

Derleme

Bisphenol A: Exposure Routes, Metabolism and Toxicity**Bisfenol A: Maruziyeti, Metabolizması ve Toksik Etkileri**H. Gül Otlu¹, Yusuf Türköz²¹İnönü Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; Malatya, Türkiye²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; Malatya, Türkiye**Özet**

Gıda paketlerinde, konservelerde, kişisel bakım ürünlerinde, dış malzemelerinde ve günlük hayatta kullandığımız pek çok üründe bulunan Bisfenol A (BPA) gibi ksenobiyotikler, insan sağlığı için büyük tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda bu sentetik polimer üzerine yapılan çalışmalar, BPA maruziyetinin üreme sistemi, hormonal denge, pubertal gelişim üzerindeki yıkıcı etkilerini araştırmaktadır. Bu derlemede BPA maruziyetinin etki mekanizması ve insan vücudunda yarattığı tahribat üzerine yapılan çalışmalar özetlenmiş olup, günlük hayattaki BPA maruziyeti hakkında farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ksenoöstrojen, Bisfenol A, Yemek, Endokrin Sistem.

Abstract

Many products that we use in daily life such as packaged or canned foods, personal care products, dental materials contain Bisphenol A (BPA) as a xenobiotic which is one of the major threat to human health. In recent years, the studies on these synthetic polymers search for the devastating effects of the BPA exposure on reproductive system, hormon balance, pubertal development. In the present review, we summarized the relevant literature about the action mechanism of BPA exposure and its destroying effects on human body. Furthermore we aimed to raise awareness about BPA exposure in daily life.

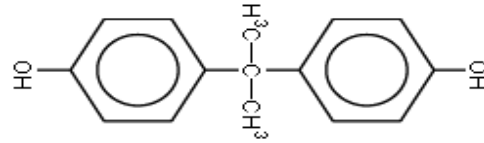
Keywords: Xenoestrogens, Bisphenol A, Food, Endocrine System.

Giriş

‘‘Kseno’’ literatürde yabancı anlamına gelmektedir. Dolayısıyla ksenoöstrojenler yabancı östrojenler ya da çevresel hormonlar anlamında kullanılmaktadır (1). Yapay olarak üretilen bu hormonların başında endüstrileşme süreciyle oldukça fazla kullanım alanı bulan Bisfenol A gelmektedir. Bu ksenobiyotiğin en belirgin özelliği ise östrojen reseptörlerine bağlanıp östrojeni taklit etme yeteneğidir. Bu sahte östrojenler, özellikle östradiol (E2) gibi davranarak; vücut hormonal dengesini ve menstüriyel siklusu bozmakta, üreme organlarını etkilemekte ve başta meme kanseri olmak üzere pek çok kanser türüne zemin oluşturmaktadır (2).

Bisfenol A (BPA) ve Kullanım Alanları

Bisfenol A (2,2-bis (4-hidroksifenil) propan; CAS No. 80-05-7) moleküler ağırlığı 228,29 g/mol olan sentetik kimyasal bir bileşiktir. Beyaz kristalin erime noktası 156 °C ve kaynama noktası 220°C’dir (2). Metil köprüyle birbirine bağlanmış iki fenol molekülü ile iki metil grubu ve hidroksil grubuna sahiptir. Bisfenol A üzerinde yer alan bu -OH grupları moleküle reaktif özellik kazandırmaktadır (3). Bisfenol A’nın kimyasal yapısı şekil 1’de verilmiştir.

**Şekil 1.** Bisfenol A

Bisfenol-A ilk kez 1891 yılında sentezlenmiş ve son elli yıldır çeşitli endüstri alanlarında yaygın kullanım alanı bulmuştur (3). Plastik maddelere özellikle de polikarbonata dayanıklılık ve sağlamlık kazandırdığının anlaşılmasıyla birlikte polivinil karbonatta, diğ dolgu malzemelerinde (4), metal konserve kutularının iç yüzeyinde, nargilede, bebek biberonlarında, termal kağıtlarda ve oyuncaklarda oldukça sık kullanılmaktadır (5, 6). %95 oranında endüstride plastik yapımında, %71 oranında polikarbonat reçine yapımında ve %29 oranında epoksi reçine yapımında kullanılmaktadır (3).

BPA Metabolizması ve Maruziyet Yolakları

İnsanlar BPA’yı çevreden BPA içeren besinlerin tüketilmesiyle, solunum yoluyla ve deri yoluyla almaktadır. Özellikle besinler insanda BPA maruziyetinin ana kaynağını oluşturmaktadır. Bunun yanında lipofilik karakterinden dolayı başta meme dokusu olmak üzere çeşitli dokularda biriktiği belirlenmiştir (2, 7).

Epoksi ya da polikarbonat gibi plastiklerle temas halindeki yiyeceklerin ya da sıvıların tüketilmesiyle BPA, 6 saat içinde konjuge edilerek idrar yoluyla atılır (8). Gıdaların paketlenmesi sırasında uygulanan ısıl işlemler, pH düşüşü ve gıdaların plastiklerde tutulma süreleri gıdaya geçen BPA konsantrasyonunu artırmaktadır. Özellikle sıcaklığın artmasıyla suya geçen BPA miktarı da anlamlı şekilde artış göstermektedir (2). BPA'nın gıda maddelerine kolayca geçebilmesinin nedeni de polimerizasyon reaksiyonu tam olarak tamamlanmamış olması dolayısıyla monomerlerinin ana yapıdan kolaylıkla ayrılabilmesidir (9, 10). Polikarbonat şişelerin kullanım sürelerinin uzamasıyla birlikte polimer yıkımıyla suya yoğun miktarda BPA'nın geçtiğini belirlenmiştir.

Cespedes ve ark. nehir suyunda yaklaşık 0,15-37,3 µg/L konsantrasyonlarında BPA tespit etmişlerdir (11). Bu da suda yaşayan canlılar aracılığıyla da su ekosisteminden insana ve diğer hayvanlara BPA'nın geçebildiğini göstermektedir.

1990'lı yıllarda ve 2000'li yıllardaki çalışmalar BPA rezidüel konsantrasyonunu 1-140 mg/kg olarak belirlemişlerdir. BPA'nın ürünlere geçmesi iki farklı şekilde olabilir: BPA ya difüzyonla sıvı ürüne karışabilir ya da ürünlerdeki hidroksit tarafından katalizlenebilir. Kuru gıdalarda tek yol difüzyonla geçiştir. BPA'nın gıda ambalajlarından ya da kutularından ürünlere geçiş miktarı, saklanma süresine, ortam sıcaklığına ve besinin tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Meyve suyu ve mamalarda değişen konsantrasyonlarda BPA bulunduğu rapor edilmiştir (12).

Rodentlere oral yolla BPA verilmesinin ardından, BPA hızlı bir şekilde glukuronize edilir, büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlanır ve safra ile atılır. Bu esnada bir kısım BPA ince barsaktan geri absorbe edilip kana karışır. Bu enterohepatik sirkülasyon BPA'nın büyük bir kısmı feçesle atılana kadar birkaç gün pek çok kere tekrarlanır (13).

Ancak bu çalışmalar düşük dozlardaki BPA için geçerli olarak yüksek dozda BPA maruziyetinin ne denli ciddi hasarlara yol açabileceği ve moleküler düzeyde yaratacağı tahribat henüz net olarak anlaşılamamıştır.

Bisfenol A, oral emilimi takiben insan karaciğerinde hızla, ana olarak CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte

eliminasyona uğrar ve glukuronik asit ile konjuge olarak major metaboliti BPA-glukronit'e (BPAG) dönüşür. Bir miktar da sülfat konjugasyonuna uğrar ve minor metabolit BPA-sülfat (BPAS) oluşur. Ortalama altı saatlik bir yarılanma ömrü vardır ve yaklaşık 42 saatte idrarla atıldığı gösterilmiştir (14). Ancak bu atılım yaşa, cinsiyete, maruz kalma dozuna bağlı olarak değişim göstermektedir (13).

Günümüzde artık Bisfenol A insan plazması, idrar, ter, salya gibi örneklerde ve çeşitli dokularda HPLC, LC-MS/MS ile GC-MS/MS (15-17), ELISA, RIA gibi metodlarla analiz edilebilmektedir.

BPA Moleküler Etki Mekanizması ve Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Bisfenol A sentetik ksenoöstrojenler arasında oldukça önemli olup insan eliyle yapılan ve üretimi yılda yaklaşık olarak 3,8 milyonu bulan bir bileşiktir (2). Laboratuvar çalışmaları BPA'nın östrojen reseptörlerine bağlanabildiğini ve östrojeni taklit ettiğini göstermiştir (17). BPA nükleer hormon reseptörlerine karşı düşük affiniteye sahip olmasına rağmen östrojenik potansiyeli neredeyse östrodiol (E2) eşittir (18). Ayrıca hipometilasyon aktivitesinden dolayı oksidatif ve mutajenik potansiyele de sahiptir (2).

In vitro çalışmalar BPA'nın kromozom sayısında değişiklikler, DNA'da radikal kaynaklı hasar ve mutajenik etkiye yol açtığını göstermiştir. BPA'nın DNA üzerinde neden olduğu bu hasar infertilite, düşükler ve doğumsal anomalilere neden olmaktadır. Nitekim Izzotti ve ark. yaptığı içme suyuna BPA katılan farelerde meme dokularında DNA'da radikal kaynaklı hasar ve proteomik değişiklikler gözlemlenmiştir (19).

BPA ve Endokrin Bozucu Mekanizması: BPA vücutta üç farklı yoldan etkisini göstermektedir:

- 1) BPA klasik nükleer östrojen reseptörlerine bağlanabilir.
- 2) Klasik ve non-klasik membran östrojen reseptörlerine bağlanabilir.
- 3) Non-genomik yollara entegre olabilir.

BPA'nın bu etkileri beyin, over, meme bezi gibi östrojenin hedef organlarında farklı değişikliklere neden olabilmektedir.

Son gelişmeler BPA ilişkili hasarın oksidatif strese neden olabileceğini de ileri sürmektedir. BPA, mitokondriyel fonksiyonu ve antioksidan enzimlerin düzenlenmesini olumsuz etkilemektedir. Bunun yanı sıra beyin, böbrek ve

testis gibi dokularda tiyobarbütirik asit konsantrasyonunu arttırarak oksidatif dengeyi bozduğu düşünülmektedir (20).

E2 klasik mekanizmasında; E2, aktivasyondan sonra ER (östrojen reseptörü) alfa ve betaya bağlanıp transkripsiyon faktörü gibi çalışır. Ligand bağlanmamışken iki ER reseptörü de sitozolik ve nükleer kompartmanlardaki pek çok şaperonu içeren inhibitör komplekslerle bağlanmıştır ve inaktif haldedir. Ligand bağlanması sonrasında ise reseptörler inhibitör kompleksinden ayrılır, konformasyonları değişerek aktive olurlar. Son olarak reseptör kompleksi hedef genin promotörüne bağlanır ve ilgili genin ekspresyonunu düzenler. Dışarıdan alınan BPA da E2'nin klasik yolağını aktive ederek endokrin sinyal yolağına dahil olmaktadır. Sonuç olarak BPA endokrin yolakları bozarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkışını hızlandırmaktadır. In vivo hayvan çalışmaları BPA'nın çok düşük dozlarda bile endokrin sinyal yolağına entegre olup bu yolun fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir. BPA'nın bu etkisi yetişkinlik, neonatal, natal ve perinatal periyotlarda aynı şekilde devam etmektedir (21).

Bisfenol A ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Son yıllarda BPA'nın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Son epidemiyolojik çalışmalar insanda yüksek üriner BPA atılımının anjina, hipertansiyon, kalp krizi, koroner ve periferik arteriyel hastalıklar gibi farklı tipteki kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Akut BPA maruziyetinin dişi kemirgenlerde aritmiye, kronik maruziyetinin ise ateroskleroz ve bozulmuş kan basıncına neden olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Bunun altında yatan mekanizmanın BPA tarafından indüklenmiş kardiyak Ca^{+2} tutulumu, iyon kanalı inhibisyonu/aktivasyonu, oksidatif stres ve genomik modifikasyonlar olabileceği düşünülmektedir.

Uzun süre BPA'ya maruz kalan erişkin farelerde hiperglisemi, bozulmuş insulin direnci, hepatik kolesterol sentezinde artış ve adipoz doku kütlelerinde artış gözlemlenmiştir (22). Dişi ratlarda düşük dozda BPA uygulaması kardiyomiyositlerde protein kinaz A, kalsiyum bağımlı protein kinaz II sinyalizasyon yolu gibi farklı sinyal yolaklarını uyarmaktadır. Akut BPA uygulaması cAMP düzeylerini arttırmış, protein kinaz A'yı uyarmış, ryadin reseptörlerini fosforilemiştir (9).

Bifenol A'nın zayıf östrojenik özelliği obezite, diyabetes mellitus özellikle tip 2 diyabet (23) ve

kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östrojen reseptör alfanın pankreatik beta hücre fonksiyonunu regüle ettiği bilinmektedir. Östrojen reseptör alfanın BPA ile aktivasyonu aşırı insülin sekresyonuna neden olmakta ve diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hastalıkların oluşma riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (24).

Bisfenol A ve Obezite

Plazma östrojen seviyelerinin artışı yetişkinlerde yemek alımında azalma, kilo kaybı ile ilişkili iken, östrojen salınımının azalması menapoz ile ilişkilidir ve genelde kilo alımını tetikler. Östrojen, besin ve enerji tüketiminde merkezi rol oynamakta ve adipositlerde yağ depolanmasını inhibe etmektedir. Bu olay leptin-östrojen etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Adipositler aromataz enzimi varlığında testosteronu östrojene dönüştürüp sekresyonunu sağlamaktadır.

Farklı dokuların aromataz aktivitesi glukokortikoidler, androjen, prostoglandinler ve östrojenik bir kimyasal olan bisfenol A'dan etkilenmektedir. Ratlarda yapılan deneysel çalışmalar düşük dozda bisfenol A uygulamasının adiposit sayısını azaltırken hacimlerini arttırdığını ve bunun da obezite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Perinatal periyotta düşük dozlardaki BPA'nın vücut ağırlığında artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Burdan hareketle BPA'nın obezite ile ilişkisi yeni ve ilgi çekici bir çalışma alanı oluşturmuştur. PPAR gama, C/EBPalfa, LPL (lipoprotein lipaz), GLUT4, Cyp19 (aromataz) ve DGAT (diaçilgliserol açıl transferaz) adiposit farklılaşması ve obezite ile ilişkili genlerdir. Yetişkin ratlarda 70-mikrogr/kg/gün BPA uygulaması abdominal adiposit sayısını; PPAR gama, C/EBPalfa, LPL gen ekspresyonunu arttırmıştır (25). Carwile ve ark. ABD'de yaptığı çalışmada popülasyondaki obez kişilerin idrar BPA konsantrasyonlarının artış gösterdiğini belirlemiştir (26).

Erkek ve Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

BPA'nın genetik seviyede STAT3, MAPK ve PI3K/AKT gibi pek çok onkogenik sinyalizasyon yolağına etki ettiği gösterilmiştir. Dahası BPA diğer steroid reseptörleriyle etkileşerek prostat kanseri gelişimde rol oynamaktadır. BPA'nın bu östrojen benzeri aktivitesi üreme organlarına toksisite gelişimine neden olmakta ve testosteron sentezini inhibe etmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalar BPA'nın spermatogenezi baskıladığını ortaya koymuştur (27). In vitro ve in vivo çalışmalar BPA

maruziyetinin meme, prostat, ovaryum ve endometriyel karsinoma gibi hormon ilişkili kanserlerin gelişimine neden olduğunu göstermiştir.

Pubertal Gelişim Üzerine Etkileri

BPA'ya maruziyet fetal hayatta başlamaktadır. Çünkü BPA kolaylıkla plesantadan geçip alfa fetos proteine bağlanabilir. Bu da sekonder seksüel özellikleri, davranışları, nöral gelişimlerini etkileyebileceği gibi immün hastalılara da zemin oluşturabilmektedir (28).

Bebekler BPA maruziyetine karşı en hassas popülasyonu oluştururlar. Özellikle anne sütüyle beslenmeyen bebekler mama ve diğer sütleri içmek durumundadır. Bu kutu ve tenekelerde bulunan BPA ürünlere kolaylıkla karıştığından bebekleri farklı açıdan etkileyebilmektedir.

Hayvan çalışmaları plesantanın yüksek geçirgenliğinden dolayı BPA'nın fetusa geçebileceğini göstermiştir (29). Ayrıca ankonjuge yani biyolojik olarak aktif BPA'nın plesanta, fetal dokularda ve kanda yüksek konsantrasyonlara erişebileceğini göstermiştir. Hayvan çalışmaları, maternal BPA maruziyetinin fetusun gelişimini etkilediğini ileri sürmektedir. BPA'nın fetal hayat üzerine etkilerini ortaya koyan çalışmalar neticesinde Kanada BPA'yı toksik kimyasallar kategorisine almış, US-FDA ise BPA'nın bebek biberonlarında kullanıma yasaklama getirmiştir (30).

Tartışma

BPA'nın dayanıklı yapısı nedeniyle, BPA üretimi ve üretim sonrası atıklarının karıştığı toprak, yer altı suyu ve nehirlerde oluşturduğu kirliliğin arındırılması oldukça zordur (31). Sadece Çin, global BPA üretiminin %3,6'sını oluşturmakta ve yıllık 5000 ton üretim sonrası atık oluşturmaktadır (32). Bazı mikroorganizma, bakteri ve fungi türleri ise BPA'yı daha az toksik metabolitlere çevirdiğinden bu maruziyetten diğer insan ve hayvan türlerine kıyasla daha az etkilenmektedir. Shin ve arkadaşları ise bazı bakteri türlerinin, BPA'yı mineralize ederek karbon ve enerji kaynağı olarak kullandığını bu yolla doğadaki atık BPA'ların zararlı etkilerini bertaraf edebileceğini ileri sürmektedir (33). Bu nedenle biyoteknolojik çalışmalarla BPA'yı metabolize edebilen mikroorganizmaların ve diğer türlerin kullanılarak ekosistemlerdeki BPA'nın büyük ölçüde zararsızlaştırılabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca BPA'nın metabolik etki mekanizmasının anlaşılması için daha ileri moleküler düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Gıda paketlerinde ve ambalajlarda kullanılan BPA'nın kaldırılması ya da en azından nontoksik miktarlara düşürülmesi ve bunun çeşitli yasalarla güvence altına alınması, denetlenmesi oldukça büyük önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra bu aktif kimyasala mesleği gereği maruz kalan insanlarda ciddi düzeyde hormonal ve üreme sistemi bozuklukları meydana gelebilmektedir. Nitekim, hayvan deneyleri ksenoöstrojene maruz kalan dişilerde testosteron ve aromataz aktivitelerinin düştüğünü, kortikosteron seviyelerinin yükseldiğini ve erkeklerde ise fallus boyutunda küçülme oluştuğunu göstermiştir (34). Mesleki BPA maruziyeti tartışılması ve ciddi önlemler alınması gereken ayrı bir konudur. BPA'nın özellikle gebelerde plesanta yoluyla yaratacağı tahribat göz ardı edilmemelidir. Bu sorunun çözülmesinin bir yolu da ambalajlarda ya da diğer endüstriyel ürünlere bulunan BPA miktarının etiket üzerinde net bir şekilde belirtilmesidir. Sonuç olarak insan sağlığının ve gelecek nesillerin sağlığı ve kaliteli yaşam anlayışının gelişmesi için endüstrilerdeki denetimlerin artırılmasının ve halkın bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

BPA maruziyetinin boyutlarının belirlenmesi ve seyrinin izlenmesinde çeşitli biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son çalışmalar moleküler düzeyde DNA hasarının belirlenmesi ya da türe özgü bazı belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır (35, 36). Özellikle hızlı sanayileşme süreciyle birlikte insan sağlığını tehdit eden bu aktif kimyasal ile ilgili olarak özel biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mishra VN. Xenoestrogens: The Curse of Civilization. *Medicine Update* 2013; 23: 1e.
2. Michalowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014; 37: 738–58.
3. Careghini A, Mastorgio AF, Saponaro S, Sezena E. Bisphenol a, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review. *Environ Sci Pollut Res* 2015; 22: 5711–41.
4. Akyuz S, Yarat A, Egil E. Bisfenol-A İçerikli Dental Materyallere Güncel Yaklaşım. *MUSBED* 2011; 1(3): 190-5.
5. Quimby A, Roberts R. Babies, Bottles, and Bisphenol A: The Story of a Scientist-Mother. *PLoS Biol* 2007; 5(7): e200.
6. Rosenfeld CS. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front Neurosci* 2015; 9: 57.
7. Wadia PR, Cabaton NJ, Borrero MD, Rubin BS, Sonnenschein C. Low-Dose BPA Exposure Alters

- the Mesenchymal and Epithelial Transcriptomes of the Mouse Fetal Mammary Gland. *PLOS ONE* 2013; 8(5): e63902.
8. Larsson K, Björklund KL, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh H, Jönsson Bo AG, Berglund M. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int* 2014; 73: 323–33.
 9. Gao X, Wang HS. Impact of bisphenol a on the cardiovascular system - epidemiological and experimental evidence and molecular mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(8): 8399–413.
 10. Kharrazian D. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases* 2014; Article ID 743616.
 11. Cespedes R, Lacorte S, Raldua D, Ginebreda A, Barcelo D, Pina B. Distribution of endocrine disruptors in the Llobregat River basin (Catalonia, NE Spain). *Chemosphere* 2005; 61: 1710-19.
 12. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of Bisphenol A from Polycarbonate-A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53: 386–402.
 13. World Health Organization, Bisphenol A- Current State of Knowledge and Future Actions by WHO and FAO. *INFOSAN* 2009; 5.
 14. Durmaz E, Giray BK. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 192-9.
 15. Andersona DJ, Brozeka EM, Coxh KJ, Porucznik CB, Wilkinsa DG. Biomonitoring method for bisphenol A in human urine by ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 953: 53–61.
 16. Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Oostdam JV, Viau C. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Reports* 2010; 21: 3.
 17. Lee HS, Parka EJ, Oha JH, Moona G, Hwanga MS, Kima SY, Shina MK, Koha YH, Suha, JH, Kanga HS, Jeon JH, Rheea GS, Hong JH. Bisphenol A exerts estrogenic effects by modulating CDK1/2 and p38 MAP kinase activity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2014; 78(8): 1371–5.
 18. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 132– 55.
 19. Izzotti A, Kanitz Z, D’Agostini F, Camoirano A, De Flora S. Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA *in vitro* and in liver and mammary tissue of mice. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen* 2009; 679: 28-32.
 20. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagu B, Rezg R. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int* 2014; 64: 83–90.
 21. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355: 201–7.
 22. Marmugi A, Lasserre F, Beuzelin D, Ducheix S, Huc L, Polizzi A, Chetivieux M, Pineau T, Martin P, Guillou H, Mselli-Lakhal L. *Toxicology* 2014; 325: 133–43.
 23. Bodin J, Bolling AK, Samuelson M, Becher R, Lovik M, Nygaard UC. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35(3): 349–58.
 24. LaKind JS, Goodman M, Mattison DR. Bisphenol A and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: A systematic review of epidemiologic research. *Crit Rev Toxicol* 2014; 44(2): 121–50.
 25. vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 354: 74–84.
 26. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environ Res* 2011; 111: 825–30.
 27. Wisniewski P, Romano RM, Kizys MML, Oliveira KC, Kasamatsu T, Giannocco G, Chiamolera MI, Dias-da-Silva MR, Romano MA. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis. *Toxicology* 2015; 329: 1–9.
 28. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, Liu SJ. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: *Curr Prog Perspect Med* 2015; 94(1): e211.
 29. Corbel T, Gayrard V, Viguie C, Puel S, Lacroix MZ, Toutain PL, Picard-Hagen N. Bisphenol A Disposition in the Sheep Maternal-Placental-Fetal Unit: Mechanisms Determining Fetal Internal Exposure. *Biol Reprod* 2013; 89(1): 1–9.
 30. vom Saal FS, VandeVoort CA, Taylora JA, Welshonsd WV, Toutaine PL, Hunt PA. Bisphenol A (BPA) pharmacokinetics with daily oral bolus or continuous exposure via silastic capsules in pregnant rhesus monkeys: Relevance for human exposures. *Reprod Toxicol* 2014; 45: 105-16.
 31. Matsumura Y, Moriya A, Sasaki-Mori M. Bioremediation of Bisphenol A Polluted Soil by *Sphingomonas bisphenolicum* AO1 and the Microbial Community Existing in the Soil. *Biocontrol Sci* 2015; 20(1): 35-42
 32. Konieczna A, Rutkowska A, Rachon D. Health Risk of Exposure To Bisphenol A (Bpa). *Roczn Panstw Zakl Hig* 2015; 66(1): 5-11.
 33. Shin E, Choi H, Song H. Biodegradation of endocrine-disrupting BPA by white rot fungus *Irpex lacteus*. *J Microbiol Biotechnol* 2007; 17: 1147–51.
 34. Bahandari RK, Deem SL, Holliday DK, Jandegian CM, Kassotis CD, Nagel SC, Tillitt DE, vom Saal FS, Rosenfeld CS. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17a-

- ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. *Gen Comp Endocrinol* 2015; 214: 195-219.
35. Lam SH, Hlaing MM, Zhang X, Yan C, Duan Z, Zhu L, Ung CY, Mathavan S, Ong CN, Gong Z. Toxicogenomic and phenotypic analyses of bisphenol-A early-life exposure toxicity in zebrafish. *PLoS ONE* 2011; 6: e28273.
36. Shoemaker, CM, Crews D. Analyzing the coordinated gene network underlying

temperature-dependent sex determination in reptiles. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 293–303.

Sorumlu Yazar:

Hüsniye Gül OTLU

İnönü Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı MALATYA,
TÜRKİYE

E-mail: gul.temelli@inonu.edu.tr
05313791304