

ENDOKRİN BOZUCULAR: BİSFONEL-A'NIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Endocrine Disruptors: Effect of Bisphenol-A on Human Health

Fatih EKER¹ , Aşkın GÜNGÜNEŞ² , Şenay DURMAZ² , Üçler KISA³ 

¹Çanakkale Yenice Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ÇANAKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemlerini taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen, doğal olarak meydana gelen veya suni maddelerdir. Östrojenik özelliği ve östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle, bir endokrin bozucu kimyasal olan özellikle plastik sanayinde kullanılan Bisfenol-A'ya günlük yaşamımızda farkında bile olmadan maruz kalmaktayız. Bisfenol-A'nın insan sağlığı üzerindeki etkileri son günlerde gündemde olup kaygı verici düzeyde olumsuz etkiler keşfedilmiştir. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de kullanımına sınırlama getirilse bile bu pratikte pek de mümkün görülmemektedir. Bu derlemede Bisfenol-A'nın özellikle endokrin sistem insülin direnci, obezite, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, meme kanseri, abortus ve erken doğum gibi insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri üzerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Endocrine disruptors are naturally occurring or man-made substances that at certain doses can mimic or interfere with the endocrine systems. Bisphenol-A is an endocrine disruptor due to its estrogenic properties and effects on the estrogen receptor. We are exposed to Bisphenol-A, which is especially used in the plastics industry, in our daily lives without even being aware of it. The effects of Bisphenol-A on human health have been on the agenda recently, and worrying negative effects have been discovered. As in many countries, even if there is a restriction on its use in our country, this is not considered possible in practice. In this review, it is aimed to draw attention to the negative effects of Bisphenol-A on human health such as endocrine system insulin resistance, obesity, polycystic ovary syndrome, cardiovascular diseases, breast cancer, abortion and premature birth.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucular, bisfenol-A, insan sağlığı

Keywords: Endocrine disruptors, bisphenol-A, human health



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji D., Yahşıhan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 533 2418180
Geliş Tarihi / Received: 06.06.2021

Dr. Şenay DURMAZ
A.D., Endokrinoloji D., Yahşıhan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: sarikan822@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2021

GİRİŞ

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemlerini taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen doğal olarak meydana gelen veya sentez yolu ile elde edilen suni maddelerdir. Bu maddeler insan ve hayvanlarda kanser, doğum kusurları, üreme, bağışıklık, gelişimsel bozukluklara ve diğer organ bozukluklarına neden olabilir (1).

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK) farklı özellikte bileşimleri içerirler. Endüstriyel çözücüler, yağlar ve yan ürünlerinden olan poliklorinli bifenil (PKB)'ler, polibrominli difenil (PBDB)'ler, dioksinler, plastiklerdeki Bisfenol A (BPA), fitalatlar, pestisidler, fungusidler ve farmasötikler [Dietilstilbestrol (DES)] endokrin bozucu kimyasallar içerisinde sınıflandırılırlar (2). İnsan ve hayvan besinlerinde doğal olarak bulunan fitoöstrojenler gibi bazı doğal maddeler de endokrin bozucu gibi davranabilmektedir (2). Endokrin bozucular etkilerini nükleer reseptörlerle, nükleer olmayan steroid hormon reseptörleriyle, non-steroid reseptörler veya karmaşık enzimatik yollarla göstermektedirler. Endokrin bozucu kimyasallar reseptörler aracılığıyla etki gösterebileceği gibi hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını artırıcı ya da azaltıcı şekilde etki gösterebilirler. Tüm bu etkilerin bir ya da birkaçı bir arada olabilmektedir (3). İnsanlarda endokrin bozucu kimyasalların vücutta hormon sistemini taklit ederek vücut gelişimini, doğurganlığını ve hücre metabolizmasını bozduğu bilinmektedir. Bundan dolayı sperm sayısında azalma, testis ve meme kanseri sıklığında artma, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumlarda artma, inmemiş testis ve hipospadias gibi sorunlarda artış bildirilmektedir (4). Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili fetal gelişim bozuklukları, prematürite, otizm, nörodavranışsal bozukluklar, alerjiler, konjenital anormallikler gibi bozuklukların EBK'lere doğum öncesi maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5). Endokrin bozucuların, yağdaki yüksek çözünürlükleri nedeniyle yağ dokusunda biriktiği gösterilmiştir. Endokrin bozucuların bazılarının

kullanım alanları açısından avantaj yaratması ve uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle kullanılmaktadır. Fakat bu maddeler basit şekilde metabolize edilemediği bilinmektedir ve hatta metabolize edildiklerinde açığa çıkan metabolitler de endokrin bozucu etkiyi artırabilir (6).

İlk araştırmalar daha çok östrojen benzeri etkileri olan kimyasallar üzerine olmuştur. Ancak bu kimyasalların sadece östrojenik aktivitesinin olmadığı ayrıca tüm endokrin hormonların aktivitelerini (östrojenler, androjenler, progesterinler, tiroid, hipotalamik ya da hipofizer dahil) taklit edebildiği veya karşıladığı düşünülmektedir. Daha önceleri bu konuyla ilgili endişeler sadece üreme sağlığı parametreleri ve potansiyel karsinogenik etkileri ile ilişkilirken; şimdilerde EBK'nin kardiyovasküler, diyabet gibi hastalıkların ve nöroendokrin sistemin de dahil olduğu çoklu organ sistemini ilgilendirmekte olduğu bilinmektedir (7).

1. Bisfenol-A

Bisfenoller iki adet hidroksifenil işlevsel grubu içeren kimyasal bileşiklerdir. Dodds ve Lawson tarafından 1930'lu yıllarda sentetik östrojen olarak üretilmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle kullanıma girmemiştir (8). DES, BPA'dan çok daha güçlü bir östrojen olmasına rağmen, iki kimyasal arasında birçok benzerlik vardır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, hamile kadınlar da dahil olmak üzere, 1938'den 1971'e kadar DES'e 5 ile 10 milyon insan maruz kalmıştır. DES kullanmış annelerin kızlarında artmış meme kanseri ve vajinal kanser riski olması ve DES'i alan annelerde meme kanseri insidansının artmış olması nedeniyle 1971'de piyasadan kaldırılmış ve artık ABD'de satılmamıştır (9).

BPA östrojenik özelliği ve östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle, "ksenoöstrojen" grubunda bulunur. BPA, hem östrojen reseptörü α (ER α), hem de östrojen reseptörü β (ER β)'ya bağlanır. Ancak ER β 'ye afinitesi ER α 'ya göre 10 kat daha fazladır. Bununla

birlikte BPA'nın bu reseptörlere afinitesi östrojenden ~10.000 kat daha azdır (10). Son dönemde tanımlanmış Estrogen-related receptor gamma (ERR) ligandı bilinmeyen ve direkt olarak östrojen bağlamayan nükleer reseptördür. Yağ dokusunda yer alan bu reseptöre BPA bağlanır (11).

BPA'nın birçok farklı toksik etkisinin de olabileceği bildirilmektedir. BPA dünyada ilk kez Kanada tarafından Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edildikten sonra birçok ülkede özellikle çocukların kullandığı biberon dahil tüm ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır (12). Ülkemizde ise, 2014 yılında yayımlanan, Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29) ile bebeklerin kullandığı polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde BPA'nın kullanılması yasaklanmıştır (13).

2. Bisfenol-A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA yüksek darbelerle karşı koyabilme özelliği, pürüzsüz, şeffaf ve yüksek ısılara dayanıklılık gibi özellikleri sebebiyle plastik sanayiinde kullanılmaya başlanmıştır (14). BPA katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkli ve kristal yapıdadır. Isıtılma, asidik ortam varlığı gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden BPA yiyecek ve içeceklere sızabilir (15).

3. Bisfenol-A Üretimi ve Ölçüm Yöntemleri

Küresel ihtiyacın giderek artması nedeniyle BPA üretiminin 2015 yılında 4 milyon tona ulaştığı bildirilmektedir (16). BPA üretiminin 2022'de 10.6 milyon tona ulaşması beklenmektedir (17). İnsan serumundaki konjuge BPA konsantrasyonlarını ölçmek için farklı analitik teknikler kullanılmıştır. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) gibi birçok analitik teknik, biyolojik numunelerdeki BPA ve diğer çevresel kimyasalların eser seviyelerini ölçmek için kullanılabilir (18).

BPA hamile kadınlar, insan amniyon sıvısı, yenidoğan kanı, plasenta, kordon kanı ve anne sütünde saptanmıştır (19). Çin'de yapılan bir çalışmada 900'ün üzerindeki insanda BPA seviyeleri çalışmaya katılanların %50'sinde ölçülmüştür. Tespit oranları erkeklerde, 40 yaşın altındaki kişilerde, daha fazla eğitim alan kişilerde ve sigara içen ve/veya alkol alan kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Maruz kalma yolları veya kaynakları bu popülasyonlar arasında farklılık gösterebilir (20). İnsan kan ölçümleri kullanılarak yapılan daha başka çalışmada Fransa'da rastgele toplanmış 207 bireyden alınan plazma numuneleri incelendiğinde (ortalama serum BPA konsantrasyonu 0.92 ng/ml), numunelerin %83'ünde saptanabilir BPA tespit edilmiştir (21). Plasenta dokusundaki konjuge olmayan BPA konsantrasyonlarını ölçen 37 kişi ile yapılan çalışmada tüm numunelerde BPA ortanca değeri 12.7 ng/g ve ortalama değeri 11.2 ng/g olarak saptanmıştır. Tüm numuneler incelendiğinde BPA seviyeleri 1.0 ile 104.9 ng/g doku arasında değişmiştir. Bu çalışma BPA'nın transplasental olarak embriyoya, fetal kompartmana transfer edildiğini göstermektedir. Bu çalışmalar, fetüsün BPA'ya sürekli maruz kaldığı fikrini desteklemektedir (21).

4. Tolere Edilebilir Günlük Alım

Tolere edilebilir günlük alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya referans doz insanlar için güvenli olduğu tahmin edilen doz TDI ile ifade edilmektedir (22). Bu değer bütün bir ömür boyu her gün farklı giriş yolları (gıda, içme suyu vb.) ile vücuda alınan ve sağlık riski oluşturmayan miktardır (23). ABD, EPA (Çevre Koruma Ajansı) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı) BPA'nın tolere edilebilir dozunu 10 ng/ml olduğunu bildirdi (24).

5. BPA Kullanım Alanları

Sentetik endokrin bozucular arasında bulunan BPA, en önemli sentetik maddeler arasında yer almaktadır. Bu derece yüksek miktarda üretiminin bulunması bu bileşiğin polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerinin

ve termal kağıtların yapımında genellikle sertlik-sağlamlık vermek amacıyla yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır (25). BPA'nın %70 dolaylarındaki kısmı polikarbonat yapımında, %25 civarı epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır. Geriye kalan %5'i ise günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kağıtları, boya, su, kola, meyve suyu, süt şişeleri ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır (26). Yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, konserve kutularının iç yüzeyleri, dış dolguları, içme suyu, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın saptandığı yerler olarak bilinmektedir (27). Genel olarak polyester üretimi, termal kâğıt üretimi, lastik ve poliamid sanayinde kullanımı %0,2–0.3 oranlarında değişmektedir. BPA gıda saklama poşetleri, iş güvenlik baretleri, kurşun geçirmez camların yüzeyine kaplanan filmler, yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler, otomotiv sanayisi, elektrik ve elektronik parça üretiminde de kullanılmaktadır (28).

6. BPA Maruziyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri

BPA maruziyetinin başlıca kaynağı gıda ürünleridir ve maruziyetin en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, BPA'nın polikarbonat bebek şişelerinden ve tekrar kullanılabilen polikarbonat su şişelerinden şişe içinde bulunan sıvılara geçtiğini göstermiştir (27). BPA ile temas açısından diğer etkenler değerlendirildiğinde BPA'nın buhar basıncının düşük olmasından dolayı, genel popülasyonun inhalasyon yoluyla BPA maruziyeti tüm BPA maruziyetlerinin çok az bir kısmını oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir (29). BPA'nın, fabrikalarda oluşan atık suyun içinde bulunabildiği ve bu nedenle BPA içeren atık suların ve su ortamının organizmalar için temas kaynağı olabildiği gösterilmiştir (30). İlginç bir veri olarak BPA'nın herhangi bir bozulma olmadan deniz suyunda nehir suyuna göre daha uzun süre kalabildiği, deniz suyunda kalma süresinin 30 gün

civarında olduğu ve bir deniz canlısında BPA temas ihtimalinin, tatlı su organizmasından daha yüksek olduğu da çalışmalarda bildirilmektedir (20).

BPA'nın gıdalara migrasyonu da çok önemlidir. Migrasyon, gıda maddesi ile ambalaj materyali arasındaki etkileşim ile meydana gelen kütle transferi olarak tanımlanmaktadır. Ambalaj materyalinden gıda maddesine monomerler, plastik katkı maddeleri ve oligomerler gibi pek çok madde migrasyonla geçebilmektedir (31). Bu madde geçişi, gıda ile ambalaj materyalinin temas yüzeyinin alanı, temas süresi, ambalaj materyalindeki migrant çeşidi, konsantrasyonu, ambalaj materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sıcaklık, gıda maddesinin agregat durumu, gıdanın yağlı, sulu, asitli olma gibi özellikleri ve ürünlerin migrantlara olan ilgisi gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (32). BPA migrasyonu polimerizasyonun tamamlanmaması veya polimerlerin kısmi hidrolizi sonucunda ambalajdan gıdaya gerçekleşmektedir (33). Konserve gıdalarda BPA migrasyonunu etkileyen ana faktör konserve edilme işleminde kullanılan ısıtma süresi ve sıcaklığıdır (34). BPA içeren kaplara mikrodalga ile pişirme gibi yüksek sıcaklık uygulamaları yapıldığında reçineler dekompozisyona uğramaktadırlar. Bunun sonucunda ambalajdan gıdaya bisfenollerin migrasyonu daha yoğun ve hızlı olmaktadır (35,37). Aynı zamanda BPA migrasyonu depolama süresinden de etkilenmektedir ve depolama sırasında gıdada BPA birikebilmektedir (36). Farklı ülkelerde değişik gıda maddelerini kapsayan BPA migrasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada epoksi bazlı ambalajlarda muhafaza edilen 107 bal örneğinde tespit edilemeyen düzey ile 33.3 ng/g arasında BPA bulduklarını bildirmişlerdir (38). Maragou ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada metal kutuda ambalajlanmış süt örneklerinde 1.7–15.2 ng/g arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir (39). Cao ve ark. metal kutuda muhafaza edilen bebek mamalarında 2.27-10.2 ng/g düzeylerinde BPA saptadıklarını bildirmişlerdir (40). Beijing (Çin)'de

yapılan bir çalışmada marketlerden temin edilen domuz, balık, tavşan, ördek ve tavuk etini kapsayan 27 et örneğinin 13 tanesinde 0.33-7.08 µg/kg oranlarında BPA saptandığını belirtmiştir (41). Cao ve ark. Kanada Ottawa'dan marketlerden temin ettikleri 72 adet meşrubatta BPA miktarlarını araştırmışlardır. Analize aldıkları 72 adet meşrubat örneğinin %69'unda 0.032-4.5 µg/L aralığında BPA saptadıklarını belirtmişlerdir (42).

Türkiye'de gıdalarda BPA miktarları ile ilgili çok kısıtlı çalışma yapılmıştır. Literatürde BPA türevli bir madde olan BPA diglisidileter (BADGE) ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Erkan ve ark. yaptıkları çalışmada Türkiye'deki marketlerden temin ettikleri farklı markalara ait balık örneklerinde BADGE miktarlarını araştırmışlardır (43). Çalışmada sardalya ve hamsi balıklarında yüksek miktarlarda BADGE saptadıklarını bildirmişlerdir. Ankara bölgesinde tüketime sunulan konserve ton balıklarında da BPA miktarlarını araştırmıştır. Bu çalışmada analize alınan 160 örneğin %24.8'inin Türk Gıda Kodeksi sınır değerinden (Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği, Tebliğ No: 2005/31, 0.6 mg/kg) yüksek olduğu belirtilmiştir (43).

BPA ile asıl temasın oral yoldan olması nedeniyle daha çok bu konuda yapılan çalışmalar mevcuttur. Okul çocuklarında ve daha küçük çocuklarda temasın %999'unun oral yolla gerçekleştiği bildirilmektedir (44). İnsanlarda oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilmektedir. BPA vücutta idrarda, kanda, yağ dokusunda, semende, anne sütünde, fetusta, plasentada, amniyotik sıvıda, kolostrumda, umbilikal kord kanında ve tükürükte de bulunabilmektedir (44).

BPA, oral yolla alındıktan sonra insan karaciğerinde en fazla CYP2C18 ve daha az oranda CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. BPA yağ dokusunda biriken lipofilik bir bileşiktir ancak karaciğerde metabolitlere dönüşür, BPA metabolitleri kandan 6 saatten kısa sürede renal yolla temizlenmektedir (45). Bu nedenle belli bir miktarın

üzerinde etkilenme olduğu ya da belli bir miktarın altında etkilenme olmadığını söylemek doğru olmamaktadır. BPA maruziyetinde daha çok uzun dönem düşük doza maruziyet bildirilmektedir.

Endokrin bozucu etkinin gerçekte serbest BPA ile oluştuğu, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir (46). Karbamazepin, naproksen ve salisilik asitin karaciğerde BPA glukronidasyonunu engelleyebileceğinden kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği gösterilmiştir (47).

BPA'ya maruz kalmak çevresel olarak indüklenen epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Metabolizmayı veya hormonal homeostazı etkileyen çevresel maruziyetler, mutlaka DNA mutasyonlarını tetiklememekte, ancak epigenetik düzenlemedeki bozukluklar nedeniyle gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. İn vitro ve in vivo modellerden birçok çalışma epigenetik modifikasyonlara çevresel toksik maddelere maruz kalmanın neden olduğunu ve gen ekspresyonunda yaşam boyunca sürebilecek değişimlere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nükleozomun yeniden düzenlenmesi ve protein sentezlemeyen RNA'lar aracılığı ile olur. Çevresel kirlenici olarak, BPA muhtemelen CpG (sitozin nükleotidinden sonra fosforlanmış Guanin nükleoitinin geldiği bölgelerin tekrarıyla oluşur) alanlarının metilasyonu yoluyla epigenetik mekanizmaları etkileyebilir. Ayrıca kromatin yapısını, transkripsiyon aktivasyonunu ve baskılanmasını değiştirerek histon modifikasyonunu da tetikleyebilir (48). İnsanlarda BPA düzeylerinin artması, çeşitli hastalıklar ve sağlık sorunları ile ilişkili bulunmuştur. Bugüne kadar, artan BPA maruziyeti ile ilişkili sağlık sorunları arasında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bozulmuş karaciğer enzimleri, kadınlarda tekrarlayan düşükler ve artan erken doğum sayıları bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda yüksek BPA seviyeleri, artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (48).

BPA'ya maruz kalmanın karmaşık mekanizmalarla insan üreme sağlığını etkileyebileceği görülmektedir. Erkeklerde azalmış semen kalitesi ve sperm DNA hasarının artmış BPA seviyeleri ile korelasyonu bildirilmiştir (19). Son zamanlardaki epidemiyolojik veriler, BPA maruziyetinin, cinsel istek azalması, erektil disfonksiyon, ejakülasyon güçlüğüne neden olduğu bildirilmiş, artmış BPA'ya maruz kalan erkek işçilerde cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış BPA düzeylerinin azalmış androstenedion, serbest testosteron, serbest androjen düzeyleri ve artmış seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Obezite ve PCOS tanısı konmuş kadınlar ile obezitesi olmayan sağlıklı kadınların serum BPA seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmış ve obez PCOS hastalarında BPA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuçta BPA'nın overlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir (50).

BPA'ya maruziyetin kilo değişikliklerine neden olduğuna dair ilk çalışmalar perinatal döneme aittir. Perinatal dönemde BPA uygulanan deney hayvanlarının yavrularında, zaman içerisinde kilo artışı gözlemlenmiştir (51). Oral veya intravenöz düşük doz BPA uygulanan erişkin farelerde, hiperinsulinizm ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Bu etkinin BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine sebep olabileceği gösterilmiştir (52). BPA'nın tiroid reseptörlerine bağlandığı ve tiroid fonksiyonları üzerinde hem agonistik hem de antagonistik etki gösterdiği gösterilmiştir (53). İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek ile gerçekleştirilen bir çalışmada idrar BPA düzeyleri ile serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri 15 arasında negatif ilişki saptanmıştır (54). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada da idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve total T4 düzeyleri

arasında yine negatif bir korelasyon saptanmıştır (55). BPA'nın da prolaktin salınımını arttırdığını, uterus, vajinal ve meme büyümesini uyardığı bildirilmiştir (49,55,56).

İn vitro raporlar, düşük BPA dozlarının, farelerde meme tümör büyümesini ve metastazını hızlandırabildiğini ve tümör agresifliğini uyarabildiğini göstermiştir (49). BPA'nın meme dokusunda iki tür etki ile kanser oluşturma riski yaratabileceği ileri sürülmektedir. Perinatal düşük doz BPA ile etkileşim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında yavaşlama olduğu gözlenmiştir. İkinci olarak, meme dokusunda direk morfolojik değişiklik yapmadan moleküler değişikliklere yol açabilmesidir (56). BPA maruziyeti ile kompleks endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser arasındaki ilişki olabileceği de bildirilmiştir (49). BPA kadınlarda serviks kanseri dahil olmak üzere tüm jinekolojik kanser riskinin artmasına neden olabilirken, serviks kanseri olan kadınların idrar örneklerinde BPA düzeylerinde artış saptanmıştır (55).

Sonuç olarak BPA'nın insan sağlığı üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için BPA'ya maruziyetin erken belirteçleri ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Çalışma hazırlanırken; makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanının bulunmadığını beyan ederiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: ŞD; analiz-yorum: ŞD; veri sağlama ve yazım: FE, ŞD, AG; gözden geçirme ve düzeltme: ÜK; onaylama: AG, ÜK.

Etik Kurul Onam: Gerekli değildir.

KAYNAKLAR

1. Kuzukiran O, Yurdakok-Dikmen B, Sevin S, Sireli UT, Iplikcioglu-Cil G, Filazi A. Determination of selected endocrine disruptors in organic, free-range,

- and battery-produced hen eggs and risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(35):35376-86.
2. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998;139(10):4252-63.
 3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
 4. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:179-86.
 5. Rouillon S, El Ouazzani H, Rabouan S, Migeot V, Albouy-Llaty M. Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: A qualitative and quantitative study on French women. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2231.
 6. Le Magueresse-Battistoni B. Adipose tissue and endocrine-disrupting chemicals: Does sex matter? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9403.
 7. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):346-53.
 8. Dodds E, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature.* 1936;137:996.
 9. Erler C, Novak J. Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs.* 2010;25(5):400-7.
 10. Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;142(1-2):203-14.
 11. Matsushima A, Teramoto T, Okada H, Liu X, Tokunaga T, Kakuta Y et al. ERR gamma tethers strongly bisphenol A and 4-alpha-cumylphenol in an induced-fit manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;373(3):408-13.
 12. Buka I, Osornio-Vargas A, Walker R. Canada declares bisphenol A a 'dangerous substance': Questioning the safety of plastics. *Paediatr Child Health.* 2009;14(1):11-3.
 13. Sur Ü, Oral D, Erkekoğlu P, Gümüşel BK. Bisfenol türüleri daha güvenli mi? Bisfenol F ve Bisfenol S'in toksik etkileri. *FABAD J Pharm Sci.* 2017;42(3):225-37.
 14. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95.
 15. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006;226(2-3):79-89.
 16. Matuszczak E, Komarowska MD, Debek W, Hermanowicz A. The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. *Int J Endocrinol.* 2019;4(10);2019:4068717.
 17. Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A: food exposure and impact on human health. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17(6):1503-17.
 18. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep.* 2017;(5):76-84.
 19. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):27-34.
 20. Basheer C, Lee HK, Tan KS. Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore. *Mar Pollut Bull.* 2004;48(11-12):1161-7.

21. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1055-70.
22. Vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology.* 2005;212(2-3):244-52.
23. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol A. *Environ Health Prev Med.* 2004;9(1):22-6.
24. Kang JH, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *J Food Prot.* 2003;66(8):1444-7.
25. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(4):386-402.
26. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere.* 1998;36(10):2149-73.
27. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett.* 2008;176(2):149-56.
28. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(10):3725-40.
29. Healy BF, English KR, Jagals P, Sly PD. Bisphenol A exposure pathways in early childhood: Reviewing the need for improved risk assessment models. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(6):544-56.
30. Körner W, Bolz U, Süssmuth W, Hiller G, Schuller W, Hanf V, Hagenmaier H. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. *Chemosphere.* 2000;40(9-11):1131-42.
31. Lau OW, Wong SK. Contamination in food from packaging material. *J Chromatogr A.* 2000;882(1-2):255-70.
32. Üçüncü M. Gıdaların Ambalajlanması. Bornova, İzmir. Ege Üniversitesi Yayınları, Ege Üniversitesi Basımevi, 2000.
33. Estévez-Alberola MC, Marco MP. Immunochemical determination of xenobiotics with endocrine disrupting effects. *Anal Bioanal Chem.* 2004;378(3):563-75.
34. Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam.* 2002;19(8):796-802.
35. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(5):339-47.
36. Munguia-Lopez EM, Soto-Valdez H. 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. *J Agric Food Chem.* 2001;49(8):3666-71.
37. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci.* 2002;48(4):331-4.
38. Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishii T, Fukushima Y, Iwano H et al. Bisphenol a glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(1):55-9.
39. Maragou NC, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Determination of bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2006;1129(2):165-73.

40. Cao XL, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicki M, Beraldin F et al. Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem.* 2008;56(17):7919-24.
41. Shao B, Han H, Li D, Ma Y, Xiaoming T, Yonging W. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chemistry.* 2007;105(3):1236-41.
42. Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *J Agric Food Chem.* 2009;57(4):1307-11.
43. Er B, Sarımehtetoğlu B. Gıdalarda Bisfenol-A varlığının değerlendirilmesi. *Vet Hekim Der Derg.* 2011;82(1):69-74.
44. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):233-9.
45. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(10):1281-7.
46. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(2):69-146.
47. Verner MA, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica.* 2010;40(2):83-92.
48. Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI, Husseny AK, El-Hadary UG, Taha MM et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene.* 2018;647:235-43.
49. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014;64:83-90.
50. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004;51(2):165-9.
51. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):675-80.
52. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(12):1642-7.
53. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):178-98.
54. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol.* 2010;44(4):1458-63.
55. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):1396-402.
56. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* 2005;146(9):4138-47