



Yeter Çelik<sup>1</sup>, Selen Şahin<sup>2</sup>

Geliş/Received : 18.07.2020  
Kabul/Accepted : 11.10.2020

DOI: 10.17942/sted.771150

### Öz

Endokrin bozucu kimyasallar, organizmada bakım, homeostasis, düzenleme ve gelişme işlemlerinden sorumlu hormonların üretimi, salınımı, taşınması, metabolizması, eliminasyonu veya aktivitesini etkileyerek endokrin sistemin fonksiyonunu değiştiren ekzojen maddelerdir. Bisfenol A, 1940'lardan itibaren polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin bileşiminde geniş ölçüde kullanılan ve en çok bilinen endokrin bozucudur. Bisfenol A'nın insan östrojen reseptörüne bağlandığı ve aktive ettiği bildirilmiştir; bunun sonucunda Bisfenol A sentetik östrojen olarak rapor edilmiştir. Bisfenol A, gıda paketlemede, yiyeceklere teması olan materyallerde, kozmetiklerde, oyuncaklarda, çantalarda, ayakkabılarda, ilaçlarda, medikal malzemelerde ve yapı malzemeleri gibi birçok alanda yaygın olarak bulunabilmektedir. İnsanlarda Bisfenol A maruziyeti temel olarak diyet (yiyecek veya yiyecek ile temas eden malzemeler) ve su aracılığı ile oluşur. Çalışmalar insan idrarında, sütünde, kanda ve tükürükte düşük dozlarda Bisfenol A olduğunu göstermiştir. Bisfenol A'ya maruziyetin bu kadar fazla olması sağlık üzerine etkilerinin incelenmesini kaçınılmaz hale getirmiştir. Bu nedenle bu yazıda Bisfenol A'ya maruz kalma sonucu oluşabilecek potansiyel riskler tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Bisfenol A, sağlık, endokrin bozucu kimyasallar

### Abstract

Endocrine disrupting chemicals are exogenous elements that change the functioning of the endocrine system by affecting the production, secretion, transfer, metabolism, elimination or activity of hormones that ensure maintenance, homeostasis, regulation and development in an organism. Bisphenol A is the most widely known endocrine disrupter which is widely used in compounds of polycarbonate plastics and epoxy resins since 1940s. It is found that Bisphenol A can bind and activate human oestrogen receptor and it is thus reported as synthetic oestrogen. Bisphenol A widely exists in food packing, materials in touch with food items, cosmetics, toys, handbags, shoes, drugs, medical and building materials. Human exposure to Bisphenol A takes place basically through diet (food or items that are in touch with food) and water. Studies show that Bisphenol A exists in small doses in human urine, milk, blood and saliva. This wide exposure to Bisphenol A makes it necessary to study its effects on health. The article thus discusses potential risks that may arise from exposure to Bisphenol A.

**Key words:** Bisphenol A, health, endocrine disrupting chemicals

<sup>1</sup> İstinye Ü. Beslenme ve Diyetetik AD, İstanbul (Orcid No: 0000-0003-1341-6024)

<sup>2</sup> İstinye Ü. Beslenme ve Diyetetik AD, İstanbul (Orcid No: 0000-0001-5248-8528)

## Giriş

Gelişen sanayi ile doğru orantılı olarak çevrede biriken kimyasalların miktarları artmakta, dolayısıyla insan ve hayvanlar pek çok farklı endokrin bozucuya maruz kalmaktadır. Endokrin bozucu kimyasallar, organizmada bakım, homeostasis, düzenleme ve gelişme işlemlerinden sorumlu hormonların üretimi, salınımı, taşınması, metabolizması, eliminasyonu veya aktivitesini etkileyerek endokrin sistemin fonksiyonunu değiştiren ekzojen maddelerdir (1). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (U.S. EPA) endokrin bozucuları hedef reseptör veya dokudaki hormonların etkisini durduran veya taklit eden ya da direkt olarak endokrin sistem hormonlarının üretimini uyararak veya inhibe eden kimyasallar olarak tanımlamıştır (2). Endokrin bozucu kimyasallar, doğal ve sentetik hormonlar, böcek ilaçları, endüstriyel ürünler, tüketici ürünleri, kirleticiler ve plastik bileşenleri gibi çok çeşitli kimyasalları içerir (1).

En baskın endokrin bozucu ajanlardan biri olan Bisfenol A (BFA) [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], ( $C_{15}H_{16}O_2$ ) iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesi ile elde edilen bir tür organik bileşiktir (3). Bisfenol A, 1940'lardan itibaren polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin bileşiminde geniş ölçüde kullanılan ve en çok bilinen endokrin bozucudur (4). Bisfenol A ilk olarak A. P. Dianin tarafından 1891 yılında sentezlenmiştir. Dodds ve Lawson tarafından 1938'de BFA'nın insan östrojen reseptörüne bağlandığı ve aktive ettiği bildirilmiştir. Bunun sonucunda BFA sentetik östrojen olarak rapor edilmiştir (2).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Birleşik Devletler nüfusunun % 90' nından fazlasında idrar örneklerinde ölçülebilir BFA seviyeleri bildirmiştir. Bisfenol A, östrojen reseptörü alfa/beta ( $ER\alpha / \beta$ ), östrojene bağlı reseptör gama ( $ERR-\gamma$ ), androjen reseptörü (AR) ve tiroid hormon reseptörü gibi çeşitli fizyolojik reseptörlerle etkileşime girerek endokrin bozucu etkiler göstermiştir (5). Derleme olarak hazırlanan bu makalede, endokrin bozucu etkiler gösteren BFA hakkında bilgi verilmesi ve BFA maruziyetinin sağlık üzerinde oluşturabileceği potansiyel risklerin ulusal ve uluslararası literatüre dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

## Bisfenol A'nın kullanım alanları

Bisfenol A, polikarbonat monomeri olarak mutfak gereçleri, biberonlar, plastik gıda kutuları, su şişeleri gibi plastik ürünlerin yapımında yer almaktadır. Epoksi reçineler ise deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz içecekler, süt tozu gibi gıda ve içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan metal kutuların iç yüzeyinin kaplanmasında, şarap ve su gibi sıvıların bulunduğu depolama kapları ile değişik taşıma kaplarının yapılmasında kullanılmaktadır. Bisfenol A aynı zamanda sağlık ekipmanları, diş dolgu maddesi, kontakt lensler, gözlük lensleri, oyuncaklar, termal kağıtlar, depolama malzemeleri ve pencere folyolarında da geniş ölçüde kullanılır (3,6).

## Bisfenol A'ya maruziyet/temas yolları

İnsanlarda BFA maruziyeti temel olarak diyet (yiyecek veya yiyecek ile temas eden malzemeler) ve su aracılığı ile oluşur (7). Bisfenol A maruziyetinin diyet ile en önemli kaynağı konserve yiyeceklerdir. Ancak hayvanlar kirli alanlarda yetiştiğinde ve kirli sularda yıkanmış olduğunda taze yiyeceklerde de (örneğin et, süt, yumurta) BFA bulunabilir. Ayrıca otomobil, elektronik eşya, spor malzemeleri, CD ve DVD kaplama işlerinde çalışanlarda mesleki maruziyetin de söz konusu olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan BFA'ya solunum ve deri yoluyla maruziyet de söz konusu olabilmektedir (8).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) yeni doğanlar, hormonal aktiviteye sahip sentetik kimyasallar içerebilen çeşitli tıbbi ürünlerle temas halindedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan tıbbi cihazlardaki hormonal aktiviteye sahip sentetik kimyasalların varlığını araştıran bir çalışmada, yenidoğanlarla uzun süre yakın temasta bulunan 52 tane tıbbi cihaz incelenmiş; cihazlarda BFA, Parabenlerin (PB) varlığı ölçülmüştür. Yenidoğanların inhalasyon, dermal, oral ve intravenöz (IV)/parenteral yollarla birden fazla BFA ve PB kaynağına maruz kaldığı saptanmıştır (9).

İnsan idrarında, sütünde, kanda ve tükürükte düşük dozlarda BFA bulunmaktadır. EPA tarafından oluşturulan BFA'ya maruziyet için referans doz en az 1 mcg /kg olarak bildirilmiştir (10).

## Organizmada bisfenol A biyotransformasyonu

Bisfenol A'nın organizmadaki biyotransformasyonuna ilişkin yapılan insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. İnsanlarda BFA maruziyeti temel olarak diyet (yiyecek veya yiyecek ile temas eden malzemeler) ve su aracılığı ile olduğundan oral yol ile organizmaya giriş söz konusudur (7). Oral yol ile alınan BFA gastrointestinal sistemden emilmektedir. Portal dolaşım ile karaciğere gelerek ilk geçiş etkisine uğramaktadır. İlk geçiş etkisi, gastrointestinal sistemden emilen ilaçların vena cava ile dolaşıma geçmeden önce vena porta ile karaciğere gelerek burada enzimlerin etkisi ile ilaçların bir bölümünün yıkılması, kalan bölümlerinin sistemik dolaşıma geçmesidir. Bisfenol A karaciğerde başlıca CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. İlk geçişte eliminasyona uğradıktan sonra glukuronik asit ile konjuge olarak ana metaboliti BFA-glukronit'e (BFAG) dönüşür. Az miktarda sülfat konjugasyonuna uğrayarak BFA-sülfat (BFAS) oluşur. Bisfenol A- glukronit'in yarılanma ömrü ortalama 6 saattir ve yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı gösterilmiştir. Bisfenol A'nın biyotransformasyonu üzerine az sayıda gönüllü insan ile yapılan bir çalışmada, BFA'nın %9.5'unun vücutta kaldığı (total BFA), %69.5 oranında BFA glukronit konjugatı ve %21 oranında BFA sülfat konjugatı şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir (3).

## Bisfenol A ve obezite üzerine etkileri

Obezite adipoz dokusu birikimi ve yağ hücre boyutunun büyümesi veya yağ hücre sayısının artması ile karakterizedir (11). Obezitenin oluşumunda kalıtsal ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. "Obezogen" olarak adlandırılan yabancı kimyasal bileşikler, lipidlerin normal metabolizmasını bozacak şekilde hareket eden, vücutta yağlanma ve obezite ile sonuçlanan bileşiklerdir (12). Bisfenol A, en iyi bilinen sentetik kimyasal obezogenlerden biridir. Adositleri büyütür, adipositlerde farklılaşmaya yol açar ve adiponektin fonksiyonunu inhibe eder (13). Bisfenol A, adipogenez, yağ dokusu inflamasyonunu, glukoz ve lipid metabolizmasının değiştirilmesini destekler. Bisfenol A, obezogenik aktiviteleri tetikleyebilen insan ve hayvan peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama'ya (PPAR $\gamma$ ) bağlanma yeteneğine sahiptir.

PPAR $\gamma$ , adiposit farklılaşması, lipid metabolizması ve glukoz homeostazında yer alan çok sayıda hedef genin ekspresyonunun düzenlenmesine katılmaktadır. Obezogenler, PPAR $\gamma$ 'nın doğrudan aktivasyonu yolu ile obeziteye neden olabilir (4). Üriner BFA konsantrasyonlarının genel ve merkezi obezite ile pozitif ilişkili olacağı varsayımını incelemek amacı ile 18-74 yaş aralığındaki 2747 katılımcının dahil olduğu bir çalışmada, katılımcıların BKI, bel çevresi ve idrar BFA konsantrasyonları ölçülerek üriner BFA'nın yetişkin popülasyonda genel ve merkezi obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Bu çalışma, Çin'in Songnan Topluluğu'nda BFA'nın obezite ve insülin direnci ile olan ilişkisini incelemek amacıyla 40 yaş ve üzeri 3390 katılımcı ile yürütülen kesitsel bir çalışmanın sonucu ile benzer olup; üriner BFA düzeyleri orta yaşlı ve yaşlı Çinli yetişkinlerde genelleştirilmiş obezite, abdominal obezite ve insülin direnci ile pozitif ilişkili bulunmuştur (15).

Laboratuvar Hayvanları Deneysel Sistemik İnceleme Merkezi'nde (SYRCLE) Bisfenol A'ya erken yaşam maruziyetinin, vücut ağırlığı, yağ ağırlığı, doku ve dolaşım düzeylerinde leptin, serbest yağ asitleri, trigliserit düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan bir sistematik inceleme ve meta analizinde, PubMed ve EMBASE veritabanları kullanılarak dahil edilme kriterlerini karşılayan 61 makale incelenmiştir. İnceleme sonucunda genel olarak kemirgenlerde BFA'ya erken yaşta maruz kalmanın yağ ağırlığını, trigliserit, serbest yağ asitleri ve leptin düzeylerini etkileyerek obezogenik etkilerinin olduğu saptanmıştır (16).

Konu ile ilgili bir başka sistematik incelemede, BFA maruziyeti ile çocukluk obezitesi arasındaki olası nedenselliği açıklamak amacıyla PubMed, Embase ve Cochrane Kütüphanesi veritabanları kullanılarak 13 makale incelenmiştir. Sonuçlar, yüksek BFA maruziyet gruplarında düşük BFA maruziyet gruplarına göre çocukluk çağında obezite riskinin önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir (17).

Nadir de olsa BFA maruziyetinin herhangi bir vücut kütlesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmadığı çalışmalardan biri olan 2013-2016 yılları arasında ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketlerinde (NHANES) çocuk katılımcılar ile

yapılan çalışmanın sonucuna göre, abdominal obezite ile en fazla Bisfenol S (BFS) ve Bisfenol F (BFF) konsantrasyonları arasında ilişki bulunurken; BFA'nın vücut kütle artışı ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (18).

### **Üreme fonksiyonları üzerine etkileri**

Bisfenol A östrojen reseptörlerine bağlanarak endokrin bozucu etki göstermekte, insan üreme sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. BFA ve olumsuz üreme sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için 2007-2013 yılları arasında yayınlanan çalışmaların özetlendiği bir derlemede, deney hayvanlarından elde edilen kanıtlara ve insan maruziyetlerine dayanarak BFA'nın 50 mg/kg/gün üstündeki dozlarda kadın üremesini etkilediği ve erkek üreme sistemi üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Doğurganlık durumu bilinmeyen, Milano (İtalya) San Raffaele Enstitüsü Üreme Merkezi'ne katılan doğurgan çiftlerin erkek partnerleri ile yapılan bir çalışmada, BFA ve ftalatların semen kalitesine etkisini incelemek amacıyla herhangi bir endokrin hastalığı bulunmayan 105 kişi kaydedilmiştir. Çalışma sonucuna göre ftalatlara ve / veya BFA'ya maruz kalma ile seminal sıvı kalitesi arasındaki olası bağlantı hakkında bazı kanıtlar ortaya çıkmıştır (20). İn vitro çalışmalar ve in vivo hayvan çalışmaları, çevresel açıdan önemli dozlarda BFA maruziyetinin üreme sağlığı üzerine olumsuz etkisinin bulunduğunu göstermektedir (21).

Erişkin farelerde dört hafta boyunca 20 mg/kg/gün BFA maruziyetinin, günlük sperm üretiminde ve total sperm sayılarında, prostat ve seminal vezikül ağırlıklarında azalmaya neden olarak serum testosteron seviyelerini azalttığı, testis veya epididimis ağırlıklarında bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Ek olarak obez olan ve PCOS tanısı konmuş kadınların, obez olmayan sağlıklı kadınlara göre serum BFA düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandığı ve obez PCOS hastalarında BFA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (3).

### **Erken ergenlik üzerine etkileri**

Erken ergenlik, kız çocuklarında 8 yaş öncesi; erkek çocuklarında ise 9 yaş öncesinde ergenlik

özelliklerinin başlangıcı olarak tanımlanmaktadır. Kızlarda erken ergenlik için şüphenin ana klinik belirtileri meme gelişimi ve büyüme hızının artmasıdır. Diğer belirtiler arasında kasık veya koltuk altı tüy gelişimi, akne ve ergenlik terlemesi bulunur. Erkek çocuklarda testis hacminde (>4 mL) bir artış meydana gelebilir. Erken ergenlik kızlarda erkeklerden daha yaygındır. Bisfenol A, yapısal olarak 17 $\beta$ - östradiol ile benzerdir. Bu nedenle BFA erkek ve dişi üreme yolu değişiklikleri, kadın ve erkek kısırlığı, erken ergenlik, genital ve üreme bozukluklarının bir nedeni olabilmektedir (22).

Çin'in Şangay kentinde 2011-2012 yılları arasında erken ergenlik tanısı konan 136 kız çocuk (6-9 yaş) ve aynı yaşta 136 kişilik kontrol grubu ile yapılan vaka kontrol çalışmasında, tüm katılımcıların idrar BFA konsantrasyonları ölçülmüş ve erken ergenlik olasılıkları ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucu, BFA maruziyetinin okul çağındaki kız çocuklarında erken ergenlik olasılığının artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (23).

Konu ile ilgili MEDLINE ve PubMed üzerinden yapılan makale incelemesi çalışmasında son 20 yılda yayınlanan tüm makaleler gözden geçirilmiş ve 19 makale incelenmiştir. İncelenen makaleler sonucunda BFA'nın sadece erken ergenliği olan kadınları etkilediği ve sağlıklı kişilerde pubertal gelişim ile hiçbir korelasyon göstermediği bildirilmiştir (22).

### **Prenatal bisfenol A maruziyetinin etkileri**

Gebelik öncesi hem kadın hem de erkeklerin pestisitler, ağır metaller, organik çözücüler, endokrin bozucular gibi çevresel kimyasallara maruz kalması gebe kalma süresini uzatmaktadır. Aynı zamanda doğum öncesinde bireylerin bu kimyasallara maruz kalması doğum sonrası ve ileri yaşamlarında farklı etkilere yol açmaktadır (11).

İnsanlar intrauterin yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca Bisfenol A ile karşılaşabilmektedir. Gebelik sırasında BFA maruziyetinin maternal ve neonatal etkilerinin incelendiği sistematik bir derlemede, Medline, Scopus, Clinicaltrial, Cochrane Kontrollü Araştırmalar Kayıt Merkezi veritabanlarındaki 35 çalışma sistematik olarak araştırılmıştır. Bulgulara göre BFA'nın doğum ağırlığı, erken doğum oranları, gelişimsel kusurlar



ve düşük dahil olmak üzere maternal, fetal ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu görülmüştür (24). Bu bulgularla eş değer yedi çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede, BFA'nın, doğum ağırlığı ile anlamlı pozitif ilişkisi olduğu; doğum uzunluğu, baş çevresi ve gebelik yaşı arasında anlamlı ilişkinin olmadığı bulunmuştur (25).

Prenatal BFA maruziyeti ile ilgili çalışmalar, prenatal maruziyeti daha çok çocukların hiperaktivitesi ile ilişkilendirmektedir. Konu ile ilgili Rochester ve ark.'nın, 29 kemirgen ve üç insan çalışmasını değerlendirdiği bir derlemede, prenatal BFA maruziyetinin erkek kemirgenlerde önemli ölçüde artmış hiperaktivite ile ilişkili olduğu; insanlarda prenatal BFA maruziyetinin ise kız ve erkek çocuklarda hiperaktivite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (26).

### **Diabetes mellitus üzerine etkileri**

Bisfenol A ile diyabet arasındaki ilişkide steroid yapılı östrojen hormonunun aktif formu östradiol (17  $\beta$  östradiol) önemli rol oynamaktadır. Östradiol, kardiyovasküler, kas-iskelet, immün ve merkezi sinir sistemi için önemlidir. Çalışmalar, östradiolun enerji dengesi ve glukoz homeostazi için önemli olduğunu göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmaların hepsinde östrojenin insülin duyarlılığının korunmasına katkı sağladığı ve eksikliğinde insülin direncinin geliştiği bulunmuştur (27).

Günlük yaşantıda yaygın şekilde kullanılan endokrin bozucu bir kimyasal olan BFA ve diyabet arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Kemirgenlerle yapılan birkaç çalışma, kalıcı organik kirleticilerin yanı sıra BFA maruziyetinin insülin direnci ve kan glukoz dengesini değiştirdiğini göstermiştir. İn vivo deneyler, yetişkin erkek farelerde dört gün boyunca 100mcg/kg BFA maruziyetinin, insülin direncini ve glukoz intoleransını uyardığını göstermiştir (1).

İnsülin Direnç Sendromu (D.E.S.I.R.) ile ilgili epidemiyolojik çalışmanın Fransız prospektif kohort verileri kapsamında yürütülen bir çalışmada, başlangıçta diyabeti olmayan 755 katılımcı 9 yıl boyunca takip edilerek üriner BFA düzeyleri değerlendirilmiştir. Takipte 201

katılımcıda Tip 2 DM vakası teşhis edilmiştir. Bu çalışma, BFA'nın pankreas beta hücre disfonksiyonu dahil diyabet gelişmesi ile ilgili işlemleri etkileyerek Tip 2 DM etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (28). NHANES 2003-2008 verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, 20 yaşından büyük 467'si diyabetli 3967 katılımcı (% 51,7 kadın) takip edilmiştir. Çalışma sonucunda serum BFA seviyeleri ve diyabet arasında pozitif ilişki saptanmıştır (29).

Bisfenol A ile diyabet arasında pozitif ilişkinin bulunduğunu belirten çalışmaların yanı sıra anlamlı ilişkilerin bulunmadığını belirten çalışma da bulunmaktadır. Melzer ve ark.'nın, 18-74 yaş arası 2948 katılımcı ile NHANES 2003-2006 verileri kullanılarak yaptığı çalışmanın sonucu, idrar BFA seviyeleri ile diyabet arasında bir ilişkinin olmadığını göstermektedir (30).

### **Tiroid fonksiyonları üzerine etkileri**

Endokrin bozucu kimyasallara olan maruziyet tiroid hormon fonksiyonlarında değişikliğe neden olarak endişe yaratmaktadır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte BFA maruziyeti ile tiroid nodülleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir vaka kontrol çalışmasında, 18 yaş ve üstü 1416 kadın katılımcının serum BFA düzeyleri ölçülmüş ve tiroid ultrasonografisi yapılmıştır. Çalışma sonucunda daha yüksek serum BFA konsantrasyonu, yalnızca pozitif tiroid otoantikörleri olanlarda artmış tiroid nodül riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (31).

Bir başka vaka kontrol çalışmasında, Tayland'daki 15 yaş ve üzeri 2361 katılımcının serum BFA düzeyleri ölçülerek BFA'nın tiroid otoimmünitesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, otoimmün tiroid hastalığında BFA maruziyetinin rolü olduğunu düşündürmektedir (32).

### **Kanser üzerine etkileri**

Her yıl tanı alan kanserlerin yaklaşık olarak %6'sı çevredeki yaygın kimyasal maddelere maruziyetten kaynaklanabilmektedir (11). Birçok çalışmanın ortak sonucu, endokrin bozucu kimyasalların özellikle meme, pankreas, prostat, testis, Nonhodgkin Lenfoma ve diğer hematopoetik kanserler ile ilişkili olmasıdır (33).

Çalışmaların büyük bir kısmı meme ve prostat kanserleri üzerine yapılmıştır. Bisfenol A'nın kanser ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalardan birinde BFA, BFF ve BFS'nin meme hücre dizilerinde önemli epigenetik etkileri olduğu ve klinik meme kanseri modellerinde BFA ve BFS'nin kanserle ilişkili yollarla örtüştüğü belirtilmiştir (34).

Bisfenol A'nın meme kanserinde p53 geni üzerine etkisini incelemek için yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, BFA'nın p53 geni üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve meme kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (35).

Diğer bir taraftan BFA maruziyetinin prostat patolojisi ile ilişkisini incelemek için yapılan çalışmada, Sprague-Dawley sıçanlarının BFA maruziyeti ve prostat patolojisi bir yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma sonucunda, kronik BFA maruziyeti sonucu prostat kanseri duyarlılığının arttığı, prostat kök hücre homeostazının değiştiği doğrulanmıştır (36).

### Sonuç ve öneriler

Endüstriyel üretimin yaygınlaşması ile insan hayatında olumlu değişimler beraberinde olumsuz etkiler meydana getirmiştir. Günümüzde sıklıkla kullanılan ürünlerin çoğu yapısında endokrin bozucu kimyasalları barındırmaktadır. Son yıllarda bu kimyasalların sağlık üzerinde yol açtığı olası olumsuz etkilerin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. BFA'nın insan sağlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların incelenmesi sonucunda, bu endokrin bozucunun sağlık üzerine birçok olumsuz etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Özellikle ucuz plastik ve polikarbonatların yapısında BFA bulunabileceği unutulmamalı, bu ürünlerin kullanılmaması konusunda çevre bilinçlendirilmelidir. Aynı zamanda olumsuz etkiler göstermeyecek alternatiflerin üretilmesi için çalışmalar devam etmelidir.

**İletişim:** Yeter Çelik

**E-posta:** yeter.celik@istinye.edu.tr

### Kaynaklar

1. Alonso-Magdalena, P, Ropero, AB, Soriano, S, Quesada, I, Nadal, A. Bisphenol-a: A new diabetogenic factor? *Hormones* 2010; 9(2):118-26.
2. Ayazgök, B, Küçükılınç, TT. Düşük doz bisfenol a'nın büyük etkileri. *FABAD J Pharm Sci* 2017; 42(2): 139-150.
3. Durmaz, E, Giray, KB. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol a ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013; 56:192-199.
4. Andújar, N, Gálvez-Ontiveros, Y, Zafra-Gómez, A, Rodrigo, L, Álvarez-Cubero, MJ, Aguilera, M. et al. Bisphenol a analogues in food and their hormonal ans obesogenic effects: A review. *Nutrients* 2019; 11(9):21-36.
5. Siracusa, JS, Yin, L, Measel, E, Liang, S, Yu, X. Effects of bisphenol a and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reprod Toxicol* 2018; 79:96-123.
6. Er, B, Sarımeahmetoğlu, B. Gıdalardaki bisfenol a varlığının değerlendirilmesi. *Vet Hek Der Derg* 2011; 82(1): 69-74.
7. Konieczna, A, Rutkowska, A, Rachon, D. Health risk of exposure to bisphenol a (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015; 66(1):5-11.
8. Balcı, A, Erkekoğlu, P, Gümüsel, KB. Endokrin bozucu kimyasallar ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: Ftalatlar ve bisfenol a. *J Pharm Sci* 2014; 3(1):1-16.
9. Iribarne-Durán, LM, Artacho-Cordón, F, Peña-Caballero, M, Molina-Molina, JM, Jiménez-Díaz, I, Vela-Soria, F. et al. Presence of bishenol a and parabens in a neonatal intensive care unit: An exploratory study of potential sources of exposure. *Environ Health Perspect* 2019; 127(11).
10. Hafezi, SA, Abdel-Rahman, WM. The endocrine disruptor bisphenol a (BPA) exerts a wide range of effetxt in carcinogenesis and response to theapy. *Curr Mol Pharmacol* 2019; 12(3): 230-238.
11. Mahan, KL, Raymond, LJ. *Besin&Beslenme Süreci. Çev.: Akbulut, G* 14. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2019.
12. Göney, G. Obezijenler. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi (DBHAD)* 2016; 6:56-70.
13. Jacobson, MH, Woodward, M, Bao, W, Liu, B, Trasande, L. Urinary bisphenols and obesity prevalence among U.S. children and adolescents. *J Endocr Soc* 2019; 3(9):1715-1726.
14. Carwile, JL, Michels, KB. Urinary bisphenol a and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res* 2011; 111(6):825-830.
15. Wang, T, Li, M, Chen, B, Xu, M, Xu, Y, Huang, Y. et al. Urinary bisphenol a (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2).
16. Wassenaar, P, Trasande, L, Legler, J. Systematic review and meta analysis of early-life exposure to bisphenol a and obesity-related outcomes in rodents. *Environ Health Perspec* 2017; 125(10).
17. Kim, KY, Lee, E, Kim, Y. The Association between bisphenol a exposure and obesity in children-a

- systematic review with meta analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(14):2521.
18. Jacobson, MH, Woodward, M, Bao, W, Liu, B, Trasande, L. Urinary bisphenols and obesity prevalence among U.S. children and adolescents. *J Endocr Soc* 2019; 3(9):1715–1726.
  19. Gündoğdu, T, Akdevelioğlu, Y. Bisfenol a ve erkek üreme sağlığı. *Androl Bül* 2019; 21:32-40.
  20. Caporossi, L, Alteri, A, Campo, G, Paci, E, Tranfo, G, Capanna, S. et al. Cross sectional study on exposure to BPA and phthalates and semen parameters in men attending a fertility center. . *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(2):489.
  21. Sözlü, S, Akdevelioğlu, Y. Bisfenol a ve insan üreme sağlığı. *Mersin Üniv Sağ Bilim Derg* 2018; 11(1):86-99.
  22. Leonardi, A, Cofini, M, Rigante, D, Lucchetti, L, Cipolla, C, Penta, L, Esposito, S. The effect of bisphenol a on puberty: A critical review of the medical literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(9):1044.
  23. Chen, Y, Wang, Y, Ding, G, Tian, Y, Zhou, Z, Wang, X. et al. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. *Environ Int* 2018; 115:410-416.
  24. Pergialiotis, V, Kotrogianni, P, Christopoulos-Timogiannakis, E, Koutaki, D, Daskalakis, G, Papantoniou, N. Bisphenol a and adverse pregnancy outcomes: A systematic review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(24):3320-3327.
  25. Zhou, Z, Lei, Y, Wei, W, Zhao, Y, Jiang, Y, Wang, N. et al. Association between prenatal exposure to bisphenol a and birth outcomes: A systematic review with meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(44).
  26. Rochester, JR, Bolden, AL, Kwiatkowski, CF. Prenatal exposure to bisphenol a and hyperactivity in children: A systematic review and meta analysis. *Environ Int* 2018; 114:343-356.
  27. Shen, M, Kumar, SP, Shi, H. Estradiol regulates insulin signaling and inflammation in adipose tissue. *Horm Mol Biol Clin Investing* 2014; 17(2):99–107.
  28. Rancière, F, Botton, J, Slama, R, Lacroix, MZ, Debrauwer, L, Charles, MA. et al. Exposure to bisphenol a and bisphenol s and incident type 2 diabetes: A case-cohort study in the French cohort D.E.S.I.R. *Environ Health Perspect* 2019; 127(10):107013.
  29. Shankar, A, Teppala, S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12):3822–3826.
  30. Melzer, D, Rice, NE, Lewis, C, Henley, WE, Galloway, TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One* 2010; 5(1):8673.
  31. Li, L, Ying, Y, Zhang, C, Wang, W, Li, Y, Feng, Y. et al. Bisphenol a exposure and risk of thyroid nodules in Chinese women: A case-control study. *Environ Int* 2019; 126:321-328.
  32. Chailurkit, LO, Aekplakorn, W, Ongphiphadhanakul, B. The association of serum bisphenol a with thyroid autoimmunity. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(11):1153.
  33. Fendenoğlu, YB, Gümüşel, KB, Erkekoğlu, P. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve kanser arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve korunma önerileri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 2019; 39(1):44-57.
  34. Awada, Z, Nasr, R, Akika, R, Cahais, V, Cuenin, C, Zhivagui, M. et al. DNA methylome-wide alterations associated with estrogen receptor-dependent effects of bisphenols in breast cancer. *Clin Epigenetics* 2019; 11(1):138.
  35. Lloyd, V, Morse, M, Purakal, B, Parker, J, Benard, P, Crone, M. et al. Hormone-like effects of bisphenol a on p53 and estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *BioRes Open Access* 2019; 8(1):169–184.
  36. Prins, GS, Hu, WY, Xie, L, Shi, GB, Hu, DP, Birch, L. et al. Evaluation of bisphenol a (BPA) exposures on prostate stem cell homeostasis and prostate cancer risk in the NCTR-sprague-dawley rat: An NIEHS/FDA CLARITYBPA consortium study. *Environ Health Perspect* 2018; 126(11):117001.