

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA BİSFENOL A
UYGULAMASININ ETKİLERİ

FATMA SENEM ÖZKAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Funda KIRAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-20010 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmamın başından sonuna ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Prof.Dr. Funda Kırıl'a çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ, Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK ve Doç. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için aileme ayrıca teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endokrin Bozucular	4
2.2. Bisfenol A (BPA)	6
2.3. BPA'nın Üretimi ve Çevreye Dağılımı	8
2.4. BPA Maruziyeti ve Toksikokinetiği.....	12
2.5. BPA'nın Metabolizmadaki Rolü	18
2.6. BPA'nın Etki Mekanizması.....	20
2.7. BPA'nın Metabolizma ve Hastalıklarla İlişkileri	24
2.7.1. Diyabet, Obezite, Kardiovasküler Sistemle İlişkisi.....	24
2.7.2. BPA'nın Karsinojenik Etkisi, Mutasyonlar ve Epigenetik İlişkisi.....	26
2.7.3. BPA'nın Beyin İle İlişkisi	27
2.7.4. BPA'nın Tiroid Hormonuna Etkisi	29
2.7.5. BPA'nın Cinsiyet Hormonu ve Üremeyle İlişkisi	29
2.7.6. BPA'nın Erkek Üremesi İle İlişkisi.....	32
2.8. Konuyla İlgili Yapılmış Bazı Çalışmalar	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Gereç.....	41
3.1.1. Deney Hayvanı Materyali.....	41
3.1.2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü	41
3.1.3. Serum Örneklerinin Hazırlanması	42
3.2. Yöntem	42
3.2.1. Serumda Total Protein Miktarının Ölçümü	42
3.2.2. Serumda Alanin Aminotransferaz (ALT) Analizi	42
3.2.3. Serum Trigliserit Düzeyinin Ölçülmesi.....	43
3.2.4. Serum Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi	43
3.2.5. Serum Testosteron Düzeyinin Ölçülmesi	44
3.2.6. Serum Glikoz Düzeyinin Ölçülmesi.....	46
3.2.7. İstatistik	46
4. BULGULAR	47
4.1. Canlı Ağırlık Miktarı	47
4.2. Testis Ağırlıkları.....	47
4.3. Serum Kolesterol, Glikoz, Trigliserit, ALT, Total Protein (TP) ve Serum Testesteron Düzeyleri.	48
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	86
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu.	86
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	87
ÖZGEÇMİŞ.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ppb	: (parts per million) milyonda bir (mikro)
°C	: Santigrad derece
AR	: Androjen reseptörü
BPA	: Bisfenol-A
BPAG	: Bisfenol-A Glukuronit
BPF	: Bisfenol F
BPS	: Bisfenol S
BPAF	: Bisfenol AF
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EB	: Endokrin Bozucular
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu
ER	: Östrojen Reseptör
EU	: Avrupa Birliği
FDA	: Amerikan Federal İlaç Dairesi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HBM	: Haptoglobin-hemoglobin kompleksi
LH	: Luteinleştirici hormon
LOEL	: En düşük gözlemlenen yan etki düzeyi
NF	: Nörofibromatozisler
NOAEL	: Gözlenmeyen yan etki seviyesi
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü

PCOS	: Polikistik Over Sendromu
GnRH	: Gonadotropin uyarıcı hormon
T3	: Triiyodotironin
TR	: Tiroid hormon reseptörü
TDI	: Tolere edilebilir günlük miktar
US EPA	: Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endokrin Bozucuların ve Hormonların Hücreye Etki Mekanizması (EU, 2013)....	5
Şekil 2. BPA formülasyonu.....	9



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Serum trigliserit düzeyinin analiz prosedürü.....	43
Tablo 2. Kolestrol testinin prensibi.....	44
Tablo 3. Seyreltme Sonuç Tablosu Örneği	45
Tablo 4. Araştırma gruplarının ortalama canlı ağırlık miktarları ve haftalık değişimleri (g).....	47
Tablo 5. Araştırma sonunda ratların testis ağırlıkları (g).....	48
Tablo 6. Farklı dozlarda BPA uygulanan ratlara ait serum kolesterol, glikoz, trigliserit, ALT, total protein (TP), testosteron düzeyleri.	49

ÖZET

ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA BİSFENOL A UYGULAMASININ ETKİLERİ

ÖZKAN F. S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans, Aydın, 2022.

Amaç: Bu araştırma Bisfenol A maruziyetinin kan biyokimyasal düzeylerini ve testosteron hormon düzeyleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada toplam 40 adet Sprague Dawley cinsi 8 haftalık erkek ratlar kullanıldı. Ratlar her grupta 10'ar tane olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Grup I'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubuna herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. Grup II, III ve IV'e ait ratlara 4 hafta boyunca sırasıyla 2, 10 ve 25 mg/kg/gün miktarında BPA, 1 ml/gün mısır yağı içinde çözündürülerek intraperitonel olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 28 gün sonra çalışma sonlandırılarak eter anestezi altında ratların kalp içi kanları alındı. ELİSA testi, spektrofotometrik ve kolorometrik yöntemler ile kan örneklerinin serum glukoz, total protein, trigliserit, kolesterol ve testosteron düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Araştırmada intraperitonel olarak BPA verilen ratlarda serum glukoz seviyesinde anlamlı düzeyde düşüş gözlenirken ($p<0.05$), ALT seviyesinde anlamlı düzeyde artış görüldü ($p<0.01$). Total protein, trigliserit ve kolesterol seviyesinde anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi. Deney grubundaki ratlarda plazma testosteron düzeylerinin BPA miktarı artıkça azaldığı gözlemlendi. Deney sonrasında canlı ağırlıklıklar arasında herhangi bir farklılık gözlemlenmezken, ortalama testis ağırlığında BPA miktarı artıkça testis ağırlıklarının azaldığı görüldü.

Sonuç: BPA'nın endokrin sistemin metabolik aktivitesini bozduğu, testosteron hormon seviyelerini ve kan biyokimyasını düşük dozlarda dahi olumsuz olarak etkileyebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: BPA maruziyeti, BPA, Endokrin bozucular, Erkek üreme sistemi, Kan biyokimyası.

ABSTRACT

EFFECTS OF APPLICATION OF DIFFERENT DOSES OF BISPHENOL A IN MALE RATS

**ÖZKAN F. S. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Sciences
Biochemistry (Veterinary) Program, Master's Thesis, Aydın, 2022.**

Objective: This study was conducted to examine the effects of BPA exposure on blood biochemical levels and testosterone hormone levels.

Material and Methods: A total of 40 Wistar Albino male 8-week-old rats were used in the study. Rats were divided into 4 groups, 10 in each group. Rats in Group I were determined as the control group. No injection was given to the control group. Rats in Group II were injected intraperitoneally, dissolving in 2 mg/kg/day BPA and 1 ml/day corn oil for 4 weeks. The rats in Group III were injected intraperitoneally by dissolving 10 mg/kg/day BPA and 1 ml/day corn oil for 4 weeks. The rats in Group IV were injected intraperitoneally by dissolving them in 25 mg/kg/day BPA and 1 ml/day corn oil for 4 weeks. The study was terminated 28 days after the injection and intracardiac blood was taken from the rats under ether anesthesia. Biochemical analyzes and testosterone levels were checked.

Results: In the study, a significant decrease in serum glucose level was observed in rats given intraperitoneally BPA ($p<0.05$), a significant increase in ALT level ($p<0.01$); It was determined that there was no significant change in total protein, triglyceride and cholesterol levels. It was determined that plasma testosterone levels in rats in our experimental group decreased as the amount of BPA increased. After the experiment, no difference was observed between the body weights, but as the amount of BPA increased in the average testicular weight, the testicular weights decreased.

Conclusion: As a result of the research, it was concluded that BPA disrupts the metabolic activity of the endocrine system, and can adversely affect testosterone hormone levels and blood biochemistry even at low doses.

Key words: Blood biochemistry, BPA exposure, BPA, Endocrine disruptors, Male reproductive system.

1. GİRİŞ

Sanayi devrimi sonrası artan teknolojik gelişimlerle birlikte endüstrinin kullandığı birçok yeni ürün yaşantımıza girmiştir ve girmektedir. Yeni kullanılmaya başlayan ürünlerin başında ise kimyasallar gelmektedir. Bu kimyasalların sağlığa, çevreye ve yaşantımıza etkileri ise zamanla gözlenmektedir. Özellikle yaşadığımız yüzyılda kanser gibi hastalıklardaki artışlar ve toksik etkilenmelerin sebebi de bu kimyasallar sayılmaktadır. Endüstriyel süreçlerde sıkça kullanılan bu maddelerden biri de Bisfenol A (BPA)'dır (Von Goetz ve diğerleri; 2010).

BPA, ilk olarak 1890'larda keşfedilmiştir, ancak 1950'lerde kimyagerler, güçlü ve esnek plastikler üretmek için diğer bileşiklerle karıştırılabileceğini fark etmişler ve sanayideki kullanımı yaygınlaştırmışlardır. BPA, daha çok polikarbonat yapıdaki plastiklerin üretim süreçlerinde kullanımı yaygındır. Elde edilen bu plastikler; gıda ambalajlarında ve kutularında, plastikten üretilen çatal, bıçak ve tabaklarda, araba ve araçların parçalarında ve oyuncak imalatlarında kullanıma sahiptir. Bunun dışında epoksi reçine olarak gıda kutularındaki astarlama işlemlerinde, dış dolgu malzemelerinde ve diğer birçok üründe bulunmaktadır (Tsai, 2006).

Genel olarak BPA'nın toksik etkisi düşüktür. Uzun yıllardır bilinen bir polikarbon olmasına rağmen BPA'nın östrojenik potansiyeli, üreme sistemine etkisi uterotopik tahlillere zayıf yanıtlar vermesi gibi sonuçlar son yıllarda dikkat çekmeye ve ön plana çıkmaya başlamıştır. Çevresel anlamda yaygın olarak endüstride kullanıldığı zamandan beri özellikle su kaynakları kirleticiliği ve ekosistemin ısınması konusunda önemli derecede risk oluşturduğu bilinmektedir. İnsanlar bu polikarbondan oral, dermal ve inhaler olarak etkilenmektedir (Wang ve diğerleri, 2017b).

BPA'ya ve diğer endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmanın kaynaklarını ve yollarını anlamak, bileşiğin metabolize edilmeden önce vücutta konjuge olmayan biçimde dolaşabileceği süre de dâhil olmak üzere toksikokinetik parametreleri değerlendirmek gereklidir (Pottenger ve diğerleri, 2000; Negishi ve diğerleri, 2004; Tominaga ve diğerleri, 2006). İnsanlarda en sık etkilenme yolu oral maruziyettir. BPA oral yoldan vücuda girdiğinde, mezenterik kan damarlarına emilir, karaciğere taşınır ve “ilk geçiş metabolizması” olarak adlandırılan bir süreçte hızla metabolize olmaktadır (Tominaga ve

diğerleri, 2006). Bu tür süreçler, bazı konjuge olmayan BPA'ların dolaşıma ulaşmasına rağmen, oral maruziyeti takiben kan dolaşımında dolaşan BPA'nın çoğunluğunun konjuge formda (BPA-glukuronid, BPA-sülfat) olduğu anlamına gelir (Pottenger ve diğerleri, 2000; Zalko ve diğerleri, 2003; Domoradzki ve diğerleri, 2003).

Buna karşılık, BPA vücuda alternatif yollardan (dermal veya inhalasyon yoluyla) girdiğinde, ilk geçiş metabolizmasını atlattmakta ve önemli ölçüde daha fazla konjuge olmayan BPA'nın kan dolaşımında dolaşmasına izin vermektedir (Pottenger ve diğerleri, 2000; Zalko ve diğerleri, 2003; Negishi ve diğerleri, 2004). Bu toksikokinetik veriler, maruz kalma yolunun, konjuge olmayan BPA olarak dolaşan BPA konsantrasyonu üzerinde büyük bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Vandenberg ve diğerleri, 2013; Vandenberg ve diğerleri, 2014). Bu önemlidir, çünkü BPA için sadece konjuge olmayan formu östrojen reseptörüne bağlanabilmekte, bazı grupların sadece konjuge olmayan formun biyolojik olarak aktif olduğu ve bundan dolayı tehlikeli olduğu sonucuna varılmasına yol açmaktadır (Matthews, 2001; Teeguarden, 2013). Kemirgenlerde, maruziyet yolu, maksimum kan konsantrasyonlarını ve diğer toksikokinetik parametreleri etkilemekte, ancak maruziyet yolundan bağımsız olarak gözlemlenen biyolojik etki aynı olabilmektedir (Prins ve diğerleri, 2011).

1997'de, endokrinologlar tarafından yapılan ilk in vivo BPA çalışması, BPA'nın gebe farelere verilmesinin, 2 µg/kg/gün gibi düşük dozda erkek yavrularda olumsuz üreme etkilerine neden olduğunu bildirilmiştir (Vom Saal ve Vandenberg, 2021). Daha sonra yapılan birçok çalışma, düşük dozlarda BPA uygulanan hayvanlarda olumsuz etkiler görüldüğünü bildirmiştir (Rochester, 2013). Bu çalışmalara rağmen, FDA ve EFSA gibi düzenleyici kurumlar BPA maruziyetlerinin güvenli olduğunu iddia etmektedirler (Vom Saal ve Vandenberg, 2021).

Çeşitli biyoizlem çalışmalarının değerlendirmeleri, dünyanın dört bir yanından insan popülasyonlarında bu bileşiğe kapsamlı şekilde ve her yerde maruz kalındığını ortaya çıkarmıştır (Calafat ve diğerleri, 2005; Calafat ve diğerleri, 2008; Vandenberg, 2011; Gerona ve diğerleri, 2013; Gerona ve diğerleri, 2016). Vom Saal ve Vandenberg (2021) tarafından bu anlaşmazlığı gidermek için yapılan çalışmada, aynı hayvan grubundaki geleneksel toksisitenin düzeyleri ile hastalığa ilişkin bulgu sonuçları karşılaştırılarak değerlendirmeye alınmıştır. Test edilen en düşük dozda (2.5 µg/kg/gün) hem toksisite hem de mekanik sonlanım noktalarında çeşitli yan etkiler rapor edilmiştir (Vom Saal ve Vandenberg, 2021). Bu rapora istinaden önde gelen endokrinologlar ve BPA konusunda

alışan uzman araştırmacılar FDA ve EFSA gibi düzenleyici kurumlar tarafından belirlenen 50.000 µg/kg/gün olan mevcut LOAEL düzeyinin (gözlenen en düşük yan etki düzeyinin) 20.000 kat düşürülmesi çağrısında bulunmuşlardır. Nitekim tartışmalar her ne kadar araştırmacılar ve düzenleyici kurumlar arasında devam etse de sonuç olarak, bugün BPA alışmaları, endokrin bozucu kimyasalları değerlendirmek için toksisiteyi değerlendirmeye yönelik geleneksel yöntemlerin neden yetersiz olduğunu bize göstermiştir. Özellikle BPA'ya maruz kalma; fetüslerin, bebeklerin ve çocukların beyin ve prostat bezi üzerindeki olası sağlık etkileri nedeniyle bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Ayrıca ocukların davranışlarını da etkilemektedir. Ek bazı araştırmalarda (LaKind ve diğerleri, 2014; Shu ve diğerleri, 2018) BPA ile artan kan basıncı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Tüm bu süreç değerlendirildiğinde endokrin bozucu olarak nitelendirilen BPA adlı kimyasal maruziyetler sonucu sağlık açısından risk ihtiva ettiği bir gerçektir. Bu değerlendirmeler kapsamında alışmamızda BPA'nın erkek ratların testosteron düzeyi üzerine etkileri incelenerek endrokrin sistemin sağlığı üzerindeki rolü değerlendirilecektir.

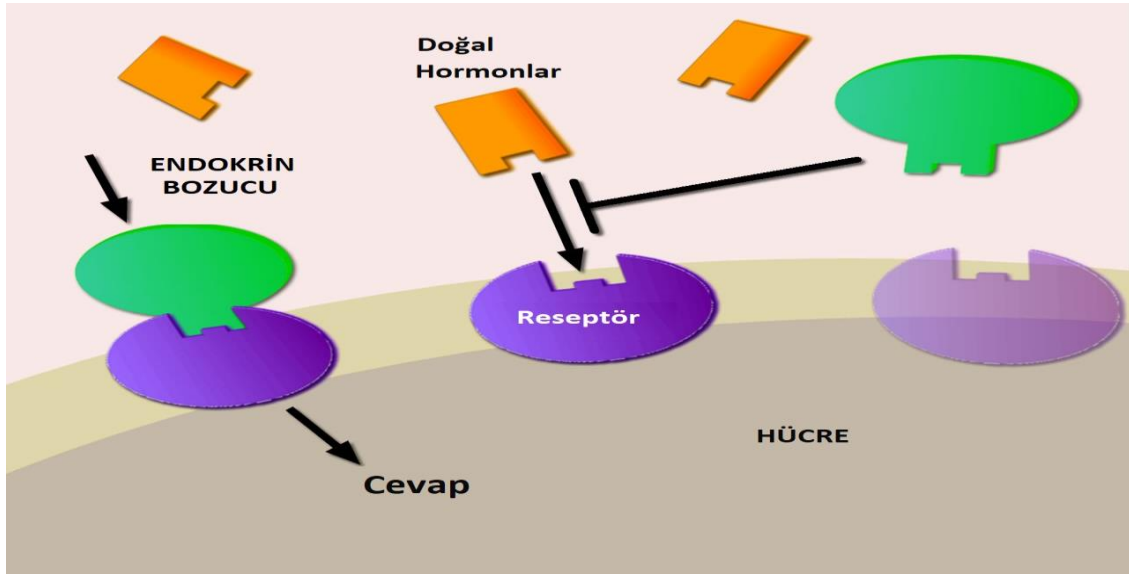
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucular

Yirminci yüzyılın ortalarından bu yana, endüstriyel olarak üretilen farklı türde pestisitler, kimyasallar, plastikler, deterjanlar, boyalar ve kozmetikler, dünyanın kapalı geri besleme döngülerini bozma potansiyeli olan yaygın çevresel kirleticiler haline gelmiştir. Bunun yanı sıra bu ürünler ayrıca endokrin bozucular olarak nitelendirilmektedir. Endokrin bozucular, canlı metabolizmasına girerek canlının hormonal düzenine uyarak kendini metabolit olarak kabul ettiren kimyasallar olarak tanımlanmaktadır (Damastra ve diğerleri, 2002). OECD (2018)'ye göre ise endokrin bozucular, vücudun endokrin sistemine müdahale eden ve insan veya vahşi yaşamda gelişimsel, üreme, nörolojik ve bağışıklık etkileri gibi olumsuz etkiler yaratan kimyasallar olarak nitelendirmektedir. US EPA (Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı), bir endokrin bozucuyu; homeostazın, üremenin, gelişimin ve/veya davranışın korunmasından sorumlu vücuttaki doğal hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, bağlanmasına veya ortadan kaldırılmasına müdahale eden bir ajan olarak tanımlamıştır (Kavlock, 1996).

1950'lerden itibaren, endokrinologlar endokrin bozucu sentetik maddelerin etkisini öğrenebilmek amacıyla insan kan örneklerindeki hormon seviyelerini ölçmeye başlamışlardır. Nitekim bu ölçümler göstermiştir ki sentetik maddeler organizmada bulundukları seviyeler bakılmaksızın endokrin fonksiyonunu etkilediği sonucuna ulaşılmasını sağlamıştır. 1962'de ilk yayınlandığında büyük bir etki yaratan “Silent Spring (Sessiz Bahar)” adlı Rachel Carson, kimyasal ilaçlamanın ve doğurduğu sonuçlar ilgili olumsuzları dile getirmiştir. Kitapta o günün koşullarında tartışmalar yaratan bir endokrin bozucu olan Diklorodifeniltriikloroetan (DDT) konu edinmiştir (Carson, 2002). Nitekim bilimsel literatürde endokrin bozucularla ilgili onlarca yıldır yabani kuşlarda yumurta kabuğu incelmeleri veya balıklarda cinsel inversiyon nedeniyle yaban hayatı üreme başarısızlığı vakaları da rapor edilmiştir. Ayrıca, 90'lı yıllardan itibaren bazı sanayileşmiş ülkelerde azalan sperm kalitesi ve endokrinle ilişkili kanserlerin artan eğilimleri, insanların maruz kaldığı çevresel kimyasallar ile bu tür hastalıklar arasında bağlantı olabileceğine dair endişeleri günyüzüne çıkarmıştır (OECD, 2018).

Uluslararası tüm alanlardan uzmanların katılımıyla endokrin bozucuların tüm yönleriyle tartışıldığı 1991 yılında toplanan Wingspread Konferansı'nda, çevresel kimyasalların endokrin sistemler üzerinde hareket ederek vahşi yaşam ve insanlar için potansiyel olarak zararlı olabileceği kabul edilmiş ve bir fikir birliği beyanı olarak onaylanmıştır (Markey ve diğerleri, 2002).



Şekil 1. Endokrin Bozucuların ve Hormonların Hücreye Etki Mekanizması (EU, 2013)

Kompleks yapıları canlılarda var olan sinir sistemi (beyin, omurilik, duyu organları ve sinirler), organları sinirler aracılığıyla doğrudan birbirine bağlayarak vücut üzerinde kontrol mekanizması kurmaktadır. Buna karşılık, endokrin sistem ise vücudun “ikincil kontrol sistemi” olarak kabul edilmekte ve hormon sentezleyen, salgılayan bir dizi organdan oluşmaktadır (Becker, 2001). Hormonlar kimyasal haberciler gibi davranmakta, bunun yanı sıra kanda ve diğer vücut sıvılarında taşınarak organların sahip olduğu reseptörler uyarılması sonucu organa yönetsel sinyalleri iletmektedir. Hormonlar ve reseptörleri genellikle “kilitler” ve “anahtarlar” olarak düşünülmektedir (Soskin, 1950). Hormonların hedef organları üzerindeki etkisi oldukça spesifik ve reseptörüne bağlanan aynı hormonun etkisi organa ve yaşam evresine göre çok farklı olmaktadır.

Vücuttaki birçok organ hormon sentezleyebilir ve salgılayabilir, ancak vücuttaki klasik endokrin sistemi oluşturan organlar beyin, gonadlar (yumurtalıklar ve testisler), tiroid, pankreas ve adrenal bezlerdir (Melmed ve diğerleri, 2015). Endokrin bozucular bu

sistemin organların oluşturdıkları hormonları ve reseptörleri etki ederek endokrin sistem faaliyetlerini değiştirmektedir. Bu kimyasal etki türler arasında ya da tür içindeki bireyler arasında farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (Colborn ve diğerleri, 1996).

Endokrin bozucuların birçoğu lipofiliktir (bu nedenle suda çok düşük çözünürler) ve bu nedenle yağ dokusunda birikim göstermektedirler. Bu durum endokrin bozucuların tehlikesini artıran spesifik özelliklerden biridir. Endokrin bozucular, sentez veya metabolizma hızlarını veya reseptör hedeflerinde ekspresyon ve eylemlerini değiştirerek endojen steroid seviyelerini taklit ederek, antagonize ederek veya değiştirerek etkilerini göstermektedirler (Fingler ve diğerleri, 1992; Abbassy ve diğerleri, 1999).

Endokrin bozucuların diğer bir tehlikesi de çeşitli endokrin bozucuların karışımlarıdır. Nitekim bu karışımlarda endokrin bozucular birbirlerinin etkilerine katkı sağlayarak, daha olumsuz durum yaratırlar veya sinerjik bir şekilde organizmaları, organları ya da sistemleri etkilemektedirler. Birkaç çalışma, kimyasalların tek tek gözlenen etki düzeyine (NOEL) sahip olmadığını, aynı anda karışım olarak mevcut olduklarında ise NOEL etki düzeyini çürüterek olumsuz etki gösterdiklerini ve karışımların etkilerinin daha fazla etkin olduğuna dikkat çekmiştir (Rajapakse ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2002).

Bu olumsuz gözlenen etkilerin en yaygın olanı, endokrin bozucunun doğrusal olmayan doz yanıtı etkisidir, yani düşük dozlar yüksek dozlara nazaran daha fazla etkide bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, endokrin bozucular, mevcut risk değerlendirme metodolojilerine meydan okuyarak, fizyolojik hormon konsantrasyonlarına bağlı olarak yaşamın farklı aşamalarında farklı çevresel faktörlere uyum göstererek farklı tepkiler de göstermektedirler (Welshons ve diğerleri, 2003; Vandenberg ve diğerleri, 2013b). Ayrıca, in vitro deneylerin çoğunda yapıldığı gibi ana bileşikler uygulandığında bu metabolitler dikkate alınmamaktadır (Boerjan ve diğerleri, 2002).

2.2. Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A (BPA; 4,40-dihidroksi-2,2-difenilpropan; CAS 80-05-7), bilimsel literatürde uzun bir geçmişe sahip bir kimyasaldır. Bu monomer ilk olarak 1890'larda sentetik bir östrojen olarak geliştirilmiştir, buna rağmen sadece 1930'lı yıllarda, dişi sıçanların üreme sisteminde BPA'nın östrojenik özellikleri rapor edilmiştir (Acconcia ve

diğerleri, 2015). Bu zamanı takip eden yıllarda ise kimya endüstrileri BPA'yı polimerlerin (örneğin polikarbonat ve epoksi reçineler) üretiminde antioksidan, polivinil klorür polimerizasyonunun sonunun inhibitör monomeri ve alev geciktiricinin sentezi için bir öncül monomer olarak kullanmıştır. Buna karşılık, günümüzde BPA barındıran malzemeler, plastik şişeler, biberonlar, yiyecek ve içecek kutularının iç kaplaması, termal kâğıt, tıbbi cihazlar, diş malzemeleri vb. dâhil olmak üzere birçok tüketici ürününün bileşenleri olarak kullanılmaktadır (Geens ve diğerleri, 2011). Ne yazık ki, diğer kimyasal maddeler gibi BPA'da sıcaklığa ve pH'a bağlı olarak bu maddelerden salınarak gıdalara (Goodson ve diğerleri; 2004; Bolli ve diğerleri, 2008), havaya (Calafat ve diğerleri, 2008; Calafat ve diğerleri, 2009), deriye (Braun ve diğerleri, 2011), tükürüğe (Van Landuyt ve diğerleri, 2011) ve kana (Calafat ve diğerleri, 2008) geçmektedir.

Bilindiği üzere endokrin bozucu kimyasallar insan ve hayvan populasyonlarında biyolojik aktivite yeteneklerini hormonla etkileşimleriyle; sentez, ulaşım, metabolizma ve eliminasyonu değiştirebilen eksojen kimyasal ajanlardır. BPA, östrojenik aktiviteye sahip, yaygın olarak bilinen bir endokrin bozucu olarak nitelendirilmektedir. BPA insanlar dâhil bütün omurgalı canlıların vücudunu olumsuz olarak etkilemektedirler. BPA ligantlarla farklı şekilde bağlanabilir, bu durumda östrojen reseptörleri α ve β bağlanma bölgeleri östrojenle ilişkili gama reseptörü çeşitli transkripsiyonel durumlarla ortak etkileşime girerek nongenomik sinyal yolları ile potansiyel hücresel yanıtı müdahale etmektedir (Rubin, 2011). BPA'nın primer endokrin bozukluklarının yanı sıra endojen östrojenlerin aktivitesinde değişikliklere, tiroid hormonu fonksiyonunda bozukluklara, merkezi sinir sisteminin baskılanması ve androjen sistem üzerine etkileri olduğu tespit edildiği bildirilmiştir (Wetherill ve diğerleri, 2007). Bu rahatsızlıkların oluşmasında BPA'nın birikimsel süreci etkili olmakla birlikte günümüz dünyasında kullanım çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Nitekim BPA endüstriyel anlamda en fazla üretimi gerçekleştirilen kimyasal maddelerden sayılmaktadır.

Yıllara ait üretim kapasiteleri değerlendirildiğinde 1980'li yıllarda yıllık 1 milyon ton olan üretim miktarı, 2002 yılında yıllık 2.8 milyon tona ulaşmış, 2011 yılında tahmini 5.5 milyon ton üretim gerçekleştiği bildirilmiştir (Ballesteros-Gomez ve diğerleri, 2009). Bunların yanı sıra BPA, gıda maddelerinin ambalajlarında ve kozmetikte antioksidan olarak kullanılmaktadır (Lyons, 2000). Plastik üretimindeki ortak hammadde olarak kullanılmakta olup bu sayede kullanım alanı yaygınlığının temel sebebi de budur (Olea ve diğerleri, 1996). Bunun haricinde her ne kadar üretimde öncelikle polikarbonat plastiklerin

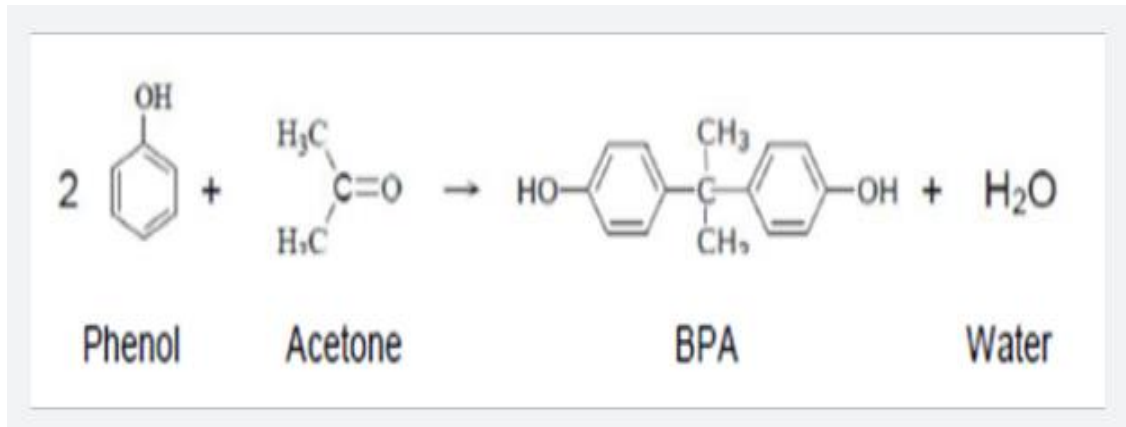
üretiminde kullanılsa da, bazı metal gıda kutularında, şişe kapaklarında ve su tedarik borularını kaplayan kırılmaz pencerelerde, gözlüklerde, su şişelerinde ve epoksi reçineler dâhil olmak üzere birçok çeşitlilikte sanayi ürününün yapısında bulunmaktadır. Dolayısıyla insanların BPA'ya maruz kalmasının temel yolu diyet kaynaklıdır. Bir insan vücudunun normalde 10 mikrogram/gün BPA'ya maruz kaldığı bilinmektedir (Lagos-Cabreve ve diğerleri, 2012).

BPA ile ilgili çalışmalarda yapılan pozlamalarda yeni doğanların ve bebeklerin gerçekten BPA'dan çok etkilendiği tespit edilmiştir. Çalışmalara göre, östrojenik etkiye sahip olan BPA insan vücudunda bir dizi etkiler yapar, bunların sonucunda prostat ve göğüs kanseri gibi hastalıklar meydana gelir. BPA'nın hormonal olarak ters etkileri östrojenik aktiviteyle çokça etkilidir (Hiroi ve diğerleri, 1999). Ancak BPA'nın diğer etkilerine bakıldığında metabolizmadaki reaksiyonların bozulmasını sağlar ve enflamasyonlara neden olmaktadır (sitokin bozulması) (Wetherill ve diğerleri, 2007; Ben-Jonathan ve diğerleri, 2009), bunun yanı sıra karaciğer dokusunda mitokondri aracılığıyla apoptozis gibi etkiler yaratmasıdır (Xia ve diğerleri, 2014). Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu ve bu rahatsızlıklarla ilgili metabolik süreçleri olumsuz etkilediği de bilinmektedir (Lang ve diğerleri, 2008). Literatürde yer alan çalışmalarda rat ve farelerde BPA'nın oral alımının üreme üzerine olumsuz etkileri olduğu ve hematopoetik sistemde malignite riskini arttırdığı gösterilmiştir (Markey ve diğerleri, 2001). İnsanlarda BPA ile ilgili çok az çalışma bildirilmiştir. İnsanda deneysel olarak çalışmak etik olmadığından dolayı ancak maruz kalan işçilerin bulguları idrardaki BPA seviyesinin daha yüksek olması ile bu kişilere yapılan anketlerde verilen cevaplar ve ayrıca semen bozulması gibi sonuçlar gözlemlenebilmektedir (Sharpe, 2010; Li ve diğerleri, 2010; Li ve diğerleri, 2011).

2.3. BPA'nın Üretimi ve Çevreye Dağılımı

BPA, esas olarak polikarbonat ve epoksi reçinenin hammaddesi olarak kullanılan önemli bir endüstriyel kimyasaldır. BPA, iki mol fenol ve bir mol asetonun asit katalizli yoğunlaşma reaksiyonu ile üretilmektedir (Şekil 2). Geleneksel olarak, ticari ölçekli BPA üretimi, hidroklorik asit gibi güçlü bir mineral asit katalizörüne dayanmaktadır. Hidroklorik asit oldukça aşındırıcıdır, bu nedenle BPA tesisi pahalı korozyona dayanıklı

malzemeler gerektirmektedir. Ayrıca mineral asit katalizli prosesleri için komplike atık su arıtma tesisine ihtiyaç duyulmaktadır. Prosesten çıkan atık su bir miktar hidroklorik asit içerdiğinden, kireç ile nötralizasyon, kalsiyumun çökeltilmesi ve daha fazla biyolojik arıtma ile arıtılma gerektirmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan alternatif bir katalizör, katyon değişim reçinesidir. Bu tip katalizör donanım korozyonunu azaltır. Tiyol grupları içeren bazı bileşenler, BPA üretim hızını ve verimini iyileştirmektedir (Mitsubishi, 2017) .



Şekil 2. BPA formülasyonu

Endüstriyel anlamda iyileştirmeler sadece fenol ve aseton arasındaki reaksiyon oranını arttırmakta ve seçiciliği iyileştirmektedir. BPA oluşturmak için gerekli ilk işlem asetonun iki mol fenol ile asit katalizli yoğuşmasıdır. 25 °C'de doğal fiziksel hallerinde reaktifler ve ürünler için reaksiyon ısısı, 19 kcal/mol olarak oluşum ısılarından hesaplanmakta ve 1:2 asetonun fenole molar oranında, oda sıcaklığında konsantre hidroklorik asit varlığında üretim gerçekleştirilmektedir. Nitekim reaksiyon karışımında az miktarda (%10) veya daha az su bulunmasının, hidroklorik asit tarafından katalize edilen karışımın reaksiyon hızını arttırdığı iddia edilmektedir (EPC, 2004).

Başka çalışmalar (Reinicker ve diğerleri, 1974; Neagu, 1998) ise reaksiyonun alkil-SH gruplarıyla modifiye edilmiş iyon değişim reçinesi (sülfonik asit) ile işlenmesinin reaksiyonu arttırdığını ve karışımındaki BPA verimini azaltan ağırlıkça %5 su miktarını azalttığını öne sürmektedirler. Ancak, Jerabek ve diğerleri (1988) yaptığı çalışmada suyun etkisini azaltmak için çeşitli su bağlayıcı maddeler (Kalsiyum Klorür veya fenil asetat gibi) veya azeotropik damıtma yoluyla dehidrasyon kullanılmasının faydalı olacağını

belirtmişlerdir. Bu reaksiyon, protonun asidik katalizörden aseton molekülü üzerindeki elektrofilik yoğunluğun artmasıyla ilerlemektedir. Bu aşamada, yan ürünler veya karışımların üretilmekte, aseton-aseton reaksiyonu veya dimerizasyon sonucunda istenmeyen ürünler üretilmekte reaksiyonun mekanizması değiştirilmektedir. Böylece, mesitil oksit oluşmakta ve daha fazla fenolik reaksiyona yol açan karışımların sayısı artar ve süreç daha komplike yapıya bürünmektedir. Bu nedenle bu komplike yapıdaki fenolik etkiler nedeniyle insan sağlığı üzerindeki etkilerin temel sebebi olduğu söylenmektedir (Altuwair, 2018).

Endüstriyel üretim sırasında BPA'lar depolandıkları alandan dış ortama sızıntılarından ve atık suların derelerle sucul ekosisteme aktarılması nedeniyle ciddi çevresel risk oluşturmaktadır. Alıcı ortama sızan ya da verilen BPA'lar ekosistemde yayılarak besin piramidindeki diğer canlılara ve insana geçmektedir (Richter ve diğerleri, 2007). BPA'nın çevresel konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalarda (Kuch ve Ballschmiter, 2001; Klečka ve diğerleri, 2009; Adebola ve Taiwo, 2013) deniz, göl ve nehir gibi sucul ekosistemlerindeki yapılan su konsantrasyon belirleme çalışmalarında farklı alanlardan alınan su örneklerinin BPA düzeyleri arasında farklılıkların bulunduğu tespit edilmiştir.

Wenzel ve diğerleri (2003) tarafından Avrupa'nın çeşitli nehirlerinde taşınan sularda yapılan çalışmada BPA'nın farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde bile farklılık gösterbileceği belirlenmiştir. US EPA tarafından her yıl 1 milyon tonluk BPA'nın sızıntı yoluyla çevreye yayıldığı rapor edilmiştir (JRC, 2010). BPA'ya maruz kalma durumu balıklar, yaban hayvanları ve insanları etkilemekte ve ekosistem açısından tehlike arz etmektedir. Bu yüzden fabrikalardaki sızıntılar ya da atık sular arıtılmadan suya verilmemeli ve sucul ekosistemin dengesi korunmalıdır (Zhou ve diğerleri, 2007).

Bisfenol A, üst ng/L aralığında yüzey sularında bulunduğu tespit edilmiş, yeraltı sularına ait literatürde veri bulunamamıştır. Nitekim Bisfenol A'nın düşük ng/L aralığında birkaç vakada arıtılmamış suda ve içme suyunda bulunduğu bildirildiği aktarılmaktadır. Ancak elde edilen veriler kapsamında konunun tartışılmalı olduğu daha geniş ve kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra içme suları yoluyla BPA'ya ait maruziyete düşük ihtimal verilmektedir (Wenzel, 2003). Ancak, endüstriyel ürünlerin üretiminde BPA kullanılması, sızıntılardan çok üretilen ürünlerdeki BPA içeriğinden kaynaklı ve bu ürünlerin yaygın kullanımından dolayı maruziyetlerin olduğu tahmin edilmektedir. Sterilizasyon veya gıda hazırlama sırasında kutuların

ısıtılması, BPA'nın kutu duvarının epoksi kaplamasından kutu içeriğine sızmasına neden olmakta ve bu nedenle, BPA günlük diyetlerde maruz kalma olasılığını artırmaktadır (Cooper ve diğerleri, 2011).

Gıda ürünlerinin ısıtılma sıcaklığının, ısıtma zamanından çok BPA'nın ortama yayılma seviyesi ile ilgili olduğu ortaya çıkmıştır (Kang ve Kondo, 2003). Nitekim BPA'nın gıda kontaminyonlarındaki artışı özellikle BPA içerikli kapların 121°C'de 90 dakika ısıtılması sonrası gerçekleştiği gözlenmiştir. Konserve gıdaların sterilizasyonu konjuge olmayan BPA'nın %80-100'ünün kutunun içeriğine geçmesine neden olmaktadır. Kontaminasyon miktarları ortamın bulunduğu duruma, ürünlerin içeriklerine ve dış etkiyen olup olmadığına bağlı olarak gerçekleşmektedir (Goodson ve diğerleri, 2004). Daha düşük pH ve daha yüksek yağ içeriğine sahip gıdalar, daha yüksek konsantrasyonlarda BPA içermektedir (Munguia-Lopez, 2002). BPA ile kontaminasyon, polikarbonat plastiklerde (tekrar kullanılabilir kaplar, polikarbonat su şişeleri ve içecek dağıtıcıları) saklanan veya özellikle ısıtma ve mikrodalgada pişirme sırasında gerçekleşmektedir. Bebekler ve çocuklar için şişeler gibi tüketim için hazırlanan yiyeceklere geçişten de kaynaklanmaktadır (Vinas ve diğerleri, 2010). Özellikle bebek ve çocukların %90'ından fazlasının yüksek oranda BPA'ya maruz kaldığı tahmin edilmektedir (JRC, 2010).

BPA'nın günlük hayatta fazla kullanımı her yaştan kişinin BPA'ya maruz kalmasına sebep olmaktadır. Bilimsel incelemeler daha hamilelik döneminde; plasentada (Schonfelder ve diğerleri, 2002), kordon kanı (Wan ve diğerleri, 2010), amniyon sıvısında (Ikezuki ve diğerleri, 2002) fetüs karaciğerinde (Cao ve diğerleri, 2012) ve anne sütünde (Sun ve diğerleri, 2004) BPA bulunabildiğini göstermiştir. BPA'nın vücutta bulunurluğu kan ve idrar yoluyla tespit edilebilir. 2517 kişinin katıldığı bir çalışma sonucunda kadınların erkeklerden, çocukların ise yetişkinlerden daha fazla BPA'ya maruz kaldığı belirlenmiştir. BPA maruziyetinde kırsal ve şehir hayatı süren kişilerin saç telleri incelenmiş ve şehirde yaşayan kişilerin % 41'inde, köyde yaşayanların ise % 14,8'inde BPA'ya rastlanmıştır. Araştırmanın sonunda bireyin yaşadığı ortamın da maruziyette önemli olduğu düşünülmüştür (Schönfelder ve diğerleri, 2002).

2.4. BPA Maruziyeti ve Toksikokinetiği

BPA, endüstriyel üretim süreçlerinde çapraz bağlama özelliklerinden dolayı ideal bir plastik üretim sürecinin önemli bir parçasıdır. Üretilen bu plastik ürünler yüksek ısıda ya da geri dönüşüm aracılığıyla tekrar kullanılması nedeniyle üretimleri sırasında kullanılan ve içeriğinde yer alan BPA'ların yiyecek ve içecek maddelerine bulaşmasını kolaylaştırmakta ve bu yolla alınan diyetlerle insana ya da diğer canlılara geçmesi sağlanmaktadır.

Ryu ve diğerleri (2004) yaptıkları çalışmada lake kaplamalı kutularda korunan sebzelerin, lake kaplamadan sızan BPA tarafından kontaminasyona bağlı olarak insanda bulaşım sonrası östrojenik aktivitenin arttığını tespit etmiştir. Daha yakın zamanlarda Kubwabo ve diğerleri (2009) BPA'nın PC kaplı biberonların duvarından da kontaminasyona neden olduğu, yüksek sıcaklıklar ve uzun inkübasyon sürelerinde özellikle de yağlı gıdalarda kullanıldığında BPA'nın kontaminasyonda artışa neden olduğunu ortaya çıkarmış, aynı koşullar altında PC olmayan biberonlardan BPA kontaminasyonun ihmal edilebilir düzeyde olduğunu aktarmıştır. Kutu ve ambalajların yapım süreçlerinde eğer herhangi bir dikkatsizlik gerçekleşirse BPA türü polikarbonların gıdalara bulaşması söz konusu olmaktadır (Garcia ve diğerleri, 2004).

Raf ömrü boyunca ambalaj içerisindeki BPA molekülleri zamanla gıda maddesi arasındaki etkileşimle birlikte kütsel aktarım gerçekleştirmekte ve BPA molekülleri gıda maddelerine bulaşmaktadır. Ambalajdan gıdaya bulaşma süreci kimyasal olarak polimerizasyon yapısı nedeniyle ya da polimerlerin hidrolizi sonucu gerçekleşmektedir (Estevez-Alberola ve Marco, 2004). Nitekim ambalaj materyallerinden gıdaya monomerler, plastik maddeler ve polimerler gibi yağda çözünen birçok kimyasal geçişi gerçekleşmektedir (Lau ve Wong, 2000). Bu bulaşma olgularına birçok faktörler etki etmektedir. Ambalajlanan gıda maddesi ile ambalajın yüzey alanı, temas süresi, ambalajdaki polikarbon türü ve yoğunluğu, ambalajın fiziksel ve kimyasal yapısı, saklanma ısısı, gıdanın partiküler yapısı, yağ, su ve asit miktarı gibi özelliklerin yanında gıdanın polikarbonla etkileşme oranındaki değişiklikler de bulaşma miktarını etkilemektedir (Üçüncü, 2000).

BPA molekülleri polimerize edildiğinde, sıcaklıkları artırıldığında, asidik veya bazik maddelerle temasa yanıt olarak hızlanan hidroliz süreci olan ester bağlarıyla bağlanmaktadır. Polikarbonat ürünler tekrar tekrar yıkandıkça, polikarbonat plastik veya metal kutular çeşitli şekillerde ısı, asidik veya bazik koşullara maruz kaldıklarından dolayı, ester bağının hidrolizi nedeniyle BPA'nın önemli ölçüde gıdalara bulaşması meydana gelmektedir (Krishnan ve diğerleri, 1993; Kang ve diğerleri, 2003). Bunun yanı sıra plastik kutuların ısıtılması BPA bulaşma oranını artırmaktadır (Dobrzyńska ve Radzikowska, 2013). Nitekim yapılan çalışmalarla BPA bulaşma düzeyleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Günlük içme suyu temini için kullanılan BPA içerikli polikarbon plastik şişelerden sulara geçen BPA ölçüldüğünde, 0,20 ila 0,79 ng/h arası düzeyde bulaşma olduğu gözlenmiştir (Le ve diğerleri, 2008).

Geri dönüşümle tekrar kullanılabilir hale getirilmiş polikarbon plastik, çelik ve alüminyum su şişelerinden saçılan BPA oranını saptamak için yapılan bir çalışmada, 25°C'de plastik şişelerden yayılan BPA değeri 0,2- 0,3 mg/L, alüminyum şişelerde 0,08-1,9 mg/L bulunmuştur. Çelik ve alüminyum kaplama şişelerde ise BPA'ya rastlanmamıştır (Cooper ve diğerleri, 2011). Konserve gıdalarda bulaşma oluşturan temel etken konservenin kullanımı sırasında uygulanan ısı ve bu ısının uygulanma süresidir (Munguia-Lopez ve diğerleri, 2002; Takao ve diğerleri, 2002). Mikrodalga fırınlarda yüksek ısıya maruz kalan BPA içerikli kaplardaki reçineler bozulmaktadır. Böylece gıda ambalajından gıdaya BPA daha hızlı ve yoğun nüfuz etmektedir (Ether, 2003).

Gıdanın içeriği bulaşma hızını ve depolanma süresi boyunca polikarbonun birikim miktarını etkilemektedir (Munguia-Lopez ve Soto-Valdez, 2001). Sürekli kullanılan biberonlarda zaman ve suyun sıcaklığıyla BPA geçişi arasındaki kolerasyon araştırıldığında, ilk kez kullanılan biberondan suya 40 °C'de 0,03 ppb; 95 °C'de 0,13 ppb derişimlerde geçiş olduğu tespit edilmiştir. Altı ay süresince kullanılan biberonla yapılan ölçümde ise suya 40 °C'de 0,18 ppb; 95 °C'de 18,47 ppb geçiş olduğu tespit edilmiştir. Üç ay süresince 80 °C üstü sıcaklıklarda kullanılan biberonla yapılan ölçümde ise BPA miktarının diğer ölçümlere göre daha fazla artış gösterdiği gözlemlenmiştir (Nam ve diğerleri, 2010). Kanada'nın Ottawa kentinde marketlerde satılan meyve sularından içeceğe geçen BPA miktarı araştırılmıştır. Analiz edilen 72 tane meyve suyunun % 69'unda 0.032-4,5 mg/L civarında BPA tespit edilmiştir (Cao ve diğerleri, 2009). Cao ve diğerleri (2008) yaptıkları bir çalışmada metal kaplarda satılan hazır yemeklerde 2,27-10,2 ng/g miktarında BPA ölçtüklerini belirtmişlerdir.

Türkiyede gıdalarda BPA miktarı ile ilgili çalışma sayısı çok azdır. Kayıtlarda BPA benzeri olan BADGE ile yapılmış bir çalışma vardır. Bu çalışma Türkiyedeki marketlerden alınan farklı markaların ürettiği konserve balıklardaki BADGE miktarının tayin edilmesi esasını taşımaktadır. Çalışmanın sonucunda sardalya ve hamside fazla miktarda BADGE bulunduğu rapor edilmiştir (Erkan ve diğerleri, 2005). Başka bir araştırma da Ankarada satılan konserve ton balıklarındaki BPA miktarının tayinidir. İncelemeye alınan 160 örneğin % 24,8'inin Türk Gıda Kodeksi sınır değerinden 0,6 mg/kg kadar fazla olduğu rapor edilmiştir (Er, 2010).

Tüketici maruziyetlerinin durumunu değerlendiren diğer bir kurum olan Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), kabul edilebilir seviye olan TDI'nin altında bir seviyede sayılan maruziyetlerin gerçekleştiğini belirtmiştir. BPA'nın oral yolla alındıktan sonra vücuttaki kısa yarı ömrü de dikkate alındığında tüketiciler açısından herhangi bir tehlinin oluşmadığı iddia etmektedirler. Oral yolla alınan BPA'lar karaciğer metabolizması sayesinde elimine edilerek, idrarda 5,4-6,4 saat sonra BPA'yı suda daha çözünür hale getirilmekte ve idrarla uzaklaştırmaktadır (EFSA, 2006).

İnsan vücudunun son derece etkili detoksifiye edici sistemi, BPA'ya geniş çapta maruz kalmanın olası sonuçlarını ortadan kaldırmaktadır. Ancak, hamilelik sürecinde plasenta BPA-G'yi dekonjuge eden beta-glukuronidaz enzimatik aktivite sergilediğinden dolayı toksikokinetik süreçler hamilelikle ilgili fizyolojik değişikliklerden etkilenmektedir. Plasenta bariyerini geçtikten sonra, fetüste BPA'nın BPA-G'ye dönüşümü, olgunlaşmamış karaciğer fonksiyonları nedeniyle zayıf bir şekilde etkili olmaktadır. Bu durum anne karnındaki bebeklerde etkilerin görülebileceği anlamını taşımaktadır (Aschberger ve diğerleri, 2010).

Farklı ülkelerdeki bilim insanları değişik gıda maddeleri kullanarak BPA'nın gıda bulaşıyla ilgili incelemeler yapmışlardır. İncelemelerden biri epoksi reçine ile kaplama yapılmış ambalajlarda satılan 107 tane bal örneği incelenmesidir. Bal örneklerinde 33,3 ng/g civarı BPA tespit edilmiştir (Inoue ve diğerleri, 2004). Maragou ve diğerleri (2006) tarafından yapılan metal kutularla ambalajlanmış süt örneklerinde 1,7-15,2 ng/g arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Maragou ve diğerleri, 2006).

Shao ve diğerleri (2007) tarafından Çin'in Pekin (Beijing) şehrinde çeşitli marketlerden topladıkları domuz, balık, ördek, tavşan eti olmak üzere 27 adet etin 13 tanesinde 0,33-7,08 mikrogram/kg aralığında BPA bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Paketleme malzemelerinden gıdalara polimer yapıda toksik madde geçişi dikkate değer bir sağlık sorunudur (Arvanitoyannis ve Bosnea, 2004). Bulgular kapsamında değerlendirildiğinde özellikle ambalajlı ürünler ve besin kaynaklı kullanımlardaki gıdalarda bulunan ve kullanılan malzemelerdeki miktarlar insanın oral yolla kontaminasyonuna sebep olmakta, nitekim insanlarda yapılan BPA ölçümleri de bu sonucu doğrulamaktadır. Öyle ki Avrupa Birliği, gıdalarla temas eden maddelerin gıdanın yapısal karakteristik özelliklerini bozmayacak, insan sağlığına zarar vermeyecek ve gıda maddesinde niteliksel değişimlere neden olmayacak miktarda olması gerektiği ile ilgili düzenlemeler yapmıştır (EU, 2008). Bu kapsamda, Avrupa Birliği ihtiyati tedbir olarak 2011/8/EU sayılı direktifi ile biberon üretiminde BPA kullanımına yasaklama getirmiştir.

Oral yolla maruziyetin diğer yolu diş dolguları ile gerçekleşmektedir. Diş dolgularında bulunan reçine bazlı malzeme kullanımı başka bir olası oral maruziyet kaynağı olduğu dile getirilmiştir. BPA bazı reçine bazlı dental materyallerden tükürük içine kontaminasyonu gerçekleşmekte, dolgu operasyonlu tedavilerden sonraki 24 saat içinde idrar kontrasyonunda yüksek oranlarda tespit edilmektedir. Bununla birlikte, böyle bir artışın hastaların sağlığını ne ölçüde etkileyeceği açık bir soru olarak kalmıştır. Ancak ana düzenleyici kurumlara göre, diyet yolu insan maruziyetinin birincil kontamasyon kaynağıdır. Ratlarda yapılan çalışmalara dayalı olarak vücut ağırlığına bağlı günlük 50 µg/kg düzeyi bir günlük alım tolere edilebilir düzey (TDI) olarak belirlenmiştir. Bu düzeyin daha fazlası çok zararlı etkilerin görülebileceği düzeylerdir (Krishnan ve diğerleri, 2010).

Bilimsel çalışmalardaki son kanıtlar BPA'ya maruz kalma dermal temas yoluyla da ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Yazar kasa makbuzlarında yaygın olarak kullanılan termal kâğıtlarla temas etmek dermal yolla maruziyet örneklerinden bir tanesidir (Biedermann ve diğerleri, 2010). EFSA oral maruziyet dışında termal kâğıtların cilt ile temasının BPA'ya maruz kalmada önemli bir etken olduğunu belirtmektedir (Porras ve diğerleri, 2014). Termal kâğıt üretiminde kullanılan BPA, serbest kalan monomer formunda olduğu için kolayca deri yoluyla emilmektedir (Terasaki ve diğerleri, 2007). Domuz ve insan derisi modelleri için geçerli olan çalışmaların birleşimi; sadece cilt tarafından kolay emilmediği (canlı domuzun kulak derisi % 65, canlı insan eksplantları % 46) ayrıca deriden alımın hızlı metabolize olduğunu ortaya koymuştur. Domuz ve insan derileri tarafından üretilen iki ana BPA metaboliti monoglukoronid ve monosülfat bileşikleridir (Zalko ve diğerleri, 2011).

Termal kâğıt yaygın olarak bilet, faks kâğıdı, yapışkanlı etiketler, bankamatik fişleri, nakit fatura gişeleri gibi yerlerde kullanıldığı için toplumda BPA ile günlük teması yaygın olarak görülmektedir (Lu ve diğerleri, 2013). Bu durum BPA'nın oral yolla alınmasına da katkı sunarak insanda ve canlılarda BPA miktarının günlük alınma miktarını artıran niteliktedir. Temas edilen her BPA'lı ürün BPA maruziyetine yol açmakta, insan ya da diğer canlıların besin zincirine dâhil olmaktadır (Vandenberg ve diğerleri, 2010; Huang ve diğerleri, 2012).

BPA ekosistemde serbest kaldığında su kaynaklarına bulaşmasının yanında inhaler olarak veya oral-dermal etkileşime maruz kalabilecek çalışanlar için mesleki temas yoluyla insanda birikeceği belirtilmiştir (Myers ve diğerleri, 2009; He ve diğerleri, 2009). Açık alan ve kapalı ortam havalarında numuneler ve zemin tozunda BPA tespit edilmiş olmasına rağmen, inhalasyon yoluyla maruz kalma oldukça düşük seviyelerde tespit edilmiştir (Wilson ve diğerleri, 2003). Wilson ve diğerleri (2003) okul öncesi çağıdaki çocuklarda yaptığı çalışmada maruziyetin %99'unun yiyeceklerden kaynaklandığını ve tahmini oral maruziyetin 52 ila 74 ng/ kg gün olduğunu, tahmini nefes alıp verme sırasındaki maruziyetin 0.24-0.41 ng/kg/gün olduğunu tespit etmiştir. Aslında, en büyük popülasyon çalışmalarının sonuçları, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) ile idrarda miktar tayininden önce, konjuge BPA'nın serbest BPA'ya enzimatik hidrolizini gerektiren dolaylı yöntemler kullanılarak üretilmiştir. İlginç bir şekilde, NHANES verileri idrar örneklerinin alınmasından önceki açlık saatleri için ayarlandığında, açlık saatleri ile idrar BPA seviyeleri arasında net bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgu, BPA'nın alımdan sonra hızla elimine edildiği ve sindirim sisteminin ana maruziyet kaynağını temsil ettiği varsayımıyla çelişiyor gibi görünmektedir (Koch ve diğerleri, 2013).

NHANES verileri, BPA'nın yarı ömrünün düşündüğümüzden daha uzun olduğunu veya bu maddenin bir dereceye kadar vücutta depolanabileceğini veya hatta alternatif diyet dışı yollarla asimile edilebileceğini önermektedir (Lakind ve diğerleri, 2012). Gerçekten de BPA, iç/dış mekan havasında ve zemin tozunda da saptanmakta ve yalnızca kozmetiklerde değil, aynı zamanda termal kâğıt da dâhil olmak üzere ciltle temas eden ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tahmini inhalasyon maruziyeti, yüksek mesleki maruziyete sahip bazı fabrika işçileri dışında, diyet yolu ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir olsa bile transdermal absorpsiyon önemli gözükmemektedir. Nitekim kâğıtların kullanımdan sonra bu kaynaktan BPA emilimi, kasiyer olarak çalışan kişilerde özel kaygılara yol açmaktadır. Emilim derecesi, el dezenfektanlarında bulunan ve dermal bariyerin bozulmasına neden

olabilen kimyasallar tarafından daha da artmaktadır (Lakind ve Naiman, 2008).

Dikkat edilmesi gereken bir nokta, oral alım sonrasında kan dolaşımında dolaşan BPA'nın neredeyse tamamı konjuge formdayken vücuda transdermal yoldan girdikten sonra, BPA karaciğer metabolizmasını atlayarak kan dolaşımında önemli ölçüde daha yüksek konjuge olmayan form konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Bu toksikodinamik ile ilgilidir çünkü sadece konjuge olmayan BPA östrojen reseptörlerini aktive edebilir ve biyolojik olarak aktif olan olarak kabul edilmektedir (Welshons ve diğerleri, 2006).

BPA'nın günlük zarar vermeyen maruziyet miktarı, bireyin ağırlığı ve bütün yaşamı süresince riskli bir duruma girmeden her gün maruz kalınabilen miktarıdır. BPA maruziyet miktarını US EPA, 50 µg/kg/gün ve AB, 10 µg /kg/gün olarak belirlemiştir (Kamrin, 2004). EFSA dökümanlarındaki kayıtlarda BPA'nın ratlarda hiçbir yan etki göstermeyen dozu (NOAEL) 5 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. EFSA (2006)'e göre günlük kabul edilebilir maruziyet dozu 0.05 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir. En düşük gözlenebilir etki seviyesi (LOAEL) 50µg/kg/gün olarak kabul edilse de çalışmalar daha düşük dozların bile sağlık üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu belirtmektedir (Newbold ve diğerleri, 2009). Belirlenen bu dozlar yetişkin ratlarla yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Fakat ergenlik ve fetal dönemindeki canlılarda BPA'yla karşılaşma durumunun hassasiyeti önemli ölçüde arttığı gözlenmiş ve güvenli dozla ilgili endişeler duyulmasına sebep olmuştur (Rubin, 2011). Bu nedenle EFSA 2015 Ocak ayında günlük tolere edilebilir alım limitini TDI (Günlük tolere edilebilir doz) 4µg/kg/gün seviyesine düşürmüştür (Ayazyök ve diğerleri, 2017). BPA'nın yüksek doz seviyesi 250 mg/kg/gün (1/20 LD50) olarak belirlenmiştir (NIOSH, 1978). BPA'nın çevresel konsantrasyonu hakkında yapılan çalışmalara bakılarak Avrupa Gıda Güvenlik Kurumu (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tolere edilebilir günlük alım sınırları içerisinde BPA'nın vücuttan hızla atılabileceği sınırlar standartlaştırılmış olup, polikarbonat ürünlerde litrede maksimum 0,02 mg BPA bulunmasına müsaade edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2008). Fare ve ratlarda BPA'nın tahmini minimum toksik dozu 200 mg/kg/gün dolaylarında olduğu belirtilmektedir (Takahashi ve Oishi, 2003). Ratlarda BPA'nın ortalama fetal dozu sırasıyla intraperitonel ve intravenöz rotası 841 mg/kg ve 35.26 mg/kg vücut ağırlığı olarak hesaplanmıştır (Pant ve Deshpande, 2012). Son yıllarda BPA'nın düşük dozlarında bile endokrin sistemi olumsuz yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Ayrıca endokrin sistemin dışında merkezi sinir sistemi ve immün sistem üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir (Lopez-Cervantes ve Paseiro-Losada, 2003; Wetherill ve diğerleri, 2007).

2.5. BPA'nın Metabolizmadaki Rolü

Fenolik yapısı nedeniyle BPA'nın östrojen reseptörleri ile etkileşime girdiği ve endokrin reseptöre (ER) bağımlı sinyal yolları aracılığıyla agonist veya antagonist olarak hareket etmektedir (Meeker ve Ferguson, 2011). Bu nedenle de BPA'nın patogenezinde rol oynadığı belirtilmekle birlikte, kadın ve erkek kısırlığı, erken ergenlik, meme ve prostat kanseri gibi hormona bağlı tümörler ve polikistik over sendromu (PCOS) ve çeşitli metabolik bozukluklar dahil olmak üzere birçok endokrin sistem bozukluklarına yol açmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve diğerleri, 2009). İdrarda artan BPA konsantrasyonu seviyeleri, ejakülattaki sperm sayısı azalması ve bunun yanı sıra azalan hareketlilik ve canlılıkla ilişkili olmuştur (Li ve diğerleri, 2011b). BPA, GnRH sinyal üretimin işlevini bozmakta, dolayısıyla FSH ve LH'nin yeterli oranda salgılanması bozulmaktadır (Eagleson ve diğerleri, 2000). Prenatal ratlarda günde 2 mg/kg vücut ağırlığı kadar BPA konsantrasyonlarına maruz kalması, kontrol grubuna kıyasla ergenlik sürecini hızlandırmıştır (Honma ve diğerleri, 2002).

BPA maruziyetine bağlı erken ergenliğin ana mekanizması, pozitif geri besleme mekanizması yoluyla GnRH sinyal üretiminin aktivitesini uyararak, dolayısıyla hipofiz LH ve FSH sekresyonunu artıran zayıf östrojenik aktivitesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Paulose ve diğerleri, 2015). İn vitro olarak yürütülen çalışmalar, insan meme kanseri hücre hattının BPA'ya maruz kalmasının proliferasyonunu arttırdığını ve oksidatif stresin artmasına neden olduğunu göstermiştir (Wetherill ve diğerleri, 2007). Düşük BPA seviyelerinin proliferasyonunu ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı MCF-7 östrojen reseptörü pozitif hücreler (ER+) için benzer sonuçlar elde edilmiştir (Krishnan ve diğerleri, 1993). Menopoz sonrası kadınlarda yüksek serum BPA konsantrasyonları, meme dokusunun mamografik yoğunluğu ile de korelasyona sahiptir (Sprague ve diğerleri, 2013).

Bisfenol A'ya mesleki olarak maruziyetlerde meme kanseri insidansını arttırdığı da ileri sürülmüştür (DeMatteo ve diğerleri, 2013). Prostat kanserli erkeklerde yürütülen in vitro çalışmalarda, kontrol grubuna kıyasla bu hastaların idrarında daha yüksek BPA konsantrasyonu tespit etmişlerdir (Tarapore ve diğerleri, 2014). BPA'nın androjene duyarlı insan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu indüklediğini göstermiştir (Wetherill, 2007). BPA ile tedavi edilen ratlarda prostat ve epididim ağırlığında bir artış da

gözlenmiştir (Gupta, 2000). Ayrıca, uterusu BPA'ya maruz kalma, erkek yavrularda prostat büyümesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Nagel ve diğerleri, 1997).

Obezite, her ne kadar günlük alınan diyet miktarıyla ilişkilendirilse de BPA'nın da etkisi olduğu gösterilen bir metabolik bozukluktur. Deneysel hayvan çalışmaları, BPA dâhil olmak üzere endokrin bozucu kimyasallara doğum öncesi maruziyet ile ratlarda obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve lipid metabolizması prevalansı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Newbold, 2009). Günde 10 mg BPA/kg vücut ağırlığına maruz bırakılan ratlar, kontrol grubuna kıyasla dört aylıkken daha yüksek plazma trigliserit konsantrasyonlarına ve artan vücut ağırlığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Patogenezinde BPA'nın da rol oynayabileceği bir endokrin bozukluk, çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan polikistik over sendromu (PCOS) olarak adlandırılan hastalıktır. PCOS'un patogenezi çok karmaşıktır. BPA'nın bu sendromun patogenezinde rol oynayabileceği önerilen mekanizmalardan biri, hipotalamik GnRH sinyal üretim aktivasyonu yoluyla plazma LH konsantrasyonlarında sabit bir artışa yol açmasıdır, bu da yumurtalık androjen üretimini uyarır ve uygun yumurtalık folikülü gelişimini bozmaktadır (Lo ve diğerleri, 2006). Bunun yanı sıra BPA'nın yumurtalık androjen sentezini doğrudan arttırdığı belirlenmiştir (Zhou, 2008).

BPA, karaciğerde BPA'nın glukuronidasyonunu katalize eden Üridin 5'-difosfoglukuronil transferaz (UGT) tarafından metabolize edilmektedir (Yokota, 1999). BPA ayrıca BPA-sülfat veya bisfenol-3,4-kinon gibi diğer maddelere de metabolize edilmektedir (Ye ve diğerleri, 2006). BPA'nın insan vücudundaki yarı ömrünün 5,4 saat olduğu tahmin edilmektedir (Stahlhut ve diğerleri, 2009). Organizmanın BPA'yı yaşam boyu büyük ölçüde tolere etme yeteneği, sülfatlaşmanın glukuronidasyona göre fetal kompartımanda baskın olmasıyla gerçekleşmektedir. BPA'nın sülfatlaşmasının tersinir olması BPA'nın etkinliğinin kalıcı olarak etkisizleştirilmesini güçleştirmektedir. Stowell ve diğerleri (2006) tarafından gösterildiği gibi, sülfatlanmış BPA formu (BPAS) ile tedavi edilen meme kanseri MCF-7 hücreleri, estron sülfataz aktivitesi yoluyla BPA'yı sülfatsızlaştırabilir ve BPA'yı hücre içinde biriktirmektedir. BPAS'ın insan idrarındaki toplam BPA'nın %7'sini oluşturduğu ölçülmüştür (Liao ve Kannan, 2012). Faz I detoksifikasyonunun bir parçası olarak BPA oksitlenmektedir. BPA'nın oksitlenmiş formlarının biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını inceleyen bir çalışma, BPA'nın birkaç mikrozom oksidasyon ürünlerini keşfetmiştir. Ayrıca, BPA katekol ürünlerinin idrar seviyeleri, konjuge formlardan daha düşüktür. Bu nedenle, oksitlenmiş

BPA ürünleri, maruziyetinin güvenilir bir biyolojik belirteci olmadığı belirtilmektedir (Steffensen ve diğerleri, 2020).

Karaciğer hücresel fraksiyonları BPA ile inkübe edildiğinde birkaç metabolit de gözlenmiştir. Spesifik olarak, tespit edilen dokuz metabolit arasında, metabolizmanın aktivitesi sırasında muhtemel reaktif BPA ara ürünlerinin oluşumunu düşündüren iki glutatyon konjugatı bulunmuştur (Zalko ve diğerleri, 2006). Fetusta disakkarit konjugatları da gözlenmiştir (Zalko ve diğerleri, 2003). Bundan başka, açılma ürünleri olarak hem BPA hem de bisfenol A dimerleri tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ek olarak insan idrarında düşük oranda (%4) BPA (klorlu) bulunduğu bildirilmiştir, ancak plazmada bulunmamıştır. Bu sonuçlar, BPA'nın vücutta geçirdiği karmaşık metabolizasyon sürecine işaret etmektedir (Jaeg ve diğerleri, 2004). BPA, kemiği de etkileyebilecek bir endokrin bozucudur. Ancak araştırmalarda kullanılan hücresel ve hayvan modeli nedeniyle BPA ve türevlerinin iskeletsel etkileri heterojendir ve burada hem olumlu hem de olumsuz etkiler rapor edilmiştir (Chin ve diğerleri, 2008).

BPA'nın kemik üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda cinsiyete bağlı olarak eril bireylerde faydalı dişi bireylerde ise zararlı etkileri ortaya çıkmıştır, ancak bu daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. İnsanlarda BPA maruziyetinin ve kemik sağlığının etkileri konusunda çok az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Kesitsel çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, BPA düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ihmal edilebilir bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur, ancak bu kesin değildir. BPA ve insanlarda kemik sağlığı arasındaki ilişkiyi doğrulamak için, özellikle kırık riski değerlendirmesinde daha kapsamlı bir boylamsal çalışmaya ihtiyaç vardır (Kim ve diğerleri, 2021).

2.6. BPA'nın Etki Mekanizması

BPA gibi çevresel kontaminantların fertilité üzerinde olumsuz etkilerinin uzun sürede olabileceği epigenetik mekanizmalar aracılığıyla tahmin edilmektedir. DNA dizisi sabit kalmasına rağmen, genlerin ve gen bölgelerinin ifadesi, çeşitli çevresel maruziyetlere yanıt olarak DNA metilasyonu gibi çeşitli epigenetik mekanizmalar aracılığıyla oluşmaktadır. BPA'ya perinatal maruziyetin testiküler steroid hormon reseptörlerinin sayısında, sperm motilitesinde ve sperm sayısında transgenerasyonel değişiklikler

oluşturabileceği tahmin edilmektedir (Doshi ve diğerleri, 2011).

Doğal östrojenler, östrojen reseptörlerini bağlar; sırayla östrojene duyarlı elemanlara bağlanır ve hedef hücrelerindeki genlerin ekspresyonunu indüklemektedir. İndüklenen bu hücrelere üreme organlarındaki (vajina, uterus, yumurtalık, yumurta kanalı, serviks, testis ve epididim), meme bezinde, iskelet ve kardiyovasküler sistemlerde bulunan hücreler dâhildir (Couse ve diğerleri, 1999). Östrojen reseptörlerine bağlanma kapasitesine sahip sentetik bir östrojen olarak BPA çeşitli organizasyon seviyelerindeki gelişmeyi değiştirme potansiyeli barındırmaktadır (Richter ve diğerleri, 2007).

BPA'ya ilişkin biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çalışmak etik olarak mümkün değildir. Sadece kaza ile karşılaşan ya da gönüllü olarak maruziyeti kabul eden kişilerle bu çalışmalar yapılabilmektedir. Bu nedenle BPA'nın metabolik yollarıyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. Asıl temas yolunun oral yol olması nedeniyle oral maruziyet konusunda çalışmalar daha çok yapılmaktadır. İnsanlarda oral yolla alınan BPA gastrointestinal sistemden emilmektedir. Emilim oranı konusunda tam bir bilgi bulunmamaktadır. Deri yoluyla maruziyet sonucu %10'a yakın miktarda emilim olabileceği belirtilmiştir (National Center for Health Statistics, 2009).

BPA metabolizması, türler ve soylar arasındaki farktan dolayı çeşitlilik göstermektedir. Memelilerde glukuronidasyon ve sülfasyon olmak üzere iki şekilde metabolizasyonu gerçekleşmektedir. İnsanda BPA, bağırsak kanalından hızlı bir şekilde emilir ve glukuronik asit veya sülfat ile birleşmektedir (Inoue ve diğerleri, 2005; Lee ve diğerleri, 2008). Vücuda alınan BPA, öncelikle karaciğerde monoglukuronid formuna dönüştürülmekte ve daha sonra idrarla vücuttan atılmaktadır. Oral emilimi takiben karaciğerde hızla temel olarak CYP2C18 ile daha az hızlı olarak da CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilmektedir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğramakta ve glukuronik asit ile konjuge olarak majör metaboliti BPA-glukuronit'e (BPAG) dönüşmektedir. Bir miktar da sülfat konjugasyona uğramakta ve minör metabolit BPA-sülfat (BPAS) oluşmaktadır. BPA'nın yarılanma ömrü ortalama 6 saat olup yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı gözlenmiştir. Hızlı metabolize olmasına rağmen, BPA oldukça uzun bir süre dokularda birikmekte ve konjugasyon-dekonjugasyon döngüsüne dâhil olmaktadır (Sözlü ve Akdevelioğlu, 2018).

BPA'nın asıl endokrin bozucu etkisinin serbest BPA ile meydana geldiği, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir (Snyder ve diğerleri, 2000; Willhite ve diğerleri, 2008). Naproksen, salisik asit ve karbamazepinin karaciğerde BPA'nın glukronidasyonunu engelleyebildiği, böylece kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği bildirilmiştir (Verner ve diğerleri, 2010).

BPA metabolitleri plasenta ve diğer bazı dokularda bulunan betaglukuronidaz enzimi ile dekonjuge olabildiği veya Arilsülfataz C enzimi ile sülfatın inaktivasyonu sonucu konjuge olmayan serbest BPA'ya geri dönüşeceği belirtilmiştir (Ginsberg ve Rice, 2009). BPA'nın monoglukuronid formu anne sütüne geçebilmektedir (Snyder ve diğerleri, 2000). Nitekim BPA'nın endokrin bozucular için karakterize edilen ilk etki mekanizması, steroid hormonu nükleer reseptörleri (NR'ler)'dir. Bunlar özellikle östrojen için doğrudan ligandlar olarak hareket eden androjen ve tiroid hormon reseptörleridir (Tabb ve Blumberg, 2006). BPA'lar seçici reseptör modülatörlere (SRM'ler), yani reseptör ligandlarına bağlanarak hücre ve dokuya bağlı olarak agonistik veya antagonistik yetenek sergilemektedirler (Deceuninck ve diğerleri, 2014). BPA'nın steroid geni enzimleri ve hormon taşınması ile etkileşimine bakıldığında, ksenobiyotiklerin steroidogenezi bozma yeteneği ve bu bileşiklerin steroidojenik enzimlerin işlevine müdahale ettiği mekanizmalar kompleks bir yapı ihtiva etmektedir (Preethi ve diğerleri, 2014). Bu durumun sebebi endokrin bozucular açısından en çok dikkat çeken enzim olan ve androjenleri östrojenlere dönüştüren aromataz (CYP19) enziminden kaynaklıdır. Steroid biyosentez yolundaki oldukça spesifik reaksiyonlardan sorumlu olan sitokrom P450 enzimleri ise çeşitli yüksek güçlü endojen steroid hormonlarının oluşumundaki anahtar rolleri göz önüne alındığında, ilgi duyulan moleküler hedeflerden biridir (Huang ve Leung, 2009).

Düşük nano molar konsantrasyonlarda BPA, insan adipoz doku eksplantlarından ve ayrıca izole olgun adipositlerden adiponektin salınımını bastırmaktadır. Adiponektin, insülin duyarlılığını arttırmakta ve doku iltihabını azaltmaktadır. Bu nedenle yeteneği gereği herhangi bir ksenobiyotik kimyasal adiponektin salınımını bastırmak amacıyla insülin salgısına neden olmaktadır. Bu durum obezite ile ilişkili hastalıklara karşı direnç ve artan duyarlılık anlamına gelmektedir. Birkaç in vitro çalışma (Wetherill ve diğerleri, 2002; Wetherill ve diğerleri, 2006; Teng ve diğerleri, 2013), bir insan prostat karsinomu hücre hattında, bisfenol A'nın bir androjen reseptörü antagonisti olarak hareket edebileceğini ve androjen reseptörünün mutant tümörden türetilmiş bir formu ile etkileşimler yoluyla mitojenik olduğunu kanıtlamıştır.

In vitro çalışmalarda, Bisfenol A'nın ayrıca tiroid hormon reseptörleri (TR'ler) ile etkileşime girdiği ve TR'ler aracılığıyla transkripsiyonu inhibe ettiği, triiyodotironin (T3) veya onun TR'lere bağlanmasını inhibe ettiği veya bir tiroidde hücre proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir (Moriyama ve diğerleri, 2002). BPA ayrıca testosteronu estradiole dönüştüren enzim olan aromatazin aktivitesini de inhibe etmektedir (Akingbemi ve diğerleri, 2004). Androjen reseptör antagonisti olarak BPA değerlendirildiğinde; androjen hücre sinyalinin ana düzenleyici unsuru ve spermatogenez dahil erkek üreme fonksiyonu ve gelişimi için esas olan androjen reseptörünü (AR'leri) etkilemektedir (Jalal ve diğerleri, 2018). Birkaç çalışma, BPA'nın bir androjen reseptör antagonisti olarak hareket ettiğini göstermiştir (Lee ve diğerleri, 2003; Teng ve diğerleri, 2013; Wang ve diğerleri, 2017a). Aromataz beyin, testis, leydig hücreleri ve yağ dokusu dâhil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Aromataz enzimi, androjenlerin östrojenlere geri dönüşümsüz olarak dönüşüm reaksiyonlarını katalize ettiği için steroid sentezinde önemli bir oyuncudur. BPA, iki steroidojenik enzim üzerinde etki ederek, testosteron ve E2 sentezini azaltarak aromataz enzim aktivitesini azaltmaktadır (Bai ve diğerleri, 2011). Biyoizleme çalışmaları kan plazması, serum ve dokularda BPA düzeylerini değerlendirmiş bununla birlikte, enzimatik dekonjugasyondan sonra toplam üriner BPA'nın analiz sonuçlarının standartlarını belirleyerek kullanılması yaygın olarak kabul edilmektedir (İnce, 2017). Bu nedenle, HBM çalışmaları, genel Avrupa ve ABD popülasyonlarının % 90'ından fazlasında düşük konsantrasyonlarda idrarda BPA saptamışlardır (Sözlü ve Akdevelioğlu, 2018). Bu sayede BPA'nın yaygınlığı ve günlük maruziyeti gösterilmiştir. Maruziyet matrisi olarak idrar testlerinin avantajı; invaziv olmamasını, kısa biyolojik yarı ömürleri ve epizodik maruz kalma paternleri olan kalıcı olmayan kimyasalların güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak vermesine ve zaman içinde tekrarlanan numuneleri toplama olasılığından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, idrar BPA konsantrasyonları, spesifik dokulardaki veya dahili seviyelerdeki biyoaktif konsantrasyonlar hakkında doğrudan bilgi vermemekte veya maruz kalma yolları arasında ayırım yapılmasına engel olmaktadır. Ek olarak, daha fazla doğrulama gerektiren veriler, enzimatik dekonjugasyonu içeren dolaylı analitik teknikleri kullanan BPA maruziyet değerlendirmesinin, kullanılan protokole bağlı olarak insan idrar BPA konsantrasyonlarını olduğundan az tahmin edebileceğini göstermektedir. HBM çalışmalarında BPA maruziyet değerlendirmesiyle ilgili bu doğal sınırlamalar, maruziyet-sağlık ilişkileri yorumlanırken dikkate alınması gerektiğini öngörmektedir (Ougier ve diğerleri, 2021).

BPA düşük dozlarda bile sadece nükleer ve membran östrojen reseptörlerine değil, aynı zamanda tiroid, glukokortikoid ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörlere de bağlanabildiğinden, etki mekanizmaları özellikle karmaşıktır. Diğer moleküler hedeflerin yanı sıra steroidojenik enzimlerle de etkileşime girebilmektedir. Ek olarak, BPA'nın çeşitli sağlık son noktaları üzerindeki etkilerini kısmen açıklayabilen epigenetik modifikasyonlar (örneğin değiştirilmiş DNA metilasyonu) gösterilmiştir (Santangeli ve diğerleri, 2017). İnsan popülasyonlarında bulunan denekler nedensellik gösteremese de, BPA'nın farklı sistemler ve organlar üzerindeki etkileri kapsamlı bir deneysel kanıt bütünü tarafından desteklenmektedir. Üreme ve davranış gibi bazı son noktalar için epidemiyolojik bulgular da giderek daha tutarlı hale gelmektedir (Kundakovic ve Champagne, 2011).

BPA, yakın zamanda Avrupa Kimyasallar Ajansı tarafından üreme için toksik ve çok yüksek endişe verici bir madde olarak sınıflandırılmıştır (Godswill ve Godspel, 2019). Bununla birlikte, bisfenol S (BPS) ve bisfenol F (BPF) gibi çoğu BPA içeriği türevleri, aynı zamanda hormonal aktivite gösteren yapısal analoglar olmakla birlikte insan idrarında giderek daha fazla tespit edilmektedir. Yakın zamanda yapılan hayvan çalışmaları, BPS, BPF ve BPAF gibi bisfenol analoglarına maruz kalmanın BPA ile benzer bir nörodavranışsal bozulma modelini indüklediğini gösterdiğinden ortaya çıkan potansiyel riskleri zamanında ele alabilecek yeni izleme yaklaşımlarına acil ihtiyaç olduğunu kanıtlamıştır (Pelch, 2019). BPA ve diğer çevresel kimyasalların üzücü ikamelerini önlemek için bisfenol analogları ile çalışmalar yapılması gerekmektedir (Chen ve diğerleri, 2016).

2.7. BPA'nın Metabolizma ve Hastalıklarla İlişkileri

2.7.1. Diyabet, Obezite, Kardiovasküler Sistemle İlişkisi

BPA, östrojenik aktiviteye sahip olan her yerde bulunan bir endokrin bozucudur. Üreme ve tiroid hormonu düzensizliği, kilo alımı, glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve yağlı karaciğer hastalığına yol açan çok çeşitli metabolik bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir (Beydoun ve diğerleri, 2016).

Diyabet dünya çapında hızla artan, ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen metabolik bir hastalıktır (Saeed ve diğerleri, 2012; Selvaraju ve diğerleri, 2012). Bu hızlı artış genetik yatkınlık, fiziksel aktivite değişiklikleri, beslenme ve çevresel değişikliklerle ilgili gerçekleşmektedir (Saeed ve diğerleri, 2012; Selvaraju ve diğerleri, 2012). Son yıllarda çevresel östrojenik bileşikler dâhil BPA, hayvan modellerindeki olumsuz etkilerinden dolayı gözlenen halk sağlığı hastalıklarında endişelendirici boyutta ön sırayı alan etkenlerden biridir (Alonso-Magdelana ve diğerleri, 2010; Kim ve diğerleri, 2010; Carwile ve Michels, 2011). Bunun yanı sıra kan plazmasında östrojen seviyelerinin artışı; yetişkinlerde yemek alımında azalma, kilo kaybı ile ilişkili iken, kadınlarda menopozla beraber östrojen salınımında azalma görülmekte ve genelde kilo alımını tetiklemektedir. Östrojen besin ve enerji tüketiminde merkezi rol oynamakta ve adipositlerde yağ depolanmasını durdurucu etki göstermektedir. Bu olay leptin-östrojen etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir. Adipositler aromataz enzimi varlığında testosteronu östrojene çevirip sekresyonu sağlamaktadırlar. Farklı dokuların aromataz aktivitesi glukokortikoidler, androjen, prostoglandinler ve östrojenik bir kimyasal olan BPA'dan etkilenmektedir (Otlı ve Türköz, 2016). Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda düşük doz BPA maruziyetinin adiposit sayısını azaltırken hacimlerini arttırdığını ve bunun sonucunda obeziteyle bağlantılı olduğu saptanmıştır (Amini, 2017). Perinatal dönemde düşük doz BPA maruziyetinin bebeğin vücut ağırlığında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Vom Saal ve diğerleri, 2012).

BPA'nın zayıf östrojenik özelliği obezite, diyabet özellikle de tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bodin ve diğerleri, 2013). Nitekim Era'nın BPA ile aktivasyonu aşırı insülin salınımına neden olmakta ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıkların oluşmasını önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (LaKinds ve diğerleri, 2014).

Kardiyovasküler çalışmalar insanda yüksek üriner BPA atılımının anjina, hipertansiyon, kalp krizi, koroner ve periferik arteriyel hastalıklar gibi farklı tiplerdeki kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Otlı ve Türköz, 2016; Ayazgök ve Küçükkinç, 2017). Akut BPA maruziyetinin dişi kemirgenlerde aritmiye, kronik maruziyetin ise ateroskleroz ve bozulmuş kan basıncına sebep olduğu yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalıkların altında yatan mekanizmanın BPA tarafından indüklenmiş kardiyak Ca^{+2} tutulumu, iyon kanalı inhibisyonu/aktivasyonu, oksidatif stres ve genomik modifikasyonlar olabileceği tahmin edilmektedir. Uzun süre BPA'ya maruz

kalan erişkin farelerde hiperglisemi, bozulmuş insülin direnci, hepatik kolesterol sentezinde artış ve adipoz doku kütlesinde artış olduğu tespit edilmiştir (Marmugi ve diğerleri, 2014). Dişi ratlarda düşük dozda BPA uygulaması kardiyomiyositlerde protein kinaz A, kalsiyum bağımlı protein kinaz II sinyalizasyon yolu gibi farklı sinyal yollarını uyardığı gözlenmiştir. Akut BPA maruziyeti cAMP düzeylerini arttırmış, protein kinaz A'yı uyarmış, ryadin reseptörlerini fosforillasyonuna etki etmiştir (Gao ve Wang, 2014).

2.7.2. BPA'nın Karsinojenik Etkisi, Mutasyonlar ve Epigenetik İlişkisi

BPA'nın erkek ve dişi üreme hücreleri ile süt bezlerinde morfolojik ve fonksiyonel hasarlar verdiği bilinmektedir. Bu hasarlar hem döllenme oranını azaltır hem de meme ve prostat kanserlerine yol açabilmektedir (Maffini ve diğerleri, 2006). BPA ve NF'nin iyonik olmayan yüzey aktif maddesi ürünlerine parçalanarak östrojen reseptörü alfa (ER- α)'yi aktif hale getirip östrojen bağımlı gen ekspresyonuna sebep oldukları ve östrojene duyarlı meme kanseri hücreleri MCF7'nin büyümesini uyardıkları tespit edilmiştir (Vivacqua ve diğerleri, 2003). Hormonal olarak aktif olan östrojenlere, özellikle BPA'ya, çevredeki oranlarına eşdeğer miktarlarda düşük dozlarda maruz kalmanın ratlarda, prostat kanserine yol açabilen kanser öncesi lezyon ve hormonal karsinogenezlerde artışa neden olduğu gözlenmiştir (Ho ve diğerleri, 2006). DNA metilasyonu sitozoguanindeki dinükleotidlerin kümelenmesiyle sitozinlerin C5 pozisyonunda meydana gelmekte ve CpG adası adını almaktadır. Memeli hücrelerinde bu CpG adaları sıklıkla promoter bölgenin yakınında veya 5' kodlayan genin yakınında bulunmakta ve bunların metilasyonlarını, gen transkripsiyonlarını düzenlemektedir (Tsai, 2008). DNA metilasyonundaki değişiklikler kanser başlangıcı gibi birçok hastalığa ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Irimia ve diğerleri, 2004). Farelerde karaciğer ve meme dokusunda yapılan bir çalışmada, BPA uygulanan farelerin karaciğer dokusunda oluşan karsinojenik katımlar, kontrol grubuna oranla 3-4 kat; meme dokusunda oluşan karsinojenik katımlar ise kontrol grubuna oranla 4-7 kat daha fazla oluşmuştur. Karsinojenik DNA katımlarının hepsi tümöre veya diğer kronik dejeneratif hastalıklara dönüşmese de, meme hücrelerindeki bu moleküler lezyonların göğüs kanserine dönüşme potansiyeli taşıdığı belirtilmektedir (Izzotti ve diğerleri, 2009).

BPA birkaç epigenetik mekanizma transkripsiyonu etkilemektedir. Bu mekanizmalar temel histonlar ile etraflarına sarılmış DNA arasındaki ilişki ile ilgilidir. BPA'lar, kimyasal modifikasyon yoluyla DNA'daki sitozinler ve histon kuyrukları modülasyonunu oluşturmaktadır. Bugün gelinen noktada BPA'nın histon aktivitelerine ve histon kuyruklarına direk nasıl etki ettiği hakkında bilgiler yetersiz durumdadır. BPA'nın DNA metilasyonunu değiştirme şekli hala bilinmemektedir (Zhu ve diğerleri, 2009). Ancak öncelikle düşük potensli östrojenik bileşik zayıf bir şekilde ER α , ER β 'yi aktive edebilmektedir ve AR'yi inhibe ederek gen ifadesini bu reseptöre değiştirmektedir. Aynı zamanda bir ajan olarak DNA metilasyonunu etkilemekte ve gen ekspresyonunu değiştirmektedir. BPA östrojene yanıt veren bir genin transkripsiyonunu ve aynı genin metilasyonunu da etkilemektedir (Bromer ve diğerleri, 2010).

Araştırmalar BPA'nın nokta mutasyonlarını da indükleyebileceğini işaret etmektedir. BPA'nın ratlar üzerindeki mutajenik etkileri bu maruziyetin polikromatik eritrositlerin mikro çekirdek sayısını arttırdığı, kemik kıkırdak hücrelerinde yapısal kromozom farklılıkları oluşturduğu ve kan lenfositlerinde DNA hasarına yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca plazma içindeki 8-hidroksi deoksiguanozin seviyesinde artışa rastlanırken, rat karaciğerlerindeki glutatyon aktivitesinde azalma saptanmıştır. Bu araştırmalar sonucunda BPA'nın mutajenik olmadığı ama genotoksik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (Tiwaria ve diğerleri, 2012).

2.7.3. BPA'nın Beyin İle İlişkisi

Östrojen ve progesteron beyin gelişiminde önemli rol alan hormonlardandır. Birçok hayvan çalışmasında BPA'nın östrojen benzeri etki yaparak beyin gelişimi sırasında cinsel farklılaşmadan sorumlu bölgelerde değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (National Center for Health Statistics, 2009). Bunun yanı sıra BPA'nın öğrenme azlığı ve hafıza bozukluğuna da sebep olabileceği ortaya konmuştur (MacLusky ve diğerleri, 2005).

Birkaç çalışma gelişmekte olan ve yetişkin bireylerin beyni üzerindeki etkilerini in vivo veya in vitro olarak incelemiştir. Embriyonik maruziyet BPA'nın normal neokortikal gelişimi ve yetişkin kortikal organizasyonunu bozduğunu göstermiştir (Nakamura ve diğerleri, 2006, Nakamura ve diğerleri, 2007). Yetişkin kadın beyinde E2 sinaps oluşumu artmakta ve bu etki eş zamanlı olarak BPA ile bloke edilmektedir. BPA ile ilgili

Çalışmalarda apoptozun gerçekleşmediği, hüresel gün etkilenebileceği ve ayrıca sinaps ve dentrit oluşumunu etkilediği rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca BPA'nın hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (Ikezuki ve diğerleri, 2002; Schönfelder ve diğerleri 2002).

Cinsiyet farklılıkları tipik olarak gebeliğin sonunda ortaya çıkar. Doğumdan kısa bir süre sonra erkekte androjenin direkt ya da indirekt eylemine neden olmaktadır. Hipotalamusta androjenlerin dolaylı eylemleri, aslında östrojen reseptörleri aracılığla testosteronun E2'ye doğru çekimi ile gerçekleşmektedir. BPA etkisiyle oluşan etkiler östrojen veya antiöstrojen görevi görürse bazı cinsel dimorfik alanları etkilemektedir. Hipotalamusun periventriküler çekirdeği, anteroventral bölge iyi karakterize edilmiş cinsel dimorfik alandır. Bu alandaki toplam nöron sayısı ve tirozin hidroksilaz içeren nöronların sayısı seksüel dimorfizm ile ilgilidir. Beynin bu bölgesi dopamin üretir. Medial preoptik bölgedeki nöronların bir işlevi de AVPV, TH hücreleri gonadotropin salgılayan hormonu (GnRH) düzenlemektir (Terasawa ve diğerleri, 1980). Hücreler doğrudan cinsel olarak karakterize davranış işlevlerine sahiptir ama gonadotropin salgılayan hormon dimorfiktir. Her iki boyutta da toplam hücre sayıları AVPV ve toplam TH hücre sayısı dişilerde erkeklerden daha fazladır. Ratlarda doğumdan sonraki ilk 2 gün erkeklere BPA enjeksiyonu yapılması AVPV hücre sayısını arttırarak onları neredeyse normal dişi bireylerin TH hücrelerinin sayısına eşit hale getirmiştir. Estradiol enjeksiyonları erkek bireylerde TH hücre sayısını etkilememektedir. Bu veriler BPA'nın sinir hücrelerinde antiöstrojen etkisi olduğunu göstermiştir (Patisaul ve diğerleri, 2006).

Tanida ve diğerleri, (2009) tarafından yapılan çalışmada yenidoğanda, BPA'nın orta beyin dopamin nöronları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Uterusta 8-17. gün aralıklarında BPA'ya maruz bırakılan ratlar, ayrıca doğumdan sonra 3-7. gün aralıklarında 5mg/kg/gün BPA ağızdan verilerek uygulama yapılması sağlanmıştır. Tando ve diğerleri (2007) tarafından yapılan çalışmada ise gebe ve laktasyon dönemindeki ratların yemde BPA'ya maruz kalması sağlanmıştır. Bu iki çalışmada da yenidoğanda BPA maruziyeti ile orta beyin dopamin nöronları bu maruziyetlere duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Maruziyette cinsel farklılaşma teorisine göre BPA içeren östrojen agonistleri kritik gelişim evrelerinde kadın davranışı üzerinde erkeklerden daha çok etki göstermektedir. Bu etkilere son derece hassas olan davranışlardan biri dişinin erken cinsel duyarlılığa sahip olması süreci etkilemektedir. Etkilenen diğer bir davranış ise gelişim sırasında ve sonrasında beyin ağının kapasitesidir. BPA bu varsayımsal ağı çeşitli şekillerde etkilemektedir.

Bir östrojen agonisti olarak BPA, özellikle neonatal dönemde maruziyet meydana geldiğinde davranışlar üzerinde önemli etkilere sahip olmaktadır. Yenidoğanın BPA maruziyeti sonrası östrojen nedeniyle seksüel dimorfik birkaç yetişkin davranışı görülmüştür. BPA'dan etkilenen diğer bir davranış ise dişilerin erkek cinsel davranışı sergilemesidir. Cinsel davranış verileri yalnızca östrojenik etkileri desteklememekte aynı zamanda nörodavranışsal gelişim üzerine de etkileri bulunmaktadır (Monje ve diğerleri, 2009).

2.7.4. BPA'nın Tiroid Hormonuna Etkisi

Hayvan deneylerinde BPA ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Erişkin ratlarda yapılan birçok çalışmada BPA maruziyeti ile tiroid hormonuna bazı etkilerin gözlemlendiğini bildiren çalışmaların yanında hiçbir etkinin gözlenmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (Nieminen ve diğerleri, 2002; Xu ve diğerleri, 2007). BPA maruziyeti ile tiroid hormonlarının konjugasyonunu katalizleyen ve böylece atılımını hızlandıran uridin difosfat glukronil transferaz (UGT) aktivitesi ile anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Paul ve diğerleri, 2010). Yapılan mekanistik çalışmaların sonuçlarına göre, BPA'nın birçok yolak aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını bozabildiği belirtilmiştir. Tiroid reseptörlerine zayıf bağlarla bağlanarak T3 antagonisti gibi davranmaktadırlar. Aynı zamanda tiroid reseptörleri aracılığıyla transkripsiyonel aktiviteyi inhibe edebildiği de görülmüştür (Freitas ve diğerleri, 2011; Sun ve diğerleri, 2009). BPA somatostatin reseptöründe modifikasyon oluşturarak büyüme hormonu ve TSH azaltıcı etki göstermektedir (Facciolo ve diğerleri, 2002).

2.7.5. BPA'nın Cinsiyet Hormonu ve Üremeye İlişkisi

BPA'nın seçici östrojen reseptör modülatörü özelliği nedeniyle deney hayvanlarında BPA'ya maruziyeti testis, yumurtalıklar, prostat, vb. gibi üreme organları ve üremeyi riske eden bir endokrin bozucu olduğundan şüphe edilmesine neden olmuştur (Shelby, 2008; Richter ve diğerleri, 2007). Östrojenin prenatal ve postnatal gelişimin

önemli dönemlerinde cinsiyete özgü fizyolojik süreçlerin koordine edilmesinde nöroendokrin döngünün regülatörü olarak faaliyet göstermesi hayati önem taşımaktadır. BPA maruziyetinin cinsel farklılaşma, gonadatropin salıcı hormon (GnRH), hipotalamik ER ve lüteinleştirici hormonun (LH) salınımındaki değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir (Monje ve diğerleri, 2010).

Cinsiyet hormonlarından özellikle testosteron beynin farklılaşması ve gelişimi için kritik bir öneme sahiptir. Prenatal dönemde BPA maruziyeti üreme organları ile diğer sistemlerde gelişme çağında ve olgun yaşlarda hormon bozukluğu, üreme organlarında veya üreme sistemi fonksiyonlarında geri dönüşümü olmayan değişiklikleri indüklemektedir (Nagel ve diğerleri, 1997). BPA'nın rahimdeki anormalliklerle; morfolojik bozukluklar ve endometriozis gibi durumlarla ilişkili olduğundan şüphe edilmektedir. Gebe farelerle yapılan bir çalışmada, gebelik esnasında BPA'ya maruz kalan ve doğumdan 7 gün sonraya kadar BPA maruziyeti devam eden dişi farelerde, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla daha sık endometrium hipertrofisi karakterize edilmiştir. Endometriozise benzer yapıların oranı 0,1 mg/kg/gün BPA maruziyeti olanlarda %30, 1 mg/kg/gün BPA maruziyeti olan grupta %35 ve kontrol grubunda sadece 1 vaka bulunmuştur (Signorile ve diğerleri, 2010). Kandaraki ve diğerleri (2011) tarafından yapılan çalışmada ise BPA maruziyeti ile polikistik over sendromu arasında bağlantı olduğu rapor edilmiştir.

Hiroi ve diğerleri (1999) yaptıkları çalışmada BPA maruziyeti ile endometrial kanser ve kompleks endometriyal hiperplazi arasında kolerasyon olduğunu bildirmiştir. Farklı biyobelirteçlerin etkisi altında kalmanın farklı anlamlara gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İdrarda saptanan BPA konsantrasyonu tüm çevresel maruziyeti yansıtırken (Upton ve diğerleri, 2014), serumdaki BPA düzeyi sadece hedef doku maruziyetinin göstergesi olmaktadır (Cobellis ve diğerleri, 2009). Caserta ve diğerleri, (2013) tarafından yapılan çalışmada yaşları 18-40 arasında değişen infertil kadın (N=48) ve fertil kontrol grubunun (n=13) serum BPA düzeyleri kıyaslandığında infertil kadınların serum BPA düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum BPA'nın infertiliteye etki edebileceğini göstermektedir.

BPA, hücrenin mayoz bölünme ve oosit gelişim süreçlerini de etkilemektedir. Hunt ve diğerleri (2003) tarafından yapılan çalışmada oral gavaj yoluyla 20, 40 ve 100 µg BPA, dişi ratlara oosit toplanmasından önce 6-8 gün boyunca verilmiş ve maruz bırakılan doza göre mayoz sürecinin bozulduğu belirlenmiştir. Çalışmanın son aşamalarında BPA'nın düşük dozlarda uygulanmasına rağmen oosit büyümesi ve yanlış kromozom ayrımı gibi

istenmeyen durumlardan etkilendiği rapor edilmiştir. Özellikle dişi farelerde BPA, güçlü mayotik bir androjendir. Mayotik etkilerini tespit etmek için kısa süreli, düşük doza maruz bırakma dahi oositleri büyüme aşamalarını gözlemlemek için yeterlidir. Başka bir çalışmada ise bu durumun tersine bir durum gözlemlenmiştir. Pacchierotti ve diğerleri (2008) tarafından BPA'nın dişi rat germ hücreleri ve kemik iliği hücreleri üzerindeki etkileri incelemek için yapılan çalışmada akut, subkronik ve kronik maruziyetlerde zigotların oositlerinde herhangi bir hiperploidi veya poliploidi indüksiyonu gözlemlenmediğini bildirmiştir (kullanılan en yüksek doz 20 mg/kg/gün BPA). Keza bu araştırma, yalnızca kronik maruziyetteki farelerde metafaz II oositlerinin kromatidlerinde erken ayrılmada önemli bir artış gerçekleştiğini göstermiştir.

Son yıllarda doğum kusurları ve daha birçok problem eskisine göre daha çok artış göstermektedir. Mevcut literatürde BPA'nın fetal gelişim üzerindeki olumsuz etkisi bu polikarbonun teratojenik aktivite ile karakterize olduğunu belirtilmektedir (Li ve diğerleri, 2002; Li ve diğerleri, 2010). BPA'ya maruz kalmış insanlarla takip edilen çalışmalar özellikle doğum öncesi maruziyetin erkek üreme sağlığını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Susiarjo ve diğerleri (2013) tarafından yapılan çalışmaya göre rat karnındaki fetusun erken BPA'ya maruziyeti epigenetik değişiklikler yaratarak fetüsün gelişimine müdahale edebileceği ve uygunsuz plasenta gelişimine sebep olabileceği bildirilmiştir. Nitekim BPA'nın kolostrumdaki (anne ağız sütündeki) miktarını tespit etmek amacıyla Japonya Shizuoka'da 101 sağlıklı kadın üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Annelerden alınan süt örnekleri incelendiğinde, BPA konsantrasyonunun 1-7 ng/ml aralıklarında olduğu belirlenmiş ve BPA konsantrasyonu $3,41 \pm 0,13$ ng/ml değerlerinde anlamlı bulunmuştur (Kuruto-Niwa ve diğerleri, 2007). Gebelik döneminde BPA maruziyeti olan ebeveynlerden doğan 56 erkek çocuk ile BPA maruziyeti olmayan ebeveynlerden doğan 97 erkek çocukta yapılan kohort çalışmada; hamilelik döneminde ebeveynlerin mesleki BPA'a maruziyeti, erkek çocuklarda kısalmış anogenital aralık oluşumu ile kolerasyonlu olduğu bulunmuştur (Miao ve diğerleri, 2011).

Miao ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışmada fetüsün henüz uterustayken BPA'ya maruz kalmasının yavruların doğum ağırlıklarına olan etkisine bakılmıştır. Ebeveynlerin BPA'ya maruz kalması durumunda doğum ağırlıklarının azaldığı belirlenirken, hamilelik döneminde maruz kalınmasının doğum ağırlıklarıyla ilişkisinin daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir. Hamilelik döneminde daha yüksek dozlarda BPA'ya maruz kalma durumunda bebeklerin doğum ağırlıklarında daha büyük azalmalar olduğu da

belirtilmiştir. Yeni doğan erkek ratlarla yapılan bir çalışmada doğum sonrası 1. ile 21. günler arasında (0,01, 0,1 ve 5mg/kg vücut ağırlığı) deri altında BPA enjekte edilen farelerin testislerinde spermatogenez için gerekli olan DAZ (Deleted in Azoospermia) ailesinin bir üyesi olan BOULE ekspresyonunda mutasyon nedeniyle hata olduğu ve BPA'nın gelişmekte olan testiste östrojen reseptörü α ve β ekspresyonunu anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışma ile neonatal BPA maruziyetinin en azından kısmen BOULE ekspresyonunun inhibe edilmesinden ve BPA'ya maruz gelişen testiste ER α/β ekspresyonunun reseptörlerinin artmasına bağlı olarak, ilk spermatogenez dalgası esnasında mayoz gelişimini bozduğu gösterilmiştir (Xie ve diğerleri, 2016). 2010 yılında FDA tarafından yayınlanan raporda BPA'nın özellikle fetal dönemde etkilerinin yoğun olacağı bildirilmiştir. Etkilenim yetişkinlere göre çocukluk çağında daha fazladır. Özellikle süt çocukluğu dönemi etkilenimin en yüksek olduğu dönem olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe etkilenimin azalmaktadır. Fetal ve yenidoğan dönemde karaciğer detoksifikasyon enzimleri henüz tam olarak gelişmediği için BPA'nın toksik etkilerine daha çok maruz kalındığı düşünülmektedir (Matsumoto ve diğerleri, 2003).

2.7.5. BPA'nın Erkek Üremesi İle İlişkisi

BPA'nın erkek üremesine zararlı etkileri embriyonik, pubertal ve/veya yetişkinlik döneminde meydana gelmektedir. Hormonların reseptör ekspresyonları ve işlevlerini modifikasyona uğratarak hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen boyunca etkiyen BPA, spermatogeneze müdahale ederek değişimi sonucu üreme ile ilgili bozukluklara neden olmakta ve infertilite oluşumuna sebep olmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda BPA'ya in vivo maruziyet sonucu sperm sayısında, sperm hareketliliğinde, normal sperm morfolojisinde, zayıf spermatogenezde önemli bir azalmaya neden olduğu ve sperm DNA hasarında artış meydana geldiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra BPA antioksidan enzimlerinin inhibesine yol açarak yağların peroksidasyonu sonucu testis ve epididimde oksidatif strese yol açmaktadır (Manfo ve diğerleri, 2004).

BPA, androjen antagonisti olarak normal androjen bağlanma aktivitesini kesintiye uğratmakta ve reproduktif fonksiyonla bildirilen ilişkileri ve potansiyel olarak endokrin fonksiyonları değiştirmektedir. Bu etki hipotalamus/hipofiz üzerinde bir etkiye neden olarak E2 üretimini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra BPA anti östrojenik faaliyetleri

nedeniyle endojen E2 ile rekabet ederek östrojen yanıtını bloke etmektedir. E2'nin hipotalamus/hipofizde ER'lere bağlanmasının rekabetçi bir inhibisyonu, dolaşımdaki E2'nin LH üzerindeki negatif geri beslemesinin zayıflamasına yol açarak, dolaşımda artmış düzeyde LH konsantrasyonları ile sonuçlanabilecek ve bu da testiste E2 üretiminin artmasına neden olmaktadır (Liu ve diğerleri, 2015) Son olarak, BPA tiroid reseptörlerine bağlanarak tiroid fonksiyonu üzerinde hem agonistik hem de antagonistik etkilere sahiptir (Rochester, 2013). Vom Saal ve diğerleri (1998) tarafından erkek ratlar üzerinde BPA maruziyeti üzerinde çalışmada preputial bezler boyutunun arttığını, epididimis boyutunun küçüldüğünü ve sperm üretiminin azaldığını tespit etmişlerdir. Herath ve diğerleri (2004) tarafından yapılan pubertal dönemdeki ratlar üzerinde yapılan çalışmada 3 mg/kg/gün BPA maruziyeti, düşük seviyede sperm oluşumuna ve testosteron konsantrasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir. Wisniewski ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada BPA'nın üremedeki toksik olarak düşük olduğu limitler incelenmiştir. Bu çalışmada 0,5 veya 25 mg/kg/gün BPA yetişkin ratlara enjekte edilmiş; ratlarda sperm üretimlerinin % 50 oranında azaldığı ve sperm rezervlerinin yaklaşık %70 oranında düştüğü belirlenmiştir. Bunun yanı sıra BPA maruziyeti sonucu sperm hücrelerinde hasarlar ve hormon düzeylerinde (FSH, LH ve testesteron) azalmalar da görülmüştür.

2.8. Konuyla İlgili Yapılmış Bazı Çalışmalar

Takeuchi ve Tsutsumi (2002) tarafından yapılan çalışmada insanların yaygın olarak kullanılan bir endokrin bozucu olan BPA'ya maruziyetini araştırmak için serum BPA konsantrasyonları ölçülmüş ve BPA'nın cinsiyete bağlı hormonlarla ilişkisini analiz edilmiştir. BPA, yeni bir enzime bağlı immünosorbent tahlili ile tüm insan serumlarında tespit edilmiştir. Serum BPA konsantrasyonları normal erkeklerde (1.49 ± 0.11 ng/ml; $P < 0.01$) ve polikistik over sendromlu kadınlarda (1.04 ± 0.10 ng/ml; $P < 0.05$), normal kadınlara (0.64 ± 0.10 ng/ml) nazaran anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında BPA ile androjene ilişkin metabolik farklılıklar sebebiyle cinsiyet faktörü açısından farklılıklar görülmüştür.

Watanabe (2003) tarafından yapılan çalışmada, plasenta ve süt yoluyla BPA'ya maruz kalmanın erkek yavrularda üreme sistemi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Gebe ratlar, gebeliğin 6. gününden 20. emzirme gününe kadar gavaj yoluyla

0, 4, 40 ve 400 mg/kg vücut ağırlığında BPA ile tedavi edilmiştir. 9 haftalık yavrularda plazma testosteron konsantrasyonları, kontrol grubuna kıyasla BPA gruplarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Hormon konsantrasyonu 36. haftada verilen BPA miktarına oranla artış göstermiştir. Testislerdeki testosteron içeriği, istatistiksel olarak önemsiz olsa da, plazmadakine benzer bir eğilim göstermiştir. BPA'ya maruz kalan yavrularda testis ağırlığında çok az değişiklik görülmüştür. 9 haftalıkken luteinleştirici hormon ve folikül uyarıcı hormonun plazma konsantrasyonlarında kayda değer bir değişiklik görülmemiştir. Testosterondan kaynaklı E2 oluşumu BPA miktarından etkilenmiştir. Sonuç olarak, perinatal dönemde BPA'ya maruz kalmanın, ratların erkek yavrularında testosteron homeostazı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Kawai ve diğerleri (2003) tarafından yapılan çalışmada, erkek farelerde östrojenik aktiviteyi taklit eden BPA'ya fetal maruziyetin agresif davranış ve hormonal değişim üzerindeki etkisi değerlendirmiştir. Gebeliğin 11 ila 17. gününde, dişi farelere 2 ng/g ya da 20 ng/g oranlarında BPA enjekte edilmiştir. 8. haftada saldırganlık erkek ratlarda artmış ancak 12 haftadan sonra saldırganlık davranışlarında farklılık görülmemiştir. Göreceli testis ağırlığı (vücut ağırlığının gramı başına), 2 ng/g ile tedavi edilen farelerde 8. ve 12. haftalarda kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ve 20 ng/g ile tedavi edilen ratlarda 12. haftada önemli ölçüde daha düşük tespit edilmiştir. Tedavi edilen ratlardaki serum testosteron konsantrasyonunun, kontrollerdekinden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, BPA'nın ratlarda 8 haftalıkken agresif davranışı geçici olarak aktive ettiğini ve düşük dozlarda BPA'nın üreme organlarının normal gelişimine müdahale ettiğini göstermektedir. Bu saldırgan davranışı harekete geçiren mekanizmanın, yüksek testosteron konsantrasyonu olmadığı tespit edilmiştir.

Tanaka ve diğerleri (2006) tarafından yapılan çalışmada, ratlardaki yenidoğan döneminde testosteronun (T) cinsel farklılaşmada önemli rol oynadığı ve erkek sıçanlarda doğumdan 2 saat sonra serum T düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir. Bu kapsamda çalışmada gebe dişi ratlar, gebeliğin 1. gününden (GD1) doğumdan 2 saat sonrasına kadar çeşitli dozlarda BPA'ya maruz bırakılmıştır. GD22 olarak kodlanan gruba (BPA'ya maruz kalan gruptakilerin ve kontrol grubundakilerin yaklaşık yarısı) sezaryene tabi tutulmuştur. GD22'de yer alan bireylere ötenazi uygulanarak, kan örnekleri alınmıştır. GD23 grubunda (BPA ile tedavi edilen ve kontrol grubunun diğer yarısı) ise doğum gerçekleşmiştir. Erkek yavrulara doğumdan 2 saat sonrasında ötenazi uygulanmıştır. Serum T seviyeleri, radyoimmünoassay (RIA) ile tespit edilmiştir. GD22'de BPA miktarları ile serumdaki T

seviyelerine arasında ters orantı tespit edilmiştir. Doğumdan 2 saat sonra, yavruların serumundaki T seviyeleri ile serumdaki BPA miktarları arasında ters orantı olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, in utero BPA'ya maruz kalmanın yenidoğan döneminde T artışını engellediği ve BPA'ya in utero olarak maruz kalmanın yenidoğan erkeklerde endokrin ortamı bozduğu tahmin edilmektedir.

Zhou ve diğerleri (2008) BPA'nın ratlarda yumurtalık TI hücreleri (teka-interstisyel hücreler) ve granüloza hücrelerinde steroid hormon üretimi süreci üzerine etkileri araştırmışlardır. TI hücrelerinde BPA, testosteron sentezini ve 17- α hidroksilazın (P450c17), kolesterol yan zincir bölünme enziminin (P450scc) ve steroidojenik akut düzenleyici proteinin (StAR) mRNA ekspresyonunu 10^{-7} ila 10^{-4} M konsantrasyonlarda 72 saat kuluçkada bırakılmıştır. Granüloza hücrelerinin 10^{-7} ila 10^{-5} M konsantrasyonlarda BPA ile tedavisi, progesteron seviyelerinde ve P450scc'nin mRNA ekspresyonunda bir artışa neden olurken, 10^{-4} M'de beklenmedik bir düşüşe neden olmuştur. BPA (10^{-7} ila 10^{-5} M) eğilimi 10^{-4} M konsantrasyonda önemli bir artışla StAR mRNA'nın ifadesini yükseltmiştir. BPA'nın (10^{-6} ila 10^{-4} M) estradiol seviyeleri ve P450arom'nun mRNA'nın ekspresyonu üzerinde konsantrasyona bağlı önemli bir inhibitör etkisi gözlenmiştir. Sonuç olarak, BPA'nın steroidojenik enzimleri değiştirerek yumurtalık steroidogenezi kesintiye uğratacağı belirtilmiştir.

Leranth ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmada, BPA'nın yetişkin erkek ratlarda medial prefrontal korteksinde (mPFC) ve hipokampusunda sinaptogenezi bozup bozmadığını araştırmak için, hadım edilmiş ve sahte ameliyatlı hayvanlar, farklı BPA (300 μ g/kg), testosteron propiyonat (1.5 mg) kombinasyonları ile tedavi edilmiştir. Beyinler elektron mikroskopik stereolojiye tutulmuş, mPFC ve CA1 hipokampal bölgesindeki asimetrik omurga sinapslarının sayısı tahmin edilmiştir. Analiz edilen her iki bölgede, BPA, astroglia işlem yoğunluğunda telafi edici bir artışa eşlik eden, gonadal olarak sağlam hayvanlarda sahte ameliyatlı omurga sinapslarının sayısını azaltmıştır. Ek olarak, BPA, hadım edilmiş erkeklerde testosteron takviyesine hem prefrontal hem de hipokampal sinaptojenik yanıtını engellemiştir. Bu sonuçlar, BPA'nın yetişkin erkek ratlarda mPFC ve hipokampusunda testosteron karşı sinaptojenik tepkiye müdahale ettiğini göstermiştir.

Galloway ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmada yetişkinler arasında günlük BPA atılımı tahmin edilmiş, serum östrojen ve testosteron konsantrasyonları ile ilişkileri incelenmiştir. İncelenen 20-74 yaşları arasında 715 yetişkinde BPA konsantrasyonu, 24 saatlik idrar numuneleri alınarak sıvı kromatografi ve kütle spektrometrisi yöntemleri

ile tespit edilmiştir. Bulgulara göre idrarda BPA konsantrasyonu 3,59 ng/ml ve ortalama atılım 5,63 µg/gün olarak tespit edilmiştir. Çalışmada erkekler için yaş, çalışma yeri, sigara, obezite gibi modellemeler yapılmış olup, buna göre yüksek BPA maruziyeti erkeklerde endokrin değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Nakamura ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmada, prepubertal erkek ratlarda (4 haftalık), 6 hafta boyunca deri altından BPA (0, 20, 100 ve 200 mg/kg/gün) veya E2 (10 ve 100 µg/kg/gün) uygulanmıştır. Hem BPA hem de E2 tedavileri plazma ve testiküler testosteron düzeylerini ve plazma luteinizan hormon (LH) düzeylerini azaltmıştır. E2 ve folikül uyarıcı hormon düzeylerini düşürmemiştir, ancak E2 tedavisi plazma düzeyini arttırmıştır. Testosteron seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak, BPA ve E2, Leydig hücrelerinde steroidojenik enzimlerin ve kolesterol taşıyıcı proteinin ekspresyonunu azaltmıştır. Bu nedenle, plazmadaki azalmış testosteron seviyeleri, bu enzimlerin ve proteinlerin ekspresyonlarının azalmasının yanı sıra plazma LH seviyelerinin azalmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. İlginç bir şekilde, steroidojenik enzimlerdeki ve taşıyıcı proteindeki değişiklikler, plazma LH seviyelerini inhibe edenlerden daha düşük BPA veya E2 maruziyet seviyelerinde gözlenmiştir. Mikroskopik olarak 200 mg/kg BPA ve 100 µg/kg E2 testisteki Leydig hücre sayılarını önemli ölçüde azaltmıştır. Ek olarak, BPA ve E2, östrojen reseptörü α -mRNA'nın ekspresyonunu da azaltmış, bu da Leydig hücrelerinin sayısının azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, BPA sadece Leydig hücrelerini değil, aynı zamanda hipofiz bezini de doğrudan etkilemekte, ancak Leydig hücreleri, hipofiz bezinden daha düşük maruz kalma konsantrasyonlarında bozulma etkisindedir.

Wu ve diğerleri (2011) tarafından yapılan çalışmada, östrojenik endokrin bozucu olarak BPA'nın prostat gelişimi için uyarıcı olabileceği test edilmiştir. Ayrıca düşük doz BPA'nın, erkek SD sıçanlarında BPA semptomunu çoğaltmak ve şiddetlendirmek için hiperplazi prostatını indükleyebileceği varsayılmıştır. BPA, testosteron tarafından indüklenmiş ve daha sonra 4 hafta boyunca BPA (10, 30 veya 90 µg/kg/gün), 17 β -estradiol (E2; 50.0 µg/kg/gün) ile tedavi edilmiştir. Düşük doz BPA (10 µg/kg) ile tedavi edilen ratlarda ağırlık ve hacmin kontrol gruplarından daha yüksek olduğunu ve BPA'nın prostatın nispi ağırlığını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur ($p < 0.01$). Prostat lobları için BPA, ventral prostatın (VP) nispi ağırlığını, dorsolateral prostatın (DLP) ağırlığını ve nispi ağırlığını önemli ölçüde artırmıştır. Histopatolojik sonuçlara göre, BPA grubunda VP ve DLP'nin epitel hücreindeki (HEC) düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit

edilmiştir. BPA ayrıca testosteron seviyesini düşürmekte ve prostata özgü antijen seviyesini artırmaktadır. E2 tedavisi ayrıca VP ve DLP'nin nispi ağırlığının yanı sıra HEC ve hormon seviyeleri üzerinde de önemli etkiler göstermiştir. Sonuç olarak düşük dozda dahi BPA'ya maruziyetin, ratlarda prostatın çoğalmasına ve testosteronun neden olduğu iyi huylu hiperplazi prostatını şiddetlenmesine neden olabileceği belirtilmiştir.

Hong ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada, düşük dozda BPA'ya maruz kalmanın erken embriyo aşamasında erkek üreme gelişimi üzerindeki etkisini ve altında yatan mekanizmaları araştırılmıştır. BPA (20 µg/kg/gün) dişi ratlara gebeliğin 1. ve 5. günlerinde oral yoldan uygulanmıştır. Erkek yavrulara (PND10, 20, 24, 35 veya PND50'de) ötenazi uygulanmıştır. İmplantasyondan önce BPA'ya maruz kalan ratların (BPA-ratlar) testosteron seviyesinin azalmasıyla testis gelişiminde gecikme gösterdiği tespit edilmiştir. PND35'te BPA ratlarında seminifer tübüllerin çapı ve epitel yüksekliği azalmıştır. Farklı aşamalardaki spermatojenik hücrelerin sayısı, özellikle PND50'de önemli ölçüde azalmıştır. BPA ratları, PND24'ten başlayarak serum ve testis testosteron seviyelerinde kalıcı bir azalma gösterirken, GnRH ve mRNA, PND35 ve PND50'de önemli ölçüde artmıştır. BPA ratlarında testiküler StAR ve P450scc ifadeleri de PND35 ve PND50'deki kontrol gruplarına göre azalmıştır. Daha ileri analizler, StAR promotöründeki histon H3 ve H3K14 asetilasyon (Ac-H3 ve H3K14ac) seviyelerinin kontrol ratlarına göre azaldığını, buna karşın P450scc promotöründeki Ac-H3 seviyesinin arasında önemli ölçüde fark olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, preimplantasyon embriyosunda BPA'ya maruz kalmanın, testiküler testosteron sentezini bozmak için StAR promotörünün histon asetilasyonunu azaltarak testis gelişimini geciktirdiğine dair kanıtlar elde edilmiştir.

Zang ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada, BPA'nın erkek farelerin testosteron düzeyleri ve cinsel davranışları üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir. 22 - 25 g ağırlığındaki 12 haftalık kırk erkek fare, rastgele dört eşit gruba (grup başına n = 10) ayrılmıştır. Kontrol grubu ve BPA maruziyetlerine göre düşük konsantrasyon grubu (10 mg/kg), orta konsantrasyon grubu (50 mg/kg) ve yüksek konsantrasyon grubu (100 mg/kg) belirlenmiştir. Her fareye, art arda 21 gün boyunca intraperitoneal olarak BPA enjekte edilmiştir. Son BPA uygulamasından sonra testisin serum ve interstisyel dokusundaki cinsel davranışlar ve testosteron düzeyleri ölçülmüştür. Bunun yanı sıra testis, epididim ve seminal vezikül dahil olmak üzere her grubun cinsel organlarının ağırlıkları da gözlemlenmiştir. Bulgulara bakıldığında, yüksek konsantrasyon grubunda mount gecikmesi, orta grupta intromisyon gecikmesi ve yüksek konsantrasyon grubunda sırasıyla

11.64 $\pm$ 2.67 dk, 20.28 $\pm$ 3.40 dk ve 20.13 $\pm$ 2.06 dk bulunmuştur. Hepsi kontrol grubundan daha uzun sürmüştür. Yüksek konsantrasyon grubundaki bağlama frekansı, intromisyon frekansı ve çiftleşme etkinliği sırasıyla 0,52 $\pm$ 0,15 sayı/dakika, 0,37 $\pm$ 0,12 sayı/dakika ve 0,40 $\pm$ 0,03 bulunmuş ve bunların tümü kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek konsantrasyon grubunda ortalama testis ağırlığı 0.198 $\pm$ 0.032 g, 0.203 $\pm$ 0.037 g ve 0.183 $\pm$ 0.032 g, yüksek konsantrasyon grubunda nispi testis ağırlığı 0.637 $\pm$ 0.106 g olarak tespit edilmiştir. Epididim ağırlığı ve bağıl epididim ağırlığı, seminal vezikül ağırlığı ve seminal vezikülün bağıl ağırlığı sırasıyla 0.069 $\pm$ 0.010 g, 0.242 $\pm$ 0.040 g, 0.219 $\pm$ 0.042 g ve 0.760 $\pm$ 0.143 g bulunmuştur ve tümü kontrol grubundan daha düşük tespit edilmiştir. Yüksek konsantrasyon grubunda serum testosteron seviyeleri, orta ve yüksek konsantrasyon grubunda intratestiküler testosteron seviyeleri 7.88 $\pm$ 1.62 ng/ml, 75,5 $\pm$ 7.18 ng/ml ve 73.00 $\pm$ 9.57 ng/ml bulunmuştur ve bunların tümü kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak BPA, farelerde testosteron düzeylerini düşürmekte ve cinsel davranışlarını engellemektedir.

Scinicariello ve Buser (2016) tarafından yapılan çalışmada, BPA, benzofenon-3 (BP-3), triklosan (TCS) ve parabenler ile çocuk ve ergen katılımcılarda (6-19 yaş) serum total testosteron (TT) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Erkek ve kız çocuklarda (6-11 yaş) ve ergenlerde (12-19 yaş) doğal log-dönüştürülmüş serum TT düzeyleri ile idrar BPA, BP-3, TCS ve parabenlerin arasındaki ilişkileri tahmin etmek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre; erkek ergenlerde BP-3 ve BPA anlamlı olarak daha düşük TT düzeyi ile ilişkilendirilmiş ve kız ergenlerde BPA anlamlı olarak daha yüksek TT düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. TT düzeyinin, her iki cinsiyetten çocuklarda ve ergenlerde TCS veya toplam parabenler ile herhangi bir ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu çalışma ergenlerde serum TT düzeyi ile hem BP-3 hem de BPA arasındaki ilişkiyi bildiren ilk çalışma niteliğindedir. BPA ve TT düzeyi arasındaki ilişkiler incelendiğinde ergenlerde cinsiyete bağlı farklılık tespit edilmiştir. Erkeklerde ters orantılı ve kızlarda ise pozitif yönlü farklılık görülmüştür. BP-3, yalnızca ergen erkeklerde daha düşük TT düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.

Konieczna ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada, polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda (n=106, yaş aralığı 18-40) tandem kütle spektrometrisi (HPLC–MS/MS) ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak serum BPA konsantrasyonları belirlenmeye çalışılmış, hormonal ve metabolik profilleri üzerindeki

potansiyel etkisi değerlendirilmiştir. Bulgulara göre PCOS'lu kadınların sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek serum BPA konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir: (geometrik ortalama % 95 GA) 0.202 ng/mL (0.150; 0.255) ve 0.154 ng/mL (0.106; 0.201). Serum total testosteron (TST) ($R=0.285$, $P=0.004$) ve serbest androjen indeksi (FAI) ($R=0.196$, $P=0.049$) arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Serum BPA ve BMI, bel çevresi, serum glukoz, insülin ve lipidler arasında anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir. Bu sonuçlar, PCOS'lu kadınlarda over hiperandrojenizminin patogeneğinde BPA'nın potansiyel rolüne işaret etmektedir.

Gonçalves ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada, BPA'ya 24 veya 48 saat maruziyet sonrası Leydig TM3 hücrelerinin büyümesi ve testosteron üretimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. BPA, konsantrasyona bağlı bir şekilde testosteron üretimini, hücre canlılığını ve hücre büyümesini azaltmıştır. Test edilen en yüksek BPA konsantrasyonu 100 μ M'dur. Bu test edilen konsantrasyona göre çok sayıda hücre ölümü gerçekleşmiştir. Bu nedenle, çalışma BPA'nın Leydig TM3 hücreleri için toksik olduğu ve steroidojenik işlevlerini bozduğunu göstermektedir.

Taylor ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada, yetişkin ürogenital sistemi üzerinde gelişimsel ve yetişkin östrojen maruziyeti arasındaki potansiyel etkileşimi incelenmiştir. Bu nedenle erkek fareler perinatal olarak BPA ve DES'e pozitif kontrol veya negatif kontrol olarak maruziyete uğratılmış ve yetişkinlikte testosteron ve östradiol (T+E2) içeren silastic kapsüller veya boş kapsüller ile 4 ay süreyle tedavi edilmiştir. Perinatal gelişim sırasında BPA veya DES'ye maruz kalan hayvanlarda idrar akışı/böbrek sorunları ve genişlemiş mesane ve ayrıca prostat büyümesi olması negatif kontrollere göre daha olası görülmüştür. Yetişkin T+E2 ile tedavi edilen perinatal BPA ve DES hayvanlarında OVD, dorsal prostat hiperplazisi ve prostatit ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, ürogenital sistem gelişimi sırasında yüksek eksojen östrojen seviyeleri ile yetişkinlikte yüksek östradiol ve erkek farelerde OVD arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Li ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada, BPA'nın rat LC'lerinde hücresel sirkadiyen saat ve testosteron sentezi üzerindeki etkisini tespit etmek için NR1D1 sinyal mekanizmalarını incelemiştir. Çalışmaya göre; BPA tedavisi, TM3 hücrelerinde Nr1d1 ve steroidojenik genlerin (Hsd3b2 ve Hsd17b3) transkripsiyon seviyelerini önemli ölçüde azalttığı, ancak diğer sirkadiyen saat gen seviyelerini (Per2 ve Dbp) artırdığı tespit edilmiştir. BPA tedavisi ayrıca NR1D1 ve StAR protein ekspresyonunu önemli ölçüde

aşağı regüle ettiği, ancak TM3 hücrelerinde BMAL1 protein ekspresyonunu yukarı yönlü regüle ettiği bulunmuştur. Bunun yanı sıra, BPA ile tedavi edilen TM3 hücrelerinde testosteron üretiminde belirgin bir düşüş olmuştur. BPA'nın intraperitoneal enjeksiyonu, rat testislerinde BMAL1 proteini ve diğer sirkadiyen saat geni (Per2 ve Dbp) seviyelerini arttırırken, NR1D1 ve StAR protein seviyelerini ve steroidojenik gen transkripsiyon seviyelerini (Cyp11a1, Hsd3b2 ve Hsd17b3) büyük ölçüde azaltmıştır. Özellikle, BPA ile tedavi edilen ratlarda serum testosteron seviyeleri de büyük ölçüde azalmıştır. Ayrıca, bir NR1D1 agonisti olan SR9009, steroidojenik genlerin (StAR, Cyp11a1 ve Hsd17b3) yüksek ekspresyonu yoluyla TM3 hücrelerinde testosteron üretimini arttırmıştır. Tersine, Nr1d1 yıkımı, testosteron birikimini ve zayıflatılmış steroidojenik gen ekspresyonunu inhibe etmiştir. Bunun yanı sıra, SR9009 ile tedavi, sirkadiyen saat ve testosteron üretimi üzerindeki BPA etkisini kısmen tersine çevirmiştir. Çalışma, BPA'nın LC'lerde NR1D1 sinyalini inhibe ederek en azından kısmen testosteron üretimini bozduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanı Materyali

Çalışmamız için deney hayvanı olarak 2 aylık Sprague dawley cinsi 40 adet erkek rat kullanıldı. Erkek ratlar 8-10 haftalık olup, ortalama ağırlıkları 250 g'dır. Ratların çalışma öncesinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarına bir hafta önce alınarak ortam koşullarına adapte olmaları sağlandı. Laboratuvar ortamında 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık ortam olmak üzere ratlar standart ışıktaki 22°C'de yeterli miktarda su ve yem ile beslenmeleri sağlandı.

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 01/01/2011 tarihli ve 2011/026 sayılı etik kurul kararınca onaylandı.

3.1.2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü

Çalışmamızda deney hayvanları: Kontrol (n=10); 2 mg BPA verilenler (n=10); 10 mg BPA verilenler (n=10); 25 mg BPA verilenler (n=10) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Laboratuvar ortamına adaptasyon süresine müteakkip her gün aynı saatte her gruptaki hayvanlara mısır yağında çözödürölen BPA; 2 mg, 10 mg ve 25 mg dozlarda abdominal bölgeden intraperitonel olarak deney gruplarına enjekte edildi. Kontrol grubumuza enjeksiyon uygulaması yapılmadı. Üçöncü haftanın sonunda 2 mg BPA verilen gruptan bir rat öldü ve deney dışı kaldı. Çalışmamız 38 ratla tamamlandı. Enjeksiyonu takiben 28 gün sonra hayvanlar 12 saat süre ile aç bırakılarak kan örnekleri alındı, servikal dislokasyon ile ötenazi uygulandı.

3.1.3. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Tüm hayvanlardan toplanan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı ve analiz yapıncaya kadar -20 °C’de saklandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Serumda Total Protein Miktarının Ölçümü

Serumda total protein miktarının ölçümü alkali çözeltide peptit bağlarının bakır (Cu) ile kompleks yapı oluşturmaya esasına dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Biüret reaktifindeki Cu^{+2} iyonları, bir peptit bağı ile ya da birden daha fazla peptid bağıyla reaksiyona girmesi ve mavi-mor renkli bir kompleks oluşumu sağlamaktadır. Ölçüm amacıyla kör, standart ve numune tüpleri hazırlandı. Hazırlanmış olan biüret çözeltisinden 1 ml olacak şekilde kör, standart ve numune tüplerine konuldu. Üzerine numune tüpüne 50 µl örnek, standart tüpüne ise 50 µl sığır serum albumin ve kör tüpüne 50 µl saf su ilave edildi. Tüpler içerisindeki sıvıların karışımı sağlandıktan sonra 505 nm’de okumaları yapıldı (Lubran, 1978; Ohnishi ve Barr, 1978, Kamikaze ve diğerleri, 2003).

3.2.2. Serumda Alanin Aminotransferaz (ALT) Analizi

Serumda alanin aminotransferaz (ALT) enziminin analizi alanin aminotransferazın 25°C 1 dakikada 1 mmol/L alanin ve alfa ketoglutaratı; piruvat ve glutamata transaminasyonu sonucu meydana gelen absorbans artışının 340 nm’de 1-3 dakika boyunca ölçülmesi prensibi ile çalışan ticari kit (ALT, Archem, A2222, TURKEY) kullanılarak yapıldı. Bir tüpe 4’te 1 oranında birinci ve ikinci ayraç karışımından 1 ml konuldu. Üzerine 100 µl serum ilave edilip karıştırılmak suretiyle 90 saniye 37°C’de inkübe edildi ve sonra 60 saniyede bir 340 nm’de 3 okuma yapıldı. Delta absorbans değeri hesaplanarak standart faktör ile çarpımından U/L cinsinden sonuç elde edildi.

3.2.3. Serum Trigliserit Düzeyinin Ölçülmesi

Serumda trigliserit düzeyleri Archem ticari kit (Archem, A2162, Istanbul, Turkey) ile kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Prensip olarak trigliseritler, gliserol ve serbest yağ asitleri üretmek için lipoproteinlipaz tarafında hidrolize edilmektedir. Gliserol, gliserol kinaz, gliserol fosfat oksidazın dâhil olduğu H₂O₂'nin üretildiği bir dizi bağlı enzimatik reaksiyona katılmaktadır. H₂O₂ bir kinonim boyası oluşturmak için peroksidaz varlığında p-klorofenol ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girmektedir. Oluşan rengin yoğunluğu trigliserit konsantrasyonu ile orantılı ve 480 ila 520 nm arasında fotometrik olarak ölçüldü. Hesaplama formülasyonu: Serum örneği: trigliserit mg/dl= AX/AS x 200 (standart değer). Serum trigliserit düzeyinin analiz prosedürü Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Serum trigliserit düzeyinin analiz prosedürü

Analiz Prosedürü			
Test Tüplerine Pipetleme	Kör	Standart	Örnek
Reaktif	1000µl	1000µl	1000µl
Örnek	-	-	10µl
Standart	-	10µl	-
Karışımı 37°C'de 5 dakika inkübe edin. Reaktif körüne karşı standart(AS) ve numunelerin(AX) absorbanslarını okuyun.			

3.2.4. Serum Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi

Serumda kolesterol düzeyleri Archem ticari kit (Archem, A2162, Istanbul, Turkey) ile kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Kolesterol, enzimatik hidroliz ve oksidasyondan sonra belirlenmektedir. İndikatör kinonimin, fenol ve peroksidaz varlığında hidrojen peroksit ve 4-aminoantipirinden oluşmaktadır. Oluşan kırmızı renk numunedeki kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır. Hesaplama formülasyonu:(Absorbans Örneği /Absorbans Standardı) x Standardın Konsantrasyonu (100) = mg/dl (mmol/L) numunedeki glukoz. Kolestrol testinin prosedürü Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Kolestrol testinin prensibi

Test Prensibi			
Test Tüplerine Pipetleme	Kör	Standart	Örnek
Reaktif	1000µl	1000µl	1000µl
Örnek	-	10µl	10µl
Distile Su	10µl	-	-
Karışımı 37°C’de 5 dakika veya oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edin. Reaktif körüne karşı 60 dakika içinde numunenin ve standardın absorbensini ölçün.			

3.2.5. Serum Testosteron Düzeyinin Ölçülmesi

Rat testosteron düzeyleri Elisa ticari kit (Bioassay Technology Laboratory, Cat NO EA0023Ra) ile manuel olarak elisa cihazında çalışıldı. Bu kit, enzim bağlantılı bir immunosorbent tahlilidir (ELISA). Monoklonal antikor ile önceden kaplanmış kuyucuklara T-standartlar veya numuneler eklenir. Daha sonra kuyucuklara biotin konjuge hedef antijen eklenir. Standartlardaki veya numunelerdeki antijenler yakalama antikoruna bağlanmak ve inkübe etmek için biotin-konjuge antijen ile tamamlanır. Bağlanmamış antijenler bir yıkama adımı esnasında yıkanarak uzaklaştırılır. Bağlanmamış avidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. TMB substrat daha sonra eklenir ve renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma solusyonu eklenerek durdurulur ve renk 450 nm’de ölçülebilen sarıya dönüşür. Geliştirilen rengin yoğunluğu numunedeki T konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Numunedeki T konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD’sinin standart eğrisiyle karşılaştırılarak belirlenmektedir. Serum testosteron düzeyinin analiz prosedürü şu şekildedir:

1. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve numuneleri talimatlara göre hazırlayın. Tüm reaktifleri analiz başlamadan önce oda sıcaklığına getirin. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.
2. Tahlil için gereken strip sayısını belirleyin. Stripleri kullanım için çerçevelere yerleştirin. Kullanılmayan stripler bir aya kadar 2-8°C’de saklanmalıdır.
3. 50 µl standart veya numune kuyusu ekleyin, her kuyuya 50 µl biotinlenmiş antijen ekleyin (boş kontrol kuyusu değil) ve iyice karıştırın. Plakayı bir kapatıcı ile örtün ve 30 dakika inkübe edin.

4. 300 µl yıkama tamponu ile manuel olarak beş kez yıkayın. Plakayı her seferinde ters çevirin ve içindikileri boşaltın; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici malzemeye 4-5 kez vurun. Otomatik yıkama için tüm kuyuları aspire edin ve yıkama tamponuyla 5 kez yıkayın, kuyuları yıkama tamponuyla aşırı doldurun. Plakayı emici malzeme üzerinde kurulaşın.

5. Standart kuyucuğa 50µl konsantre avidin-HPR ekleyin ve kuyudan numune alın, 30 dakika inkübe edin ve plakayı bir kapatıcı ile kapatın.

6. Mühürleyiciyi çıkarın ve yukarıda açıklandığı gibi yıkayın.

7. Her kuyucuğa 50 µl substrat solusyonu A ekleyin ve ardından her kuyuya 50 µl substrat solusyonu B ekleyin.

8. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönecektir.

9. Durdurma solusyonu ekledikten sonra 1 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) belirleyin.

Her standart, kontrol ve numune için çift okumaların ortalamasını alındı. X eksenindeki hedef antijen konsantrasyonuna karşı Y eksenindeki her standart için ortalama absorbansı çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalardan en uygun eğri çizildi. Veriler Y eksenindeki standartların OD'sine karşı X eksenindeki hedef antijen konsantrasyonunun günlüğü çizilerek doğrusallaştırılabilir ve en uygun çizgi regresyon analizi ile belirlenmektedir. Doğrusal denklem ($X=Y + \text{kalibrasyon değeri}$) standart eğri hesaplamasında X'in standart konsantrasyonunun kaydı ve Y'nin standart değerinin OD'si kullanılmaktadır. Eğer örnekler seyreltilmişse (2 ya da 5 kez önerilir) standart eğriden okunan seyreltme faktörü ile çarpılmalıdır.

Tablo 3. Seyreltme Sonuç Tablosu Örneği

Konsantrasyon	Kör	S5	S4	S3	S2	S1	S0
OD değeri	VB	V5	V4	V3	V2	V1	V0

3.2.6. Serum Glikoz Düzeyinin Ölçülmesi

Rat glikoz düzeyleri tespiti için kan şekeri ölçüm cihazı kullanıldı ve ratlardan elde edilen serumlarda glikoz düzeyleri belirlendi.

3.2.7. İstatistik

Biyokimyasal analizlerin sonuçları istatistiksel değerlendirilmesi IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle serum glukoz, total protein, ALT, trigliserit, kolesterol ve testosteron düzeyleri belirlenerek elde edilen istatistiki değerler (ortalama, standart hata, minimum, maksimum) belirlenmiştir. Değişkenlere ait verilerin normal dağılımları test edildikten sonra gruplar arası karşılaştırmalar Anova tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiştir. Farkların hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için Tukey testi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Miktarı

Araştırmamız başlamadan bir hafta önce adaptasyonu sağlanan ratlar adaptasyon sürecindeki ağırlıklarında dâhil olmak üzere araştırma süresince ortalama canlı ağırlık miktarları ve haftalık değişimleri Tablo 4'te sunulmuştur. Buna göre oluşan deney gruplarında, araştırma öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4. Araştırma gruplarının ortalama canlı ağırlık miktarları ve haftalık değişimleri (g).

Gruplar	Adaptasyon	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta
Kontrol	277	334,8	362,6	380,8	389,7
2 mg BPA	273	323,8	352,7	376,9	387,2
10 mg BPA	271,5	318,1	343,3	355,8	366,5
25 mg BPA	272,5	314,7	353,6	366,8	371,1

4.2. Testis Ağırlıkları

Araştırmada deney sonunda elde edilen testis ağırlıklar Tablo 5'te sunuldu Buna göre testis ağırlıklarının ortalamaları değerlendirildiğinde tüm grupların deney sonundaki testis ağırlıklarının kontrol grubundakilerden daha düşük olduğu tespit edildi. 10 mg BPA ve 25 mg BPA uygulanan gruplarda ortalama testis ağırlıklarının eşit olduğu ve 2 mg BPA uygulanan gruptan daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 5. Araştırma sonunda ratların testis ağırlıkları (g).

Örnek No.	Kontrol (n=10)	2 mg BPA (n=8)	10 mg BPA (n=10)	25 mg BPA (n=10)
I	4	4	4	4
II	4	3	3	4
III	4	3	3	4
IV	3	4	3	4
V	4	10*	3	3
VI	4	4	4	3
VII	3	3	3	3
VIII	3	4	4	2
IX	4	0*	4	4
X	4	0*	3	3
Ortalama	3,7	3,5	3,4	3,4

*2 mg BPA grubundaki iki ölüm ve 5 nolu bireydeki ortama testis ağırlıkları hesabına ekstrem örnekler olduğu için dâhil edilmemiştir.

4.3. Serum Kolesterol, Glikoz, Trigliserit, ALT, Total Protein (TP) ve Serum Testosteron Düzeyleri.

Araştırmamızda farklı dozlarda BPA uygulanan ratlara ait serum kolesterol, glikoz, trigliserit, ALT, total protein (TP), testosteron düzeyleri Tablo 6’da gösterildi. Tablo 6’ya göre değerlendirildiğinde glukoz, testosteron ve ALT düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Glukoz seviyeleri değerlendirildiğinde BPA verilen tüm grupların kontrol grubundan daha yüksek glukoz düzeyine sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Testosteron seviyeleri değerlendirildiğinde ise tüm gruplar kontrol grubundan daha düşük testosteron seviyesine sahiptir. İstatistiksel olarak en düşük testosteron seviyesi ise 25 mg BPA verilen grupta tespit edildi ($p<0,05$). Buna göre BPA’nın artışı ile testosteronun düşüşü arasında pozitif bir ilişki belirlendi ($p<0,05$). ALT düzeylerine bakıldığında BPA miktarı arttıkça ALT miktarının da arttığı tespit edildi ($p<0,001$). En yüksek ALT miktarı 25 mg BPA grubunda gözlemlendi. Trigliserit, total protein ve serum kolesterol düzeyleri ile BPA artışı arasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Tablo 6. Farklı dozlarda BPA uygulanan ratlara ait serum kolesterol, glikoz, trigliserit, ALT, total protein (TP), testosteron düzeyleri.

Gruplar	Kolesterol mg/dL x± S _x	Glukoz mg/dL x± S _x	Trigliserid mg/dL x± S _x	ALT IU x± S _x	TP g/dL x± S _x	Testosteron ng/mLš x± S _x
Kontrol	79,18±2,33 ^{ab}	50,19±2,69 ^a	87,4±7,14 ^a	26,56±2,38 ^a	5,29±0,18 ^a	16,49±2,39 ^a
2 mg	87,32±4,67 ^b	64,1±3,47 ^b	94,41±7,15 ^a	26,85±2,4 ^a	6,10±0,34 ^b	13,02±0,58 ^{ab}
10 mg	77,90±4,83 ^{ab}	64,50±4,35 ^b	76,00±6,51 ^a	50,87±7,33 ^b	6,00±0,22 ^{ab}	13,94±1,33 ^{ab}
25 mg	74,56±3,29 ^a	60,34±3,17 ^b	75,38±7,60 ^a	63,18±8,25 ^b	5,90±0,13 ^{ab}	11,474±0,78 ^b
p	ÖD	*	ÖD	**	ÖD	*

ab: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arasındaki istatistiksel fark önemi

* p<0,05

** p<0,01

ÖD: Önemli değil

5. TARTIŞMA

Bir endokrin bozucu olarak BPA'nın endokrin sistemdeki etkileri her geçen gün daha da aydınlanmaktadır. Özellikle hayvan deneylerinde yapılan çalışmalar ve kısmi de olsa insanlarda BPA'nın erkek üremesi üzerindeki etkisine dair bugüne kadar birçok deneysel kanıtlar ve bazı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Takeuchi ve Tsutsumi, 2002; Watanabe, 2003; Tanaka ve diğerleri, 2006; Leranthe ve diğerleri, 2008; Galloway ve diğerleri, 2010; Wu ve diğerleri, 2011; Zang ve diğerleri, 2016; Nakamura ve diğerleri, 2010; Gonçaves ve diğerleri, 2018; Taylor ve diğerleri, 2020; Li ve diğerleri, 2021). Nitekim çalışmalardaki tartışmalı sonuçlara rağmen, endojen steroid düzeylerinin BPA aracılığıyla değişim süreci; sentez, metabolizma, dağılım veya klirens süreçlerine girerken farklı aşamalarda meydana geldiği aşikârdır. Bunun yanı sıra BPA, steroid etkilerini simüle etmek veya bloke etmek için doğrudan steroid reseptörleri ile etkileşime de girebilmektedir (Gaido ve diğerleri, 2000; Laboha ve diğerleri, 2016). Farklı gelişim evrelerinde gerçekleştirilen hayvan çalışmalarının çoğu, BPA östrojenik etkisinin testis morfolojik değişikliğine, testis steroidogenez inhibisyonuna, hipogonadotropik hipogonadizme ve spermatogenezde bozulmaya yol açtığını göstermiştir (Kawai ve diğerleri, 2003; Watanabe, 2003; Nakamura ve diğerleri, 2010; Hong ve diğerleri, 2016; Zang ve diğerleri, 2016).

Bu çalışmada, BPA'nın erkek ratların testosteron seviyeleri ve cinsel davranışları üzerindeki etkilerini test etmek için deney hayvanı olarak seçilen erkek ratlara farklı düzeylerde (2 mg, 10 mg ve 25 mg olmak üzere) BPA enjekte edilmesi suretiyle gerçekleştirilmiştir. Bulgularımıza göre, BPA uygulamasının in vivo olarak ratlarda deney gruplarında BPA miktarına bağlı olarak testosteron sentezinin azaldığı ve BPA'nın erkek ratların cinsel işlevlerini baskılayabileceği tespit edildi ($p<0.05$). Benzer sonuçlar, Gurmeet ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmada; 1, 5, 10 ve 100 mg/kg derişimindeki BPA tedavisini 6 hafta süreyle oral yolla ratlarda elde edilmiştir. Araştırma sonunda spermatogezde yavaşlama ve testosteron düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir. Seminifer epitel hücrelerinde bozulmalar, seminifer hücre tübüllerinde hasara ve germ hücrelerinin seminifer hücre lümenine döküldüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki bulgular, Watanabe tarafından (2003) yapılan erkek yavru ratların 0, 4, 40 ve 400 mg/kg BPA

verilmesi sonucu testislerindeki testosteron sentezinin azaldığını bildirdiği çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak Watanabe (2003) testis ağırlığında çok az değişikliğin olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise testis ağırlıklarının ortalamaları tüm deney gruplarında kontrol grubuna nazaran testis ağırlıkları daha düşük tespit edilmiştir. 10 mg BPA ve 25 mg BPA gruplarının ortalama testis ağırlıkları eşit olduğu, bu iki grubun 2 mg BPA grubundan daha az ağırlığa sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Reaktif oksijen türleri (ROS), önemli oksidatif hasara yol açan sitotoksik ajanlardır. Bisfenol A (BPA), artan maruziyete sahip bir kirleticidir ve memeli hücreleri üzerinde hem toksik hem de östrojenik etkiler uygulamaktadır. BPA'nın karaciğer üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı bilgi nedeniyle, bu çalışma BPA'nın karaciğerde oksidatif stresi indükleyerek hepatotoksisiteye neden olup olmadığını araştırmak için BPA verilmiş ratlarda ALT seviyelerine de bakılmıştır. Çalışmada deney gruplarındaki ALT düzeylerine bakıldığında BPA miktarı artıkça ALT miktarında istatistiksel olarak artış tespit edildi ($p<0,001$). Nitekim Hassan ve diğerleri (2012) tarafından yapılan çalışmada dört rat grubuna, sırasıyla 0.1, 1, 10, 50 mg/kg/gün miktarlarında BPA dört hafta boyunca ağızdan verilmiştir. Çalışmaya göre kontrol gruplarına kıyasla 50 mg BPA grubunda önemli ölçüde azalmış glutatyon, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz ve katalaz aktivitesi rapor edilmiştir Yüksek doz BPA grubunda (50 mg/kg), ALT, ALP ve total bilirubinin önemli ölçüde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra antioksidan genlerin aktivitesi üzerindeki BPA etkisi, bu genlerin karaciğer dokusundaki ekspresyon seviyelerinin kontrole kıyasla önemli ölçüde azaldığı real time PCR ile doğrulanmıştır. Araştırmacılar, BPA'nın ROS ürettiğini ve hepatotoksisiteye neden olan antioksidan gen ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Eweda ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada susam lignanlarının BPA'nın neden olduğu hepatotoksisite ve kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkinliğini değerlendirmek üzere 4 rat grubu kullanılmıştır. Ratlara, 6 hafta boyunca günlük olarak ilgili dozları 30 mg/kg vücut ağırlığı BPA ve 20 mg/kg susam lignanlar oral olarak uygulanmıştır. Tüm grupların serumları kullanılarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmıştır. Çalışılan grupların karaciğer dokusunda da lipid profili ve antioksidan durumu ölçülmüştür. BPA'nın oral yoldan uygulanmasının hepatik glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon aktivitelerinde önemli düşümlere neden olduğu, bunun yanı sıra malondialdehit düzeylerini ise önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, BPA lipid birikimine, ALT, kreatin kinaz MB ve laktat dehidrojenaz

aktivitelerinde artışa ve karaciğer ve kalp dokularında histolojik değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir.

Rahimi ve diğeri (2016) tarafından yapılan çalışmada karaciğer enzim düzeyi ve karaciğer doku yapısı üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla kontrol grubuna sadece 1µg/kg zeytinyağı; deney gruplarına ise sırasıyla 10, 50, 100 µg/kg/gün BPA, 15 gün süreyle intraperitoneal olarak BPA uygulanmıştır. 50 ve 100 µg/kg/gün BPA'ya maruziyet uygulanan gruplarda ALT ve AST üzerinde serum konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir. Sadece 100µg/kg/gün BPA uygulanan grupta karaciğer dokusunda iltihaplanma ve vakuolizasyona neden olduğu ve düşük konsantrasyonlarda karaciğer dokusu üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak düşük konsantrasyonlarda BPA'nın karaciğer dokusu ve enzimleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını, ancak artan konsantrasyonunun karaciğer dokusuna zarar verebileceği ve karaciğer enzimlerinin serum düzeylerini artırabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildiği, karaciğer detoksifikasyon süreciyle birlikte BPA miktarına bağlı olarak ALT seviyesinin arttığı, oral yolla alınan BPA'nın enjeksiyonla alınan BPA arasında benzer sonuçlar görüldüğü tespit edildi. Bunun yanı sıra ALT artışının ROS üretimi sağladığı ve hepatoksiteye neden olan antioksidan gen ekspresyonunu azalttığı, lipid birikimi sağladığı ve kreatin kinaz ve laktat dehidrojenaz seviyelerinde de artış olabileceğini düşündürmektedir.

D'Cruz ve diğeri (2012) tarafından yapılan çalışmada ratlara 45 gün boyunca 0.005, 0.5, 50 ve 500 ug/kg vücut ağırlığı doz seviyelerinde oral yoldan BPA uygulanmıştır. BPA ve östradiol maruziyetini takiben plazma glukoz ve insülin seviyeleri önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. BPA verilen ratlarda testislerinde hidrojen peroksit (H₂O₂) seviyesinde doza bağlı bir artış ve heksokinaz ve fosfofruktokinaz aktivitelerinde önemli bir düşüş gözlenmiştir. Testiste insülin reseptörü substratı 2 (IRS-2) ve glukoz taşıyıcısı 8'in (GLUT-8) Western blot analizleri, BPA uygulamasını takiben bu proteinlerin seviyelerinde bir düşüş göstermiştir. Testiste GLUT-8 proteininin immünolokalizasyonu, bu proteinin spermatositlerde ekspresyonunun azaldığını ve BPA'ya maruz kalan ratların spermatidlerinin geliştiğini ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda, düşük dozlarda BPA'ya sürekli maruz kalmanın testiste glukoz homeostazını bozabileceği ve dolayısıyla testis fonksiyonlarını bozabileceği tespiti yapılmıştır.

Song ve diğerkleri (2019) tarafından yapılan çalışmada perinatal bisfenol A'ya (BPA) maruz kalmanın, erkek sıçan yavrularının erken ve sonraki yaşamlarında glukoz metabolizması üzerindeki etkisini araştırmak ve BPA'nın neden olduğu disgliseminin potansiyel mekanizmasını oluşturmak amacıyla gebe ratlara, gebeliğin 6. gününden laktasyonun sonuna kadar 1 ve 10 ug/mL BPA konsantrasyonlarında içme suyu ile BPA verilmiştir. Erkek yavrularda açlık serum glukozu, insülin, adiponektin ve postnatal gün (PND) 50 ve PND100 oksidatif stres parametreleri ölçülmüş ve adipoz dokuda adiponektin mRNA ve protein ekspresyonu da incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, 1 veya 10 g/mL BPA'ya perinatal maruziyetin PND100'de insülin direnci ile birlikte hiperglisemiye neden olduğu, ancak sadece 10 g/mL BPA maruziyetinin PND50 kadar erken bir tarihte benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, BPA'ya maruz kalan erkek yavrularda artan oksidatif stres ve azalan adiponektin üretimi de gözlenmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde, BPA'ya perinatal maruziyetin, daha yüksek dozlarda daha erken ve daha şiddetli bir etki ile erkek yavruların sonraki yaşamlarında anormal glikoz metabolizması ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Adiponektin geninin regülasyonu ve BPA tarafından indüklenen artan oksidatif stresin insülin direnci ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda glukoz seviyeleri değerlendirildiğinde BPA verilen tüm gruplar kontrol grubundan daha fazla glukoz düzeyine sahip olmakla birlikte BPA'ya bağlı olarak glukoz düzeyi de artmaktadır ($p<0,05$). Belirtilen alışmalar ile çalışmamız değerlendirildiğinde söz konusu çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildiği, yani BPA miktarının kontrasyonun artışı ve srekliiliği itibariyle glukoz düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Elde edilen bu durumun yüksek dozlarda anormal glukoz metabolizması ile sonuçlanabileceği, düşük dozlarda dahi BPA'ya sürekli maruz kalmanın testiste glukoz homeostazını ve dolayısıyla testis fonksiyonlarını bozabileceği tespiti yapılmış, serum glikoz seviyesinin BPA tarafından indüklenen artan oksidatif stres ile birlikte insülin direncini de etkileyebileceği düşünülmektedir.

Oguazu ve diğerkleri (2015) tarafından yapılan çalışmada deney grubunda bulunan ratlara 50, 100, 150, 200 ve 250 g/kg/gün BPA uygulanmıştır. Araştırmacılar, serum total protein ve albümin düzeylerinde önemli azalmalar olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte AST ve ALT ile alkalın fosfataz ve bilirubin değerlerinin BPA miktarına bağlı olarak arttığını bildirmişlerdir. BPA kısa bir maruz kalma süresi için bile ratlarda karaciğer fonksiyonları üzerinde önemli etkilere sahip olmuştur. Karaciğerlerin histolojik

değerlendirmeleri herhangi bir brüt lezyon ortaya çıkarmamıştır ve mikroskopik analiz, yağ değişiklikleri, apoptotik cisimler veya hepatik nekroz olmaksızın normal hepatik parankimal-vasküler ilişkiyi göstermiştir. Ozaydın ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada BPA'nın ratlarda antioksidan sistem enzimleri, kan lipid profili, karaciğer ve pankreasın histolojik yapısı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 40 adet 8 haftalık erkek Wistar albino rat kullanmış, hayvanlar sekizli beş gruba ayrılarak BPA uygulanmıştır. BPA 5, BPA 50 ve BPA 500 gruplarına sırasıyla 5, 50 ve 500 µg/kg/gün vücut ağırlığında BPA verilmiştir. BPA, plazmada GSH, SOD, GPx ve CAT düzeylerini önemli ölçüde azaltmış, TBARS ve NO düzeylerini ise arttırmıştır. Plazma insülin ve glukoz seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Adacıklardaki insülin immünoreaktif hücrelerin yüzdesi, BPA-500 grubunda önemli ölçüde artmıştır. BPA-5 ve BPA-50 gruplarının H-skoru, kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. BPA'nın oksidatif strese ve pankreas β-hücre fonksiyonunun bozulmasına neden olduğunu tespit edilmiştir.

Moghaddam ve diğerleri (2015) tarafından yapılan çalışmada BPA'nın hiperglisemi, lipid anormallikleri ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu kapsamda ratlar her biri altı hayvandan oluşan üç gruba ayrılarak kontrol grubu hariç olmak üzere 0.5 ve 2 mg/kg BPA konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında test edilen gruplarda BPA'nın doza bağlı olarak kan şekeri, lipid profili ve MDA düzeylerini arttırdığını göstermiştir. BPA, doza bağlı olarak HDL-C ve GSH düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. BPA enjeksiyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, maruz kalan ratların pankreasında MDA seviyelerinin arttırdığı, GSH ve TAS seviyelerini ve ayrıca SOD ve CAT aktivitelerini azalttığı tespit edilmiştir. Ek olarak, kontrol hayvanlarına kıyasla BPA'ya maruz kalan ratlarda vücut ağırlığı artmıştır. Bu sonuçlar, BPA maruziyetinin, oksidatif stresin indüklenmesiyle yetişkin erkek farelerde hiperglisemi ve komplikasyonlarını indükleyebileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ise total protein, trigliserit ve kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda da trigliserit değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Total protein ve kolesterole ise gruplar arası farklılıklara ise rastlanmamış BPA'daki miktar artışına paralel herhangi bir artış ya da azalış tespit edilmemiştir. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızdaki farklılığın türün iç metabolizmal aktivitelerinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BPA günümüzde endüstriyel ürünlerin içeriğinde yaygın olarak kullanılan ve günlük hayatta sıkça karşılaştığımız bir polikarbondur. Modern hayatta kullandığımız birçok araç ve gereçte hatta temas ettiğimiz yüzeylerde dahi BPA içerikli bir maddeye rastlanmaktadır. Nitekim bu kadar yaygın kullanımı olan bir madde olan BPA'nın insan metabolizmasına etkileri hakkında birçok araştırmaya konu olmuş ve zararlı etkileri günden güne daha belirgin olarak anlaşılmaya başlanmıştır. Özellikle üreme sistemi ve endokrin sisteme zarar veren bu kimyasal yeni nesillerin sağlığını ciddi manada tehdit etmektedir. BPA'nın maruziyet kaynaklı sağlık etkileri yaygın olarak incelenmiş olup bilim adamları BPA'nın zararlılığı veya başka türlü etkileri hakkında hala net bir fikre sahip değildir. Buna rağmen tüketici ürünlerinde BPA güvenliği önemli ölçüde kontrol edilmektedir. Çalışmalar son 20 yıldan beri bu bileşiğin sadece çevrede yaygın olarak bulunmasının yanı sıra düşük dozlarda bile toksik olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda BPA toksisitesinden elde edilen bulgulara göre intraperitonel olarak BPA verilen ratlarda serum glukoz seviyesinde anlamlı düzeyde düşüş gözlenirken, ALT seviyesinde artış, total protein, trigliserit ve kolesterol seviyesinde anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilmiştir. Deney grubumuzdaki ratlarda plazma testosteron düzeylerinin yüksek doz BPA tedavisi uygulamalarında düşük dozlarda bile daha fazla düşüş olduğu gözlemlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla BPA maruziyeti ile erkek üreme sistemi arasındaki negatif kolerasyon fark edilmeye başlanmıştır. Üreme sistemi ve canlı organizması birçok değişik faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda BPA'nın toksik etkisinin testosteron düzeyini olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir. BPA tedavisinde verilen doz arttıkça testosteron düzeylerinde düşüş de artmıştır. Fakat erkek infertilesi çoklu parametrelerin etkisiyle oluşan bir durumdur. BPA, testosteron düzeyinin aşağı çekilmesini etkileyen güçlü faktörlerden biridir. BPA maruziyetinin etkileri erkek üreme sistemi işleyiş mekanizması üzerine de etkili olduğu için androjenik mekanizmada bilinmeyen yolaklar ve aktivasyonlar olması sebebiyle aydınlatılamamış noktalar vardır.

Gelişen ve değişen günlük hayatlarımızda her geçen gün BPA içerikli maddelerin kullanımı daha da artmaktadır. Bundan dolayı BPA'ya dayalı sağlık riskleriyle

karşılaşmamız tabiidir. Bu sebeple toksik madde maruziyetlerinin takibini ve tespitini yapmak toplumsal hayat için önemli bir koşul haline almıştır. Nitekim 21.yy’da infertilitenin yaygın bir sorun haline geldiği belirtilmektedir. Son yıllarda çok sayıda çift infertilite tedavisi için kliniklere başvurmaktadır. İnfertiliteye sebep olan çok etken olsa da, kimyasal ajanların düşük dozlarında bile maruziyet zamanının uzun olmasının endokrin sisteme zarar verdiği bilinmektedir. Toplum sağlığını korumak için EU ve US EPA gibi düzenleyici kurumlar raporlarında BPA ve diğer endokrin bozucu maddelerle ilgili birçok önlem almaktadırlar. Hali hazırda önlemler almaya ve kısıtlamalar getirmeye de devam edilmektedir. Bu nedenle özellikle ülkemizde bu konuda daha fazla çalışılması ve ulusal sınır parametrelerin oluşturulması ile bu parametrelerin her geçen gün yeni ortaya çıkan bilimsel veriler doğrultusunda güncellenmesi gerekmektedir. Erkek infertilitesini tespit etmek için bir adım daha ilerleyip yeni laboratuvar testleri oluşturulması ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesini öngörülmektedir. Bugün için artan ihtiyaçlara bakıldığında kimyasal ajanları hayatımızdan çıkaramayacağımızdan dolayı kontrollü şekilde bu kimyasal ajanlar toplum sağlığı ve geleceğimiz için kontrol altına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abbassy, M. S., Ibrahim, H. Z., El-Amayem, M. A. (1999). Occurrence of pesticides and polychlorinated biphenyls in water of the Nile river at the estuaries of Rosetta and Damiatta branches, North of Delta, Egypt. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 34(2), 255-267.
- Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M. (2015). Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose-response*, 13(4).
- Adebola A, O., Taiwo K, F. (2013). Determination of nonylphenol, octylphenol and bisphenol-A in water and sediments of two major rivers in Lagos, Nigeria. *Journal of Environmental Protection*, 2013.
- Akingbemi, B. T., Sottas, C. M., Koulova, A. I., Klinefelter, G. R., Hardy, M. P. (2004). Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*, 145(2), 592-603.
- Alonso-Magdalena, P., Ropero, A. B., Soriano, S., Quesada, I., Nadal, A. (2010). Bisphenol-A: a new diabetogenic factor. *Hormones*, 9(2), 118-126.
- Altuwair, I. (2018). Production of bisphenol a (BPA) by green technology. *Engineering Technology Open Access Journal*, 1, 72.
- Amini, A. M. (2017). *Bisfenol-a'nın kontaminasyonu ve risk etmenleri*, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya.
- Arvanitoyannis, I. S., Bosnea, L. (2004). Migration of substances from food packaging materials to foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(2), 63-76.
- Aschberger, K., Castello, P., Hoekstra, E., Karakitsios, S., Munn, S., Pakalin, S., ... Sarigiannis, D. (2010). *Bisphenol a and baby bottles: challenges and perspectives*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 10, 5-50.
- Ayazgök, B., Küçükkilinç, T. T. (2017). Düşük doz Bisfenol A'nın büyük etkileri. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(2), 139.

- Bai, Y., Chang, F., Zhou, R., Jin, P. P., Matsumoto, H., Sokabe, M., Chen, L. (2011). Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. *Endocrinology*, 152(4), 1562-1571.
- Ballesteros-Gómez, A., Rubio, S., Pérez-Bendito, D. (2009). Analytical methods for the determination of bisphenol a in food. *Journal of Chromatography A*, 1216(3), 449-469.
- Becker, K. L. (2001). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ben-Jonathan, N., Hugo, E. R., Brandebourg, T. D. (2009). Effects of bisphenol a on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304(1-2), 49-54.
- Beydoun, H. A., Beydoun, M. A., Jeng, H. A., Zonderman, A. B., ... Eid, S. M. (2016). Bisphenol-A and sleep adequacy among adults in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sleep*, 39(2), 467-476.
- Biedermann, S., Tschudin, P., Grob, K. (2010). Transfer of bisphenol a from thermal printer paper to the skin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398(1), 571-576.
- Boerjan, M. L., Freijnagel, S., Rhind, S. M., Meijer, G. A. L. (2002). The potential reproductive effects of exposure of domestic ruminants to endocrine disrupting compounds. *Animal Science*, 74(1), 3-12.
- Bodin, J., Bølling, A. K., Samuelson, M., Becher, R., Løvik, M., Nygaard, U. C. (2013). Long-term bisphenol a exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 35(3), 349-358.
- Bolli, A., Galluzzo, P., Ascenzi, P., Del Pozzo, G., Manco, I., Vietri, M. T., Marino, M. (2008). Laccase treatment impairs bisphenol a-induced cancer cell proliferation affecting estrogen receptor α -dependent rapid signals. *Journal of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 60(12), 843-852.
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Bernert, J. T., Ye, X., Silva, M. J., Lanphear, B. P. (2011). Variability and predictors of urinary bisphenol a concentrations during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 119(1), 131-137.

- Bromer, J. G., Zhou, Y., Taylor, M. B., Doherty, L., Taylor, H. S. (2010). Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 24(7), 2273-2280.
- Calafat, A. M., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol a and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, 113(4), 391-395.
- Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A., Needham, L. L. (2008). Exposure of the US population to bisphenol a and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*, 116(1), 39-44.
- Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, H., Ringer, S., Hauser, R. (2009). Exposure to bisphenol a and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental Health Perspectives*, 117(4), 639-644.
- Cao, X. L., Zhang, J., Goodyer, C. G., Hayward, S., Cooke, G. M., Curran, I. H. (2012). Bisphenol a in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008. *Chemosphere*, 89(5), 505-511.
- Cao, X. L., Corriveau, J., Popovic, S. (2009). Levels of bisphenol a in canned soft drink products in Canadian markets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(4), 1307-1311.
- Cao, X. L., Dufresne, G., Belisle, S., Clement, G., Falicki, M., Beraldin, F., Rulibikiye, A. (2008). Levels of bisphenol a in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(17), 7919-7924.
- Carson, R. (2002). *Silent spring*. San Francisco: Houghton Mifflin Harcourt.
- Carwile, J. L., Michels, K. B. (2011). Urinary bisphenol a and obesity: NHANES 2003–2006 report. *Environmental Research*, 111(6), 825-830.
- Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., Moscarini, M. (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology*, 29(5), 444-447.

- Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y. L., Wu, Y., Widelka, M. (2016). Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity□ a review. *Environmental Science and Technology*, 50(11), 5438-5453.
- Chin, K. Y., Pang, K. L., Mark-Lee, W. F. (2018). A review on the effects of bisphenol a and its derivatives on skeletal health. *International Journal of Medical Sciences*, 15(10), 1043.
- Chmelíková, E., Markéta, S., Michal, J., David, N. (2018). Endocrine disruptors: General characteristics, chemical nature and mechanisms of action. *Medical Journal of Cell Biology*, 6(4), 135-139.
- Cobellis, L., Colacurci, N., Trabucco, E., Carpentiero, C., Grumetto, L. (2009). Measurement of bisphenol a and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, 23(11), 1186-1190.
- Colborn, T., Dumanoski, D., Myers, J. P. (1996). *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival?--A Scientific Detective Story*. New York: Dutton/Penguin Books
- Cooper, J. E., Kendig, E. L., Belcher, S. M. (2011). Assessment of bisphenol a released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere*, 85(6), 943-947.
- Couse, J. F., Korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us?. *Endocrine Reviews*, 20(3), 358-417.
- D'Cruz, S. C., Jubendradass, R., Jayakanthan, M., Rani, S. J. A., Mathur, P. P. (2012). Bisphenol a impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 1124-1133.
- Damstra, T., Page, S. W., Herrman, J. L., Meredith, T. (2002). Persistent organic pollutants: potential health effects?. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56(11), 824-825.

- DeMatteo, R., Keith, M. M., Brophy, J. T., Wordsworth, A., Watterson, A. E., Beck, M., Scott, D. N. (2013). Chemical exposures of women workers in the plastics industry with particular reference to breast cancer and reproductive hazards. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*, 22(4), 427-448.
- Deceuninck, Y., Bichon, E., Durand, S., Bemrah, N., Zendong, Z., Morvan, M. L., Le Bizec, B. (2014). Development and validation of a specific and sensitive gas chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of bisphenol a residues in a large set of food items. *Journal of Chromatography A*, 1362, 241-249.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293-342.
- Dobrzyńska, M. M., Radzikowska, J. (2013). Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol a and x-ray/bisphenol a combination in male mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 36(1), 19-26.
- Domoradzki, J. Y., Pottenger, L. H., Thornton, C. M., Hansen, S. C., Card, T. L., Markham, D. A., Waechter Jr, J. M. (2003). Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol a (BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-monoglucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages. *Toxicological Sciences*, 76(1), 21-34.
- Doshi, T., Mehta, S. S., Dighe, V., Balasinor, N., Vanage, G. (2011). Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol a. *Toxicology*, 289(2-3), 74-82.
- Eagleson, C. A., Gingrich, M. B., Pastor, C. L., Arora, T. K., Burt, C. M., Evans, W. S., Marshall, J. C. (2000). Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(11), 4047-4052.
- EFSA. (2006) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane(Bisphenol a): *The European Food Safety Authority Journal*, Question number EFSA-Q-2005-100 adopted on. 428.

- EPC. (2004). *European Patent Application*, published with ART: 158(3).
- Erkan, N., Helle, N., Ozden, Ö. (2005). Determination of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE) in canned fish in oil from the Turkish market. *Deutsche Lebensmittel Rundschau*, 101(7).
- Estevez-Alberola, M. C., & Marco, M. P. (2004). Immunochemical determination of xenobiotics with endocrine disrupting effects. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378(3), 563-575.
- Er B. (2010). *Ton balığı konservelerinde katı faz ekstraksiyon ve HPLC metodu ile bisfenol A varlığının incelenmesi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara.
- Ether, B. A. D. (2003). Determination of bisphenol a, bisphenol F, bisphenol a diglycidyl ether and bisphenol F diglycidyl ether migrated from food cans using gas chromatography-mass spectrometry. *Czech Journal of Food Sciences*, 21(3), 85-90.
- EU. (2008) Relating to plastics materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (Directive No 90/128/EEC) [http://ec.europa.eu/food/food/chemicals/fetty/food contact/leg_files/90_128_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/chemicals/fetty/food%20contact/leg_files/90_128_en.pdf). adresinden erişildi.
- EU. (2013). EU Policy on Endocrine Disruptors. <https://epthinktank.eu/2013/03/11/eu-policy-on-endocrine-disruptors/> adresinden erişildi.
- Eweda, S. M., Newairy, A. S. A., Abdou, H. M., Gaber, A. S. (2020). Bisphenol a-induced oxidative damage in the hepatic and cardiac tissues of rats: The modulatory role of sesame lignans. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(1), 33-44.
- Facciolo, R. M., Alò, R., Madeo, M., Canonaco, M., & Dessì-Fulgheri, F. (2002). Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol a appear to act via the somatostatin receptor subtype sst (2). *Environmental Health Perspectives*, 110(suppl 3), 397-402.
- Fingler, S., Drevenkar, V., Tkalčević, B., Šmit, Z. (1992). Levels of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, and chlorophenols in the Kupa River water and in drinking waters from different areas in Croatia. *Bulletin Of Environmental Contamination and Toxicology*, 49(6), 805-812.

- Freitas, J., Cano, P., Craig-Veit, C., Goodson, M. L., Furlow, J. D., Murk, A. J. (2011). Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 25(1), 257-266.
- Gaido, K. W., Maness, S. C., McDonnell, D. P., Dehal, S. S., Kupfer, D., Safe, S. (2000). Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor α and β , and androgen receptor: structure-activity studies. *Molecular Pharmacology*, 58(4), 852-858.
- Galloway, T., Cipelli, R., Guralnik, J., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Corsi, A. M., Melzer, D. (2010). Daily bisphenol a excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environmental Health Perspectives*, 118(11), 1603-1608.
- Gao, X., Wang, H. S. (2014). Impact of bisphenol a on the cardiovascular system—Epidemiological and experimental evidence and molecular mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(8), 8399-8413.
- García, R. S., Losada, P. P. (2004). Determination of bisphenol a diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, 1032(1-2), 37-43.
- Geens, T., Goeyens, L., Covaci, A. (2011). Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(5), 339-347.
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., ... & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-a. *Food and Chemical Toxicology*, 50(10), 3725-3740.
- Gerona, R. R., Woodruff, T. J., Dickenson, C. A., Pan, J., Schwartz, J. M., Sen, S., Hunt, P. A. (2013). Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental Science and Technology*, 47(21), 12477-12485.

- Gerona, R. R., Pan, J., Zota, A. R., Schwartz, J. M., Friesen, M., Taylor, J. A., Woodruff, T. J. (2016). Direct measurement of Bisphenol a (BPA), BPA glucuronide and BPA sulfate in a diverse and low-income population of pregnant women reveals high exposure, with potential implications for previous exposure estimates: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 15(1), 1-14.
- Ginsberg, G., Rice, D. C. (2009). Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol a? *Environmental Health Perspectives*, 117(11), 1639-1643.
- Godswill, A. C., Godspel, A. C. (2019). Physiological effects of plastic wastes on the endocrine system (Bisphenol a, Phthalates, Bisphenol S, PBDEs, TBBPA). *International Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 4(2), 11-29.
- Goncalves, G. D., Sempredon, S. C., Biazzi, B. I., Mantovani, M. S., Fernandes, G. S. A. (2018). Bisphenol a reduces testosterone production in TM3 Leydig cells independently of its effects on cell death and mitochondrial membrane potential. *Reproductive Toxicology*, 76, 26-34.
- Goodson, A., Robin, H., Summerfield, W., Cooper, I. (2004). Migration of bisphenol a from can coatings effects of damage, storage conditions and heating. *Food Additives and Contaminants*, 21(10), 1015-1026.
- Gupta, C. (2000). The role of estrogen receptor, androgen receptor and growth factors in diethylstilbestrol-induced programming of prostate differentiation. *Urological Research*, 28(4), 223-229.
- Gurmeet, K. S. S., Rosnah, I., Normadiah, M. K., Das, S., Mustafa, A. M. (2014). Detrimental effects of bisphenol a on development and functions of the male reproductive system in experimental rats. *Experimental and Clinical Sciences*, 13, 151.
- Hassan, Z. K., Elobeid, M. A., Virk, P., Omer, S. A., ElAmin, M., Daghestani, M. H., AlOlayan, E. M. (2012). Bisphenol a induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012.
- He, Y., Miao, M., Herrinton, L. J., Wu, C., Yuan, W., Zhou, Z., Li, D. K. (2009). Bisphenol a levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research*, 109(5), 629-633.

- Herath, G. (2004). Incorporating community objectives in improved wetland management: the use of the analytic hierarchy process. *Journal of Environmental Management*, 70(3), 263-273.
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y., Taketani, Y. (1999). Differential interactions of bisphenol a and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . *Endocrine Journal*, 46(6), 773-778.
- Ho, S. M., Tang, W. Y., De Frausto, J. B., & Prins, G. S. (2006). Developmental exposure to estradiol and bisphenol a increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer research*, 66(11), 5624-5632.
- Hong, J., Chen, F., Wang, X., Bai, Y., Zhou, R., Li, Y., Chen, L. (2016). Exposure of preimplantation embryos to low-dose bisphenol a impairs testes development and suppresses histone acetylation of StAR promoter to reduce production of testosterone in mice. *Molecular And Cellular Endocrinology*, 427, 101-111.
- Honma, S., Suzuki, A., Buchanan, D. L., Katsu, Y., Watanabe, H., Iguchi, T. (2002). Low dose effect of in utero exposure to bisphenol a and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive Toxicology*, 16(2), 117-122.
- Huang, H., Leung, L. K. (2009). Bisphenol a downregulates CYP19 transcription in JEG-3 cells. *Toxicology Letters*, 189(3), 248-252.
- Huang, Y. Q., Wong, C. K. C., Zheng, J. S., Bouwman, H., Barra, R., Wahlström, B., Wong, M. H. (2012). Bisphenol a (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment International*, 42, 91-99.
- Hunt, P. A., Koehler, K. E., Susiarjo, M., Hodges, C. A., Ilagan, A., Voigt, R. C., Hassold, T. J. (2003). Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology*, 13(7), 546-553.
- Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y., Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol a concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*, 17(11), 2839-2841.

- Inoue, H., Tsuruta, A., Kudo, S., Ishii, T., Fukushima, Y., Iwano, H., Kato, S. (2005). Bisphenol a glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(1), 55-59.
- İnce, O. T. (2017). *Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri*. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Irimia, M., Fraga, M. F., Sanchez-Cespedes, M., Esteller, M. (2004). CpG island promoter hypermethylation of the Ras-effector gene NORE1A occurs in the context of a wild-type K-ras in lung cancer. *Oncogene*, 23(53), 8695-8699.
- Izzotti, A., Kanitz, S., D'Agostini, F., Camoirano, A., De Flora, S. (2009). Formation of adducts by bisphenol a, an endocrine disruptor, in DNA in vitro and in liver and mammary tissue of mice. *Mutation Research, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 679(1-2), 28-32.
- Jaeg, J. P., Perdu, E., Dolo, L., Debrauwer, L., Cravedi, J. P., Zalko, D. (2004). Characterization of new bisphenol a metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(15), 4935-4942.
- Jalal, N., Surendranath, A. R., Pathak, J. L., Yu, S., Chung, C. Y. (2018). Bisphenol a (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology Reports*, 5, 76-84.
- Jeřábek, K., Odnaha, J., Setinek, K. (1988). Kinetics of the synthesis of bisphenol a. *Applied Catalysis*, 37, 129-138.
- JRC. (2003). European union risk assessment report. 4, 4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-a). *Environment and Quality of Life Series*, 37.
- Kamizake, N. K., Gonçalves, M. M., Zaia, C. T., & Zaia, D. A. (2003). Determination of total proteins in cow milk powder samples: a comparative study between the Kjeldahl method and spectrophotometric methods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 16(4), 507-516.
- Kamrin, M. A. (2004). Bisphenol a: a scientific evaluation. *Medscape General Medicine*, 6(3).

- Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol a in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(3), E480-E484.
- Kang, J. H., & Kondo, F. (2003). Determination of bisphenol a in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of food protection*, 66(8), 1439-1443.
- Kang, J. H., Kito, K., Kondo, F. (2003). Factors influencing the migration of bisphenol a from cans. *Journal of Food Protection*, 66(8), 1444-1447.
- Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Tilson, H. A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 104(suppl 4), 715-740.
- Kawai, K., Nozaki, T., Nishikata, H., Aou, S., Takii, M., Kubo, C. (2003). Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol a. *Environmental Health Perspectives*, 111(2), 175-178.
- Kim, J. Y., Han, E. H., Kim, H. G., Oh, K. N., Kim, S. K., Lee, K. Y., Jeong, H. G. (2010). Bisphenol a-induced aromatase activation is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in rat testicular Leydig cells. *Toxicology Letters*, 193(2), 200-208.
- Kim, H. M., Lee, S. M., Choi, J., Soung, N. K., Heo, J. D. (2021). Effects of Bisphenol a and Its Alternatives, Bisphenol F and Tetramethyl Bisphenol F on Osteoclast Differentiation. *Molecules*, 26(20), 6100.
- Klečka, G. M., Staples, C. A., Clark, K. E., Van der Hoeven, N., Thomas, D. E., Hentges, S. G. (2009). Exposure analysis of bisphenol a in surface water systems in North America and Europe. *Environmental Science and Technology*, 43(16), 6145-6150.
- Koch, H. M., Lorber, M., Christensen, K. L., Päälmke, C., Koslitz, S., Brüning, T. (2013). Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: results of a 48 h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(6), 672-681.

- Konieczna, A., Rachoń, D., Owczarek, K., Kubica, P., Kowalewska, A., Kudlak, B., Namieśnik, J. (2018). Serum bisphenol a concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*, 82, 32-37.
- Krishnan, A. V., Stathis, P., Permuth, S. F., Tokes, L., Feldman, D. (1993). Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279-2286.
- Krishnan, K., Gagné, M., Nong, A., Aylward, L. L., Hays, S. M. (2010). Biomonitoring equivalents for bisphenol a (BPA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(1), 18-24.
- Kubwabo, C., Kosarac, I., Stewart, B., Gauthier, B. R., Lalonde, K., Lalonde, P. J. (2009). Migration of bisphenol a from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Additives and Contaminants*, 26(6), 928-937.
- Kuch, H. M., Ballschmiter, K. (2001). Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC–(NCI)– MS in the picogram per liter range. *Environmental Science Technology*, 35(15), 3201-3206.
- Kundakovic, M., Champagne, F. A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol a. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(6), 1084-1093.
- Kuruto-Niwa, R., Tateoka, Y., Usuki, Y., Nozawa, R. (2007). Measurement of bisphenol a concentrations in human colostrum. *Chemosphere*, 66(6), 1160-1164.
- Labohá, P., Jambor, T., Yawer, A., Lukáč, N., Sovadinová, I. (2016). Molecular mechanisms of alkylphenol-mediated endocrine disruption in Leydig cells. *Toxicology Letters*, (258), S245-S246.
- Lagos-Cabré, R., Moreno, R. D. (2012). Contribution of environmental pollutants to male infertility: a working model of germ cell apoptosis induced by plasticizers. *Biological Research*, 45(1), 5-14.
- LaKind, J. S., Goodman, M., Mattison, D. R. (2014). Bisphenol a and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review of epidemiologic research. *Critical Reviews in Toxicology*, 44(2), 121-150.

- LaKind, J. S., Goodman, M., Naiman, D. Q. (2012). Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *Public Library of Science One Journal*, 7(12), e51086.
- Lakind, J. S., & Naiman, D. Q. (2008). Bisphenol a (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003–2004 NHANES urinary BPA data. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18(6), 608-615.
- Lang, I. A., Galloway, T. S., Scarlett, A., Henley, W. E., Depledge, M., Wallace, R. B., Melzer, D. (2008). Association of urinary bisphenol a concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Journal of the American Medical Association*, 300(11), 1303-1310.
- Lassen, T. H., Frederiksen, H., Jensen, T. K., Petersen, J. H., Joensen, U. N., Main, K. M., Andersson, A. M. (2014). Urinary bisphenol a levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 478-484.
- Lau, O. W., Wong, S. K. (2000). Contamination in food from packaging material. *Journal of Chromatography A*, 882(1-2), 255-270.
- Lee, H. J., Chattopadhyay, S., Gong, E. Y., Ahn, R. S., Lee, K. (2003). Antiandrogenic effects of bisphenol a and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological Sciences*, 75(1), 40-46.
- Lee, Y. J., Ryu, H. Y., Kim, H. K., Min, C. S., Lee, J. H., Kim, E., Yoon, H. S. (2008). Maternal and fetal exposure to bisphenol a in Korea. *Reproductive Toxicology*, 25(4), 413-419.
- Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Yuan, W. (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human Reproduction*, 25(2), 519-527.
- Li, D. K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., Yuan, W. (2011a). Urine bisphenol-a (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 95(2), 625-630.
- Li, D. K., Zhou, Z. J., Miao, M. H., He, Y. H., Wang, J. T., Ferber, J., Yuan, W. (2011b). Urine Bisphenol-a (BPA) level in relation to semen quality and sexual dysfunction. *Epidemiology*, 22(1), S79-S80.

- Li, C., Zhang, L., Ma, T., Gao, L., Yang, L., Wu, M., Chen, H. (2021). Bisphenol a attenuates testosterone production in leydig cells via the inhibition of NR1D1 signaling. *Chemosphere*, 263, 128020.
- Liu, X., Miao, M., Zhou, Z., Gao, E., Chen, J., Wang, J., Li, D. K. (2015). Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(2), 934-941.
- Lo, J. C., Feigenbaum, S. L., Yang, J., Pressman, A. R., Selby, J. V., Go, A. S. (2006). Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1357-1363.
- Lopez-Cervantes, J., Paseiro-Losada, P. (2003). Determination of bisphenol a in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives and Contaminants*, 20(6), 596-606.
- Lu, S. Y., Chang, W. J., Sojinu, S. O., Ni, H. G. (2013). Bisphenol a in supermarket receipts and its exposure to human in Shenzhen, China. *Chemosphere*, 92(9), 1190-1194.
- Lubran, M. M. (1978). The measurement of total serum proteins by the Biuret method. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 8(2), 106-110.
- Lyons, G. (2000). *Bisphenol a: A known endocrine disruptor*. A WWF European toxics programme report, Vol. 37.
- MacLusky, N. J., Hajszan, T., Leranath, C. (2005). The environmental estrogen bisphenol a inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 113(6), 675-679.
- Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-a. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254, 179-186.
- Manfo, F. P. T., Jubendradass, R., Nantia, E. A., Moundipa, P. F., Mathur, P. P. (2014). Adverse effects of bisphenol a on male reproductive function. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 228*, 57-82.

- Maragou, N. C., Lampi, E. N., Thomaidis, N. S., Koupparis, M. A. (2006). Determination of bisphenol a in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1129(2), 165-173.
- Marmugi, A., Lasserre, F., Beuzelin, D., Ducheix, S., Huc, L., Polizzi, A., Mselli-Lakhal, L. (2014). Adverse effects of long-term exposure to bisphenol a during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology*, 325, 133-143.
- Markey, C. M., Michaelson, C. L., Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2001). Alkylphenols and bisphenol a as environmental estrogens. In *Endocrine Disruptors–Part I* (pp. 129-153). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Markey, C. M., Rubin, B. S., Soto, A. M., Sonnenschein, C. (2002). Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 83(1-5), 235-244.
- Matsumoto, A., Kunugita, N., Kitagawa, K., Isse, T., Oyama, T., Foureman, G. L., Kawamoto, T. (2003). Bisphenol a levels in human urine. *Environmental Health Perspectives*, 111(1), 101-104.
- Matthews, J. B., Twomey, K., Zacharewski, T. R. (2001). In vitro and in vivo interactions of bisphenol a and its metabolite, bisphenol a glucuronide, with estrogen receptors α and β . *Chemical Research in Toxicology*, 14(2), 149-157.
- Meeker, J. D., Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol a concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1396-1402.
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., Kronenberg, H. M. (2015). *Williams textbook of endocrinology*.https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=iPIACwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Clinical+endocrinology+and+metabolism+book&ots=UnFqyOOxHq&sig=sFaoSPKgSsCaSSuKmjryUEguCiU&redir_esc=y#v=onepage&q=Clinical%20endocrinology%20and%20metabolism%20book&f=false adresinden erişildi.

- Miao, S., Gao, Z., Kou, Z., Xu, G., Su, C., Liu, N. (2008). Influence of bisphenol a on developing rat estrogen receptors and some cytokines in rats: a two-generational study. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(15), 1000-1008.
- Mitsubishi Chemical. (2017). Mitsubishi Chemical Bisphenol-A Technology, Mitsubishi Chemical Corporation. Kaiteki. https://www.m-chemical.co.jp/en/petrochem-license/technologies/pdf/Introduction_MCC_BPA_Process.pdf adresinden erişildi.
- Moghaddam, H. S., Samarghandian, S., Farkhondeh, T. (2015). Effect of bisphenol a on blood glucose, lipid profile and oxidative stress indices in adult male mice. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25(7), 507-513.
- Monje, L., Varayoud, J., Muñoz-de-Toro, M., Luque, E. H., Ramos, J. G. (2009). Neonatal exposure to bisphenol a alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reproductive Toxicology*, 28(4), 435-442.
- Monje, L., Varayoud, J., Muñoz-de-Toro, M., Luque, E. H., Ramos, J. G. (2010). Exposure of neonatal female rats to bisphenol a disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reproductive Toxicology*, 30(4), 625-634.
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol a as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(11), 5185-5190.
- Munguia-Lopez, E. M., Peralta, E., Gonzalez-Leon, A., Vargas-Requena, C., Soto-Valdez, H. (2002). Migration of bisphenol a (BPA) from epoxy can coatings to jalapeno peppers and an acid food simulant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(25), 7299-7302.
- Munguia-Lopez, E. M., & Soto-Valdez, H. (2001). Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol a (BPA) and bisphenol a- diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(8), 3666-3671.

- Myers, J. P., vom Saal, F. S., Akingbemi, B. T., Arizono, K., Belcher, S., Colborn, T., Zoeller, R. T. (2009). Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol a. *Environmental Health Perspectives*, 117(3), 309-315.
- 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. *Journal of Neuroscience Research*, 84(6), 1197-1205.
- Nakamura, K., Itoh, K., Sugimoto, T., Fushiki, S. (2007). Prenatal exposure to bisphenol a affects adult murine neocortical structure. *Neuroscience Letters*, 420(2), 100-105.
- Nakamura, D., Yanagiba, Y., Duan, Z., Ito, Y., Okamura, A., Asaeda, N., Nakajima, T. (2010). Bisphenol a may cause testosterone reduction by adversely affecting both testis and pituitary systems similar to estradiol. *Toxicology Letters*, 194(1-2), 16-25.
- Nagel, S. C., vom Saal, F. S., Thayer, K. A., Dhar, M. G., Boechler, M., Welshons, W. V. (1997). Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol a and octylphenol. *Environmental Health Perspectives*, 105(1), 70-76.
- Nam, S. H., Seo, Y. M., Kim, M. G. (2010). Bisphenol a migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79(9), 949-952.
- National Center for Health Statistics (US). (2009). With special feature on the health of young adults. *Health*, 2008.
- Neagu, L. (1998). *Synthesis of Bisphenol a with Heterogeneous Catalysts*. Queens University, Belfast.
- Negishi, T., Tominaga, T., Ishii, Y., Kyuwa, S., Hayasaka, I., Kuroda, Y., Yoshikawa, Y. (2004). Comparative study on toxicokinetics of bisphenol a in F344 rats, monkeys (*Macaca fascicularis*), and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Experimental Animals*, 53(4), 391-394.
- Newbold, R. R., Jefferson, W. N., Padilla-Banks, E. (2009). Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental Health Perspectives*, 117(6), 879-885.

- NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences). 2020. Endocrine Disruptors and Your Health. https://www.niehs.nih.gov/health/materials/endocrine_disruptors_508.pdf adresinden erişildi.
- Nieminen, P., Lindström-Seppä, P., Juntunen, M., Asikainen, J., Mustonen, A. M., Karonen, S. L., Kukkonen, J. V. (2002). In vivo effects of bisphenol a on the polecat (*mustela putorius*). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 65(13), 933-945.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). (2018). Endocrine Disrupting Chemicals. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/OECD%20Work%20on%20Endocrine%20Disrupting%20Chemicals.pdf> adresinden erişildi.
- Oguazu, C. E., Ezeonu, F. C., Ubaaji, K. I., Anajekwu, B. (2015). bisphenol a exerts a transient perturbation of liver function in wistar albino rats at acute and sub-chronic exposure doses. *Journal of Pharmacological Science and Bioscientific Research*, 5(3), 274-278.
- Ohnishi, S. T., Barr, J. K. (1978). A simplified method of quantitating protein using the biuret and phenol reagents. *Analytical Biochemistry*, 86(1), 193-200.
- Oldring, P. K. T., Castle, L., O'mahony, C., Dixon, J. (2014). Estimates of dietary exposure to bisphenol a (BPA) from light metal packaging using food consumption and packaging usage data: a refined deterministic approach and a fully probabilistic (FACET) approach. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 31(3), 466-489.
- Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., ... Sonnenschein, C. (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental Health Perspectives*, 104(3), 298-305.
- Otlu, H. G., & Türköz, Y. (2016). Bisphenol a Exposure Routes Metabolism and Toxicity.
- Ougier, E., Zeman, F., Antignac, J. P., Rousselle, C., Lange, R., Kolossa-Gehring, M., Apel, P. (2021). Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for bisphenol a. *Environment International*, 154, 106563.

- Pacchierotti, F., Ranaldi, R., Eichenlaub-Ritter, U., Attia, S., Adler, I. D. (2008). Evaluation of aneugenic effects of bisphenol a in somatic and germ cells of the mouse. *Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 651(1-2), 64-70.
- Pant, J., Deshpande, S. B. (2012). Acute toxicity of bisphenol a in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*.
- Patisaul, H. B., Fortino, A. E., Polston, E. K. (2006). Neonatal genistein or bisphenol-a exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicology and Teratology*, 28(1), 111-118.
- Paul, K. B., Hedge, J. M., DeVito, M. J., Crofton, K. M. (2010). Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in young Long-Evans rats. *Toxicological Sciences*, 113(2), 367-379.
- Paulose, T., Speroni, L., Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2015). Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reproductive Toxicology*, 54, 58-65.
- Pelch, K., Wignall, J. A., Goldstone, A. E., Ross, P. K., Blain, R. B., Shapiro, A. J., Thayer, K. A. (2019). A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol a (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*, 424, 152235.
- Porras, S. P., Heinälä, M., Santonen, T. (2014). Bisphenol a exposure via thermal paper receipts. *Toxicology Letters*, 230(3), 413-420.
- Pottenger, L. H., Domoradzki, J. Y., Markham, D. A., Hansen, S. C., Cagen, S. Z., Waechter Jr, J. M. (2000). The relative bioavailability and metabolism of bisphenol a in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences*, 54(1), 3-18.
- Preethi, S., Sandhya, K., Lebonah, D. E., Prasad, C. V., Sreedevi, B., Chandrasekhar, K., Kumari, J. P. (2014). Toxicity of bisphenol a on humans: a review. *International Letters of Natural Sciences*, 22.

- Prins, G. S., Ye, S. H., Birch, L., Ho, S. M., Kannan, K. (2011). Serum bisphenol a pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague–Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 31(1), 1-9.
- Rahimi, O., Farokhi, F., Banan Khojasteh, S. M. (2016). The effect of bisphenol a on liver tissue structure and liver enzymes. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 9(12), 1-7.
- Rajapakse, N., Silva, E., Kortenkamp, A. (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environmental Health Perspectives*, 110(9), 917-921.
- Reinicker, R. A., Gates, B. C. (1974). Bisphenol a synthesis: Kinetics of the phenol-acetone condensation reaction catalyzed by sulfonic acid resin. *An Official Publication of The American Institute of Chemical Engineers Journal*, 20(5), 933-940.
- Richter, C. A., Birnbaum, L. S., Farabollini, F., Newbold, R. R., Rubin, B. S., Talsness, C. E., vom Saal, F. S. (2007). In vivo effects of bisphenol a in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 199-224.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol a and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132-155.
- Rubin, B. S. (2011). Bisphenol a: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2).
- Ryu, J. C., Kim, J. H., Lee, S. H. (2004). Molecularly Imprinted Polymer for Adsorption of Bisphenol a. *Journal of the Korean Chemical Society*, 48(1), 7-11.
- Saeed, S., Mosa-Al-Reza, H., Fatemeh, A. N., Saeideh, D. (2012). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Pharmacognosy Magazine*, 8(29), 65.
- Santangeli, S., Maradonna, F., Olivotto, I., Piccinetti, C. C., Gioacchini, G., Carnevali, O. (2017). Effects of BPA on female reproductive function: The involvement of epigenetic mechanism. *General and Comparative Endocrinology*, 245, 122-126.
- Schönfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C. E., Paul, M., & Chahoud, I. (2002).

- Parent bisphenol a accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives*, 110(11), A703-A707.
- Schueler, F. W. (1946). Sex hormonal action and chemical constitution. *Science*, 103(2669), 221-223.
- Scinicariello, F., Buser, M. C. (2016). Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol a, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011–2012. *Environmental Health Perspectives*, 124(12), 1898-1904.
- Selvaraju, V., Joshi, M., Suresh, S., Sanchez, J. A., Maulik, N., Maulik, G. (2012). Diabetes, oxidative stress, molecular mechanism, and cardiovascular disease—an overview. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(5), 330-335.
- Shao, B., Han, H., Li, D., Ma, Y., Tu, X., Wu, Y. (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol a in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 105(3), 1236-1241.
- Sharpe, R. M. (2010). Bisphenol a exposure and sexual dysfunction in men: Editorial commentary on the article ‘Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human reproduction*, 25(2), 292-294.
- Shelby, M. D. (2008). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol a. *The National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction*.
- Shu, X., Tang, S., Peng, C., Gao, R., Yang, S., Luo, T., Li, Q. (2018). Bisphenol a is not associated with a 5-year incidence of type 2 diabetes: a prospective nested case–control study. *Acta Diabetologica*, 55(4), 369-375.
- Signorile, P. G., Spugnini, E. P., Mita, L., Mellone, P., D’Avino, A., Bianco, M., Baldi, A. (2010). Pre-natal exposure of mice to bisphenol a elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology*, 168(3), 318-325.
- Silva, E., Rajapakse, N., Kortenkamp, A. (2002). Something from “nothing”— eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environmental Science and Technology*, 36(8), 1751-1756.

- Snyder, R. W., Maness, S. C., Gaido, K. W., Welsch, F., Sumner, S. C., Fennell, T. R. (2000). Metabolism and disposition of bisphenol a in female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 168(3), 225-234.
- Song, S., Duan, Y., Zhang, T., Zhang, B., Zhao, Z., Bai, X., Sun, H. (2019). Serum concentrations of bisphenol a and its alternatives in elderly population living around e-waste recycling facilities in China: Associations with fasting blood glucose. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 169, 822-828.
- Soskin, S. (1950). Progress in clinical endocrinology. William Heinemann Medical Books, University of Chiago, https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=fCLLBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Progress+in+clinical+endocrinology.+William+Heinemann+Medical+Books,+University+of+Chiago&ots=et7i2MBygN&sig=NGXOZLjoZLr3sJwjIndEOZMBpvQ&redir_esc=y#v=onepage&q=Progress%20in%20clinical%20endocrinology.%20William%20Heinemann%20Medical%20Books%2C%20University%20of%20Chiago&f=false adresinden erişildi.
- Sözlü, S., & Akdevelioğlu, Y. (2018). Bisfenol a (BFA) ve insan üreme sağlığı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 86-99.
- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Hedman, C. J., Wang, J., Hemming, J. D., Hampton, J. M., Burnside, E. S. (2013). Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Research*, 15(3), 1-8.
- Stahlhut, R. W., Welshons, W. V., Swan, S. H. (2009). Bisphenol a data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 784-789.
- Steffensen, I. L., Dirven, H., Couderq, S., David, A., D'Cruz, S. C., Fernández, M. F., Hofer, T. (2020). Bisphenols and oxidative stress biomarkers—associations found in human studies, evaluation of methods used, and strengths and weaknesses of the biomarkers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), 3609.
- Sun, H., Shen, O. X., Wang, X. R., Zhou, L., Zhen, S. Q., Chen, X. D. (2009). Anti-thyroid hormone activity of bisphenol a, tetrabromobisphenol a and tetrachlorobisphenol a in an improved reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 23(5), 950-954.

- Susiarjo, M., Sasson, I., Mesaros, C., Bartolomei, M. S. (2013). Bisphenol a exposure disrupts genomic imprinting in the mouse. *Public Library of Science Genetics*, 9(4), e1003401.
- T. C. Sağlık Bakanlığı (2008). *Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Bülteni Ayın Mesajı*, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, Kasım, 3:24 syf.3.
- Tabb, M. M., & Blumberg, B. (2006). New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology*, 20(3), 475-482.
- Takao, Y., Lee, H. C., Kohra, S., Arizono, K. (2002). Release of bisphenol a from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*, 48(4), 331-334.
- Takahashi, O., Oishi, S. (2003). Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol a in rats and mice. *Food and Chemical Toxicology*, 41(7), 1035-1044.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O. (2002). Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(1), 76-78.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol a, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51(2), 165-169.
- Tanida, T., Warita, K., Ishihara, K., Fukui, S., Mitsuhashi, T., Sugawara, T., Hoshi, N. (2009). Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicology Letters*, 189(1), 40-47.
- Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., Fushiki, S. (2007). Effects of pre-and neonatal exposure to bisphenol a on murine brain development. *Brain and Development*, 29(6), 352-356.
- Tarapore, P., Ying, J., Ouyang, B., Burke, B., Bracken, B., Ho, S. M. (2014). Exposure to bisphenol a correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *Public Library of Science One*, 9(3), e90332.

- Taylor, J. A., Jones, M. B., Besch-Williford, C. L., Berendzen, A. F., Ricke, W. A., Vom Saal, F. S. (2020). Interactive effects of perinatal BPA or DES and adult testosterone and estradiol exposure on adult urethral obstruction and bladder, kidney, and prostate pathology in male mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3902.
- Teeguarden, J., Hanson-Drury, S., Fisher, J. W., Doerge, D. R. (2013). Are typical human serum BPA concentrations measurable and sufficient to be estrogenic in the general population?. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 949-963.
- Teng, C., Goodwin, B., Shockley, K., Xia, M., Huang, R., Norris, J., Tice, R. R. (2013). Bisphenol a affects androgen receptor function via multiple mechanisms. *Chemico-biological interactions*, 203(3), 556-564.
- Terasaki, M., Shiraishi, F., Fukazawa, H., Makino, M. (2007). Occurrence and estrogenicity of phenolics in paper-recycling process water: Pollutants originating from thermal paper in waste paper. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 26(11), 2356-2366.
- Terasawa, E., Wiegand, S. J., Bridson, W. E. (1980). A role for medial preoptic nucleus on afternoon of proestrus in female rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 238(6), E533-E539.
- Tiwari, D., Kamble, J., Chilgunde, S., Patil, P., Maru, G., Kawle, D., Vanage, G. (2012). Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol a: an endocrine disruptor. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 743(1-2), 83-90.
- Tominaga, T., Negishi, T., Hirooka, H., Miyachi, A., Inoue, A., Hayasaka, I., Yoshikawa, Y. (2006). Toxicokinetics of bisphenol a in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology*, 226(2-3), 208-217.
- Tsai, W. T. (2006). Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 24(2), 225-255.
- Tsai, A. G., Lu, H., Raghavan, S. C., Muschen, M., Hsieh, C. L., Lieber, M. R. (2008). Human chromosomal translocations at CpG sites and a theoretical basis for their lineage and stage specificity. *Cell*, 135(6), 1130-1142.

- Upson, K., Sathyanarayana, S., De Roos, A. J., Koch, H. M., Scholes, D., Holt, V. L. (2014). A population-based case-control study of urinary bisphenol a concentrations and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, 29(11), 2457-2464.
- Üçüncü, M. (2000). Gıdaların Ambalajlanması, Ege Üniversitesi Basımevi. *Bornova, İzmir*, 70-91.
- Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgartten, F. J., Schoenfelder, G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol a. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1055-1070.
- Vandenberg, L. N. (2011). Exposure to bisphenol a in Canada: invoking the precautionary principle. *Canadian Medical Association Journal*, 183(11), 1265-1270.
- Vandenberg, L. N., Hunt, P. A., Myers, J. P., Vom Saal, F. S. (2013a). Human exposures to bisphenol a: mismatches between data and assumptions. *Reviews on Environmental Health*, 28(1), 37-58.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs Jr, D. R., Lee, D. H., Zoeller, R. T. (2013b). Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reproductive Toxicology*, 38, 1-15.
- Vandenberg, L. N., Welshons, W. V., Vom Saal, F. S., Toutain, P. L., Myers, J. P. (2014). Should oral gavage be abandoned in toxicity testing of endocrine disruptors? *Environmental Health*, 13(1), 1-7.
- Van Landuyt, K. L., Nawrot, T., Geebelen, B., De Munck, J., Snauwaert, J., Yoshihara, K., Van Meerbeek, B. (2011). How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*, 27(8), 723-747.
- Verner, M. A., Magher, T., Haddad, S. (2010). High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol a and nonylphenol in rats. *Xenobiotica*, 40(2), 83-92.

- Viñas, P., Campillo, N., Martínez-Castillo, N., Hernández-Córdoba, M. (2010). Comparison of two derivatization-based methods for solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometric determination of bisphenol a, bisphenol S and biphenol migrated from food cans. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(1), 115-125.
- Vivacqua, A., Recchia, A. G., Fasanella, G., Gabriele, S., Carpino, A., Rago, V., Maggiolini, M. (2003). The food contaminants bisphenol a and 4-nonylphenol act as agonists for estrogen receptor α in MCF7 breast cancer cells. *Endocrine*, 22(3), 275-284.
- Vom Saal, F. S., Nagel, S. C., Coe, B. L., Angle, B. M., Taylor, J. A. (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol a (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 354(1-2), 74-84.
- Vom Saal, F. S., Vandenberg, L. N. (2021). Update on the health effects of bisphenol a: Overwhelming evidence of harm. *Endocrinology*, 162(3).
- Von Goetz, N., Wormuth, M., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2010). Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Analysis: An International Journal*, 30(3), 473-487.
- Wan, Y., Choi, K., Kim, S., Ji, K., Chang, H., Wiseman, S., Giesy, J. P. (2010). Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers and bisphenol a in pregnant women and their matching fetuses: placental transfer and potential risks. *Environmental Science and Technology*, 44(13), 5233-5239.
- Wang, F., Hua, J., Chen, M., Xia, Y., Zhang, Q., Zhao, R., Wang, B. (2012). High urinary bisphenol a concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occupational and Environmental Medicine*, 69(9), 679-684.
- Wang, H., Ding, Z., Shi, Q. M., Ge, X., Wang, H. X., Li, M. X., Xu, L. C. (2017a). Anti-androgenic mechanisms of Bisphenol a involve androgen receptor signaling pathway. *Toxicology*, 387, 10-16.
- Wang, Z., Liu, H., Liu, S. (2017b). Low-dose bisphenol a exposure: A seemingly instigating carcinogenic effect on breast cancer. *Advanced Science*, 4(2), 1600248.

- Watanabe, S., Wang, R. S., Miyagawa, M., Kobayashi, K., Suda, M., Sekiguchi, S., Honma, T. (2003). Imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol a. *Industrial Health*, 41(4), 338-341.
- Welshons, W. V., Thayer, K. A., Judy, B. M., Taylor, J. A., Curran, E. M., & Vom Saal, F. S. (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environmental Health Perspectives*, 111(8), 994-1006.
- Welshons, W. V., Nagel, S. C., vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol a at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6), s56-s69.
- Wenzel, A., Müller, J., Ternes, T. (2003). Study on endocrine disrupters in drinking water. *Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology*.
- Wetherill, Y. B., Petre, C. E., Monk, K. R., Puga, A., Knudsen, K. E. (2002). The xenoestrogen bisphenol a induces inappropriate androgen receptor activation and mitogenesis in prostatic adenocarcinoma cells 1 this work was supported by NIH training grant ES07250-13 (to YBW; environmental mutagenesis and cancer) and NIH grant R01 CA93404-01 (to KEK). 1. *Molecular Cancer Therapeutics*, 1(7), 515-524.
- Wetherill, Y. B., Hess-Wilson, J. K., Comstock, C. E., Shah, S. A., Buncher, C. R., Sallans, L., Knudsen, K. E. (2006). Bisphenol a facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(12), 3181-3190.
- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol a action. *Reproductive toxicology*, 24(2), 178-198.
- Willhite, C. C., Ball, G. L., McLellan, C. J. (2008). Derivation of a bisphenol a oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11(2), 69-146.

- Wilson, N. K., Chuang, J. C., Lyu, C., Menton, R., Morgan, M. K. (2003). Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 13(3), 187-202.
- Wisniewski, P., Romano, R. M., Kizys, M. M., Oliveira, K. C., Kasamatsu, T., Giannocco, G., Romano, M. A. (2015). Adult exposure to bisphenol a (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis. *Toxicology*, 329, 1-9.
- Wu, J. H., Jiang, X. R., Liu, G. M., Liu, X. Y., He, G. L., Sun, Z. Y. (2011). Oral exposure to low-dose bisphenol a aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 27(9), 810-819.
- Xia, W., Jiang, Y., Li, Y., Wan, Y., Liu, J., Ma, Y., Xu, S. (2014). Early-life exposure to bisphenol a induces liver injury in rats involvement of mitochondria-mediated apoptosis. *Public Library of Science One*, 9(2), e90443.
- Xie, M., Bu, P., Li, F., Lan, S., Wu, H., Yuan, L., Wang, Y. (2016). Neonatal bisphenol a exposure induces meiotic arrest and apoptosis of spermatogenic cells. *Oncotarget*, 7(9), 10606.
- Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M. E., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, H., Kato, N. (2007). Perinatal bisphenol a affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neuroscience Research*, 58(2), 149-155.
- Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L. L., Calafat, A. M. (2006). Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching–high performance liquid chromatography–isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 831(1-2), 110-115.
- Yokota, H., Iwano, H., Endo, M., Kobayashi, T., Inoue, H., Ikushiro, S. I. Yuasa, A. (1999). Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol a by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochemical Journal*, 340(2), 405-409.
- Zalko, D., Jacques, C., Duplan, H., Bruel, S., Perdu, E. (2011). Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol a. *Chemosphere*, 82(3), 424-430.

- Zalko, D., Prouillac, C., Riu, A., Perdu, E., Dolo, L., Jouanin, I., ... & Cravedi, J. P. (2006). Biotransformation of the flame retardant tetrabromo-bisphenol a by human and rat sub-cellular liver fractions. *Chemosphere*, 64(2), 318-327.
- Zalko, D., Soto, A. M., Dolo, L., Dorio, C., Rathahao, E., Debrauwer, L., Cravedi, J. P. (2003). Biotransformations of bisphenol a in a mammalian model: answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 111(3), 309-319.
- Zang, Z., Ji, S., Xia, T., Huang, S. (2016). Effects of bisphenol a on testosterone levels and sexual behaviors of male mice. *Advances in Sexual Medicine*, 6(04), 41.
- Zhou, J. L., Liu, R., Wilding, A., Hibberd, A. (2007). Sorption of selected endocrine disrupting chemicals to different aquatic colloids. *Environmental Science and Technology*, 41(1), 206-213.
- Zhou, W., Liu, J., Liao, L., Han, S., Liu, J. (2008). Effect of bisphenol a on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 283(1-2), 12-18.
- Zhu, Z., Edwards, R. J., Boobis, A. R. (2009). Increased expression of histone proteins during estrogen-mediated cell proliferation. *Environmental Health Perspectives*, 117(6), 928-934.