



## Ratlarda Deneysel Bisfenol A Toksikasyonunda Folik Asitin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Zeki Aydos, Murat Boyacıoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### ÖZET

**Öz bilgi/Amaç:** Bisfenol A (BPA), endüstriyel üretimde her geçen gün artan yoğun kullanımına bağlı olarak çevre, hayvan ve insan sağlığı üzerinde artan olumsuz etkileri nedeniyle oksidatif hasara yol açan maddeler arasında önemli yere sahiptir. Folik asit pteroilglutamik asit olarak da adlandırılan suda çözünen B grubu bir vitamindir ve hücrel reaksiyonlarda koenzimdir. Yapılan çalışmalarda folik asidin reaktif oksijen türlerine ve serbest radikallere karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada BPA ile deneysel olarak oluşturulmuş oksidatif hasarda folik asitin koruyucu etkinliği araştırıldı.

**Materyal ve Metot:** 35 adet erkek Wistar albino rat 5 gruba ayrıldı ve kontrol, BPA, folik asit, siklofosfamid ve BPA+folik asit grupları oluşturuldu (n=7). BPA 50 mg/kg/gün ve folik asit 20 mg/kg dozda oral gavaj ile 10 gün süreyle verildi. Deneysel aşamanın bitiminde karaciğer, böbrek, beyin ve testis dokularında katalaz (CAT) ve süperoksid dismutaz (SOD) aktiviteleri ile glutatyon (GSH) ve malondialdehid (MDA) seviyeleri spektrofotometrik ölçüldü.

**Bulgular ve Sonuç:** BPA grubuyla karşılaştırıldığında BPA+folik asit grubuna ait dokularda SOD ve CAT (karaciğer dokusu hariç) aktiviteleri ile GSH düzeylerinin (beyin dokusu hariç) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Testis dokusunda ise herhangi bir anlamlı fark belirlenmedi. Karaciğer, böbrek ve testis dokularına ait MDA seviyelerinin BPA grubuyla kıyaslandığında BPA+ folik asit grubunda istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi. Sonuç olarak BPA'nın neden olduğu oksidatif hasar folik asit tarafından engellenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Bisfenol A, folik asit, oksidatif hasar, antioksidan/oksidan parametreler.

## The Investigaton of the Protective Effect of Folic Acid on Experimantal Bisphenol A Toxication in Rats

### ABSTRACT

**Background/Aim:** Bisphenol A (BPA), has an important place among substances that cause oxidative damage due to its increasing negative effects on environment, animal and human health due to its increasing use in industrial production day by day. Folic acid is a water-soluble B group vitamin, also called pteroilglutamic acid, and is coenzyme in cellular reactions. Studies have reported that folic acid is effective against reactive oxygen species and free radicals. The aim of this study was to investigate the protective effect of folic acid on BPA induced oxidative DNA damage.

**Material and Method:** Thirty five Wistar albino rats were divided into five groups as Control, Folic acid, Cyclophosphamide, BPA and BPA+Folic acid (n=7). BPA (50 mg/kg/day) and folic acid (20 mg/kg/day) were orally given to rats for 10 days. At the end of the experimental study, catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) activities and glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels were analysed spectrophotometric in the liver, kidney, brain and testicular tissue of rats.

**Results and Conclusion:** When compared with BPA group, it was found that SOD and CAT (excluding liver tissue) activities and GSH levels (excluding brain tissue) were significantly higher BPA + folic acid group. There was no significant difference in testicular tissue. When compared with BPA group, MDA levels of liver, kidney and testicular tissues were found to be statistically lower in the BPA + folic acid group. As a result, folic acid has prevented oxidative damage caused by BPA.

**Key words:** Bisphenol A, folic acid, oxidative damage, antioxidant/oxidant parameters.

## Giriş

Bisfenol A (BPA) endüstriyel üretimde her geçen gün artan yoğun kullanımına bağlı olarak çevre, hayvan ve insan sağlığı üzerinde artan olumsuz etkileri nedeniyle endokrin bozucu maddeler arasında önemli bir yere sahiptir. Günümüzde dünya çapında en çok üretilen ikinci kimyasaldır ve polivinil klorür (PVC) pencereler, kompakt disk, otomotiv parçaları, toz boya, su ve süt şişesi, biberon ile birçok elektrik ve elektronik parça gibi günlük hayatta yoğun olarak kullanılan maddelerin yapısına girmektedir (Halden, 2010). Yine diş hekimliğinde dolgu maddelerinin bileşiminde, gıda maddelerinin muhafaza edildiği plastik malzeme ve konserve kutularının iç yüzey kaplamalarında kullanılmaktadır (Staples ve ark., 1998).

BPA, temelde östrojenik reseptörlere bağlanarak etki gösteren ve organizmada östrojenik etkiler meydana getiren bir maddedir. BPA'nın etkilerini belirlemek amacıyla *in vitro* ve *in vivo* olarak çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, canlı organizmadaki etki mekanizması tam olarak açığa kavuşturulabilmiş değildir. Ancak kanserojenik (Maffini ve ark., 2006), embriyotoksik (Zhou ve ark., 2011), mutajenik (Iso ve ark., 2006), genotoksik (Tiwaria ve ark., 2012) ve hormonal (Markey ve ark., 2001) etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte cinsiyet yapısı ve cinsel davranışlarda değişim (Yu ve ark., 2011) ve bağışıklık aktivitelerinde azalmaya (Megan ve ark., 2012) yol açtığı bildirilmiştir.

BPA başta olmak üzere nonilfenoller, oktilfenoller gibi alkilfenollerin endokrin sistemde oluşturdukları zararın yanı sıra çeşitli organlarda oksidatif hasara yol açtıkları belirtilmiştir (Kabuto ve ark., 2004). BPA'nın oksidatif stresi indüklemesinde HO<sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi reaktif oksijen ürünleri oluşturmaları rol oynar. Bu reaktif oksijen ürünleri hücre membran lipidleri, DNA ve proteinlerde oksidatif hasara neden olurlar (Chitra ve Mathur, 2004). BPA'nın sebep olduğu sitotoksikite hücre içi enerji düzeyiyle ilgili olup genellikle mitokondriler bu bileşiğin önemli hedefleridir (Atkinson ve Roy, 1995; Nakagawa ve Tayama, 2000). Dokularda biriken reaktif oksijen türleri (ROT) normal şartlarda antioksidan savunma sistemi tarafından bertaraf edilir. Ancak maruziyet süresinin uzaması veya tekrarlanan maruziyet hücrelerdeki prooksidan ve antioksidan dengeye zarar vermektedir (Bindhumol ve ark., 2003; Chitra ve ark., 2003).

Kemoterapötik ilaçlar, insan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimliğinde de yaygın olarak kullanılır. Siklofosamid başta olmak üzere, bunların yüksek dozda ve sık olarak kullanılması, elde edilmek istenen tedavi etkilerini ortadan kalkmasına ve zararlı yan etkilerin oluşmasına yol açmaktadır. Ancak birçok organ ve dokuda sitotoksik etki başta olmak üzere, immunosupresif, mutajenik, karsinojenik ve teratöjenik etkiler gibi birçok zararlı etkiler oluşturmaktadır (Mccarroll ve ark., 2008; Ozolins 2010).

Folik asit pteroilglutamik asit olarak da adlandırılan suda çözünen B grubu bir vitamindir ve hücrel reaksiyonlarda koenzimdir. Bu kapsamda DNA ve amino asit sentezinde iş görmektedir. Özellikle nükleoprotein sentezi, mitoz bölünme ve antiköngüzanların metabolizmasını içine alan ilaç hidrokisillenme tepkimeleri gibi birçok metabolik süreçte fonksiyonu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda folik asidin ROT'lara ve serbest radikallere karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Shalaby ve ark., 2010; Mohammedi ve ark., 2012).

Bu araştırma kapsamında BPA ile toksikasyon oluşturulmuş ratlarda beyin, karaciğer, böbrek ve testis dokularındaki katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ile malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) seviyeleri analiz edilerek oksida-

tif hasarın şiddeti belirlenmiş ve folik asidin koruyucu etkinliği araştırılmıştır.

## Materyal ve Metot

### Hayvan Materyali

Ağırlıkları 350-400 g arasında değişen 35 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı (ADÜ-HADYEK, 2013/066). Sıçanlara standart sıçan yemi ve su *ad libitum* verildi. Hayvanlar 22-24°C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde kafeslere (Sınıf 4) yerleştirildi ve iki haftalık adaptasyon süresi sonunda rastgele beş gruba ayrıldı (n=7). Deneysel gruplar kontrol, BPA, siklofosamid, folik asit (FA) ve BPA+FA asit olarak isimlendirildi. Çalışma kapsamında 10 gün süreyle hayvanlara oral gavaj yoluyla (16 G, Harvard Apparatus) BPA ve FA uygulaması yapıldı. BPA 50 mg/kg/gün ve FA 20 mg/kg/gün dozda verildi. BPA+FA grubunda bulunan hayvanlara ilgili maddeler belirtilen dozda verildi. BPA'nın toksik etkilerinin karşılaştırılacağı grup olan siklofosamid grubuna, siklofosamid 40 mg/kg/gün dozunda ve diğer gruplardan farklı olarak periton içi verildi. Bu grupta FA uygulaması BPA uygulamasından 1 saat önce yapıldı.

Sıçanlar çalışma sonunda 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin anestezisi altında servikal dislokasyon ile uyutuldu. Sıçanlar diseksiyonla oksidan ve antioksidan parametre analizleri için beyin, karaciğer, böbrek ve testis dokuları -80°C'ye kaldırıldı.

### Kullanılan Kimyasal Maddeler

Folik asit (Sigma F-8890) ile siklofosamid (Endoxan, Eczacıbaşı) suda, BPA (Sigma 239658) ise *misir* yağında çözündürülerek uygulandı. Diğer kimyasallar Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)'ten temin edildi.

### Dokuların Antioksidan/Oksidan Parametre Analizi

Doku örnekleri %0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra soğuk ortamda %10'luk 150 mM fosfat buffer (pH 7.4) kullanılarak 1 dk süreyle ve 2000 devirde homojenize (IKA Overhead Stirrer, Almanya) edildi. Homojenatlar 10 dakika süreyle 12000 rpm ve +4°C'de santrifüj edildi. Süpernatantların GSH düzeyi Tietze'ye (1969) göre, SOD aktivitesi Sun ve ark. (1988)'na göre, CAT aktivitesi Aebi (1984)'ye göre ve MDA düzeyi Ohkawa ve ark. (1979)'na göre belirlenerek UV-spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601, Kyoto, Japan) okundu.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi ile normal dağılım göstermeyen gruplar arası farklılık ise Kruskal Wallis ölçüldü. Farkların öneminde *post hoc* Duncan testi uygulandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Elde edilen sonuçlardan P<0.05 olanlar önemli kabul edildi ve tüm veriler ortalama ve ± standart hata olarak verildi.

### Bulgular

Beyin dokusuna ait antioksidan ve oksidan parametreler değerlendirildiğinde, BPA grubuna göre BPA+FA grubunda SOD ve CAT aktivitelerinin yüksek olduğu belirlendi (P<0,001). Ancak BPA+FA ile BPA grupları MDA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, bu gruplar arasında istatistiksel yönden bir fark bulunmadı (P>0.05). Diğer deneysel gruplarla karşılaştırıldığında siklofosamid ve BPA gruplarına ait SOD ve CAT aktiviteleri ile GSH seviyeleri anlamlı olarak düşük, MDA seviyesinin ise siklofosamid grubunda daha yüksek olduğu görüldü (P<0.001).

**Tablo 1.** Deneysel bisfenol-A toksikasyonu sonucunda sıçan beyin dokusu antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri.  
**Table 1.** Antioxidant and oxidant parameter levels in brain tissue of experimental bisphenol-A induced rats.

Grup	Parametre			
	GSH (mg/g protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)
Kontrol (n=7)	71,86 ± 14,89 <sup>a</sup>	179,03 ± 15,03 <sup>b</sup>	73,10 ± 10,71 <sup>a</sup>	63,45 ± 18,80 <sup>c</sup>
Siklofosamid (n=3)	14,79 ± 3,85 <sup>c</sup>	78,65 ± 10,44 <sup>c</sup>	1,55 ± 0,14 <sup>b</sup>	206,92 ± 14,32 <sup>a</sup>
Bisfenol A (n=7)	27,51 ± 4,56 <sup>b,c</sup>	83,04 ± 11,88 <sup>c</sup>	2,48 ± 0,49 <sup>b</sup>	144,43 ± 8,36 <sup>b</sup>
Folik asit (n=7)	80,73 ± 8,17 <sup>a</sup>	265,74 ± 32,73 <sup>a</sup>	83,64 ± 20,63 <sup>a</sup>	61,87 ± 10,71 <sup>c</sup>
Bisfenol A+ Folik asit (n=7)	52,86 ± 3,83 <sup>a,b</sup>	204,92 ± 8,62 <sup>a,b</sup>	47,65 ± 8,50 <sup>a</sup>	154,03 ± 17,62 <sup>b</sup>
<b>P</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>***</b>

GSH; İndirgenmiş glutatyon, SOD; Süperoksit dismutaz, CAT; Katalaz, MDA; Malondialdehid.

<sup>a, b, c</sup>; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

P<0.001.

**Tablo 2.** Deneysel bisfenol-A toksikasyonu sonucunda sıçan karaciğer dokusu antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri.  
**Table 2.** Antioxidant and oxidant parameter levels in liver tissue of experimental bisphenol-A induced rats.

Grup	Parametre			
	GSH (mg/g protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)
Kontrol (n=7)	17,33 ± 1,76 <sup>a</sup>	23,79 ± 2,14 <sup>a</sup>	17,09 ± 2,46	41,59 ± 6,62 <sup>b</sup>
Siklofosamid (n=3)	6,80 ± 0,85 <sup>b</sup>	10,72 ± 0,72 <sup>b</sup>	6,30 ± 1,83	158,61 ± 15,89 <sup>a</sup>
Bisfenol A (n=7)	9,00 ± 1,79 <sup>b</sup>	10,87 ± 1,23 <sup>b</sup>	8,96 ± 3,09	133,74 ± 10,77 <sup>a</sup>
Folik asit (n=7)	24,48 ± 3,37 <sup>a</sup>	27,26 ± 3,63 <sup>a</sup>	15,78 ± 5,96	22,21 ± 2,96 <sup>b</sup>
Bisfenol A+ Folik asit (n=7)	18,28 ± 1,73 <sup>a</sup>	20,44 ± 1,53 <sup>a</sup>	15,62 ± 4,71	43,51 ± 10,83 <sup>b</sup>
<b>P</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>AD</b>	<b>***</b>

GSH; İndirgenmiş glutatyon, SOD; Süperoksit dismutaz, CAT; Katalaz, MDA; Malondialdehid.

<sup>a, b</sup>; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

AD; Anlamlı değil.

\*\*\*; P<0.001.

Beyin dokusuna ait oksidan ve antioksidan parametre sonuçları Tablo 1.'te gösterilmiştir.

Karaciğer dokusunda, siklofosamid ve BPA grubuna göre BPA+FA grubunda MDA seviyesinin düşük, SOD ve GSH aktivitelerinin yüksek olduğu belirlendi (P<0.001). CAT aktivitesi kontrol, FA ve BPA+FA grubunda yüksek olmasına rağmen, siklofosamid ve BPA grubuna göre bu farkın istatistiksel yönden anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 2).

Böbrek dokusunda GSH seviyesi ile SOD ve CAT aktivitelerinin BPA ve siklofosamid gruplarına göre, kontrol, FA ve BPA+FA gruplarında yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla P<0.01, P<0.001 ve P<0.01). Diğer yandan MDA seviyesi yönünden karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (Tablo 3).

Testis dokusuna ait antioksidan ve oksidan parametreler değerlendirildiğinde, MDA seviyesinin BPA grubuna göre BPA+FA grubunda düşük olduğu belirlendi (P<0.001). Ancak GSH seviyesi ile SOD ve CAT aktiviteleri yönünden karşılaştırıldığında bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmadı (P>0.05). Tablo 4 testis dokusuna ait antioksidan ve oksidan parametre sonuçlarını göstermektedir.

## Tartışma

Günümüzde endüstrilemiş toplumlar başta olmak üzere tüm dünyada, özellikle de insan eliyle üretilen kimyasal maddelere maruziyet gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. BPA, endokrin bozucu etkileri ve östrojenik potansiyeli nispeten iyi bilinen ama buna rağmen dünyada en çok üretilen ve belki de en çok maruz

kalınan kimyasal maddeler arasında yer alan fenolik bileşiklerden biridir (Lintellmann ve ark., 2003).

BPA uygulanmış ratlara vitamin C, lipoik asit ve N-asetil sistein gibi antioksidanların kan, karaciğer ve testis dokularına yönelik koruyucu etkinliğinin değerlendirildiği literatürler bulunmaktadır (Bindhumol ve ark., 2003; Korkmaz ve ark., 2010; El-Beshbishy ve ark., 2013).

Reaktif yapıdaki serbest radikaller lipid hidroperoksitlerinde yükselmeye yol açarlar. Böylece lipidlerde peroksidasyon sonucunda MDA ve etan oluşumu artar (Atkinson ve Roy, 1995). Ratlara gavajla 25 mg/kg/gün dozda BPA verilerek yapılan çalışmada kontrol grubuna göre böbrek dokularında GSH düzeylerinde anlamlı azalma ve lipid peroksidasyon seviyesinde anlamlı artış tespit edilmiştir (Korkmaz ve ark., 2011). Buna ek olarak periton içi 25 mg/kg/gün ve 50 mg/kg/gün dozlarında BPA uygulanan ratlarda beyin, testis, karaciğer ve böbrek dokularında her iki dozda da oksidatif hasar meydana geldiği belirlenmiştir (Kabuto ve ark., 2004). BPA'nın 0.2 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün uygulanarak yapılan başka bir çalışmada BPA uygulanan grupta kontrol grubuna göre doza bağlı olarak lipid peroksidasyon oranında anlamlı bir artış bulunmuştur (Chitra ve ark., 2003; Chitra ve Mathur, 2004). Düşük doz BPA uygulanan başka bir çalışmada ise BPA'nın ROT'lerini stimüle ederek lipid peroksidasyon oranını arttırdığı görülmüştür (Sajiki ve ark., 2010). Bu çalışmada BPA grubunun karaciğer, böbrek ve testis dokusunda MDA seviyesi anlamlı bir artış gösterdi (P<0.001). Siklofosamid ve BPA grubuyla karşılaştırıldığında, BPA+FA grubunda ise MDA seviyesinin bu dokularda düşük olduğu belir-

**Tablo 3.** Deneysel bisfenol-A toksikasyonu sonucunda sıçan böbrek dokusu antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri  
**Table 3.** Antioxidant and oxidant parameter levels in kidney tissue of experimental bisphenol-A induced rats.

Grup	Parametre			
	GSH (mg/g protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)
Kontrol (n=7)	28,05 ± 6,51 <sup>a</sup>	27,80 ± 5,59 <sup>a</sup>	21,96 ± 2,21 <sup>a,b</sup>	66,58 ± 13,51 <sup>b</sup>
Siklofosamid (n=3)	11,01 ± 0,81 <sup>b</sup>	8,92 ± 0,45 <sup>b</sup>	9,91 ± 0,83 <sup>c</sup>	140,99 ± 4,99 <sup>a</sup>
Bisfenol A (n=7)	13,67 ± 0,68 <sup>b</sup>	10,35 ± 1,12 <sup>b</sup>	11,30 ± 0,81 <sup>c</sup>	130,08 ± 8,24 <sup>a</sup>
Folik asit (n=7)	33,75 ± 3,15 <sup>a</sup>	29,50 ± 3,28 <sup>a</sup>	27,88 ± 3,31 <sup>a</sup>	71,80 ± 7,40 <sup>b</sup>
Bisfenol A+ Folik asit (n=7)	27,92 ± 3,14 <sup>a</sup>	21,44 ± 2,21 <sup>a</sup>	19,26 ± 2,23 <sup>b</sup>	77,03 ± 5,46 <sup>b</sup>
<b>P</b>	<b>**</b>	<b>***</b>	<b>**</b>	<b>***</b>

GSH; İndirgenmiş glutatyon, SOD; Süperoksit dismutaz, CAT; Katalaz, MDA; Malondialdehid.

<sup>a, b, c</sup>; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

\*\*<sub>2</sub>; P<0.01, \*\*\*<sub>2</sub>; P<0.001.

**Tablo 4.** Deneysel bisfenol-A toksikasyonu sonucunda sıçan testis dokusu antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri.

**Table 4.** Antioxidant and oxidant parameter levels in testis tissue of experimental bisphenol-A induced rats.

Grup	Parametre			
	GSH (mg/g protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)
Kontrol (n=7)	67,65 ± 9,62 <sup>b</sup>	211,66 ± 25,48 <sup>a</sup>	92,55 ± 15,80 <sup>b</sup>	202,03 ± 62,90 <sup>b,c</sup>
Siklofosamid (n=3)	15,89 ± 10,17 <sup>c</sup>	52,80 ± 11,57 <sup>b</sup>	11,92 ± 3,11 <sup>b</sup>	687,51 ± 95,21 <sup>a</sup>
Bisfenol A (n=7)	25,66 ± 3,66 <sup>c</sup>	60,05 ± 6,86 <sup>b</sup>	22,72 ± 7,92 <sup>b</sup>	578,06 ± 43,48 <sup>a</sup>
Folik asit (n=7)	98,95 ± 12,38 <sup>a</sup>	259,38 ± 43,89 <sup>a</sup>	169,25 ± 29,71 <sup>a</sup>	116,47 ± 25,35 <sup>c</sup>
Bisfenol A+ Folik asit (n=7)	34,38 ± 6,79 <sup>c</sup>	104,31 ± 10,57 <sup>b</sup>	41,70 ± 10,62 <sup>a,b</sup>	322,83 ± 39,74 <sup>b</sup>
<b>P</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>***</b>

GSH; İndirgenmiş glutatyon, SOD; Süperoksit dismutaz, CAT; Katalaz, MDA; Malondialdehid.

<sup>a, b, c</sup>; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

P<0.001.

lendi (P<0.001). Ancak beyin dokusunda MDA açısından BPA ile BPA+FA grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Farelerde deneysel BPA toksikasyonuna karşı koruyucu bir antioksidan olarak verilen kuarsetinin oksidatif hasarı azalttığı, karaciğer ve böbrek dokularında ise histolojik olarak değerlendirildiğine iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir (Sangai ve ark., 2012). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, BPA'nın erkek reproduktif sistem üzerinde oluşturduğu toksik etkilere karşı koenzimQ10'un koruyucu etkisinin olduğu belirlenmiştir (Gules ve ark., 2019). Sekiz hafta süreyle oral yolla 50 mg/kg BPA'ya maruz kalan ratlarda, testis dokusu SOD, CAT, GSH ve GSH-Px antioksidan seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (Chen ve ark., 2012). Başka bir çalışmada BPA'nın karaciğerde antioksidan enzim seviyelerini azaltarak ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipid peroksidasyonu seviyelerini artırarak oksidatif hasara neden olduğu ifade edilmiştir (Bindhumol ve ark., 2003). GSH aktivitesinin artmasının nedeni hücreyi korumak amaçlı olabilir. **Çünkü** BPA yüksek miktarda O<sub>2</sub><sup>•-</sup> üretimine veya peroksit oluşumuna neden oluyor olabilir. Çalışmamızda GSH seviyesinin BPA grubuyla karşılaştırıldığında FA uygulanan grupta anlamlı bir artış elde edilmesine rağmen, BPA+FA grubunda sadece karaciğer ve böbrek dokusunda istatistiksel yönden artış şekillendi (sırasıyla P<0.001 ve P<0.01). BPA grubuyla karşılaştırıldığında BPA+FA grubunun testis dokusuna ait GSH seviyesi de artmış olmasına rağmen istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni FA'in uygulama dozunun, günlük uygulama sayısının ve/veya gününün yetersiz kalması olabilir. SOD enzimi güçlü bir reaktif radikal olan O<sub>2</sub><sup>•-</sup> daha zayıf bir reaktif olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dönüştürür. CAT enzimi **hücre**

**peroksizomlarında** bulunur. Görevi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i moleküler su ve oksijene dönüştürmektir. BPA ve siklofosamid grubuyla karşılaştırıldığında, BPA+FA grubunun SOD aktivitesinin testis dokusu hariç diğer dokularda arttığı (P<0.001), CAT aktivitesinin ise sadece beyin (P<0.001) ve böbrek (P<0.01) dokusunda arttığı belirlendi. BAP uygulanması sonucu aşırı üretilen süper oksit radikallerinin, dokularda SOD ve CAT aktivitesinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu söylenebilir. Lukacova ve ark., (2015) da BPA'nın hücrelerde SOD seviyesini azalttığını bildirmiştir.

Çalışmamızda koruyucu etkinliği araştırılan FA'in beyin, karaciğer, böbrek ve testis dokularında BPA'nın neden olduğu oksidatif hasarı genel olarak önlediği söylenebilir. Sonuç olarak, polikarbonat ve epoksi reçine üretiminde kullanılan BPA'nın neden olduğu oksidatif hasar FA tarafından engellenebilir.

## Teşekkür

Bu çalışma Zeki AYDOS'un Yüksek Lisans tezinden özetlenmiş ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-14034 proje numarası ile desteklenmiştir.

## Kaynaklar

- Aebi H (1984). Catalase in vitro assay methods, Methods in Enzymology,105, 121-126.
- Atkinson A, Roy D (1995). In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolites, Biochemical and Biophysical Research Communications, 210(2), 424-433.

- Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP (2003). Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats, *Toxicology*, 188(2), 117-124.
- Chen M, Xu B, Ji W, Qiao S, Hu N, Hu Y, Wu W, Qiu L, Zhang R, Wang Y, Wang S, Zhou Z, Xia Y, Wang X (2012). Bisphenol A alters n-6 fatty acid composition and decreases antioxidant enzyme levels in rat testes: a LC-QTOF-based metabolomics study, *PLoS One*, 7(9):e44754.
- Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP (2003). Induction of oxidative stress by Bisphenol A epididymal sperm of rats, *Toxicology*, 185(1), 119-127.
- Chitra KC, Mathur PP (2004). Vitamin E prevents nonylphenol-induced oxidative stress in testes of rats, *Indian Journal of Experimental Biology*, 42(2), 220-223.
- El-Beshbishy HA, Aly HAA, El-Shafey M (2013). Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats, *Toxicology and Industrial Health*, 29(10), 875-877.
- Gules O, Kum S, Yıldız M, Boyacıoğlu M, Ahmad E, Naseer Z, Eren U (2019). Protective effect of coenzyme Q10 against bisphenol-A-induced toxicity in the rat testes. *Toxicology and Industrial Health*, 35(7), 466-481.
- Iso T, Watabane T, Iwamoto T, Shimamoto A, Fruichi Y (2006). DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(2), 206-210.
- Kabuto H, Amakawa M, Shishiberi T (2004). Exposure to Bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice, *Life Science*, 74, 2931-2940.
- Korkmaz A, Ahabab MA, Ahabab, Kolankaya D, Barlas N (2010). Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced oxidative damages in liver of male rats, *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2865-2871.
- Korkmaz A, Aydoğan M, Kolankaya D, Barlas, N (2011). Vitamin C co-administration augments bisphenol a, nonylphenol and octylphenol induced oxidative damage on kidney of rats, *Environmental Toxicology*, 26(4) 325-337.
- Lintellmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A (2003). Endocrine disruptors in the environment, *Pure and Applied Chemistry*, 75(5), 631-681.
- Lukacova J, Jambor T, Knazicka Z, Tvrda E, Kolesarova A, Lukac N (2015). Dose- and time-dependent effects of bisphenol A on bovine spermatozoa in vitro. *Journal of Environmental Science and Health Part A Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering* 50(7), 669-676.
- Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: The case of Bisphenol-A, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254-255, 179-186.
- Markey CM, Michaelson CL, Sonnenschein C, Soto AM (2001). Alkylphenols and bisphenol A as environmental estrogens. In: Metzler M. (ed) *The Handbook of Environmental Chemistry*, Berlin Heidelberg, Germany, 7, 129-153,
- Mccarroll N, Keshava N, Cimino M, Chu M, Dearfield K, Keshava C, Kligerman A, Owen R, Protzel A, Putzrath R, Schoeny R (2008). An evaluation of the mode of action framework for mutagenic carcinogenesis case study: cyclophosphamide. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49, 117-131.
- Megan EB, Harward L, Criscione-Schreiber L, Pisetsky D, Copland S (2012). Anti-müllerian hormone A better marker of ovarian damage from cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatology*, 64(5), 1305-1310.
- Mohammadi A, Omrani L, Omrani LR, Kiani F, Eshraghian A, Azizi Z, Omrani GR (2012). Protective effect of folic acid on cyclosporine-induced bone loss in rats, *Transplant International*, 25(1), 127-133.
- Nakagawa Y, Tayama S (2000). Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes, *Archives Toxicology*, 74(2), 99-105.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(1), 351-358.
- Ozolins TW (2010). Cyclophosphamide and The Teratology Society: An Awkward Marriage. *Birth Defects Research (Part B)*, 89, 289-299.
- Sajiki J, Yanagibori R, Kobayashi R (2010). Study of experiment on leaching of bisphenol A from infant books to artificial saliva, *Nihon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal of Hygiene)*, 65(3), 467-470.
- Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH (2012). Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol a toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicology and Industrial Health*, 30, 581-597.
- Shalaby MA, El Zorba HY, Ziada RM (2010). Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid, *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3221-3226.
- Staples CA, Dorn Pb, Klecka GM, O'block ST, Harris LR (1998). A Review of the Environmental Fate, Effects and Exposures of Bisphenol A, *Chemosphere*, 36(10), 2149-2173.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y (1988). A simple for clinical assay of superoxide dismutase, *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.
- Tietze F (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry*, 27(3), 502-522.
- Tiwaria D, Kamble J, Chilgundea S, Patil P, Maru G, Kawle D, Bhartiya U, Joseph L, Vanagea G (2012). Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: An endocrine disruptor, *Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 743(1-2), 83-90.
- Yu C, Tai F, Song Z, Wu R, Zhang X, He F (2011). Pubertal exposure to bisphenol A disrupts behavior in adult C57BL/6J mice, *Environmental toxicology and pharmacology*, 31(1), 88-99.
- Zhou J, Zhu X, Cai Z (2011). The impacts of bisphenol A (BFA) on abalone (*Haliotis diversicolor supertexta*) embryonic development, *Chemosphere*, 82(3), 443-450.