindeki azalmayı önemli ölçüde iyileştirirken, MDA düzeyini azaltmıştır. Kurkumin, siklik AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) ve BDNF / trkB'nin yukarı regülasyonu yoluyla hipokampal ve frontal nöronları oksidatif strese bağlı hasarlara karşı koruyabilir (Wang ve ark 2010). Bulgular, kurkuminin HT22 hücrelerini BDNF/TrkB sinyalinizi modüle ederek akroleine karşı iyileştirdiğini göstermiştir (Shi ve ark 2018).

Farelerde 40 mg/kg kortikosteron ile indüklenen bir depresyon modelinde 20 mg/kg kurkuminin antidepresan benzeri etkisini ve olası mekanizmalarını araştıran bir çalışmada, kurkuminin kortikosteron verilen sıçanlarda hipokampus ve frontal kortekste BDNF ekspresyonunu artırdığı ve antidepresan benzeri bir etki yaptığı gösterilmiştir (Huang ve ark 2011).

Dong ve ark (2012) yaşlı erkek Sprague-Dawley (SD) sıçanlarında yapmış oldukları çalışmada, 15 aylık sıçanlara, 6 hafta (kısa süreli) ve 12 hafta (uzun süreli) peletlenmiş kurkumin içeren chow ad libitum verildi. Kurkumin alımı sürecinde beklenen günlük kurkumin dozu sıçan başına 12 mg idi. Çalışma sonucunda gerçekleştirilen testler 6 ve 12 hafta verilen kurkuminin yaşlı sıçanların bilişsel işlevlerini önemli lde iyileştirebileceği, 12 hafta süren kurkumin grubunda, dentat girustaki yetişkin nrojenezini belirgin şekilde teşvik ettiğini ortaya koymuştur.

Motaghinejad ve ark (2017), yapmış oldukları çalışmada 6 mg/kg nikotinin hipokampus dokusunda Bcl-2, P-CREB ve BDNF seviyelerini azaltırken, lipid peroksidasyonunu ve GSH, IL-1β, TNF-a ve Bax seviyelerini arttırdığını gözlemladiler. Aynı zamanda motor aktiviteyi değerlendirmek için Açık Alan Testi (OFT) kullanan araştırmacılar nikotinin OFT testindeki performansı düşürdüğünü gözlemladiler. 40 - 60 mg/kg Kurkumin kullanan araştırmacılar kurkuminin sıçanlarda hipokampus dokusunda BDNF ekspresyonunu artırıcı yönde etki gösterdiğini ve öğrenme ve hafıza fonksiyonunu iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmanın amacı, BFA'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini ve kurkumin takviyesinin potansiyel rolünü incelemek ve oksidatif stresle ilişkisini ortaya koymaktı. Bu doğrultuda serum MDA seviyeleri, hipokampus dokusunda MDA ve BDNF düzeyleri ELİSA yöntemiyle tespit edildi. Bilişsel fonksiyonlar MWM testi ile değerlendirildi.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan 22.11.2021 tarih ve 2021-62 karar no ile onay alınmıştır.

### 2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen, ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 6 haftalık Wistar albino cinsi 30 erkek sıçanla yapıldı. Sıçanlar  $23 \pm 2$  °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda ve yem ve suyun *ad libitum* olarak verildiği kafeslerde, her kafeste en fazla 5 sıçan olacak şekilde tutuldu.

### 2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada, sıçanlar ile rasgele 4 farklı grup oluşturuldu. Gruplar:

- 1. Kontrol (n: 6):** Bu grupta bulunan sıçanlara 21 gün boyunca 1 ml/kg zeytin yağı oral gavaj yolu ile verildi. 21 günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara MWM testi uygulandı. 5 günlük MWM testinin ardından 27. gün sıçanlardan anestezi altında kan ve hipokampus dokuları alındı.
- 2. Kurkumin (n: 8):** Bu grupta bulunan sıçanlar 21 gün boyunca 100 mg/kg kurkumin zeytin yağında çözülerek oral gavaj yolu ile uygulandı. 21 günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara MWM testi uygulandı. 5 günlük MWM testinin ardından 27. gün sıçanlardan anestezi altında kan ve hipokampus dokuları alındı.
- 3. BFA (n: 8):** Bu grupta bulunan sıçanlara 21 gün boyunca 50 mg/kg BFA zeytin yağında çözülerek oral gavaj yolu ile uygulandı. 21 günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara MWM testi uygulandı. 5 günlük MWM testinin ardından 27. gün sıçanlardan anestezi altında kan ve hipokampus dokuları alındı.
- 4. Kurkumin + BFA (n: 8):** Bu grupta bulunan sıçanlara 21 gün boyunca 50 mg/kg BFA ve 100 mg/kg kurkumin zeytin yağında çözülerek oral gavaj yolu ile uygulandı. 21 günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara

MWM testi uygulandı. 5 günlük MWM testinin ardından 27. gün sıçanlardan anestezi altında kan ve hipokampus dokuları alındı.

### **2.3. Bisfenol A ve Kurkumin Uygulaması**

BFA ve Kurkumin + BFA gruplarındaki sıçanlara 21 gün boyunca 50 mg/kg BFA (Saflığı > % 99 (CAS # 80-05-7) Cat.No: BBM-802576 BostonChem, USA) zeytinyağında çözülerek oral gavaj yoluyla uygulandı. BFA + 4 °C' de, kendi ambalajında, kullanım sırasında ise + 4 °C'de ışık maruziyeti oluşturulmadan buz dolabında deney tüpünde saklandı.

Kurkumin ve Kurkumin + BFA gruplarındaki sıçanlara 21 gün boyunca 100 mg/kg (Saflığı > % 98 (CAS # 458-37-7) Cat.No: BCM-805206 BostonChem, USA) zeytinyağında çözülerek oral gavaj yoluyla uygulandı . Kurkumin + 4 °C' de, kendi ambalajında, kullanım sırasında ise + 4 °C'de ışık maruziyeti oluşturulmadan buz dolabında deney tüpünde saklandı.

### **2.4. Morris Su Labirenti Testi**

Yirmi bir günlük takviye periyodunun ardından sıçanlara MWM testi uygulandı. MWM testi, ses ve ışıktan izole bir ortamda gerçekleştirildi ve testi uygulayan kişi tarafından testi etkileyecek durumlara azami dikkat edildi. Tüm testler günün aynı saatlerinde gerçekleştirildi (14:00-15:00).

MWM, 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde, daire şeklinde bir su tankıdır. İçinde bulunan su sıcaklık olarak  $23 \pm 2$  °C de sabitlendi. İçerisinde bulunan su, deney hayvanları üzerinde toksik etkisi olmayan siyah su bazlı boya ile renklendirildi. Tank hayali kuzeydoğu (NE), güneydoğu (SE), kuzeybatı (NW) ve güneybatı (SW) kadrantlarına bölündü. 9 cm x 9 cm genişliğindeki kare şekilli platform 2 cm kadar su altında kalacak şekilde SW bölgesine sabitlendi. Tank çevresinde deney hayvanının rahat bir şekilde görebileceği ve etrafını tanıyabilmesi ve yönünü belirlemesi için kullanacağı işaretler yerleştirildi. Gruplara 4 gün alıştırma testi yapıldı, 24 saat sonra 5. Günde ise analiz testi uygulandı. Test sırasında, gruptaki sıçanlar her seferde farklı kadrantlardan havuza atıldı ve 60 saniye yüzerek platforma çıkmaları beklendi ve platforma çıkamayan sıçanlar 30 saniye platform üzerinde bırakıldılar. Test aşamasında platformu bulma süresi (sn) ve havuz duvarı kenarında geçirilen süre (sn) kaydedildi.

Testin 5. gününde, platform kaldırıldı ve 90 saniyelik analiz testi uygulandı. Analiz testi aşamasında frekans ve kadranlarda geçirilen süre (sn) kaydedildi.

## **2.5. Biyokimyasal Analizler**

### **Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Ölçümü**

Rat BDNF tayini, Rat BDNF ELISA Kiti (BostonChem, Cat.No: BLS-5459Ra, USA) kullanılarak ELISA yöntemiyle üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

BDNF analiz basamakları:

1. Seyreltilmiş standart, kör ve numune için kuyucuklar belirlendi. Standart için 7 kuyu, kör için 1 kuyu hazırlandı. Uygun kuyucuklara 100 µL standart veya numune eklendi. Plaka kapatıldı ve 37 °C'de 80 dakika inkübe edildi.
2. Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuk 200 µl 1x yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve 1-2 dakika bekletildi. Son yıkamadan sonra, kalan yıkama tamponu aspire edilerek çıkarıldı. Plaka ters çevrildi ve emici kâğıt ile kurulandı.
3. Her kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklendi, kuyucuklar kapatıldı ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edildi.
4. Aspirasyon ve yıkama işlemi adım 2'de olduğu gibi toplam 3 kez tekrarlandı.
5. Her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi, plaka kapatıldı ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edildi.
6. Aspirasyon ve yıkama işlemi adım 2'de olduğu gibi toplam 5 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 90 µl TMB substrat solüsyonu eklendi. Plaka kapatıldı ve 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi.
8. Her kuyucuğa 50 µl durdurma reaktifi eklendi. Durdurma reaktifi eklendiğinde sıvının rengi sarıya döndü. Renk değişimi tekdüze görüne kadar, iyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vuruldu.
9. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izi silindi ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığı doğrulandı. Ardından 450 nm'de ELISA okuyucusu kullanılarak optik dansite (Biotek, Powervave XS, USA) ölçüldü. Kitin hassasiyeti; Test İçi Varyasyon: CV < 8 % , Testler Arası Varyasyon: CV < 10 % idi. BDNF seviyeleri kanda pg/ml, hipokampus dokusunda ise pg/mg protein şeklinde ifade edildi.

### **MDA Ölçümü**

Rat MDA seviyelerinin ölçümü, Rat MDA ELISA Kiti (BostonChem, Cat.No: BLS-8612Ra, USA) kullanılarak ELISA yöntemiyle üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

MDA analiz basamakları:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler ve numuneler oda sıcaklığına getirildi.
2. Kuyu başına 50 µl standart veya numune eklendi. Her kuyucuğa 50 µl biotinlenmiş konjugat (1x) eklendi. İyi karıştırıldı, yapışkan filmle kaplandı. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
3. Her kuyucuk aspire edildi ve 200 ml yıkama tamponu ile yıkandı, işlem toplam üç kez tekrarlandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen çıkarılması sağlandı. Son yıkamadan sonra plaka ters çevrildi ve temiz kâğıt havlulara vurularak fazla sıvı uzaklaştırıldı.
4. Her kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP eklendi ve filmle kaplandı. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
5. Her kuyucuk aspire edildi ve toplam beş kez 3. maddedeki gibi yıkandı.
6. Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonu eklendi. 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Plaka karanlıkta hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutuldu. Plakayı doğrudan ışık altına yerleştirilmekten kaçınıldı.
7. Her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Renk değişimi tekdüze görüne kadar, iyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vuruldu.
8. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu (Biotek, Powervave XS, USA) kullanarak her kuyucuğun optik densitesi belirlendi. Dalga boyu düzeltilmesi, 540 nm olarak ayarlandı. Kitin tahlil hassasiyeti; Test İçi Varyasyon: CV < 8 % , Testler Arası Varyasyon: CV < 10 % idi. Hipokampal MDA seviyeleri pg/mg protein olarak ifade edildi.

### **Protein Analizi**

Dokularda protein seviyelerinin ölçümü Lowry yöntemi kullanılarak yapıldı (Lowry ve ark 1951). Protein seviyeleri mg/dl şeklinde ifade edildi.

### **2.6. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması**

Son davranış testinden 24 saat sonra sıçanlara 10 mg/kg ketamin, 50 mg/kg ksilazin kas içi uygulanarak anestezi gerçekleştirildi. Anestezi altındayken intrakardiyak kan alındı ve ardından dekapitasyon gerçekleştirilen sıçanların hipokampus dokuları alındı. Kuru tüplere alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dk

bekletildi ve ardından + 4 °C’de 3500 rpm’de 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan hipokampus dokuları soğuk serum fizyolojik ile arındırıldı, sonra kurutma kağıdına ardından eppendorf tüplere konuldu ve sıvı azot ile hızla donduruldu. Dokular analiz zamanına kadar – 80 °C’de depolandı.

## **2.7. Doku Homojenizasyonu**

- 80 °C’deki hipokampus dokuları oda sıcaklığına alındı, bekletilmeden parçalar alınarak tüplere aktarıldı. Toplam ağırlık, doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde fosfat tamponu (pH: 7.4) kullanılarak sulandırıldı. Homojenizatörde (MP, FastPrep24, ABD) 45 saniye homojenize edildi. Ardından + 4 °C’de, 10000 rpm’de 20 dakika santrifüj (VWR, CT 15RE, Japonya) edildi. Örneklerin süpernatant kısmı, eppendorflara aktarıldı. Analizler hazırlanan bu homojenatlar ile gerçekleştirildi.

## **2.8. İstatistiksel Analiz**

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin analizinde SPSS 25,0 for Windows (Chicago, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$  SS) şeklinde verildi. Verilerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İki grubun homojenliğine Levene’s testi ile bakıldı. Çoklu grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan parametreler için tek yönlü varyans analizi, ‘ANOVA’, normal dağılıma uygun olmayan parametrelere ise Kruskal Wallis testi uygulandı. İkili karşılaştırmalar için varyansları eşit olanlara Tukey Post-hoc testi kullanıldı, varyansları eşit olmayanlara Games-Howell Post-hoc testi ve normal dağılıma uygun olmayan parametrelere ise Mann Whitney-U testi uygulandı. Bütün değerlendirmeler için P değerinin 0.05’den küçük olması ( $P < 0,05$ ) anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Grupların haftalık vücut ağırlıkları Tablo 3.1’de verilmiştir. Haftalık kilo ölçümleri gruplar arasında farklı idi ( $P < 0,05$ ). Tüm ölçüm zamanlarında kurkumin grubunun vücut ağırlığı diğer gruplardan daha düşüktü ( $P < 0,05$ ). Zamana bağlı değişimde H0-H1 noktasında kurkumin grubunda kontrol ve BFA + Kurkumin grubundan daha yüksekti. BFA + Kurkumin grubunda ise BFA grubundan daha düşüktü ( $P < 0,05$ )(Tablo 3.2).

**Tablo 3.1.** Sıçanların haftalara göre vücut ağırlıkları

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA + Kurkumin (n = 8)
H0 (gr)	264,67 ± 19,38	207,50 ± 8,60 <sup>a</sup>	255,75 ± 21,23 <sup>b</sup>	243,27 ± 27,49 <sup>b</sup>
H1 (gr)	293,22 ± 21,60	244,25 ± 10,28 <sup>a</sup>	292,00 ± 19,94 <sup>b</sup>	278,80 ± 18,24 <sup>b</sup>
H2 (gr)	321,00 ± 21,31	274,50 ± 15,26 <sup>a</sup>	320,75 ± 18,61 <sup>b</sup>	306,00 ± 16,53 <sup>b</sup>
H3 (gr)	347,67 ± 23,51	301,25 ± 15,30 <sup>a</sup>	344,75 ± 20,81 <sup>b</sup>	331,75 ± 16,02 <sup>b</sup>
H4 (gr)	372,00 ± 22,09	318,25 ± 19,11 <sup>a</sup>	363,25 ± 18,85 <sup>b</sup>	351,50 ± 18,32 <sup>b</sup>

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre  $P < 0,05$ , <sup>b</sup>: Kurkumine göre  $P < 0,05$ , <sup>c</sup>:BFA’ya göre  $P < 0,05$

**Tablo 3.2.** Sıçanların haftalara göre vücut ağırlığı değişimleri

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA + Kurkumin (n = 8)
H0-H1 (gr)	28,67 ± 6,28	36,75 ± 4,40 <sup>a</sup>	36,25 ± 5,70	27,50 ± 5,42 <sup>bc</sup>
H1-H2 (gr)	27,67 ± 5,72	30,25 ± 5,70	28,75 ± 6,50	28,00 ± 2,14
H2-H3 (gr)	26,67 ± 7,55	26,75 ± 4,27	24,00 ± 5,95	25,75 ± 4,06
H3-H4 (gr)	24,33 ± 4,80	17,00 ± 6,76	18,50 ± 4,24	19,75 ± 8,31

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre  $P < 0,05$ , <sup>b</sup>: Kurkumine göre  $P < 0,05$ , <sup>c</sup>: BFA’ya göre  $P < 0,05$

Grupların MDA ve BDNF seviyeleri Tablo 3.3’de verilmiştir. Hipokampal BDNF ve MDA seviyeleri BFA grubunda kontrol ve kurkumin gruplarına göre yüksekti ( $P < 0,05$ ). Hipokampal MDA seviyeleri BFA + Kurkumin grubunda BFA

grubuna göre düşüktü ( $P < 0,05$ ). Serum MDA seviyeleri BFA ve BFA + Kurkumin gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti ( $P < 0,05$ ).

**Tablo 3.3.** Grupların MDA ve BDNF Seviyeleri

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA + Kurkumin (n = 8)
Hip. MDA (pg/mg protein)	76,40 ± 47,96	124,45 ± 37,78	255,87 ± 140,74 <sup>ab</sup>	145,09 ± 76,28 <sup>c</sup>
Hip. BDNF (pg/mg protein)	23,29 ± 11,54	36,84 ± 8,57	63,12 ± 14,10 <sup>ab</sup>	49,90 ± 26,07
Serum MDA (pg/ml)	394,85 ± 46,55	430,04 ± 26,37	428,67 ± 8,91 <sup>a</sup>	438,77 ± 24,27 <sup>a</sup>

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre  $P < 0,05$ , <sup>b</sup>: Kurkumine göre  $P < 0,05$ , <sup>c</sup>:BFA'ya göre  $P < 0,05$

Grupların MWM testi sonuçlarından platform bulma süresi Tablo 3.4'de, havuz kenarında geçirilen süre Tablo 3.5'de, test günü ölçümleri Tablo 3.6.'da verilmiştir. Dört grubun MWM sonuçlarında frekansları hariç ( $P < 0,05$ ) diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu ( $P > 0,05$ ). Frekanslarda ise gruplar arasında fark çıkmasına rağmen ikili karşılaştırmalarda fark yoktu ( $P > 0,05$ )

**Tablo 3.4.** MWM testinde platform bulma süresi

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA + Kurkumin (n = 8)
1.Gün (sn)	23,04 ± 11,37	26,59 ± 7,19	25,56 ± 9,14	24,09 ± 7,39
2.Gün (sn)	10,79 ± 4,01	10,25 ± 2,20	15,78 ± 6,82	12,22 ± 5,49
3.Gün (sn)	14,58 ± 4,17	11,97 ± 5,73	12,13 ± 4,76	10,78 ± 3,45
4.Gün (sn)	8,75 ± 3,21	9,06 ± 5,35	9,31 ± 4,61	9,16 ± 5,66

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre  $P < 0,05$ , <sup>b</sup>: Kurkumine göre  $P < 0,05$ , <sup>c</sup>:BFA'ya göre  $P < 0,05$

**Tablo 3.5.** MWM testinde havuz kenarında geçirilen süre

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA + Kurkumin (n = 8)
1.Gün (sn)	9,83 ± 5,93	10,75 ± 4,38	11,65 ± 4,36	8,41 ± 3,34

2.Gün (sn)	4,63 ± 1,64	4,81 ± 2,54	4,66 ± 2,70	4,13 ± 3,39
3.Gün (sn)	2,21 ± 1,56	2,59 ± 2,92	1,72 ± 1,42	1,72 ± 2,20
4.Gün (sn)	1,38 ± 1,28	1,38 ± 1,49	1,34 ± 2,22	2,00 ± 1,78

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre P < 0,05, <sup>b</sup>: Kurkumine göre P < 0,05, <sup>c</sup>:BFA'ya göre P < 0,05

**Tablo 3.6.** MWM test günü ölçümleri

	Kontrol (n = 6)	Kurkumin (n = 8)	BFA (n = 8)	BFA+ Kurkumin (n = 8)
SE kadranda geçirilen süre (sn)	30,17 ± 5,42	26,00 ± 4,72	30,75 ± 4,95	29,75 ± 3,62
NE kadranda geçirilen süre (sn)	14,83 ± 6,91	15,88 ± 6,01	12,25 ± 7,23	11,13 ± 3,56
NW kadranda geçirilen süre (sn)	10,50 ± 3,39	11,38 ± 5,29	8,88 ± 3,80	11,13 ± 3,91
SW kadranda geçirilen süre (sn)	34,50 ± 7,61	36,75 ± 3,15	38,13 ± 8,82	38,00 ± 6,76
Frekans	5,50 ± 1,38	7,50 ± 1,85	5,88 ± 1,73	7,88 ± 1,46

*Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma*

<sup>a</sup> : Kontrole göre P < 0,05, <sup>b</sup>: Kurkumine göre P < 0,05, <sup>c</sup>:BFA'ya göre P < 0,05

#### 4.TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokularındaki alfa ve beta reseptörlerin aktivitesinin ksenoöstrojenlerin etkisiyle bozulabildiğini ortaya koymuştur. BFA, vücut ağırlık dengesi için çok önemli lipoprotein lipaz, aromataz, lipogenez düzenleyicilerin aktivitesini ve yağ dokusu hormonlarının (leptin ve adiponektin) seviyelerini etkiler ve adiposit farklılaşmasını ve hedef hücrelerde lipid birikiminde artışa neden olabilir (Wada ve ark 2007, Vom Saal ve ark 2012). Bununla birlikte çalışmamızda BFA takviyesi sıçanda vücut ağırlığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa neden olmadı. Bu durum çalışmada kullanılan BFA dozuna bağlı olabilir.

*In vitro* çalışmalar, preadiposit hücre dizisi 3T3-L1'de, kurkuminin yağ asidi oksidasyonunu iyileştirdiği, hücrelerinde mitokondriyal solunumu ve ATP üretimini arttırdığını, lipogenezi bozduğu, adipositlerde farklılaşmayı azalttığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Bu durum, kurkuminin beyaz yağ dokusu genişlemesini, adipoz doku hiperplazisini ve hipertrofisini sınırlayabileceğini düşündürmektedir (Wu ve ark 2019, Zhao ve ark 2021). Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak BFA grubunun vücut ağırlığı değişimi, BFA + Kurkumin grubuna göre yüksekti. Bu da kurkuminin vücut ağırlığı azaltıcı etkisine işaret etmektedir.

MDA, kimyasal veya fiziksel oksidatif stres ile hücre zarında oluşan peroksidatif hasarın önemli bir göstergesi kabul edilmektedir. Aynı zamanda yüksek MDA seviyesi, çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Mumcu ve ark 2016). BFA ile yapılan çalışmalarda MDA, 8-hidroksi-deoksiguanozin ve C reaktif protein seviyeleri arasında pozitif ilişki ortaya konulmuştur (Yang ve ark 2009). Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, Khadrawy ve ark. (2016), 6-10 hafta süreyle 10 ve 25 mg/kg BFA uygulamasının sıçanların hipokampus dokusunda MDA konsantrasyonunu ve NO düzeyini artırdığını, GSH seviyesinin ise azalttığını bildirmişlerdir. Yine Akintunde ve ark (2018), yapmış oldukları çalışmada 2 hafta boyunca 50 mg/kg dozunda BFA'nın sıçan hipokampus dokusunda MDA düzeylerini artırdığı sonucuna varmışlardır. Verilerimiz, BFA'nın 3 hafta boyunca 50 mg/kg dozunda oral olarak uygulanmasının, hipokampus dokusunda MDA düzeylerini artırdığını doğrulamıştır.

Kurkumin, kemirgen modellerinde ve insanlarda antioksidan enzimler SOD ve CAT aktivitelerini ve GSH içeriğini artıran ve aynı zamanda MDA seviyesini azaltan bir etkiye sahiptir (Soni ve Kuttan 1992, Dkhar ve Sharma 2010). 50 mg/kg kurkumin uygulamasının, homosistein ile indüklenen yaşlı sıçan modelinin hipokampusunda

MDA ve süperoksit anyon düzeylerini azaltarak öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiği belirtilmiştir (Ataie ve ark 2010). Kurkumin, HT22 hücrelerinde akrolein kaynaklı Alzheimer benzeri patolojilere karşı koruma sağlar. Kurkumin, akroleinin neden olduğu GSH ve SOD düzeylerindeki azalmayı önemli ölçüde iyileştirirken, MDA düzeyini azaltmıştır. Bulgular, kurkuminin HT22 hücrelerini BDNF/TrkB sinyalinin modüle ederek akroleine karşı iyileştirdiğini göstermiştir (Shi ve ark 2018). Akintunde ve ark (2018), 2 hafta boyunca uygulanan 100 mg/kg kurkuminin, BFA'nın neden olduğu MDA artışına karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Verilerimiz, kurkuminin 3 hafta boyunca 100 mg/kg dozunda oral olarak uygulanmasının, hipokampus dokusunda MDA düzeylerini azalttığını doğrulamıştır.

Mevcut literatür incelendiğinde BFA verilen sıçanlarda hipokampal BDNF seviyeleri azaldığı gözlenmiştir (Suresh ve ark 2022). Çalışmamız BFA verilen diğer çalışmalardan farklı olarak sıçanların adolesan dönemini kapsamaktaydı ve bu haliyle literatürde yer alan az sayıda çalışmadan biridir. Literatürün büyük çoğunluğunu oluşturan diğer çalışmalar ise prenatal ve neonatal BFA maruziyetinin etkileri ile ilgili çalışmalardır. Adolesan dönem erkek Wistar sıçan çalışmasına literatürden bir örnek olarak El Morsy ve ark (2020), 42 gün boyunca 50 mg/kg dozunda BFA alan sıçanlarda hipokampus dokularında BDNF ekspresyonunun düştüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda hipokampal BDNF seviyeleri BFA verilen grupta artmıştır. Bu farklılık BFA dozuna ve süresine bağlı olabilir.

BFA'nın da dahil olduğu endokrin bozucu kimyasallar nörogelişimi etkileyerek çeşitli negatif etkilere neden olabilir. Bu etkilerin bazıları, BFA'ya embriyonik maruz kalmanın neokortikal gelişimi, yetişkin deneklerde kortikal organizasyonu (Nakamura ve ark 2006) ve uzamsal öğrenmeyi (Hass ve ark 2016) bozduğu gösterilmiştir. Carr ve ark (2003), BFA'ya maruz kalmanın öğrenme ve bellek değişikliklerine neden olduğunu bildirmiştir. BFA'nın oral yoldan verilmesi doğum sonrası 1. günden (PND) 14. güne kadar düşük (100 µg/kg) doz miktarında, uzamsal bilginin elde edilmesi ve yüksek dozlarda (250 µg/kg) ise tutulmasını, cinsiyetten bağımsız şekilde bozmuştur. Farelerde yapılan bir çalışma 0,5, 5 ve 50 mg/kg/gün dozlarında BFA'ya perinatal maruziyetin, MWM testindeki gizli platformu bulmak için kaçış süresini önemli ölçüde uzattığını göstermiştir. Aynı çalışmada, 0,5 veya 5 mg/kg/gün dozlarını alan grupta eğitim sırasında, platformun bulunduğu kadranda geçirilen süreyi önemli ölçüde azaltmıştır. Tüm bu sonuçlar da BFA uygulamasının bir hafıza bozukluğu oluşturduğunu göstermektedir (Xu ve ark 2010).

Mevcut literatür incelendiğinde, BFA uygulamasının zamanlaması, dozu ve yöntemi ile ilgili üç farklı eğilim ortaya çıkmaktadır. Birincisi, maruz kalma zamanlaması ile ilgili olarak, hayvan modellerinde BFA'nın etkilerini araştıran araştırmaların çoğu doğum öncesi ve yenidoğan dönemlerinde maruz kalmaya odaklanmıştır. İkincisi, maruz kalma miktarı ile ilgili olarak, çoğu çalışma, insanların günlük deneyimler sırasında maruz kaldığı dozlardan çok daha yüksek dozlarda kronik BFA uygulama şeklinde kullanmıştır. Üçüncüsü, BFA'nın alım yolu, oral olarak BFA alımı ana maruziyet kaynağı olarak kabul edilir ve hızlı bir şekilde metabolize edilerek ve vücuttan idrarla atılmaya yol açar fakat çeşitli çalışmalarda deri altı enjeksiyon yoluyla BFA verilmesi nedeniyle çalışmadan elde edilen sonuçları değiştirmektedir (Vandenberg ve ark 2009, Cimmino ve ark 2020).

Adolesan dönemde BFA'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisine bakan sınırlı araştırma vardır. Bu dönem, beyin ve ardından davranış üzerinde organizasyonel ve aktivasyon etkileri oluşturan hormonal değişikliklerle karakterize edilen bir gelişim dönemidir. Kanıtlar, ergen beyin organizasyonunun, hücre sayısı ve hücre grubu hacminin hormonal modülasyonunun cinsiyet hormonları tarafından kontrol edilmekte olduğunu göstermektedir (Ahmed ve ark 2008). BFA ayrıca hedef dokularda hormon sentezi, klirensi, hormon reseptör ekspresyonu ve gen aktivitesine müdahale edebilir (Aloisi ve ark 2001, Xu ve ark 2010). Bu nedenle, BFA maruziyetinin ergenlerde bilişsel, sosyal ve fizyolojik gelişim üzerinde etkileri olabileceği varsayılmıştır.

El Morsy ve ark (2020), 42 gün boyunca 50 mg/kg BFA verilen sıçanlarda MWM testinde platformu bulma süresi ve platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre ölçümlerinde BFA alan grupta, kontrol grubuna göre bariz şekilde düşüş gözlemlenmiştir. Yine Vahdati Hassani ve ark (2020), adolesan dönem erkek Wistar sıçan çalışmasında 4 hafta boyunca 100 mg/kg BFA verilmesinin sıçanlarda MWM testinde platformu bulma süresi ve platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre ölçümlerinde kontrol grubuna göre düşüş gözlemlenmiştir.

Bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde Kuwahara ve ark (2013) yapmış oldukları çalışmada, sıçanlara 50 µg/kg ve 500 µg/kg dozlarında BFA verdiklerinde dozdan bağımsız şekilde BFA'nın erkek sıçanlarda uzamsal öğrenmeyi ve hafızayı etkilemediğini sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda BFA bilişsel bozukluğa neden olmadı. Bu durum kullanılan BFA doz, süre ve kullanılan deney hayvanı sayısının istatistiksel açıdan oluşturduğu değişkenlikten kaynaklı olabilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

BFA, vücut ağırlığını artırıcı etki gösterebilirken, kurkumin ise vücut ağırlığını azaltıcı etki gösterebilmektedir. BFA, hipokampus dokusunda MDA seviyelerinde artışa neden olur. Bunun aksine kurkumin takviyesi MDA seviyelerini azaltır. Bu çalışmada BFA hipokampal BDNF seviyelerini artırdı.

Çalışmamız adolesan dönemde BFA'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili yapılan sınırlı çalışmalardan birisidir. Bizim çalışmamızda BFA takviyesi sıçanlarda bilişsel bozukluğa neden olmadı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin yanı sıra BFA'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin detaylı olarak ortaya konulabilmesi için farklı doz, geniş hayvan grupları ve çeşitli biyobelirteçler kullanılarak gerçekleştirilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- Acaroz U, Ince S, Arslan-Acaroz D, Gurler Z, Demirel HH, Kucukkurt I, Eryavuz A, Kara R, Varol N, Zhu K, 2019. Bisphenol-A induced oxidative stress, inflammatory gene expression, and metabolic and histopathological changes in male Wistar albino rats: Protective role of boron. *Toxicol Res (Camb)*, 8, 2, 262-69.
- Adams BK, Ferstl EM, Davis MC, Herold M, Kurtkaya S, Camalier RF, Hollingshead MG, Kaur G, Sausville EA, Rickles FR, Snyder JP, Liotta DC, Shoji M, 2004. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorg Med Chem*, 12, 14, 3871-83.
- Adeyi AA, Babalola BA, 2019. Bisphenol-A (BPA) in foods commonly consumed in southwest nigeria and its human health risk. *Sci Rep*, 9, 17458.
- Agarwal S, Yadav A, Tiwari SK, Seth B, Chauhan LK, Khare P, Ray RS, Chaturvedi RK, 2016. Dynamin-related protein 1 inhibition mitigates bisphenol A-mediated alterations in mitochondrial dynamics and neural stem cell proliferation and differentiation. *J Biol Chem*, 291, 31, 15923-39.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H, 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol*, 595, 1-75.
- Agrawal R, Mishra B, Tyagi E, Nath C, Shukla R, 2010. Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacol Res*, 61, 3, 247-52.
- Ahmed EI, Zehr JL, Schulz KM, Lorenz BH, DonCarlos LL, Sisk CL, 2008. Pubertal hormones modulate the addition of new cells to sexually dimorphic brain regions. *Nat Neurosci*, 11, 9, 995-7.
- Akintunde JK, Farouk AA, Mogbojuri O, 2018. Metabolic treatment of syndrome linked with Parkinson's disease and hypothalamus pituitary gonadal hormones by turmeric curcumin in Bisphenol-A induced neuro-testicular dysfunction of wistar rat. *Biochem Biophys Rep*, 17, 97-107.
- Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C, 2018. Bisphenol A: food exposure and impact on human health. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 17, 6, 1503-17.
- Aloisi AM, Della Seta D, Ceccarelli I, Farabollini F, 2001. Bisphenol-A differently affects estrogen receptors- $\alpha$  in estrous-cycling and lactating female rats. *Neuroscience Letters*, 310, 1, 49-52.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, Quesada I, Nadal Á, 2012. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 355, 2, 201-7.
- Amit S, Ben-Neriah Y, 2003. NF-kappaB activation in cancer: A challenge for ubiquitination- and proteasome-based therapeutic approach. *Semin Cancer Biol*, 13, 1, 15-28.
- Antunes LMG, Araujo MCP, da Luz Dias F, Takahashi CS, 2005. Effects of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> on curcumin-induced chromosomal aberrations in CHO cells. *Genet Mol Biol*, 28, 1, 161-4.
- Apaydin FG, Aslanturk A, Uzunhisarcikli M, Bas H, Kalender S, Kalender Y, 2019. Histopathological and biochemical studies on the effect of curcumin and taurine against bisphenol A toxicity in male rats. *Environ Sci Pollut Res*, 26, 12, 12302-10.
- Apaydin FG, Uzunhisarcikli M, Aslantürk A, Kalender S, 2018. Bisphenol A-induced histopathological

alterations on small intestine tissues of rats: The protective role of taurine and curcumin. *Environ Sci Pollut Res Int*, 26, 12302–10.

- Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, Hentges SG, 2013. Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 23, 2, 137-44.
- Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Kazeminejad B, 2010. Neuroprotective effects of the polyphenolic antioxidant agent, Curcumin, against homocysteine-induced cognitive impairment and oxidative stress in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 96, 4, 378-85.
- Bae S, Kim JH, Lim YH, Park HY, Hong YC, 2012. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension*, 60, 3, 786-93.
- Bailey CH, Kandel ER, Harris KM, 2015. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7, 7, a021758.
- Baldi A, De Luca A, Maiorano P, D'Angelo C, Giordano A, 2020. Curcumin as an anticancer agent in malignant mesothelioma: A review. *Int J Mol Sci*, 21, 5, 1839.
- Banji OJ, Banji D, Ch K, 2014. Curcumin and hesperidin improve cognition by suppressing mitochondrial dysfunction and apoptosis induced by D-galactose in rat brain. *Food Chem Toxicol*, 74, 51-9.
- Bannerman DM, Good MA, Butcher SP, Ramsay M, Morris RG, 1995. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, 378, 6553, 182-6.
- Barik A, Mishra B, Kunwar A, Kadam RM, Shen L, Dutta S, Padhye S, Satpati AK, Zhang HY, Indira Priyadarsini K, 2007. Comparative study of copper(II)-curcumin complexes as superoxide dismutase mimics and free radical scavengers. *Eur J Med Chem*, 42, 4, 431-9.
- Bariohay B, Lebrun B, Moyse E, Jean A, 2005. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinol*, 146, 12, 5612-20.
- Barroso J, 2011. Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *Off J Eur Union*, 26, 11–14.
- Benachour N, Aris A, 2009. Toxic effects of low doses of Bisphenol-A on human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 241, 3, 322-8.
- Benassi R, Ferrari E, Grandi R, Lazzari S, Saladini M, 2007. Synthesis and characterization of new beta-diketo derivatives with iron chelating ability. *J Inorg Biochem*, 101, 2, 203-13.
- Berkner S, Streck G, Herrmann R, 2004. Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere*, 54, 4, 575-84.
- Binion DG, Heidemann J, Li MS, Nelson VM, Otterson MF, Rafiee P, 2009. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in human intestinal microvascular endothelial cells is regulated by PI 3-kinase/Akt/MAPK/NF-kappaB: inhibitory role of curcumin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 297, 2, 259-68.
- Binion DG, Otterson MF, Rafiee P, 2008. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. *Gut*, 57, 1509–17.
- Block ML, Zecca L, Hong JS, 2007. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 8, 1, 57-69.

- Bodin J, Bølling AK, Samuelsen M, Becher R, Løvik M, Nygaard UC, 2013. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35, 3, 349-58.
- Borra SK, Mahendra J, Gurumurthy P, Jayamathi, Iqbal SS, Mahendra L, 2014. Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals. *J Clin Diagn Res*, 8, 10, 01-5.
- Byerly MS, Simon J, Lebihan-Duval E, Duclos MJ, Cogburn LA, Porter TE, 2009. Effects of BDNF, T3, and corticosterone on expression of the hypothalamic obesity gene network in vivo and in vitro. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296, 4, 1180-9.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL, 2008. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 116, 1, 39-44.
- Cao L, Lin EJ, Cahill MC, Wang C, Liu X, Durning MJ, 2009. Molecular therapy of obesity and diabetes by a physiological autoregulatory approach. *Nat Med*, 15, 4, 447-54.
- Cao L, Liu X, Lin EJ, Wang C, Choi EY, Riban V, Lin B, Durning MJ, 2010. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell*, 142, 1, 52-64.
- Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P, Willard S, 2003. Effect of neonatal rat bisphenol a exposure on performance in the Morris water maze. *J Toxicol Environ Health A*, 66, 21, 2077-88.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L, 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9, 6, 7204-18.
- Chen Z, Li T, Zhang L, Wang H, Hu F, 2018. Bisphenol A exposure remodels cognition of male rats attributable to excitatory alterations in the hippocampus and visual cortex. *Toxicology*, 410, 132-41.
- Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, Oriente F, 2020. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *Int J Mol Sci*, 21, 16, 5761.
- Collins JW, 2007. The neuroscience of learning. *J Neurosci Nurs*, 39, 5, 305-10.
- Conceição RR, de Souza JS, de Oliveira KC, de Barros Maciel RM, Romano MA, Romano RM, da Silva MRD, Chiamolera MI, Giannocco G, 2017. Anatomical specificity of the brain in the modulation of Neuroglobin and Cytoglobin genes after chronic bisphenol a exposure. *Metab Brain Dis*, 32, 6, 1843-1851.
- Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, 2015. Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose Response*, 3, 3, 155-308.
- Çakmak G, Sinan KD, Yıldırım C, Ulusal H, Tarakçıoğlu M, Abidin ÖZ, 2022. Improvement of cognitive deficit of curcumin on scopolamine-induced Alzheimer's disease models. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 13, 1, 16-22.
- Dai C, Ciccotosto GD, Cappai R, Tang S, Li D, Xie S, Xiao X, Velkov T, 2018. Curcumin attenuates colistin-induced neurotoxicity in N2a cells via anti-inflammatory activity, suppression of oxidative stress, and apoptosis. *Mol Neurobiol*, 55, 1, 421-34.
- Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJH, 2015. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutrition Reviews*, 73, 3, 155-65.
- D'Hooge R, De Deyn PP, 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*, 36, 1, 60-90.
- Dkhar P, Sharma R, 2010. Effect of dimethylsulphoxide and curcumin on protein carbonyls and reactive

- oxygen species of cerebral hemispheres of mice as a function of age. *Int J Dev Neurosci*, 28, 5, 351-7.
- Dong S, Zeng Q, Mitchell ES, Xiu J, Duan Y, Li C, Tiwari JK, Hu Y, Cao X, Zhao Z, 2012. Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. *PLoS One*, 7, 2, e31211.
- Edelmann E, Lessmann V, Brigadski T, 2014. Pre and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacol*, 76 Pt C, 610-27.
- EFSA Panel on Food Contact Materials E, Flavourings, Aids P, 2015. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13, 1, 3978.
- Eilam-Stock T, Serrano P, Frankfurt M, Luine V, 2012. Bisphenol-A impairs memory and reduces dendritic spine density in adult male rats. *Behav Neurosci*, 126, 1, 175-85.
- El Morsy EM, Ahmed M, 2020. Protective effects of lycopene on hippocampal neurotoxicity and memory impairment induced by bisphenol A in rats. *Hum Exp Toxicol*, 39, 8, 1066-78.
- Elsworth JD, Jentsch JD, Groman SM, Roth RH, Redmond ED Jr, Leranath C, 2015. Low circulating levels of bisphenol-A induce cognitive deficits and loss of asymmetric spine synapses in dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus of adult male monkeys. *J Comp Neurol*, 523, 8, 1248-57.
- Elsworth JD, Jentsch JD, Vandervoort CA, Roth RH, Redmond DE Jr, Leranath C, 2013. Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates. *Neurotoxicology*, 35, 113-20.
- Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, Chin D, Wagner AE, Rimbach G, 2021. Curcumin from molecule to biological function. *Angew Chem Int Ed Engl*, 3, 21-28.
- Fay MJ, Nguyen MT, Snouwaert JN, Dye R, Grant DJ, Bodnar WM, Koller BH, 2015. Xenobiotic metabolism in mice lacking the UDP-Glucuronosyltransferase 2 family. *Drug Metab Dispos*, 43, 12, 1838-46.
- Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F, 2013. Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol (Paris)*, 74, 3, 211-20.
- Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N, 2007. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol*, 24, 2, 259-64.
- Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Nielsen O, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM, 2013. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *Int J Hyg Environ Health*, 216, 6, 710-20.
- Galea LA, McEwen BS, 1999. Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience*, 89, 3, 955-64.
- Galloway TS, Lee BP, Burić I, Steele AM, 2019. In *Plastics and the Environment*, Harrison, RM. & Hester, RE., *Issues in Environmental Science and Technology*, 47, 131-155.
- Geens T, Neels H, Covaci A, 2012. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*, 87, 7, 796-802.
- Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, Mallardo M, De Felice M, Ambrosino C, 2013. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*, 304, 21-31.

- Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA, 2013. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*, 47, 21, 12477-85.
- Gholami M, Hozuri F, Abdolkarimi S, 2021. Pharmacological and molecular evidence of neuroprotective curcumin effects against biochemical and behavioral sequels caused by methamphetamine: possible function of CREB-BDNF signaling pathway. *Basic Clin Neurosci*, 12, 3, 325-38.
- Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, Driscoll I, Ferrucci L, Martin B, Mattson MP, 2010. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One*, 5, 4, e10099.
- Gonçalves CR, Cunha RW, Barros DM, Martínez PE, 2010. Effects of prenatal and postnatal exposure to a low dose of bisphenol A on behavior and memory in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 30, 2, 195-201.
- Goto M, Takano-Ishikawa Y, Ono H, Yoshida M, Yamaki K, Shinmoto H, 2007. Orally administered bisphenol A disturbed antigen specific immunoresponses in the naïve condition. *Biosci Biotechnol Biochem*, 71, 9, 2136-43.
- Görlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanova O, 2015. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biol*, 6, 260-271.
- Gray J, Yeo GS, Cox JJ, 2006. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*, 55, 12, 3366-3371.
- Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB, 2012. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39, 3, 283-99.
- Hanai H, Sugimoto K, 2009. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*, 15, 18, 2087-94.
- Hanioka N, Naito T, Narimatsu S, 2008. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere*, 74, 1, 33-6.
- Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K, Axelstad M, 2016. Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats. *Andrology*, 4, 4, 594-607.
- Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV, 2008. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci*, 65, 11, 1631-52.
- He Y, Miao M, Wu C, Yuan W, Gao E, Zhou Z, Li DK, 2009. Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*, 51, 5, 432-6.
- He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z, 2015. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, 20, 20, 5, 9183-213.
- Hewlings SJ, Kalman DS, 2017. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6, 10, 92.
- Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, Yoo HJ, Cho IH, Bhang SY, Cho SC, 2013. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, 54, 8, 890-9.
- Huang TT, Leu D, Zou Y, 2015. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions. *Arch Biochem Biophys*, 576, 2-7.

- Huang Z, Zhong XM, Li ZY, Feng CR, Pan AJ, Mao QQ, 2011. Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neurosci Lett*, 493, 3, 145-8.
- Huc L, Lemarié A, Guéraud F, Héliers-Toussaint C, 2012. Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the mitochondria of HepG2 cells. *Toxicol In Vitro*, 26, 5, 709-17.
- Inadera H, 2015. Neurological effects of bisphenol A and its analogues. *Int J Med Sci*, 12, 12, 926-36.
- Isik AT, Celik T, Ulusoy G, Ongoru O, Elibol B, Doruk H, Bozoglu E, Kayir H, Mas MR, Akman S, 2009. Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model. *Age (Dordr)*, 31, 1, 39-49.
- Jain S, Kumar CH, Suranagi UD, Mediratta PK, 2011. Protective effect of N-acetylcysteine on bisphenol A-induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*, 49, 6, 1404-9.
- Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY, 2017. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep*, 5, 76-84.
- Jeffery KJ, Morris RG, 1993. Cumulative long-term potentiation in the rat dentate gyrus correlates with, but does not modify, performance in the water maze. *Hippocampus*, 3, 2, 133-40.
- Jefremov V, Zilmer M, Zilmer K, Bogdanovic N, Karelson E, 2007. Antioxidative effects of plant polyphenols: from protection of G protein signaling to prevention of age-related pathologies. *Ann NY Acad Sci*, 1095, 449-57.
- Kakkar V, Kaur IP, 2011. Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain. *Food Chem Toxicol*, 49, 11, 2906-13.
- Kallai J, Makany T, Karadi K, Jacobs WJ, 2005. Spatial orientation strategies in Morris-type virtual water task for humans. *Behav Brain Res*, 159, 2, 187-96.
- Kang JH, Katayama Y, Kondo F, 2006. Biodegradation or metabolism of bisphenol A: From microorganisms to mammals. *Toxicology*, 217, 2-3, 81-90.
- Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS, 2007. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol*, 24, 2, 240-52.
- Khdrawy YA, Noor NA, Mourad IM, Ezz HS, 2016. Neurochemical impact of bisphenol A in the hippocampus and cortex of adult male albino rats. *Toxicol Ind Health*, 32, 9, 1711-9.
- Kharrazian D, Vojdani A, 2017. Correlation between antibodies to bisphenol A, its target enzyme protein disulfide isomerase and antibodies to neuron-specific antigens. *J Appl Toxicol*, 37, 4, 479-484.
- Khopde SM, Priyadarsini KI, Guha SN, Satav JG, Venkatesan P, Rao MN, 2000. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem*, 64, 3, 503-9.
- Kocaadam B, Şanlıer N, 2017. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 57, 2889-95.
- Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T, 2012. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 22, 6, 610-6.
- Kong F, Ye B, Cao J, Cai X, Lin L, Huang S, Huang W, Huang Z, 2016. Curcumin represses NLRP3

inflammasome activation via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B and P2X7R signaling in PMA-induced macrophages. *Front Pharmacol*, 7, 369.

- Kuwahara R, Kawaguchi S, Kohara Y, Cui H, Yamashita K, 2013. Perinatal exposure to low-dose bisphenol A impairs spatial learning and memory in male rats. *J Pharmacol Sci*, 123, 2, 132-9.
- Lam SH, Hlaing MM, Zhang X, Yan C, Duan Z, Zhu L, Ung CY, Mathavan S, Ong CN, Gong Z, 2011. Toxicogenomic and phenotypic analyses of bisphenol-A early-life exposure toxicity in zebrafish. *PLoS One*, 6, 12, e28273.
- Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE, 2006. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement. Altern. Med*, 6, 10.
- Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM, 2008. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett*, 30, 176, 2, 149-56.
- Lee J, Lim KT, 2010. Plant-originated glycoprotein (36 kDa) suppresses interleukin-4 and -10 in bisphenol A-stimulated primary cultured mouse lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*, 33, 4, 421-9.
- Lee S, Suk K, Kim IK, Jang IS, Park JW, Johnson VJ, Kwon TK, Choi BJ, Kim SH, 2008. Signaling pathways of bisphenol A-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells: role of calcium-induced reactive oxygen species, mitogen-activated protein kinases, and nuclear factor-kappaB. *J Neurosci Res*, 86, 13, 2932-42.
- Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, Wang J, Weng X, Ferber JR, Herrinton LJ, Zhu Q, Gao E, Checkoway H, Yuan W, 2010. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod*, 25, 2, 519-27.
- Liao C, Kannan K, 2013. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, 19, 4655-62.
- Liguori F, Moreno-Marrodan C, Barbaro P, 2020. Biomass-derived chemical substitutes for bisphenol A: Recent advancements in catalytic synthesis. *Chemical Society Reviews*, 49, 17, 6329-63.
- Lin L, Shi Q, Nyarko AK, Bastow KF, Wu CC, Su CY, Shih CC, Lee KH, 2006. Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents. *J Med Chem*, 49, 13, 3963-72.
- Liu L, Zhang P, Li Y, Yu G, 2012. Curcumin protects brain from oxidative stress through inducing expression of UCP2 in chronic cerebral hypoperfusion aging-rats. *Mol Neurodegener*, 7, Suppl 1, S10.
- Loganathan SN, Kannan K, 2011. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Arch Environ Contam Toxicol*, 61, 1, 68-73.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ, 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193, 1, 265-75.
- 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*, 2019, 176, 108575.
- Mączka W, Grabarczyk M, Wińska K, 2022. Can antioxidants reduce the toxicity of bisphenol? *Antioxidants (Basel)*, 18, 11, 2, 413.

- Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, Rasoulpoor S, Shabani S, 2020. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*, 20, 1, 791.
- Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM, 2003. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev*, 5, 1, 67-75.
- Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y, 2005. Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and Its concentration changes over 6 months. *Arch Environ Contam Toxicol*, 48, 4, 459-66.
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS, 2010. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*, 5, 1, e8673.
- Menon VP, Sudheer AR, 2007. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol*, 595, 105-25.
- Mercea, P, 2009. Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *J Appl Polym Sci*, 112, 579-93.
- Michałowicz J, 2014. Bisphenol A sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*, 37, 2, 738-58.
- Moon MK, Kim MJ, Jung IK, Koo YD, Ann HY, Lee KJ, Kim SH, Yoon YC, Cho BJ, Park KS, Jang HC, Park YJ, 2012. Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. *J Korean Med Sci*, 27, 6, 644-52.
- Morris RGM, 1993. An attempt to dissociate 'spatial-mapping' and 'working-memory' theories of hippocampal function. In: Seifert W, editor. *Neurobiology of the Hippocampus*. Academic Press; New York, 405-32.
- Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, Faraji F, Mozaffari S, 2017. The neuroprotective effect of curcumin against nicotine-induced neurotoxicity is mediated by CREB-BDNF signaling pathway. *Neurochem Res*, 42, 10, 2921-32.
- Mumcu UY, Kocer I, Ates O, Alp HH, 2016. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 9, 10, 1518-20.
- Muqbil I, Masood A, Sarkar FH, Mohammad RM, Azmi AS, 2011. Progress in nanotechnology based approaches to enhance the potential of chemopreventive agents. *Cancers (Basel)*, 3, 1, 428-45.
- Mutlu O, Ulak G, Kokturk S, Komsuoglu Celikyurt I, Tanyeri P, Akar F, Erden F, 2016. Effects of a dragonfly (*Anax i.*) homeopathic remedy on learning, memory and cell morphology in mice. *Homeopathy*, 105, 1, 96-101.
- Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S, 2007. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neurosci Lett*, 420, 2, 100-5.
- Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S, 2006. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of Bisphenol A. *J Neurosci Res*, 84, 6, 1197-205.
- Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, Kawashima C, Kitagawara Y, Takahashi K, Ohta S, Mashino T, 2011. Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicol Lett*, 203, 1, 92-5.
- Nam SH, Seo YM, Kim MG, 2010. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79, 9, 949-52.

- Nanou E, Catterall WA, 2018. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease. *Neuron*, 98, 3, 466-81.
- Nishikawa M, Iwano H, Yanagisawa R, Koike N, Inoue H, Yokota H, 2010. Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environ Health Perspect*, 118, 9, 1196-203.
- Nunez J, 2008. Morris Water Maze Experiment. *J Vis Exp*, 19, 897.
- Ohtsu H, Xiao Z, Ishida J, Nagai M, Wang HK, Itokawa H, Su CY, Shih C, Chiang T, Chang E, Lee Y, Tsai MY, Chang C, Lee KH, 2002. Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. *J Med Chem*, 45, 23, 5037-42.
- Pant J, Deshpande SB, 2012. Acute toxicity of bisphenol A in rats. *Indian J Exp Biol*, 50, 6, 425-9.
- Pirard C, Sagot C, Deville M, Dubois N, Charlier C, 2012. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environ Int*, 48, 78-83.
- Pittenger C, Kandel ER, 2003. In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: *Aplysia* and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358, 1432, 757-63.
- Prescott SM, 2000. Is cyclooxygenase-2 the alpha and the omega in cancer? *J Clin Invest*, 105, 11, 1511-3.
- Priyadarsini KI, 2014. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19, 12, 20091-112.
- Ptak A, Gregoraszczyk EL, 2012. Bisphenol A induces leptin receptor expression, creating more binding sites for leptin, and activates the JAK/Stat, MAPK/ERK and PI3K/Akt signalling pathways in human ovarian cancer cell. *Toxicol Lett*, 210, 3, 332-7.
- Ptak A, Wróbel A, Gregoraszczyk EL, 2011. Effect of bisphenol-A on the expression of selected genes involved in cell cycle and apoptosis in the OVCAR-3 cell line. *Toxicol Lett*, 202, 1, 30-5.
- Pubchem, 2023. Erişim tarihi, 08 Nisan 2023. Erişim adresi, [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623)
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M, 2016. Curcumin and health. *Molecules*, 21, 3, 264-69.
- Pyter LM, Reader BF, Nelson RJ, 2005. Short photoperiods impair spatial learning and alter hippocampal dendritic morphology in adult male white-footed mice (*Peromyscus leucopus*). *J Neurosci*, 25, 18, 4521-6.
- Qiu W, Zhan H, Hu J, Zhang T, Xu H, Wong M, 2019. The occurrence, potential toxicity, and toxicity mechanism of bisphenol S, a substitute of bisphenol A: A critical review of recent progress. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 173, 192-202.
- Reale M, Di Nicola M, Velluto L, D'Angelo C, Costantini E, Lahiri DK, Kamal MA, Yu QS, Greig NH, 2014. Selective acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors reduce amyloid- $\beta$  ex vivo activation of peripheral chemo-cytokines from Alzheimer's disease subjects: exploring the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Curr Alzheimer Res*, 11, 6, 608-22.
- Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS, 2007. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*, 24, 2, 199-224.
- Rocha S, Domingues VF, Pinho C, Fernandes VC, Delerue-Matos C, Gameiro P, Mansilha C, 2013. Occurrence of bisphenol A, estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in Portuguese

rivers. *Bull Environ Contam Toxicol*, 90, 1, 73-8.

- Rogers JA, Metz L, Yong VW, 2013. Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Mol Immunol*, 53, 4, 421-30.
- Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T, 2011. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res*, 42, 6, 482-94.
- Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG, 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol*, 37, 20, 4543-53.
- Ryan BC, Hotchkiss AK, Crofton KM, Gray LE Jr, 2010. In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats. *Toxicol Sci*, 114, 1, 133-48.
- Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri SS 2018. Association between obesity and circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels: systematic review of literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*, 19, 8, 2281.
- Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C, 2012. Bisphenol A and peripheral arterial disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect*, 120, 9, 1297-300.
- Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, 2004. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res*, 10, 6847-6854.
- Shi LY, Zhang L, Li H, Liu TL, Lai JC, Wu ZB, Qin J, 2018. Protective effects of curcumin on acrolein-induced neurotoxicity in HT22 mouse hippocampal cells. *Pharmacol Rep*, 70, 5, 1040-1046.
- Shimizu M, Ohta K, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S, 2002. Sulfation of bisphenol A abolished its estrogenicity based on proliferation and gene expression in human breast cancer MCF-7 cells. *Toxicol In Vitro*, 16, 5, 549-56.
- Soni KB, Kuttan R, 1992. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*, 36, 4, 273-5.
- Soto AM, Brisken C, Schaeberle C, Sonnenschein C, 2013. Does cancer start in the womb? altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to in utero exposure to endocrine disruptors. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 18, 2, 199-208.
- Stachel B, Ehrhorn U, Heemken OP, Lepom P, Reincke H, Sawal G, Theobald N, 2003. Xenoestrogens in the River Elbe and its tributaries. *Environ Pollut*, 124, 3, 497-507.
- Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Garman RH, Freshwater LL, Sheets LP, Marty MS, Waechter JM Jr, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Chappelle AH, Hentges SG, 2010. Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*, 115, 1, 167-82.
- Sun C, Leong LP, Barlow PJ, Chan SH, Bloodworth BC, 2006. Single laboratory validation of a method for the determination of Bisphenol A, Bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives in canned foods by reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr A*, 1129, 1, 145-8.
- Sungur Ş, Köroğlu M, Özkan A, 2014. Determination of bisphenol A migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chem*, 1, 142, 87-91.
- Suresh S, Singh S A, Vellapandian C, 2022. Bisphenol A exposure links to exacerbation of memory and cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 143, 104939.

- Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K, 2002. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J. Health Sci*, 48, 331–334.
- Tan S, Demir P, Arslan A, 2022. Bisfenol A (BFA) ve halk sağlığı açısından önemi. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 34, 1, 11-17.
- Thomas K, Davies A, 2005. Neurotrophins: a ticket to ride for BDNF. *Curr Biol*, 15, 7, R262-4.
- Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG, 2010. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*, 64, 6, 432-9.
- Timmusk T, Lendahl U, Funakoshi H, Arenas E, Persson H, Metsis M, 1995. Identification of brain-derived neurotrophic factor promoter regions mediating tissue-specific, axotomy-, and neuronal activity-induced expression in transgenic mice. *J Cell Biol*, 128, 1-2, 185-99.
- Tiwari SK, Agarwal S, Tripathi A, Chaturvedi RK, 2016. Bisphenol-A mediated inhibition of hippocampal neurogenesis attenuated by curcumin via canonical Wnt pathway. *Mol Neurobiol*, 53, 5, 3010-3029.
- Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X, 2019. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J Mol Sci*, 20, 5, 1033.
- Trasande L, Attina TM, Blustein J, 2012. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*, 308, 11, 1113-21.
- Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Estevés M, Rios M, 2007. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*, 27, 52, 14265-14274.
- Vahdati Hassani F, Masjedi E, Hosseinzadeh H, Bedrood Z, Abnous K, Mehri S, 2020. Protective effect of crocin on bisphenol A - induced spatial learning and memory impairment in adult male rats: Role of oxidative stress and AMPA receptor. *Iran J Basic Med Sci*, 23, 9, 1146-54.
- Vallianou NG, Evangelopoulos A, Schizas N, Kazazis C, 2015. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Res*, 35, 2, 645-51.
- Valokola MG, Karimi G, Razavi BM, Kianfar M, Jafarian AH, Jaafari MR, Imenshahidi M, 2019. The protective activity of nanomicelle curcumin in bisphenol A-induced cardiotoxicity following subacute exposure in rats. *Environ Toxicol*, 34, 3, 319-29.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G, 2012. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Cien Saude Colet*, 17, 2, 407-34.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV, 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24, 2, 139-77.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM, 2009. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*, 30, 1, 75-95.
- Viberg H, Fredriksson A, Buratovic S, Eriksson P, 2011. Dose-dependent behavioral disturbances after a single neonatal Bisphenol A dose. *Toxicology*, 290, 2-3, 187-94.
- Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee PS, 2015. Elevated levels of antibodies against xenobiotics in a subgroup of healthy subjects. *J Appl Toxicol*, 35, 4, 383-97.
- Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA, 2012. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 354, 1-2, 74-84.

- von Bohlen Und Halbach O, von Bohlen Und Halbach V, 2018. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. *Cell Tissue Res*, 373, 3, 729-741.
- Vorhees CV, Williams MT, 2006. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1, 2, 848-54.
- Vorhees CV, Williams MT, 2014. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR J*, 55, 2, 310-32.
- Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, Kamisaki Y, 2007. Life style-related diseases of the digestive system: Endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci*, 105, 2, 133-7.
- Wang H, Zhao P, Huang Q, Chi Y, Dong S, Fan J, 2019. Bisphenol-A induces neurodegeneration through disturbance of intracellular calcium homeostasis in human embryonic stem cells-derived cortical neurons. *Chemosphere*, 229, 618-30.
- Wang R, Li YH, Xu Y, Li YB, Wu HL, Guo H, 2010. Curcumin produces neuroprotective effects via activating brain-derived neurotrophic factor/TrkBdependent MAPK and PI-3K cascades in rodent cortical neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34, 1, 147-53.
- Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G, 2012. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2, E223-7.
- Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, Tian X, Chen Y, Dai M, Wang W, Lai S, Bi Y, Ning G, 2013. Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*, 24, 2, 295-302.
- Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS, 2006. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147, 6 Suppl, S56-69.
- Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM, 2007. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, 24, 2, 178-98.
- Willenbacher E, Khan SZ, Mujica SCA, Trapani D, Hussain S, Wolf D, Willenbacher W, Spizzo G, Seeber A, 2019. Curcumin: New insights into an ancient ingredient against cancer. *Int J Mol Sci*, 20, 8, 1808.
- Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA 2010. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology*, 75, 12, 1070-8.
- Woo HB, Shin WS, Lee S, Ahn CM, 2005. Synthesis of novel curcumin mimics with asymmetrical units and their anti-angiogenic activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 15, 16, 3782-6.
- Wu LH, Zhang XM, Wang F, Gao CJ, Chen D, Palumbo JR, 2018. Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of The Total Environment*, 615, 87-98.
- Wu LY, Chen CW, Chen LK, Chou HY, Chang CL, Juan CC, 2019. Curcumin attenuates adipogenesis by inducing preadipocyte apoptosis and inhibiting adipocyte differentiation. *Nutrients*, 11, 10, 2307.
- Xiao Y, Liu R, Xing L, Xu Y, Shang L, Hao W, 2011. Combined developmental toxicity of bisphenol A and genistein in micromass cultures of rat embryonic limb bud and midbrain cells. *Toxicol In Vitro*, 25, 1, 153-9.
- Xie YL, Chu JG, Jian XM, Dong JZ, Wang LP, Li GX, Yang NB, 2017. Curcumin attenuates

- lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by activating Nrf2 nuclear translocation and inhibiting NF- $\kappa$ B activation. *Biomed Pharmacother*, 91, 70-77.
- Xu X, Liu X, Zhang Q, Zhang G, Lu Y, Ruan Q, Dong F, Yang Y, 2013. Sex-specific effects of bisphenol-A on memory and synaptic structural modification in hippocampus of adult mice. *Horm Behav*, 63, 5, 766-75.
- Xu X, Tian D, Hong X, Chen L, Xie L, 2011. Sex-specific influence of exposure to bisphenol-A between adolescence and young adulthood on mouse behaviors. *Neuropharmacology*, 61, 4, 565-73.
- Xu XH, Zhang J, Wang YM, Ye YP, Luo QQ, 2010. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav*, 58, 2, 326-33.
- Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH, 2007. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 853, 1-2, 183-9.
- Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH, 2009. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res*, 109, 6, 797-801.
- Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, Hoppin JA, Longnecker MP, 2009. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*, 212, 5, 481-91.
- Yılmaz S, 2005. Bilgi işleme modeline dayalı bir dersin fen bilgisi öğretmen adaylarının manyetizma konusundaki başarılarına etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*, 28, 236-43.
- Yi LT, Dong SQ, Wang SS, 2020. Curcumin attenuates cognitive impairment by enhancing autophagy in chemotherapy. *Neurobiol Dis*, 136, 104715.
- Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, 1999. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem. J*, 340, 405-409.
- You H, Lu B, 2023. Diverse functions of multiple Bdnf transcripts driven by distinct Bdnf promoters. *Biomolecules*, 6, 13, 4, 655.
- Zhao D, Pan Y, Yu N, Bai Y, Ma R, Mo F, Zuo J, Chen B, Jia Q, Zhang D, Liu J, Jiang G, Gao S, 2021. Curcumin improves adipocytes browning and mitochondrial function in 3T3-L1 cells and obese rodent model. *R Soc Open Sci*, 8, 3, 200974.
- Zhou Y, Zhang T, Wang X, Wei X, Chen Y, Guo L, Zhang J, Wang C, 2015. Curcumin modulates macrophage polarization through the inhibition of the Toll-Like Receptor 4 expression and its signaling pathways. *Cell Physiol Biochem*, 36, 2, 631-41.
- Zhu J, Jiang L, Liu Y, Qian W, Liu J, Zhou J, Gao R, Xiao H, Wang J, 2015. MAPK and NF- $\kappa$ B pathways are involved in bisphenol A-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 production in BV2 microglial cells. *Inflammation*, 38, 2, 637-48.
- Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA, 2013. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Rep. Toxicol*, 42, 58-67.

## 7. EKLER

### EK-A. Turnitin Raporu

# KURKUMİN TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA BİSFENOL A'NIN NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE NÖROTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

*Yazar Orhan Furkan Gülkaya*

---

**Gönderim Tarihi:** 26-Nis-2023 10:06AM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2075924112

**Dosya adı:** Furkan\_TEZ\_Son.docx (170.55K)

**Kelime sayısı:** 19317

**Karakter sayısı:** 118555

## KURKUMİN TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA BİSFENOL A'NIN NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE NÖROTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>11</b>	% <b>3</b>	% <b>5</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>5</b>
<b>2</b>	<b>acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Selçuk Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>9lib.net</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Ege Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Gaziantep Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to KTO Karatay Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>www.science.gov</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

dergipark.org.tr

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	<a href="http://acikerisim.aku.edu.tr">acikerisim.aku.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
11	<a href="http://dspace.gazi.edu.tr">dspace.gazi.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Pamukkale Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	<a href="http://acikerisim.medipol.edu.tr">acikerisim.medipol.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
14	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
15	<a href="http://www.selcukmedj.org">www.selcukmedj.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
17	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	<a href="http://www.natural2019.com">www.natural2019.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
19	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

		<% 1
21	S. Banerjee, C.W. Welsch, A.R. Rao. "Modulatory influence of camphor on the activities of hepatic carcinogen metabolizing enzymes and the levels of hepatic and extrahepatic reduced glutathione in mice", Cancer Letters, 1995 Yayın	<% 1
22	Vishnu Ji Ram, Farhanullah, Brajendra K Tripathi, Arvind K Srivastava. "Synthesis and antihyperglycemic activity of suitably functionalized 3H-quinazolin-4-ones☆", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003 Yayın	<% 1
23	mail.qaemiau.ac.ir İnternet Kaynağı	<% 1
24	doi.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	hippocratescongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
26	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	textarchive.ru İnternet Kaynağı	<% 1

28	Jaromir Michałowicz. "Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation", Environmental Toxicology and Pharmacology, 2014 Yayın	<% 1
29	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
30	acikerisim.akdeniz.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
32	api.intechopen.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	vbs.rs İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	"Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran", Springer Science and Business Media LLC, 2021 Yayın	<% 1
37	Tatiana Shirota Satake. "Efeitos comportamentais de toxinas isoladas do	<% 1

veneno da Micrurus lemniscatus em ratos  
Wistar.", 'Universidade de Sao Paulo, Agencia  
USP de Gestao da Informacao Academica  
(AGUIA)', 2016

Internet Kaynağı

---

Alıntıları ıkart üzerinde

Eşleşmeleri çıkar < 6 words

Bibliyografyayı ıkart üzerinde