

Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri

Beyza AYAZGÖK*, Tuba TÜYLÜ KÜÇÜKKILINÇ*

Big Effects of Low Dose Bisphenol A

SUMMARY

Bisphenol A (BPA, 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane) polycarbonate is an industrial component frequently used as an additive in the construction of epoxy resin and other non-polymer plastics. BPA has been described as an endocrine disrupting chemical (EDC) because it has been shown to be estrogenic activity in most studies. The widespread use of BPA in the plastics industry causes intensive dispersion and inevitable human exposure to the environment. BPA has been shown to effects physiological functions of cells and tissues by binding to nuclear receptors even at low concentrations. It is also known that BPA interacts with thyroid hormone receptors, androgen receptors, peroxisome proliferator activated receptors, and other endocrine system receptors. It is also stated that BPA has effects on central nervous and immune systems. BPA exposure has been reported to have adverse effects on the cardiovascular system, respiratory system, and renal system, and may cause birth defects and breast cancer. The issue of restriction and prohibition of BPA usage due to many adverse effects, has been addressed by the scientific community and health authorities. National Toxicology Program (NTP) shared with publicly their concerns about the effects of BPA exposure in the fetus, adults and children on brain, behavior and fertility at report published in 2008. In 2010, the United States Food and Drug Administration (FDA) reported the same concerns with NTP. Parallel to the decision of the European Commission to limit use of BPA in the production of bottled water, Bottles containing bpa and other nutrition supplies were collected in our country by the Ministry of Agriculture and the Ministry of Health in June 2011. Considering that BPA may have chronic effects at low doses, scientific studies continue to understand and avoid other possible adverse effects.

Key Words: Endocrin Disruptors, Bisphenol A, Estrogen, BPA Exposure, Low Dose BPA, Chronic Effects of BPA.

Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri

ÖZET

Bisfenol A, (BPA, 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan) polikarbonat plastik yapısındaki epoksi reçine yapımında ve polimer olmayan diğer plastiklerde katkı maddesi olarak sıklıkla kullanılan endüstriyel bir bileşendir. BPA yapılan çoğu çalışmada östrojenik özellik göstermesinden ötürü endokrin bozucu kimyasal (EDC) olarak nitelendirilmiştir. BPA'nın plastik endüstrisinde yaygın kullanımı, çevreye yoğun dağılımına ve kaçınılmaz şekilde insan maruziyetine sebep olmaktadır. BPA'nın düşük derişimlerde bile nükleer reseptörlere bağlanarak hücre ve dokuların fizyolojik fonksiyonlarını etkileyebildiği ortaya konmuştur. Ayrıca BPA'nın tiroid hormon reseptörleri, androjen reseptörleri, peroksizom proliferatör aktif reseptörleri, diğer endokrin sistem reseptörleriyle de etkileştiği bilinmektedir. Merkezi sinir ve immün sisteminde de BPA'nın etkileri olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında BPA maruziyetinin kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ve renal sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve doğum defektleri ile meme kanseri gibi rahatsızlıklara yol açabildiği bildirilmiştir. BPA'nın açıklandığı gibi olumsuz birçok etkisi sebebiyle kullanımına dair sınırlandırma ve yasaklama getirilmesi konusu, bilim dünyası ve sağlık otoriteleri tarafından ele alınmıştır. Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) 2008'de yayınladığı raporunda da fetüs, erişkin ve çocuklardaki güncel BPA maruziyetinin beyin, davranış ve üremedeki etkilerine dair endişelerini kamuoyuyla paylaşmıştır. 2010'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) de NTP ile aynı endişeleri paylaştığını bildirmiştir. Ülkemizde de Avrupa Komisyonu'nun beslenme şişeleri üretimindeki BPA kullanımını sınırlandırma kararına paralel olarak Tarım ve Köyşleri Bakanlığı tarafından 2011 Haziran ayında BPA içerikli biberonlar ve diğer beslenme gereçleri toplatılmıştır. BPA'nın düşük dozda kronik etkiler gösterebildiği gözönüne alınarak olası diğer olumsuz etkilerinin anlaşılması ve bu etkilerden kaçınılması için bilimsel çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Endokrin Bozucular, Bisfenol A, Östrojen, BPA maruziyeti, Düşük Doz BPA, BPA'nın Kronik Etkileri.

Received: 13.04.2017

Revised: 09.04.2017

Accepted: 11.04.2017

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

*Corresponding Author:

Phone: 312 305 14 99

Fax: 312 311477

E-mail: beyza.ayazgok@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Endokrin bozucular, endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunda farklı düzeylerde değişime yol açan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretimi, salınımı, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedir. Endokrin bozucular olarak nitelendirilen kimyasallar poliklorine bifeniller, fitalatlar, BPA, pestisidler, fitoöstrojenler, bazı endüstriyel veya ticari maddeler, tıbbi veya farmasötik ürünlerdir (Choi, Yoo, ve Lee, 2004). 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 stimüle veya inhibe eden kimyasallar olarak tanımlamıştır (Agency., 2007). Bisfenol A, (BPA, 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan) polikarbonat plastik yapısındaki epoksi reçine yapımında ve polimer olmayan diğer plastiklerde katkı maddesi olarak endüstride sıklıkla kullanılan endokrin bozucu bir maddedir (Wetherill ve diğerleri., 2007). BPA yapılan çoğu çalışmada östrojenik özellik göstermesinden ötürü endokrin bozucu kimyasal (EDC) olarak nitelendirilmiştir. 1938'de BPA'nın insan östrojen reseptörüne (ER) bağlandığı ve aktive ettiği Dodds ve Lawson tarafından bildirilmiştir (Dodds ve Lawson, 1938). BPA molekülü ER α ve ER β olmak üzere iki farklı ER alt tipine bağlanabilmektedir. BPA her iki östrojen reseptörü alt tipine bağlanarak ekspresyonlarını aktivasyon veya baskılama yoluyla değiştirerek etkisini gösterebilmektedir. BPA, bazı dokularda östrojen agonisti olarak etki gösterirken bazı dokularda östrojen antagonisti olarak işlev gördüğünden östrojenik aktivite bakımından iyi bir seçici östrojen reseptör modülatörü olarak tanımlanmaktadır (Kundakovic ve Champagne, 2011). BPA molekülü, en aktif östrojen molekülü olarak bilinen 17 β -estradiol'e kıyasla östrojenik reseptörlerine 1000-2000 kat daha az afinite göstermektedir (Acconcia, Pallottini, ve Marino, 2015a). BPA zayıf östrojen olarak sınıflandırılmış olsa da güncel çalışmalarda düşük derişimlerde bile nükleer reseptörlere bağlanarak hücre ve dokuların fizyolojik fonksiyonlarını etkileyebildiği ortaya konmuştur (Acconcia ve diğerleri., 2015a). Ayrıca BPA'nın tiroid hormon reseptörleri, androjen reseptörleri, peroksizom proliferatör aktif reseptörleri, diğer endokrin sistem reseptörleriyle de etkileştiği bilinmektedir (Acconcia ve diğerleri., 2015a). BPA'nın plastik endüstrisinde yaygın kullanımı, çevreye yoğun dağılımına ve kaçınılmaz şekilde insan maruziyetine sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi tarafından yapılan insan maruziyetiyle ilgili bir çalışmada idrar örneklerinde % 92,5 BPA bulgusuyla yoğun maruziyetin olduğu bildirilmiştir (Calafat, Ye, Wong, Reidy, ve Needham,

2008). Sıçanlarda güvenli referans dozunun çok altındaki konsantrasyonlarda BPA'nın zararlı etkilerini gösteren bir araştırma da düşük doz BPA etkilerine dikkat çekmiştir. BPA'nın bu geleneksel olmayan doz yanıtının, endokrin bozucu doğasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (vom Saal ve diğerleri., 1998). BPA günlük yaşantımızda neredeyse her alanda, fark ettiğimiz veya etmediğimiz birçok şekilde bize ulaşım etki gösterebilen, dünya genelinde büyük ölçüde üretilen ve üretilmesine de devam edileceği düşünülen bir kimyasaldır. BPA'ya maruziyet böylece kaçınılmaz iken; maruziyetin sonucundaki etkilerinin incelenmesi de bir o kadar önemli ve gerekli hale gelmiştir. Bu noktadan yola çıkarak bu derlemede BPA'ya maruziyet yolları ve maruziyet sonucunda oluşacak potansiyel olumsuz etkileri ele alınacaktır.

BPA

BPA dünya genelinde en fazla üretilen kimyasallar arasındadır. BPA ilk olarak A. P. Dianin tarafından 1891 yılında sentezlenmiş olup 1930'lu yıllarda sentetik östrojen eldesi için yapılan çalışmalarda detaylıca araştırılmıştır. Bu araştırmalar esnasında BPA analogu olan dietilstilbestrol (DES)'ün östrojenik etkisinin BPA'dan daha fazla olduğu anlaşıncaya BPA'nın farmasötiksel kullanımına son verilmiştir (Dickens, 1975; L. N. Vandenberg, Maffini, Sonnenschein, Rubin, ve Soto, 2009). BPA'nın plastik yapımında kullanılabileceği öne sürülmüş ve 1940'lı yıllarda reçine yapımında kullanılmasına başlanmıştır. 1957'de Bayer ve General Elektrik içecek ve yiyecek paketlemesinde kullanılan polikarbonat (PC) oluşturan BPA polimerizasyonunu keşfetmiştir. Bu gelişme plastik yapımındaki BPA kullanımında hızlı bir şekilde artışa sebep olmuş ve BPA'yı dünyada en çok kullanılan ticari ürün haline getirmiştir (Vogel, 2009). Bunun sonucunda BPA monomerleri, polikarbonat (PC) plastiklerden ekosisteme ve yiyeceklere salınmaktadır (Cwiek-Ludwicka, 2015; Michalowicz, 2014).

BPA MARUZİYETİ

2011 yılında yaklaşık olarak 24 milyar liralık değerinde BPA üretimine ulaşılmış olup yılda 100 tonun üzerinde BPA'nın atmosfere salındığı bildirilmiştir (Bloom, Mok-Lin, ve Fujimoto, 2016; L. N. Vandenberg ve diğerleri., 2009). Bu kadar çok üretimi ve kullanımı olan bir molekülün bir süre sonra yasaklanıp kontrol altına alınmak istenmesinin bazı sebepleri vardır. Bu sebeplerin en başında BPA'nın kullanıldığı ürünlerden çevreye sızabilmesi ve kronik maruziyet yaratabilmesi gelmektedir. Birçok insan, günümüzde kullanılan geri dönüştürülmüş şişelerde, epoksi reçinelerle kaplı teneke kaplarda ve polikarbonat kutulardaki içerisine BPA sızmış olan yiyecek ve içecekleri tüketerek bu kimyasala maruziyet yaşamaktadır. BPA moleküllerinin epoksi reçinelerle ve PC'lere bağlan-

masını sağlayan ester bağlarının hidrolizi sıcaklık, asidite ve ısı gibi çevresel faktörlerle artabilmektedir (Cwiek-Ludwicka, 2015). PC'lerden BPA monomerlerinin sızmasına dair yapılan çalışmalar sonucunda düşük pH değerine sahip çözeltilere PC'lerden daha yüksek miktarda BPA sızıntısının olduğu ve çözeltilerdeki katyon varlığının PC hidrolizini etkilemediği gözlemlenmiştir (Michalowicz, 2014). PC içeren şişelerden BPA sızıntısı oranı şişelerin içerisindeki sıvının kimyasal özelliğine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Etanol ve su karışımı içerisine BPA sızıntısı sadece su içeren PC plastik şişelere kıyasla daha hızlı iken, zeytinyağı içeren PC plastik şişelerden BPA sızıntısının ise ihmal edilebilecek derecede az miktarda olduğu belirlenmiştir (Mercea, 2009). Yapılan diğer bir araştırmada, sıcaklık artışının epoksi reçinelerden BPA salınımını artırdığı ispatlanmıştır (Nam, Seo, ve Kim, 2010). Pastörizasyon işlemi sırasında besinlerin konulduğu, yapımında epoksi reçine kullanılmış teneke kutuların ısı 100 °C'ye çıkmaktadır. Bu sıcaklık artışının BPA'nın polimerlerden 18 kat daha hızlı salınmasına yol açtığı ortaya konmuştur. Ayrıca kutularda kullanılan epoksi reçinelerden salınan BPA konsantrasyonu ile kalaylı gıda maddelerinin pastörizasyon sıcaklığı arasında bir ilişki olduğunu kanıtlanmıştır. Pastörize edilmeyen aynı ambalajla paketlenmiş besinlere BPA sızıntısının önemli ölçüde az miktarda olduğu da aynı çalışmada gösterilmiştir (Michalowicz, 2014). Bununla beraber BPA'ya maruziyetin büyük bir miktarda yiyecek kaynaklı olmayan doğadaki su kaynakları, hava, toz, termal kâğıt, diğer kâğıt türleri, kozmetik, dental malzemeler, tıbbi cihazlar ve diğer sağlık uygulamaları gibi yollarla da olduğu bilinmektedir (Geens ve diğerleri., 2012). BPA doğadaki su kaynaklarına BPA içeren ürünlerden sızabildiği gibi arıtma tesisleri ve depolama sitelerinden çıkan atık sularından da karışabilmektedir. Birçok çalışma doğal su kaynaklarındaki BPA düzeyinin analizi ve kontrolüne katkı sağlamaktadır (Geens ve diğerleri., 2012). Yapılan çalışmalara göre atık su arıtma tesislerinden çıkan sularındaki BPA düzeyi 370 µg/L'a çıkabilmektedir. Yüzey sularındaki BPA düzeyinin ise 56 µg/L'a kadar çıkabildiği tespit edilmiştir (Corrales ve diğerleri., 2015). Literatürdeki BPA'nın atmosferdeki düzeyi ile ilgili Asya'dan üç, Kuzey Amerika'dan iki, Avrupa'dan bir olmak üzere toplamda 6 çalışma mevcuttur (Berkner, Streck, ve Herrmann, 2004; Corrales ve diğerleri., 2015; Fu ve Kawamura, 2010; He ve diğerleri., 2009; Rudel ve diğerleri., 2001; Wilson, Chuang, Morgan, Lordo, ve Sheldon, 2007). Bu çalışmalarda dış havada, evlerdeki ve işyerlerindeki iç ortam havasında BPA varlığı ve plastik fabrikalarındaki mesleki maruziyet araştırılmıştır. Maksimum iç hava BPA konsantrasyonları Çin Halk Cumhuriyeti'nde reçine fabrikalarında bildirilmiş (> 50.000 ng / m³), düşük BPA konsantrasyonları (<100 ng / m³ iken) ise konut

ve ticari binalarda bulunmuştur. Atmosferde tespit edilen BPA'nın evsel ve elektrik atıklarının yakılması ve sprey boyamadan kaynaklı olduğu bildirilmiştir. BPA'nın düşük uçuculuk ve düşük hava emisyon özelliği göstermesi, hızlı fotooksidasyon yarı ömür (<7 saat), sahip olması gibi nedenlerden dolayı atmosferdeki varlığının ihmal edilebilir özellikte olduğu öne sürülmüştür (Corrales ve diğerleri., 2015). BPA'nın evlerin iç mekanlarında bulunan epoksi temelli zemin malzemeleri, yapıştırıcılar, boyalar, elektronik malzemeler gibi birçok üründe yaygın kullanımını sonucunda BPA bu ürünlerden buharlaşıp veya sızıntı yoluyla evdeki ortamlara salınabilmektedir. Bu da başka bir BPA'ya maruziyet yolunu açıklamaktadır (Geens ve diğerleri., 2012). 2011'de yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nin doğusunda iki farklı yöreden toplanan 56 toz örneğinin % 95'inde BPA varlığı bildirilmiştir. Numunelerdeki BPA derişiminin 0.5'den 10.200 ng/g'a kadar değişebildiği gösterilmiştir. En yüksek derişim olan 10.200 ng/g BPA, laboratuvar kapılarında bulunan hava filtrelerinin yüzeyinde tespit edilmiştir (Loganathan ve Kannan, 2011). BPA, göz lensleri, tüp bağlantıları, kan oksijenatörleri, yenidoğan inkübatörleri, nebulizatörler, kateterler, enteral beslenme tüpleri, diyaliz gibi birçok tıbbi cihazda veya sağlık hizmeti uygulamalarında kullanılmaktadır. Ayrıca BPA'nın polikarbonat konteyner kapakları veya epoksi astarlı metal bidonlar ile paketlenmiş olan sıvı veya süspansiyon formdaki ilaç formülasyonuna sızabildiği Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2009 yılında yayınlanan değerlendirmede belirtilmiştir (FDA, 2009). Diş hekimlerince kullanılan reçine temelli dental malzemeler de genellikle polimer matriks ve reçine matrikse silikonla birleştirilmiş inorganik dolgu malzemelerinden oluşmaktadır. Diş tedavisinde en çok kullanılan reçine metakrilatlardır (Van Landuyt ve diğerleri., 2011). Dental kompozit reçineler ko-monomer karışımlarından oluşur ve genellikle bisfenol-A glisidil metakrilat (bis-GMA) temellidir. Ayrıca bu reçineler bisfenol-A dimetrilat (bis-DMA) gibi diğer monomerleri de içerebilmektedir. Bu monomerin salyada bulunan esterazlarla hidrolizi sonucu BPA salyaya geçebilmektedir (Geens ve diğerleri., 2012). BPA'ya maruziyetin yaygın bir şekilde birden çok yolla olduğuna dikkat çeken diğer bir çalışma Calafat ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Calafat ve diğerleri., 2005). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bu çalışmada insanlardan alınan idrar örneklerinin % 95'inde 0,4 ppb ile 8 ppb aralığında BPA varlığı tespit edilmiştir (Calafat ve diğerleri., 2005). Ayrıca insan kan ve dokusunda bulunan konjuge olmayan BPA miktarı da aynı aralıkta bulunmuştur. Elde edilmiş bu sonuç BPA'nın hızlıca metabolize olduğunu, BPA maruziyetinin devam eden bir süreç olduğunu ve aynı zamanda birçok kaynaktan olabileceğini açık-

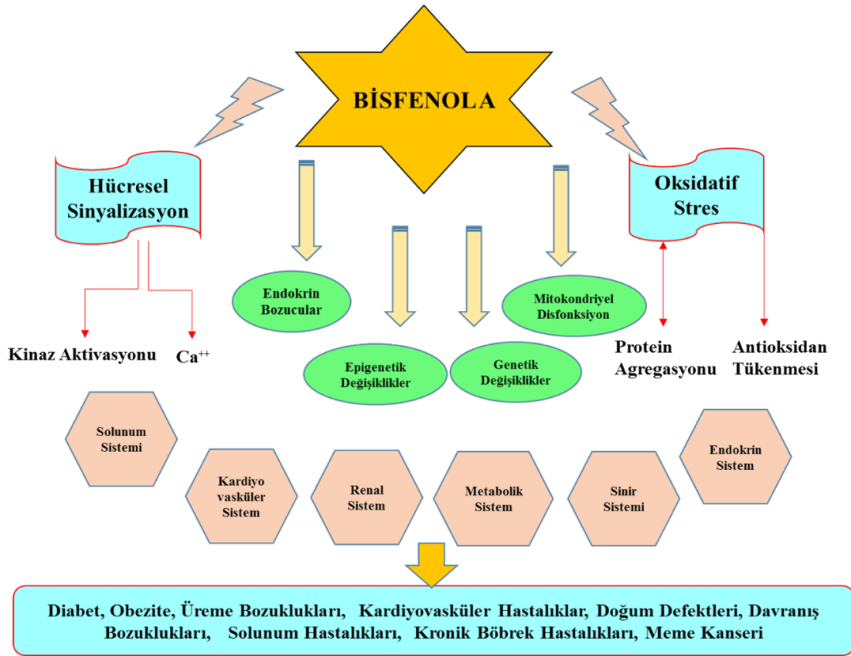
ça göstermektedir (vom Saal ve Hughes, 2005). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir diğer çalışmada BPA'ya yaygın bir şekilde maruz kaldığı düşünülen gençlerden oluşan bir gruptan idrar örnekleri toplanıp analiz edilmiştir. İdrar örneklerindeki total BPA derişiminin 0,19 ve 23,9 ng/mL aralığında olduğu bildirilmiştir. Elde edilen verilerin BPA için EFSA tarafından 2006'da ve Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (U.S. EPA) tarafından 2007'de belirlenen tolere edilebilen günlük doz (TDI)' dan daha düşük olduğu da aynı çalışmada belirtilmiştir (Gao ve diğerleri, 2016).

1997 öncesinde BPA için risk değerlendirmesi amacıyla yapılmış çalışmalarda kullanılan en düşük doz, yan etki görülen en düşük düzey (LOAEL) olarak kabul edilen 50 mg/kg/gün idi. Bu belirlenen doz EPA'nın referans dozunu 50 µg/kg/gün olarak belirlemesindeki hesaplamalarda dikkate alınmıştır (vom Saal ve Hughes, 2005; Welshons, Nagel, ve vom Saal, 2006). 2001'de Amerika Ulusal Toksikoloji Programı tarafından düşük dozdaki EDC'lerle ilgili yayınlanan raporda EPA tarafından öncesinde belirlenmiş 50 µg/kg/gün referans dozun altında da BPA'nın zararlı etkilerinin görülebileceğine dikkat çekilmiştir. 2005'de Saal ve Hughes düşük doz BPA'nın etkilerini gösteren birçok çalışmayı kapsayan bir derleme yayınlamıştır (vom Saal ve Hughes, 2005). 2006'da Saal ve Welshons LOAEL'in altındaki BPA'nın etkilerini ortaya koyan 100'ün üzerinde çalışmayı rapor etmişlerdir (vom Saal ve Welshons, 2006). 50 µg/kg/gün dozun altındaki BPA'nın etkilerini inceleyen 40 çalışma da aynı yılda literatüre sunulmuştur (vom Saal ve Welshons,

2006). 2009'da Ulusal Çevresel Sağlık Bilimleri Enstitüsü (NIEHS) BPA'nın toksisitesi ile ilgili veri boşluklarını tamamlamak ve yeni bir çerçeve belirlemek amacıyla bir çalışma başlatmıştır. Bu çalışma çerçevesinde *in-vitro* ve *in-vivo* BPA toksisitesi 100 çalışmada ele alınıp incelenmiştir. BPA için düşük doz 10^{-7} M olarak belirlenmiştir. Ele alınan 105 *in-vivo* çalışmada ise EPA tarafından belirlenen referans doz olan 50µg/kg ve daha düşük derişimde BPA dikkate alınmıştır. Bu araştırmalardan birçoğunda 5 µg/kg' dan daha da düşük derişimde BPA'nın *in-vivo* etkinliği olduğu belirlenmiştir. Memeli olmayan deney hayvanlarıyla yapılan *in-vivo* çalışmalarda ise 17.2 mg/L BPA düşük doz olarak belirlenmiştir (Laura N. Vandenberg ve diğerleri., 2013).

DÜŞÜK DOZ BPA'NIN BÜYÜK ETKİLERİ

Literatürdeki çalışmalarda BPA'nın düşük dozlarda endokrin sistemi olumsuz yönde etkilediği ayrıca merkezi sinir ve immun sisteminde de etkileri olduğu belirtilmektedir (Fang ve diğerleri., 2016; Hessel ve diğerleri., 2016; Inagaki, Smith, Lee, ve Ramakrishnan, 2016; Kundakovic ve Champagne, 2011; Lodge ve Dharmage, 2016; Luo ve diğerleri., 2016; Rubin, 2011; Teixeira ve diğerleri., 2016; Yu, Fang, ve Tai, 2015; Zhou ve diğerleri., 2017). Ayrıca BPA maruziyetinin kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ve renal sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve doğum defektleri ile meme kanseri gibi kronik hastalıklara yol açabildiği bildirilmiştir (Rezg, El-Fazaa, Gharbi, ve Mornagui, 2014). BPA'nın bu etkileri şematize edilerek aşağıda özetlenmiştir (Şekil1.) (Rezg ve diğerleri., 2014).



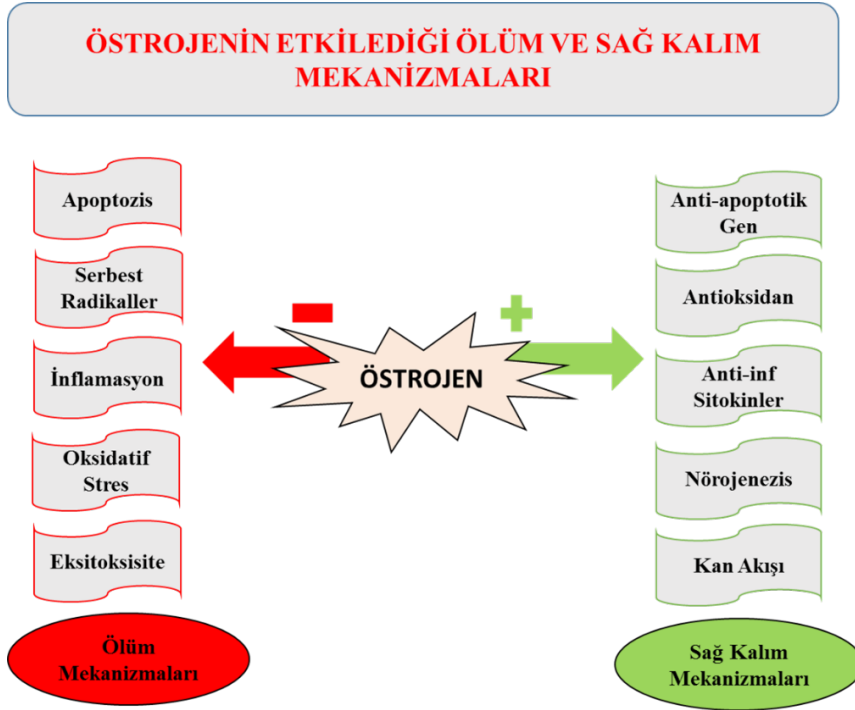
Şekil 1. BPA'nın kronik hastalıklar üzerine etkileri

BPA ve Östrojen

Endokrin bozucuların insanda sentezlenen endojen östrojenin etkilerini taklit edebileceği öne sürülmüş ve endokrin fonksiyonları bozup fertilitede azalmaya, üreme kanalında konjenital malformasyona ve östrojen ile etkileşen dokulardaki kanser riskinde artmaya yol açtığı anlaşılmıştır (Davis ve diğerleri, 1993). Östrojenik aktivite gösteren bu kimyasallardan biri de BPA'dır. BPA'nın sadece östrojen taklit edici özellikte olmadığı aynı zamanda östrojen reseptörlerinden ER α ile etkileştiği ve östrojenik aktivite gösterdiği HepG2 hepatoma hücre hattında yapılmış çalışmada gösterilmiştir (Gould ve diğerleri, 1998). Dişi ratlarda üreme döngülerininin farklı fazlarında

BPA'nın ER'lere olan uzun süreli etkisini analiz etmek amacıyla yapılmış bir çalışmada, BPA'nın ER'lerin ekspresyon düzeyinde değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (Aloisi, Della Seta, Ceccarelli, ve Farabollini, 2001).

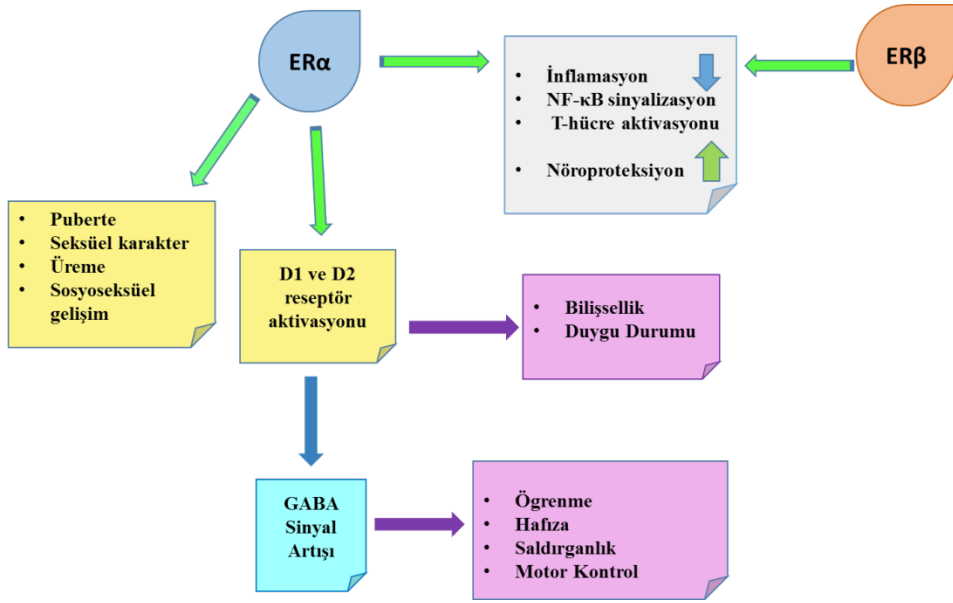
BPA ER α 'ya bağlanmasıyla E2'yi taklit edici özellik göstermesi hızlı ekstraselüler yolağın aktivasyonuna yol açmaktadır. BPA'nın ER α ekstraselüler mekanizmasına olan etkisine diğer bir örnek ise intraselüler depodan Ca⁺⁺ salınmasının hücre motilitesinde, sinyalizasyon işlemlerinde ve ekzositoziste değişikliklere yol açmasıdır (Wozniak, Bulayeva, ve Watson, 2005). Östrojenin ölüm ve sağkalım mekanizmalarına olan etkileri aşağıda görülmektedir (Şekil 2.) (Istvan Mercenthaler MD, 2013).



Şekil 2. Östrojenin ölüm ve sağkalım mekanizmalarına etkisi.

ER α sinyali hücreleri proliferasyona sevk ederken, E2 ise ER β hızlı sinyalinin hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu sebepten ötürü ER α /ER β sinyalizasyonu arasındaki denge E2 aracılı hücre ölümü ve proliferasyonunda çok önemli bir noktadır (Acconcia ve Marino, 2011). Düşük doz BPA maruziyetinin ER α üzerinden proliferasyona yol açtığı yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (Acconcia ve Marino, 2011; Matthews ve Gustafsson, 2003). BPA'nın ER β karşısında ise E2-ER β kompleks antagonisti olarak etki ettiği tespit edilmiştir (Ascenzi, Bocedi, ve Marino, 2006; Bolli, Bulzomi, Galluzzo, Acconcia, ve Marino, 2010). Bu veriler BPA'nın E2-aracılı hücre ölümü ve proliferasyonunu düzenlediğini ortaya çıkarmıştır. Diğer yandan BPA'nın ER β aktivitesi dengesini kurmadan yalnızca hücre proliferasyonunu teşvik ederek hücreleri kanser transformasyonuna sürükleyebileceği aynı çalışmada belirtilmiştir (Acconcia, Pallottini, ve Marino, 2015b).

Güncel çalışmalar östrojenin bilişsel, öğrenme, hafıza, sinirsel gelişim gibi birçok beyin fonksiyonunda kritik bir rol oynadığına dikkat çekmektedir. Klinik ve prelinik çalışmaların çoğunda östrojenin nörogelişimsel hastalıklarda koruyucu rolünün varlığına vurgu yapılmaktadır (Cridler ve Pillai, 2017). Östrojen reseptör düzeylerindeki değişiklikler şizofreni gibi nörogelişimsel hastalıklarda tanımlanmıştır (Cridler ve Pillai, 2017). ER α 'nın cinsiyet karakteristiği ve buluş çağı nörobiyolojik üreme sistemini modüle etmekten sorumlu olduğu düşünülmektedir. ER β 'nin ise anksiyete lokomasyon, korku, hafıza ve öğrenme gibi üreme sistemiyle ilişkili olmayan nörobiyolojik sistemin düzenlenmesinde görev aldığı bilinmektedir. Aynı zamanda ER β korteks hipokampus ve serebellumda sentezlenen temel östrojen reseptörüdür (Cridler ve Pillai, 2017). Östrojen reseptörlerinin fizyolojik işlevleri şematize edilerek özetlenmiştir (Şekil 3.).



Şekil 3. Östrojen reseptörlerinin fizyolojik İşlevleri.

Östrojenin biyoaktif formu olan 17β -estradiol (E2)'ün nöroproteksiyonda bilişsel fonksiyonlarda ve sinaptik plastisitede etkili olduğu bilinmektedir (Jarome, Thomas, ve Lubin, 2014; Scott, Zhang, Wang, Vadlamudi, ve Brann, 2012; Singer, Figueroa-Masot, Batchelor, ve Dorsa, 1999; Yang ve diğerleri., 2010). Diğer yandan kronik östrojen yoksunluğu sonucu nörolojik hastalıkların riskinde artış olduğu bildirilmiştir (Scott ve diğerleri., 2012). Estradiol serebral kan akışını artırdığından ve glukoz metabolizmasını kolaylaştırdığından beyinin korunmasında önem arz etmektedir (Bishop ve Simpkins, 1995; Yao ve diğerleri., 2012) Ayrıca östrojenin elektron transport sistemi aktivitesini artırarak nöronlara enerji sağlaması ile de östrojenin beyindeki nöroprotektif etkisi açıklanabilmektedir (Irwin ve diğerleri., 2008).

BPA ve Santral Sinir Sistemi

Çoğu çalışmada BPA'nın yetişkin beyin gelişimine etkisi *in-vivo* veya *in-vitro* koşullarda incelenmiştir. Embriyonik BPA maruziyetinin normal neokortikal gelişimini ve yetişkin kortikal organizasyonunu bozduğu bildirilmiştir (Keiko Nakamura, Itoh, Sugimoto, ve Fushiki, 2007; K. Nakamura ve diğerleri., 2006). Yokosuka ve arkadaşların tarafından gerçekleştirilen çalışmada yüksek doz (500 $\mu\text{g}/\text{gün}$) BPA'nın dentritik ve sinaptik gelişiminde değişikliklere sebep olduğu açıklanmıştır. Diğer yandan düşük doz BPA (40–50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) uygulanmış kemirgen ve maymunların hipokampuslerinde sinaptogeneziste anti-östrojenik etki görülmüştür. Erişkin dişi beyinlerinde E2 sinaps oluşumunu artırmakta ve bu etki eşzamanlı BPA uygulamasıyla bloklanmaktadır (C. Leranthe, Hajszan, Szigeti-Buck, Bober, ve MacLusky, 2008; MacLusky,

Hajszan, ve Leranthe, 2005). Birçok çalışma gelişme evresindeki fetüsün östrojenik kimyasallara erişkinlere kıyasla daha hassas olduğunu göstermektedir. Anneler östrojenik endokrin bozucu kimyasalları transplasental yolla aktarabilmekte ve doğum sonrasında emzirme süresince bu maruziyet yenidoğanlarda devam edebilmektedir (Csaba Leranthe, Szigeti-Buck, MacLusky, ve Hajszan, 2008). Yetişkin farelerde prenatal ve laktasyonel BPA maruziyetinin davranışlara olan etkisini irdelemek amacıyla planlanan çalışmada hamile farelere subkutan 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ BPA uygulanmıştır (Itoh, Yaoi, ve Fushiki, 2012). Davranışsal testler uygulanmış elde edilen veriler sonucunda BPA uygulanan grupta motor aktivitenin baskılandığı, bununla beraber çevresini keşfetme motivasyonunun, anksiyetenin ve spatial öğrenme ile hafızasının etkilenmediği tespit edilmiştir (Itoh ve diğerleri., 2012). BPA maruziyeti santral sinir sistemi (SSS) fizyolojisine her yaşta etkili olsa bile beyin gelişme evresinde BPA maruziyeti tehlikesi, lipofilik kimyasal yapının BPA'nın kan-plasenta ve kan-beyin bariyerlerini kolayca geçmesine olanak vermesinden ötürü laktasyon süresince de fazladır (Rezg ve diğerleri., 2014). Erişkin maruziyetindekinden farklı olarak SSS'in embriyonik/fetal/neonatal gelişiminin erken evresindeki BPA maruziyeti başlıca beyin fizyolojisini değiştirdiği bildirilmiştir (Doerge, Vanlandingham, Twaddle, ve Delclos, 2010; Manikkam, Tracey, Guerrero-Bosagna, ve Skinner, 2013). Ayrıca aynı çalışmada fizyoloji değişikliğinin BPA maruziyeti yaşayan hayvandan yavrularına da epigenetik olarak aktarıldığı belirtilmiştir (Manikkam ve diğerleri., 2013). Buna ek olarak BPA'nın, östrojenik ve antiandrojenik aktivitesinden dolayı endokrin sistem ve beyin fonk-

siyonlarını kontrol eden nöronal ağın dimorfik gelişimini etkileyebildiği Delfosse ve arkadaşları tarafından 2014'te yayınlanmıştır (Delfosse, Grimaldi, le Maire, Bourguet, ve Balaguer, 2014; Manikkam ve diğerleri, 2013).

BPA ve Tiroid Hormonu

Tiroid hormonlarının beyin gelişiminde önemli role sahip olmasından ötürü yapılan diğer araştırmalarda tiroid hormonu ve BPA arasındaki ilişki irdelenmiştir. Doğum öncesi BPA maruziyeti doğum sonrası erkek bebekte tiroid stimüle edici hormonun (TSH) serumdaki seviyesinde azalmaya yol açtığı ortaya çıkarılmıştır (Brucker-Davis ve diğerleri, 2011). Bir diğer çalışmada ergenlik çağındakiler ve erişkinlerde idrardaki BPA ile TSH ve/veya total tiroksin (T4) arasında negatif ilişki varlığı saptanmıştır (Laura N. Vandenberg ve diğerleri, 2013). Bu ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışmada idrardaki BPA düzeyi yüksek gebe kadınların yenidoğan kız çocuklarının kordon serumunda TSH seviyelerinin düşüklüğü tespit edilmiş ve araştırmacılar tarafından doğum öncesi BPA maruziyetinin TSH düzeyini düşürebildiği öne sürülmüştür (Romano ve diğerleri, 2015). BPA'nın tiroid hormon reseptörü antagonisti olarak etki ettiği ve reseptörün tiroid hormon (T3) tarafından stimüle edilen transkripsiyonel aktivitesini baskıladığı açığa çıkarılmıştır (Freitas ve diğerleri, 2011). *In-vivo* ve *in-vitro* koşullarda insanda saptanan plazma düzeyinden daha düşük doz BPA'nın (10^{-9} M) tiroid hormon sentezinden sorumlu genlerin ekspresyonunu ve transkripsiyonel faktörlerini etkilediği diğer bir çalışmada belirtilmiştir (Usman ve Ahmad, 2016).

BPA ve İmmün Sistem

BPA'nın immün sistemini ER, arilhidrakarbon reseptör (AHR) ve muhtemelen peroksizom proliferator-aktive reseptör (PPAR) etkileyerek düzenleyebildiği düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar, BPA'nın immün sistem hücrelerini hem stimüle hem inhibe ederek etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (Lee ve Lim, 2010; Rogers, Metz, ve Yong, 2013). BPA'nın immünomodülatör etkisine ait çalışmalar az olup, immün sistemdeki hücresel hedefleri ve fonksiyonları tam olarak anlayamamıştır (Ge ve diğerleri, 2014; Kendzioriski, Kendig, Gear, ve Belcher, 2012). İçme suyu yoluyla BPA'ya maruz bırakılan farelerden elde edilen T-lenfositlerin interferon gama (IFN γ) üretiminde artış ve interlökin 4 (IL-4) üretiminde azalış saptanmıştır (Lee ve Lim, 2010). Bununla beraber 2010'da tamamlanan başka bir *in-vitro* çalışmada, fare T lenfositlerindeki IL-4 ve interlökin- 8 (IL-8) seviyelerinde artış gözlenmiştir (Michalowicz, 2014).

Çocuklarda postnatal üriner BPA konsantrasyonları ile nefes darlığı / astım arasındaki ilişkinin varlığı literatürde bildirilmiştir (Xie ve diğerleri, 2016). Spa-

nier ve arkadaşları (Spanier ve diğerleri, 2014) üriner BPA konsantrasyonlarının nefes darlığı ile ilişkili olmadığını, yapılmış olan üç çalışmanın ise postnatal BPA maruziyetinin çocukluk çağında astım / nefes darlığı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Donohue ve diğerleri, 2013; Kim ve diğerleri, 2014). Erken çocukluk döneminde BPA maruziyetinin sonraki yıllarda astım riskini etkilemesi için potansiyel bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda, BPA'ya maruziyetin, solunum yollarında eozinofilik inflamasyonu artırmak için, önceden alerjik sitokin IL-4 ve serum IgE üretimini artırabileceği bildirilmiştir (Clayton, Todd, Dowd, ve Aiello, 2011; Midoro-Horiuti, Tiwari, Watson, ve Goldblum, 2010; Yan, Takamoto, ve Sugane, 2008).

BPA KULLANIMINDA SINIRLANDIRMA

BPA'nın yukarıda açıklandığı gibi olumsuz birçok etkisi sebebiyle kullanımına dair sınırlandırma ve yasaklama getirilmesi konusu, bilim dünyası ve sağlık otoriteleri tarafından ele alınmıştır. Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) 2008'de yayınladığı raporunda da fetüs, erişkin ve çocuklardaki güncel BPA maruziyetinin beyin, davranış ve üremedeki etkilerine dair endişelerini kamuoyuyla paylaşmıştır. 2010'da FDA de NTP ile aynı endişeleri paylaştığını bildirmiştir. Ardından Kanada hükümeti BPA içeren biberonların satış ve ithalatını yasakladığını açıklamıştır. Bu gelişmeler sonucunda Avrupa Komisyonu 2011'de polikarbonat beslenme şişelerinin üretiminde BPA kullanımını sınırlandırmıştır (EFSA, 2015). Sonrasında FDA Amerika Kimya Birliği'nin talebine cevaben BPA içeren biberonların kullanımını 2012'de yasaklamıştır. FDA, BPA içeren reçinelerin paketlemelerde kaplama malzemesi olarak kullanılmasını da 2013'de engellemiştir (Usman ve Ahmad, 2016). Ülkemizde de Avrupa Komisyonu'nun beslenme şişeleri üretimindeki BPA kullanımını sınırlandırma kararına paralel olarak Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 2011 Haziran ayında BPA içerikli biberonlar ve diğer beslenme geçreleri toplatılmıştır (İşçioğlu, 2015).

SONUÇ

BPA, polikarbonat plastik içeriğindeki epoksi reçine yapımında ve polimer olmayan diğer plastiklerde katkı maddesi olarak sıklıkla kullanılan endüstriyel bir bileşendir. BPA dünyada yaygın şekilde kullanılan kimyasalların başında gelmektedir. BPA'nın bu kadar sık kullanımı kullanıldığı ürünlerden çevreye sızabilmesini ve kronik maruziyet yaratabilmesini yaygın hale getirmektedir. BPA'nın çevreye ve yiyeceklere kontamine olmasını sağlayan aynı zamanda da BPA moleküllerinin epoksi reçinelere ve polikarbonatlara bağlayan ester bağlarının hidrolizi, sıcaklık, asidite ve ısı gibi çevresel faktörlerle artabilmektedir. Birçok insan, günümüzde kullanılan geri dönüştürülmüş

şişelerde, epoksi reçinelerle kaplı teneke kaplarda ve polikarbonat kutulardaki içerisine BPA sızmış olan yiyecek ve içecekleri tüketerek bu kimyasala maruziyet yaşamaktadır. Bunun dışında inhalasyon yoluyla ve deriden emilim suretiyle de bu kimyasala maruziyetin gerçekleştiği bilinmektedir.

BPA'nın düşük derişimlerde bile nükleer reseptörlere bağlanarak hücre ve dokuların fizyolojik fonksiyonlarını etkileyebildiği ortaya konmuştur. Ayrıca BPA'nın tiroid hormon reseptörleri, androjen reseptörleri, peroksizom proliferatör aktif reseptörleri, diğer endokrin sistem reseptörleriyle de etkileştiği bilinmektedir. BPA maruziyetinin kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ve renal sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve doğum defektleri ile meme kanseri gibi rahatsızlıklara yol açabildiği ortaya konmuştur. Ayrıca BPA'nın östrojen ile etkileşimi ile santral sinir ve immun sistem üzerindeki olumsuz etkileri de bu derleme kapsamında özetlenmiştir. BPA'nın yukarıda açıklanan olumsuz etkilerinin çokluğu ve maruziyetinin kaçınılmaz şekilde oluşu BPA kullanımının sınırlandırılmasına dikkatleri çekmiştir. BPA maruziyetinin oluşturduğu kronik etkilerin azaltılabilmesi ve önlenilmesi amacıyla sağlık otoriteleri ve bilim dünyası bu konudaki verileri ve endişeleri değerlendirerek BPA kullanımında sınırlandırmaya gitmiştir. BPA'nın düşük dozda kronik etkiler gösterebildiği gözönüne alınarak olası diğer olumsuz etkilerinin anlaşılması ve bu etkilerden kaçınılması için bilimsel araştırmalar devam etmektedir. BPA molekülünü, etkilerinden kaçınabilmek için günlük hayatımızdan tamamen çıkarabilmemiz biraz hayali olsa da; süregelen araştırmalar bu molekülün işlevini görebilecek ve aynı zamanda olumsuz etkilerini göstermeyecek alternatifleri için devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Acconcia, F., ve Marino, M. (2011). The Effects of 17beta-estradiol in Cancer are Mediated by Estrogen Receptor Signaling at the Plasma Membrane. *Front Physiol*, 2, 30. doi:10.3389/fphys.2011.00030

Acconcia, F., Pallottini, V., ve Marino, M. (2015a). Molecular Mechanisms of Action of BPA. *Dose Response*, 13(4). doi:10.1177/1559325815610582

Acconcia, F., Pallottini, V., ve Marino, M. (2015b). Molecular Mechanisms of Action of BPA. *Dose Response*, 13(4), 1559325815610582. doi:10.1177/1559325815610582

Agency., U. S. E. P. (2007). What are endocrine disruptors? Retrieved from <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>

Aloisi, A. M., Della Seta, D., Ceccarelli, I., ve Farabolini, F. (2001). Bisphenol-A differently affects estrogen receptors-alpha in estrous-cycling and

lactating female rats. *Neuroscience letters*, 310(1), 49-52. doi:10.1016/s0304-3940(01)02092-4

Ascenzi, P., Bocedi, A., ve Marino, M. (2006). Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med*, 27(4), 299-402. doi:10.1016/j.mam.2006.07.001

Berkner, S., Streck, G., ve Herrmann, R. (2004). Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere*, 54(4), 575-584. doi:10.1016/s0045-6535(03)00759-8

Bishop, J., ve Simpkins, J. W. (1995). Estradiol enhances brain glucose uptake in ovariectomized rats. *Brain Res Bull*, 36(3), 315-320.

Bloom, M. S., Mok-Lin, E., ve Fujimoto, V. Y. (2016). Bisphenol A and ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*, 106(4), 857-863. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.021

Bolli, A., Bulzomi, P., Galluzzo, P., Acconcia, F., ve Marino, M. (2010). Bisphenol A impairs estradiol-induced protective effects against DLD-1 colon cancer cell growth. *IUBMB Life*, 62(9), 684-687. doi:10.1002/iub.370

Brucker-Davis, F., Ferrari, P., Boda-Buccino, M., Wagner-Mahler, K., Pacini, P., Gal, J., . . . Fenichel, P. (2011). Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid*, 21(10), 1133-1141. doi:10.1089/thy.2010.0459

Calafat, A. M., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., ve Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect*, 113(4), 391-395.

Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A., ve Needham, L. L. (2008). Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 116(1), 39-44. doi:10.1289/ehp.10753

Choi, S. M., Yoo, S. D., ve Lee, B. M. (2004). Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals: developmental toxicity, carcinogenicity, and mutagenicity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 7(1), 1-24. doi:10.1080/10937400490253229

Clayton, E. M., Todd, M., Dowd, J. B., ve Aiello, A. E. (2011). The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect*, 119(3), 390-396. doi:10.1289/ehp.1002883

- Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., ve Brooks, B. W. (2015). Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose Response*, 13(3), 1559325815598308. doi:10.1177/1559325815598308
- Crider, A., ve Pillai, A. (2017). Estrogen Signaling as a Therapeutic Target in Neurodevelopmental Disorders. *J Pharmacol Exp Ther*, 360(1), 48-58. doi:10.1124/jpet.116.237412
- Cwiek-Ludwicka, K. (2015). Bisphenol A (BPA) in food contact materials - new scientific opinion from EFSA regarding public health risk. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 66(4), 299-307.
- Davis, D. L., Bradlow, H. L., Wolff, M., Woodruff, T., Hoel, D. G., ve Anton-Culver, H. (1993). Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*, 101(5), 372-377.
- Delfosse, V., Grimaldi, M., le Maire, A., Bourguet, W., ve Balaguer, P. (2014). Nuclear receptor profiling of bisphenol-A and its halogenated analogues. *Vitam Horm*, 94, 229-251. doi:10.1016/b978-0-12-800095-3.00009-2
- Dickens, F. (1975). Edward Charles Dodds, 13 October 1899--16 December 1973. *Biogr Mem Fellows R Soc*, 21, 227-267.
- Dodds, E. C., ve Lawson, W. (1938). Molecular Structure in Relation to Oestrogenic Activity. Compounds without a Phenanthrene Nucleus. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 125(839), 222-232.
- Doerge, D. R., Vanlandingham, M., Twaddle, N. C., ve Delclos, K. B. (2010). Lactational transfer of bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett*, 199(3), 372-376. doi:10.1016/j.toxlet.2010.09.022
- Donohue, K. M., Miller, R. L., Perzanowski, M. S., Just, A. C., Hoepner, L. A., Arunajadai, S., . . . Whyatt, R. M. (2013). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*, 131(3), 736-742. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1573
- EFSA, E. F. S. A. (2015). *Report on the two-phase public consultation on the draft EFSA scientific opinion on bisphenol A (BPA)*. Retrieved from Parma ITA-LY: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/740e.pdf.
- Fang, F., Gao, Y., Wang, T., Chen, D., Liu, J., Qian, W., . . . Xiao, H. (2016). Insulin signaling disruption in male mice due to perinatal bisphenol A exposure: Role of insulin signaling in the brain. *Toxicol Lett*, 245, 59-67. doi:10.1016/j.toxlet.2016.01.007
- FDA, U. S. (2009). *Safety Assessment of BPA in Medical Products*. Retrieved from <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM176835.pdf>>.
- Freitas, J., Cano, P., Craig-Veit, C., Goodson, M. L., David Furlow, J., ve Murk, A. J. (2011). Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 25(1), 257-266. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2010.08.013>
- Fu, P., ve Kawamura, K. (2010). Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environ Pollut*, 158(10), 3138-3143. doi:10.1016/j.envpol.2010.06.040
- Gao, C., Liu, L., Ma, W., Zhu, N., Jiang, L., Ren, N., . . . Kannan, K. (2016). Bisphenol A in Urine of Chinese Young Adults: Concentrations and Sources of Exposure. *Bull Environ Contam Toxicol*, 96(2), 162-167. doi:10.1007/s00128-015-1703-5
- Ge, L. C., Chen, Z. J., Liu, H., Zhang, K. S., Su, Q., Ma, X. Y., . . . Wang, H. S. (2014). Signaling related with biphasic effects of bisphenol A (BPA) on Sertoli cell proliferation: a comparative proteomic analysis. *Biochim Biophys Acta*, 1840(9), 2663-2673. doi:10.1016/j.bbagen.2014.05.018
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., . . . Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol*, 50(10), 3725-3740. doi:10.1016/j.fct.2012.07.059
- Gould, J. C., Leonard, L. S., Maness, S. C., Wagner, B. L., Conner, K., Zacharewski, T., . . . Gaido, K. W. (1998). Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol*, 142(1-2), 203-214.
- He, Y., Miao, M., Wu, C., Yuan, W., Gao, E., Zhou, Z., ve Li, D. K. (2009). Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*, 51(5), 432-436.
- Hessel, E. V., Ezendam, J., van Broekhuizen, F. A., Hakker, B., DeWitt, J., Granum, B., . . . van Loveren, H. (2016). Assessment of recent developmental immunotoxicity studies with bisphenol A in the context of the 2015 EFSA t-TDI. *Reprod Toxicol*, 65, 448-456. doi:10.1016/j.reprotox.2016.06.020
- Inagaki, T., Smith, N., Lee, E. K., ve Ramakrishnan, S. (2016). Low dose exposure to Bisphenol A alters development of gonadotropin-releasing hormone 3 neurons and larval locomotor behavior in Japanese Medaka. *Neurotoxicology*, 52, 188-197. doi:10.1016/j.neuro.2015.12.003

- Irwin, R. W., Yao, J., Hamilton, R. T., Cadenas, E., Brinton, R. D., ve Nilsen, J. (2008). Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology*, 149(6), 3167-3175. doi:10.1210/en.2007-1227
- Istvan Merchenthaler MD, P. D., D.Sc. and Laszlo Prokai, Ph.D., D.Sc. (2013). Central Nervous System-selective Östrogens: A Safe Östrogen Therapy Retrieved from Available from: <http://www.cyberounds.com/cmecontent/art474.html>.
- İşçioğlu, D. (2015). Bebek Beslenmesi İçin Seçtiğimiz Ürünlerin Bpa İçermemesi Yetmez. Retrieved from <http://www.otcnews.com.tr/bebek-beslenmesi-icin-sectigimiz-urunlerin-bpa-icermemesi-yetmez/>
- Itoh, K., Yaoi, T., ve Fushiki, S. (2012). Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology*, 32(4), 447-457. doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01287.x
- Jarome, T. J., Thomas, J. S., ve Lubin, F. D. (2014). The epigenetic basis of memory formation and storage. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 128, 1-27. doi:10.1016/b978-0-12-800977-2.00001-2
- Kendzierski, J. A., Kendig, E. L., Gear, R. B., ve Belcher, S. M. (2012). Strain specific induction of pyometra and differences in immune responsiveness in mice exposed to 17alpha-ethinyl estradiol or the endocrine disrupting chemical bisphenol A. *Reprod Toxicol*, 34(1), 22-30. doi:10.1016/j.reprotox.2012.03.001
- Kim, K.-N., Kim, J. H., Kwon, H.-J., Hong, S.-J., Kim, B.-J., Lee, S.-Y., . . . Bae, S. (2014). Bisphenol A Exposure and Asthma Development in School-Age Children: A Longitudinal Study. *PLOS ONE*, 9(10), e111383. doi:10.1371/journal.pone.0111383
- Kundakovic, M., ve Champagne, F. A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun*, 25(6), 1084-1093. doi:10.1016/j.bbi.2011.02.005
- Lee, J., ve Lim, K. T. (2010). Plant-originated glycoprotein (36 kDa) suppresses interleukin-4 and -10 in bisphenol A-stimulated primary cultured mouse lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*, 33(4), 421-429. doi:10.3109/01480541003739229
- Leranth, C., Hajszan, T., Szigeti-Buck, K., Bober, J., ve MacLusky, N. J. (2008). Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized non-human primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(37), 14187-14191. doi:10.1073/pnas.0806139105
- Leranth, C., Szigeti-Buck, K., MacLusky, N. J., ve Hajszan, T. (2008). Bisphenol A Prevents the Synaptogenic Response to Testosterone in the Brain of Adult Male Rats. *Endocrinology*, 149(3), 988-994. doi:10.1210/en.2007-1053
- Lodge, C. J., ve Dharmage, S. C. (2016). Breastfeeding and perinatal exposure, and the risk of asthma and allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 16(3), 231-236. doi:10.1097/aci.0000000000000266
- Loganathan, S. N., ve Kannan, K. (2011). Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Arch Environ Contam Toxicol*, 61(1), 68-73. doi:10.1007/s00244-010-9634-y
- Luo, S., Li, Y., Li, Y., Zhu, Q., Jiang, J., Wu, C., ve Shen, T. (2016). Gestational and lactational exposure to low-dose bisphenol A increases Th17 cells in mice offspring. *Environ Toxicol Pharmacol*, 47, 149-158. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.017
- MacLusky, N. J., Hajszan, T., ve Leranth, C. (2005). The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis. *Environ Health Perspect*, 113(6), 675-679. doi:10.1289/ehp.7633
- Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., ve Skinner, M. K. (2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLOS ONE*, 8(1), e55387. doi:10.1371/journal.pone.0055387
- Matthews, J., ve Gustafsson, J. A. (2003). Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*, 3(5), 281-292. doi:10.1124/mi.3.5.281
- Mercea, P. (2009). Physicochemical Processes Involved in Migration of Bisphenol A from Polycarbonate. *Journal of Applied Polymer Science*, 112, 579-593. doi:10.1002
- Michalowicz, J. (2014). Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*, 37(2), 738-758. doi:10.1016/j.etap.2014.02.003
- Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C. S., ve Goldblum, R. M. (2010). Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*, 118(2), 273-277. doi:10.1289/ehp.0901259
- Nakamura, K., Itoh, K., Sugimoto, T., ve Fushiki, S. (2007). Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neuroscience letters*, 420(2), 100-105. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.093

- Nakamura, K., Itoh, K., Yaoi, T., Fujiwara, Y., Sugimoto, T., ve Fushiki, S. (2006). Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of Bisphenol A. *J Neurosci Res*, 84(6), 1197-1205. doi:10.1002/jnr.21020
- Nam, S. H., Seo, Y. M., ve Kim, M. G. (2010). Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79(9), 949-952. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.02.049
- Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N., ve Mornagui, B. (2014). Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int*, 64, 83-90. doi:10.1016/j.envint.2013.12.007
- Rogers, J. A., Metz, L., ve Yong, V. W. (2013). Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Mol Immunol*, 53(4), 421-430. doi:10.1016/j.molimm.2012.09.013
- Romano, M. E., Webster, G. M., Vuong, A. M., Thomas Zoeller, R., Chen, A., Hoofnagle, A. N., . . . Braun, J. M. (2015). Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environ Res*, 138, 453-460. doi:10.1016/j.envres.2015.03.003
- Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 127(1-2), 27-34. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.05.002
- Rudel, R. A., Brody, J. G., Spengler, J. D., Vallarino, J., Geno, P. W., Sun, G., ve Yau, A. (2001). Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J Air Waste Manag Assoc*, 51(4), 499-513.
- Scott, E., Zhang, Q. G., Wang, R., Vadlamudi, R., ve Brann, D. (2012). Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front Neuroendocrinol*, 33(1), 85-104. doi:10.1016/j.yfrne.2011.10.001
- Singer, C. A., Figueroa-Masot, X. A., Batchelor, R. H., ve Dorsa, D. M. (1999). The mitogen-activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *J Neurosci*, 19(7), 2455-2463.
- Spanier, A. J., Kahn, R. S., Kunselman, A. R., Schaefer, E. W., Hornung, R., Xu, Y., . . . Lanphear, B. P. (2014). Bisphenol A Exposure and the Development of Wheeze and Lung Function in Children through Age Five Years. *JAMA Pediatr*, 168(12), 1131-1137. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1397
- Teixeira, D., Marques, C., Pestana, D., Faria, A., Norberto, S., Calhau, C., ve Monteiro, R. (2016). Effects of xenoestrogens in human M1 and M2 macrophage migration, cytokine release, and estrogen-related signaling pathways. *Environ Toxicol*, 31(11), 1496-1509. doi:10.1002/tox.22154
- Usman, A., ve Ahmad, M. (2016). From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere*, 158, 131-142. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.05.070
- Van Landuyt, K. L., Nawrot, T., Geebelens, B., De Munck, J., Snauwaert, J., Yoshihara, K., . . . Van Meerbeek, B. (2011). How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater*, 27(8), 723-747. doi:10.1016/j.dental.2011.05.001
- Vandenberg, L. N., Ehrlich, S., Belcher, S. M., Ben-Jonathan, N., Dolinoy, D. C., Hugo, E. R., . . . vom Saal, F. S. (2013). Low dose effects of bisphenol A. *Endocrine Disruptors*, 1(1), e26490. doi:10.4161/endo.26490
- Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S., ve Soto, A. M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*, 30(1), 75-95. doi:10.1210/er.2008-0021
- Vogel, S. A. (2009). The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a "safety". *Am J Public Health*, 99 Suppl 3, S559-566. doi:10.2105/ajph.2008.159228
- vom Saal, F. S., Cooke, P. S., Buchanan, D. L., Palanza, P., Thayer, K. A., Nagel, S. C., . . . Welshons, W. V. (1998). A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*, 14(1-2), 239-260. doi:10.1177/074823379801400115
- vom Saal, F. S., ve Hughes, C. (2005). An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*, 113(8), 926-933.
- vom Saal, F. S., ve Welshons, W. V. (2006). Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res*, 100(1), 50-76. doi:10.1016/j.envres.2005.09.001
- Welshons, W. V., Nagel, S. C., ve vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(Suppl), S56-69. doi:10.1210/en.2005-1159

- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., . . . Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, 24(2), 178-198. doi:10.1016/j.reprotox.2007.05.010
- Wilson, N. K., Chuang, J. C., Morgan, M. K., Lordo, R. A., ve Sheldon, L. S. (2007). An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res*, 103(1), 9-20. doi:10.1016/j.envres.2006.04.006
- Wozniak, A. L., Bulayeva, N. N., ve Watson, C. S. (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ Health Perspect*, 113(4), 431-439.
- Xie, M. Y., Ni, H., Zhao, D. S., Wen, L. Y., Li, K. S., Yang, H. H., . . . Su, H. (2016). Exposure to bisphenol A and the development of asthma: A systematic review of cohort studies. *Reprod Toxicol*, 65, 224-229. doi:10.1016/j.reprotox.2016.08.007
- Yan, H., Takamoto, M., ve Sugane, K. (2008). Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T(H)2 cytokine production associated with reduction of CD4CD25 regulatory T cells. *Environ Health Perspect*, 116(4), 514-519. doi:10.1289/ehp.10829
- Yang, L. C., Zhang, Q. G., Zhou, C. F., Yang, F., Zhang, Y. D., Wang, R. M., ve Brann, D. W. (2010). Extranuclear estrogen receptors mediate the neuroprotective effects of estrogen in the rat hippocampus. *PLOS ONE*, 5(5), e9851. doi:10.1371/journal.pone.0009851
- Yao, J., Irwin, R., Chen, S., Hamilton, R., Cadenas, E., ve Brinton, R. D. (2012). Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial beta-amyloid. *Neurobiol Aging*, 33(8), 1507-1521. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.001
- Yu, C. J., Fang, Q. Q., ve Tai, F. D. (2015). Pubertal BPA exposure changes central ERalpha levels in female mice. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40(2), 606-614. doi:10.1016/j.etap.2015.08.017
- Zhou, A., Chang, H., Huo, W., Zhang, B., Hu, J., Xia, W., . . . Li, Y. (2017). Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res*. doi:10.1038/pr.2017.20