

## Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi

Erdem Durmaz<sup>1,\*</sup>, Belma Koçer Giray<sup>2</sup>

Mersin Devlet Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatrik Endokrinoloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

<sup>2</sup>Farmasötik Toksikoloji Profesörü \*İletişim: drerdemdurmaz@yahoo.com

**SUMMARY:** Durmaz E, Koçer Giray B. (Mersin State Hospital, Mersin, Turkey). An environmental endocrine disrupter: bisphenol A and evaluation of its toxic effects. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 192-199.

Bisphenol A (BPA), especially used in the structure of plastic materials and metal boxes for foods, may have negative effects on human health. The importance of BPA as an estrogenic endocrine disrupter has arisen in regards to the recent decline in the onset of puberty, especially among girls, throughout the world. In this review, the possible health effects of BPA on several body systems, including the reproductive system, and pubertal development will be discussed taking into account the available relevant literature.

*Key words:* bisphenol A, precocious puberty, endocrine disruptor, child, health.

**ÖZET:** Özellikle plastik maddelerin ve besin içeren metal kutu kaplarının yapısında kullanılan bisfenol A'nın (BPA) günümüzde insan sağlığına olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir. Son yıllarda dünya genelinde kızlarda ergenlik yaşının erkene kaydığı saptanması, östrojenik özelliği gösterilmiş bir çevresel endokrin bozucu olan BPA'nın önemini arttırmıştır. Bu yazı ile BPA'nın başta fetus, üreme sistemi ve pubertal gelişim olmak üzere vücut sistemleri üzerine olası zararlı etkileri literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

*Anahtar kelimeler:* bisfenol A, puberte prekoz, endokrin bozucu, çocuk, sağlık.

Organizmaya dışarıdan alınarak endokrin fonksiyonları ve dengeyi bozan, doğal ya da sentetik maddelere endokrin bozucular denir. Endokrin bozucular, hormonlara agonist ve/veya antagonist etkiler yapar. Bu etki, hormonun üretimine veya transportuna etki ederek, ya da hormon reseptörüne bağlanarak metabolize olması ve atılımını değiştirmesi ile ortaya çıkabilir.

Avrupa Birliği'nin 2002 yılında yayınladığı endokrin bozucular ile ilgili raporunda, yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına zararı açık olarak gösterilmiş olan 60 madde bulunmaktadır. Bazı ilaçlar, dioksin ve dioksin benzeri bileşikler, poliklorlu bifeniller, bazı pestisitler, fitalatlar ve bisfenol A (BPA) gibi plastizer maddeler endokrin bozucu etkiye sahip maddeler arasında sıralanmaktadır. Bu maddelerin pek çoğu besinler, kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, deterjanlar, oyuncaklar, plastik şişeler gibi günlük hayatta yoğun olarak kullanılan ürünlerde yer almaktadır. Endokrin bozuculara temasın, gelişimsel ters etkiler,

üreme sistemi ve immün sistem toksisitesi ile nörolojik ters etkiler gibi istenmeyen etkiler ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Bu yazıda, önemli bir endokrin bozucu bileşik olarak tanımlanan BPA'nın temas yolları, organizmadaki yazgısı ile özellikle çocukluk döneminde olmak üzere insan sağlığı üzerindeki ters etkileri tartışılacaktır.

### Kullanım alanları ve temas yolları

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir tür organik bileşiktir. 1930'lu yıllarda Dodds and Lawson<sup>1</sup> tarafından sentetik östrojen olarak sentezlenmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle kullanıma girmemiştir. 1953 yılında polivinil klorür (PVC) gelişimi ile plastik ürünlerin yapısında önemli bir rol almaya başlamıştır. BPA dünya genelinde en fazla üretilen kimyasal maddelerden biridir.<sup>2</sup> 1980'li yıllarda yıllık üretim kapasitesi 1 milyon ton iken, bu miktar artarak 2009 yılında 2.2 milyon tonu aşkın bir üretime ulaşmıştır.<sup>2,3</sup>

Günümüzde özellikle plastik, naylon, polyester ve PVC gibi maddelerin üretilmesinde etkin rol oynar. Bu maddeler, çoğunlukla şeffaf ve dayanıklı, tekrar kullanılabilen kalın plastik ürünlerin yapısında (PVC pencereler, biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, buzdolabı çekmeceleri) bulunmaktadır. Metal kutuların iç yüzeyinde, metal yüzey ile besin ürünlerinin etkileşiminin engellenmesi amacıyla ince bir tabaka halinde yer alır (su, kola ve meyve suyu şişeleri, kola ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında). Dış hekimlerinin dış yapımında kullandığı malzemelerde, sanayide köpük ve paketleme sistemlerinde, fiberglas üretiminde, beton restorasyonu ve korumasını içine alan inşaat uygulamalarında, fungusit ve pestisitlerin üretiminde kullanıldığı ve bu sayede günlük hayatın bir çok alanında insanların temas ettiği bir maddedir.

Paketleme uygulamalarında kullanılan yedi grup kimyasal malzeme bulunmaktadır. Yedinci grup "diğer" sınıfı olarak adlandırılmakta ve BPA monomerinden yapılmış olan polikarbonat ve epoksi gibi malzemeleri içermektedir. Grup 3 (PVC) de BPA içerebilmektedir. Grup 1 (PET), Grup 2 (HDPE), Grup 4 (LDPE), Grup 5 (polipropilen) ve 6 (polisitren) polimerizasyon ya da paketleme bisfenol içermez, dolayısıyla besin ve içecekler bisfenol salınmaz.

İnsanlar intrauterin yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca BPA ile karşılaşabilmektedir. Bunun miktarı temas ettiği maddelerdeki BPA miktarı, o madde ile olan günlük temas ve günlük etkinliklerin hepsi ile beraber matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Bu tür hesaplamalar, subjektif ve hataya açık olabilmektedir. Yaş gruplarına göre günlük BPA alımı Tablo I'de gösterilmiştir.<sup>4</sup> Etkilenim, erişkinlere göre çocukluk çağında daha fazladır. Özellikle süt çocukluğu dönemi etkilenimin en yüksek olduğu dönem olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe etkilenim azalmaktadır.

Tolere edilebilir günlük alım miktarı, bir maddenin vücut ağırlığı temel alınarak ifade edilen ve tüm yaşam boyunca herhangi bir risk olmadan her gün tüketilebilir olan miktardır. Amerika Çevre Koruma Örgütü BPA için bu miktarı 50 µg/kg/gün, Avrupa 10 µg/kg/gün olarak kabul etmektedir.<sup>5</sup>

BPA ile etkilenimin son yıllarda artış gösterdiği

belirtilmektedir. Bir çalışmada, ABD'de 2003-2004 yılları arasında altı yaş üstü 2517 kişinin %93'ünün idrarında BPA saptanmıştır. Ortanca idrar total BPA düzeyi 2.7 µg/L olarak ölçülmüş ve bu oran 1988- 1994 yıllarında saptanan değerlere (ortanca 1.3 µg/L) göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>6</sup> Bu sonuç, zamanla bu madde ile etkilenimin arttığını göstermektedir.

Birçok çalışmada hayvanlarda düşük doz (5 µg/kg/gün) BPA uygulaması ile (bu doz insanların günlük etkinlikleri sırasında karşılaşabileceği miktardır) toksik etki saptanmasının sonucunda, 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayınlanan raporda BPA'nın özellikle anne karnında ve çocukluk çağında zararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Kanada, Eylül 2010'da BPA'nın toksik bir madde olduğunu açıklayan ilk ülke olmuştur. İlerleyen dönemlerde dünyada birçok ülke özellikle biberonlarda BPA kullanımını yasaklamıştır. 2011 yılı Haziran ayında ülkemizde Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın 'Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler' Tebliği'nde yaptığı değişiklik yürürlüğe girmiştir. Tebliğ uyarınca, referans numarası "13480" olan "2,2-Bis(4-hidroksifenil) propan", Türk Gıda Kodeksi (TGK)-Bebek Formülleri ve TGK-Devam Formülleri Tebliği'nde bebek olarak tanımlanan tüketici grubu için kullanılan, polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanılmaması belirtilmiştir.

#### Organizmadaki yazgısı

BPA'ya ilişkin biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çalışılması etik olarak mümkün değildir. Sadece kazara bu madde ile karşılaşan veya gönüllü olarak alan kişilerde çalışmalar yapılabilmektedir. Bu nedenle BPA'nın metabolik yolağıyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. Asıl temas yolunun oral yol olması nedeniyle, bu konuda çalışmalara daha sıklıkla rastlanılmaktadır.

İnsanlarda oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilmektedir. Emilim oranı konusunda bilgi yoktur. Deri yolu ile de etkilenim sonucu %10'a yakın miktarda emilim olabileceği gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Vücutta idrardan başka kanda, yağ dokusunda, semende, anne sütünde, amniyotik sıvıda,

plasenta ve fetusta, kolostrumda, umbriyal kord kanında, tükürükte de BPA bulunabileceği belirtilmektedir.<sup>4,7,8</sup>

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 glukronik 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 tamamına yakını idrarla atıldığı gösterilmiştir. Az sayıda gönüllü ile yapılan bir çalışmada, idrarda atılan BPA'nın %9.5'unun hiç değişmeden atıldığı (total BPA), %69.5 oranında BPA glukronit konjugatı ve %21 oranında BPA sülfat konjugatı şeklinde atıldığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Çok az bir miktar da dışkı ile atılır.<sup>4</sup> Asıl endokrin bozucu etkinin serbest BPA ile meydana geldiği, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir.<sup>10,11</sup> Naproksen, salisilik asit ve karbamazepinin karaciğerde BPA glukronidasyonunu engelleyebildiği, böylece kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği gösterilmiştir.<sup>12</sup> Ayrıca, BPA metabolitleri plasenta ve diğer bazı dokularda bulunan beta-glukronidaz enzimi ile dekonjuge olabilir veya arilsulfataz c enzimi ile sulfatın inaktivasyonu sonucu konjuge olmayan serbest BPA'ya geri dönüştürülebilir.<sup>13</sup>

### Toksik etkileri

#### *Beyin gelişimi üzerindeki etkileri*

Östrojen ve progesteron beyin gelişiminde önemli rol alan hormonlardandır. Birçok hayvan çalışmasında BPA'nın östrojen benzeri etki yaparak, beyin gelişimi sırasında cinsel farklılaşmadan sorumlu bölgelerde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Ayrıca, öğrenme azlığı ve hafıza bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>14</sup> BPA somatostatin reseptöründe modifikasyon yaparak büyüme hormonu, TSH azaltıcı etki gösterebilmektedir.<sup>15</sup> Pubertal gelişim ve hipotalamus-hipofiz aksı üzerine etkisi 'puberte üzerine etkisi' başlığı altında tartışılacaktır.

#### *Davranışsal değişiklikler*

Düşük doz BPA ile etkilenim sonucunda sıçanlarda hiperaktivite, farelerde agresyonda artış, anne içgüdü davranışlarında bozulma

(uzun süre yuvadan ayrılma, yavrusu ile geçirdiği zamanda azalma), ağrı ve korku uyarısında değişiklik, cinsiyet ayırımında zorluk gibi davranış bozuklukları görülebilmektedir.<sup>4</sup> İnsanlarda yapılan bir çalışmada, 249 anne ve yenidoğan bebek prospektif olarak izlenmiş, prenatal BPA etkilenimleri ile iki yaşında çocukluk davranışları incelenmiştir. Gebeliğin 16 ve 26. haftalarında ve doğumda olmak üzere toplam üç kez idrar örneği alınmıştır. On altıncı hafta BPA örnekleri ile bebeklerin sinirlilik ve hiperaktivite davranışları arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu ilişkinin kız çocuklarda daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Hayvan ve insanlarda saptanan bu değişiklikler, özellikle prenatal dönemde BPA ile etkilenimin davranışsal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir.

#### *Tiroid hormonları üzerindeki etkileri*

BPA ile etkilenim sonucu, tiroid hormon düzeyleri ve etkilerinde değişiklik olabileceğine işaret eden sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, gebelik ve laktasyon döneminde BPA ile etkilenim sonucu doğan yavruların 15. gün total T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış gözlemlendiği, ancak 35. günde bu değerlerin normal düzeylere geldiği gözlenmiştir.<sup>17</sup> Aynı zamanda BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroid hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>18</sup>

#### *Obesite ve diyabetes mellitus*

Oral veya intravenöz düşük doz BPA verilen erişkin farelerde, hiperinsülinizm ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Bu etkinin, BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta-hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Reseptörlere bağlanmanın pankreatik hücrelerde insülin salınımında sinyal iletimini de artırdığı, bu yolla direnç yaratabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda, yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>19</sup> Adiponektin, adipoz dokudan salınan insülin duyarlılığını arttıran, antienflamatuar, antiproliferatif, antianjiogenetik özellikleri olan bir peptiddir. BPA'nın insan adipoz dokusundan adiponektin salınımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> Lipolizi uyaran, insülin duyarlılığını azaltan, adiposit farklılaşmasını ve lipit homeostazını etkileyen



enflamatuar sitokinlerin uyarılması olası başka bir mekanizma olarak ileri sürülmektedir.<sup>21</sup>

2003-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, yaşları 18 ile 74 arası değişen 2747 ABD'li erişkinin idrar BPA düzeyleri ile obesite görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.<sup>22</sup> Ayrıca, 3967 kişi ile yapılan başka bir çalışmada da idrar BPA düzeylerinin artmış diyabetes mellitus riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>23</sup> Benzer bulgular ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine işaret eden başka çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>4,24</sup>

#### **Erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri**

Erkek sıçanlarda düşük doz BPA ile karşılaşmanın testiküler ve epididimal ağırlıkta azalma ile karakterize, sperm üretimi ve fertilitede azalma gözlemlendiği saptanmıştır.<sup>4</sup>

Günde 20 mg/kg BPA'ya (intraperitoneal) dört hafta süreyle karşılaşma sonucu erişkin farelerde, günlük sperm üretimlerinde ve total sperm sayılarında azalma; prostat ve seminal vezikül ağırlıklarında düşüş belirlenmiş; serum testosteron düzeylerinin azaldığı, ancak testis veya epididimis ağırlıklarının değişmediği bildirilmiştir.<sup>25</sup> Ayrıca, plazma LH hormon düzeyinde değişiklik ve plazma testosteron miktarında azalmanın sonucunda sperm sayısında azalma olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>26,27</sup>

Diğer taraftan, maternal düşük doz BPA ile karşılaşma sonrası doğan erkek fare yavrularında prostat hiperplazisi, artmış anogenital uzaklık ve azalmış epididimal ağırlık saptanmıştır. Prostat hiperplazisi ile hücre üzerindeki östrojen reseptörü ilişkili bulunmuş ve bu etki antiöstrojenlerle bloke edilmiştir.<sup>28,29</sup> Başka bir çalışmada, fetal gelişim döneminde BPA ile karşılaşma olan sıçanların yaşamının ilerleyen zamanlarında prostat kanseri görülme riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> Bu etkinin doğrudan DNA modifikasyonu ile değil, diğer bazı kanser yapıcı bileşikler gibi, BPA'nın da DNA'nın hücre fonksiyonlarını kontrol eden proteinlerde tranlasyon aşamasında değişikliklere neden olması sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür.<sup>30</sup>

#### **Dişi üreme sistemi üzerine etkileri**

BPA ile etkilenen farelerin vajina ağırlığında azalma, endometriumda epitel hücrelerinde artış ve endometrium epitel ve subepitelial stromada östrojen reseptör  $\alpha$  ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum çevresel

östrojenik uyarının sonucu organizmanın verdiği kritik yanıt olarak değerlendirilmiştir.<sup>31</sup>

Prenatal BPA ile karşılaşma sonucunda farelerin over dokularında önemli anatomik değişiklik olduğu saptanmıştır. Antral folliküllerin boyutlarında artma ile korpus luteum yüzdesinde azalma görülmüştür. Bu durum ovulasyon olan oosit sayısında azalma olduğunu düşündürmüştür.<sup>31</sup> Anaploidi insanlarda düşük nedenlerinin başında gelmektedir.<sup>32</sup> Bir çalışmada kaza ile BPA ile etkilenen hayvanlarda anaploidi dahil miyozda gözlenen bozukluklarda artış olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Bir diğer çalışmada, üç veya daha fazla sayıda düşük yapmış 45 kadın ile doğum yapmamış 35 sağlıklı kadının kan BPA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan düşük gözlenen kadınlarda, kontrol grubuna göre üç kat daha fazla kan BPA düzeyi olduğu saptanmıştır.<sup>32</sup> Amniyosentez sonucunda normal karyotipe sahip olduğu belirlenen fetus taşıyan 200 gebe kadın ile 48 anormal karyotipe sahip fetusu olan gebe kadının, gebelik döneminde kan BPA düzeylerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, anormal karyotipe sahip gebe kadınlarda BPA düzeylerinin on kat yüksek bulunduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup>

Obes olan ve polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konmuş kadınların, obes olmayan sağlıklı kadınlara göre serum BPA düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandığı ve obes PCOS hastalarında BPA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, BPA düzeyleri ile testosteron, DHEAS ve androstenedion düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Sonuçta BPA'nın overlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir.<sup>35</sup>

#### **Meme dokusu üzerindeki etkiler ve meme kanseri**

BPA özellikle meme dokusu olmak üzere tüm vücutta, östrojen reseptör  $\beta$  (ER $\beta$ ) ve östrojen reseptör  $\alpha$ 'ya (ER $\alpha$ ) bağlanmaktadır.<sup>4,35</sup> Ancak BPA'nın ER $\alpha$  ve ER $\beta$  reseptör bölgelerine bağlanabilme özelliği, 17 $\beta$ -estradiol'e göre 10.000 kez daha zayıftır.<sup>36</sup> Asıl östrojenik etkinin bir nükleer hormon reseptörü olan östrojen ile ilişkili reseptör gama (ERR- $\gamma$ ) ile olduğu düşünülmektedir.<sup>37</sup>

ERR- $\gamma$ , östrojen ile ilişkili reseptör  $\gamma$  geninin (ESRRG) kodladığı, endojen ligandı bilinmeyen bir nükleer hormon reseptörüdür.<sup>38</sup> Asıl olarak

transkripsiyonun temel aktivatörü olarak yer alır.<sup>37</sup> Bir sentetik östrojen olan dietilstilbestrol ve seçici östrojen reseptör modülatörü olan 4-hidroksitamoksifen ters agonist olarak davranarak ESRG'yi inaktive eder.<sup>39</sup> ERR- $\gamma$ , östrojenik etkinliği sağlanmasının yanında, kendisine BPA'nın bağlanması ile BPA'yı 4-hidroksitamoksifenin deaktive ediciliğinden korur. ERR- $\gamma$  vücudun birçok yerinde eksprese olur, ancak yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen yerlerden biri, çalışmalarda BPA'nın da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilen plasenta dokusudur.<sup>37</sup>

Son yıllarda BPA'nın nükleer östrojen reseptörlerine etkisinin dışında 'östrojen ile tetiklenen klasik olmayan yol' olarak adlandırılan hücre membranında ve sitozolde başka reseptörleri aktive edebileceği ve östrojenik etki yaratabileceği gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Östrojenik etkilenim meme kanser gelişimde en önemli risk faktörlerinden biridir. BPA'nın meme dokusunda en belirgin olarak iki tür etki ile kanser geliştirme riski oluşturabileceği ileri sürülmektedir: Birincisi, doğrudan östrojen-bağımlı hücrel tümör büyümesine yol açabilir. Perinatal düşük doz BPA ile etkilenim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında azalma olduğu gözlenmiştir.<sup>40</sup> İkincisi, meme dokusunda doğrudan morfolojik değişiklik yapmaksızın moleküler değişikliklere yol açabilir. Örnek olarak, in utero BPA ile etkilenen hayvanların doğum sonrası meme dokularında östradiol duyarlılığında artış gözlenmesi<sup>40</sup> veya prenatal BPA ile karşılaşma sonucu meme dokusunun pubertede ve erişkin dönemde östrojenik uyarılara daha duyarlı hale gelmesi verilebilir.<sup>41</sup>

Bu bilgilerden hareketle tarafımızdan yapılan bir çalışmada, 25 premature telarş (PT)

tanılı kız çocuğu ile 21 kontrol vakasının idrarlarında BPA düzeyleri ölçülmüştür. İdrar BPA düzeylerinin PT grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu belirlenmiştir [sırası ile ortanca 3.21 (0.30-45.14)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  kreatinin ve 1.62 (0.3-25.79)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  kreatinin ( $p=0.033$ ) (OR =1.77, %95 CI: 1.03-3.04,  $p =0.02$ ). Hasta ve kontrol grubunun yaşları ve vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, hormonal incelemelerinde PT hastalarının idrar BPA düzeyleri ile follikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon ve östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu çalışmanın sonuçları, BPA temasının olası östrojenik etkisinin prematüre telarş patofizyolojisinde rol oynayabileceğine işaret eder niteliktedir.<sup>42</sup> Hayvan ve doku kültür çalışmalarında meme kanseri ile ilişkisi gösterilen BPA'nın, insanlarda olası benzer etkilerinin araştırıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 70 meme kanseri hastası ile 82 kontrol vakanın idrar BPA düzeyleri incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>43</sup> Ancak, meme tümörü tipi ile evresinin belirtilmemesi ve spot idrar BPA değerleri ile uzun sürede ortaya çıkan meme kanseri ilişkisinin tam olarak açıklanamayacağı bilgisi, çalışmanın zayıf yönü olarak belirtilmiştir.<sup>44</sup>

#### Pubertal gelişim üzerine etkileri

1999 yılında Nature dergisinde yayınlanan bir çalışmada, 21 gebe fareye düşük doz (2.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ ) BPA, gebeliklerinin 11. gününden 17. gününe kadar verilmiştir. Doğum sonrası 22. günde BPA ile karşılaşan yavru dişi farelerin kontrol grubuna oranla daha ağır oldukları bildirilmiştir. Vajinal açıklığın oluşma ve vajinal östrojenin varlığının belirtisi olan vajinal sürüntüde (smear) tamamen oluşmuş kornifiye

Tablo I. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük BPA alımı.<sup>4</sup>

Yaş grubu	Günlük medyan BPA alımı ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ )
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Mama	1-24
Anne sütü	0.2-18
Süt çocuğu (6 ay-12 ay)	1.65-13
Çocuk (1.5-6 yaş)	0.043-14.7
Yetişkin	0.008-1.5

epitelyum hücrelerinin görülme zamanlaması değerlendirilmiş ve BPA ile karşılaşan grupta kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde erken olduğu bildirilmiştir. Sonuçların ilk postpubertal ovulasyon zamanlaması ile korele olmasının, bu maddenin endokrin bozucu özelliğini destekler nitelikte olduğu öne sürülmüştür.<sup>45</sup> Daha sonrasında diğer birçok hayvan çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>46,47</sup> Bir diğer çalışmada, doğumdan itibaren on gün boyunca düşük ve yüksek doz BPA ile karşılaşan farelerin kontrol grubuna göre puberteye daha erken girdikleri gözlenmiştir. Bu farelerin bazal ve gonadotropik hormon salgılatıcı hormon (GnRH) uyarımlı LH yanıtlarında değişiklik olduğu saptanmıştır.<sup>48</sup>

Santral sinir sisteminde GnRH nöronlarının üzerinde de ER bulunmaktadır. BPA, bu reseptörler üzerinde de etki göstererek, LH-FSH aksına etki edebilmektedir. Kisspeptin, gonadotropin aksının en önemli aktivatörlerinden biri ve aynı zamanda pubertal dönemde gonadotropin salınımına önemli etkisi olan bir proteindir. Asıl olarak anteroventral periventriküler (AVPV) ve arkuat (ARC) çekirdeklerden salınır. Bir hayvan çalışmasında, neonatal dönemde BPA ile karşılaşan farelerin pubertal döneminde hipotalamik kisspeptin mRNA düzeylerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür.<sup>49</sup> Başka bir çalışmada da, dişi farelerde düşük doz veya yüksek dozlarda BPA'nın AVPV çekirdeğe etkisi olmadığı, asıl etkinin ARC çekirdekte kisspeptin fiberlerinde azalmaya yol açması şeklinde olduğu belirtilmiştir.<sup>50</sup> Erkek farelerde her iki çekirdekte de belirgin bir etkilenme olmadığı saptanmıştır.<sup>51</sup> AVPV ve ARC çekirdek bir uyum içinde çalışır. Kadın ve erkeklerde AVPV steroid pozitif feedback etkiden ve preovuluar GnRH sıçramadan sorumlu iken, ARC çekirdeğin steroid regülasyonunda negatif feedback etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışma ile elde edilen, BPA ile AVPV çekirdekdeki Kiss nöronları etkilenmezken ARC çekirdeğinin etkilenmesi bulgusunun, BPA'nın GnRH uyarımında belirgin bir değişiklik yapmadığı, ancak steroid negatif feedback regülasyonunda değişikliğe neden olabileceği sonucuna işaret ettiği belirtilmiştir. Ayrıca erkek farelerde her iki çekirdekte belirgin bir değişiklik gözlemlenmemesi, BPA'nın dişilerde bu alanda daha etkin olduğunu düşündürmektedir.<sup>50,52</sup> Son dönemde yapılan çalışmalarda hayvanlarda

erken pubertenin, BPA'nın kisspeptin nöronlarına farklı etkilerinden daha önemli olarak, hipotalamusta farklı alanlarda doğrudan ER $\alpha$  uyarımı ile GnRH salınımının etkilenmesi sonucu da gelişebileceği belirtilmektedir.<sup>51</sup>

İnsanlarda yapılan kesitsel bir çalışmada, ortalama dokuz yaşında olan 192 kız çocuğunun idrar BPA düzeyleri ile pubertal gelişimleri (meme gelişimi ve pubik kıllanma) arasındaki ilişki incelenmiş ve belirgin bir ilişki saptanamamıştır.<sup>53</sup> ABD'de çok merkezli olarak yürütülen ve 2010 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada da, 6-8 yaş arası 1151 kız çocuğun çalışmaya alındıkları dönemde ve bir yıllık pubertal gelişimleri değerlendirildikten sonraki BPA düzeyleri incelenmiştir. Pubertal gelişim ile BPA düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır.<sup>54</sup> Yakın dönemde yapılan bu iki çalışmada da, BPA düzeyleri ile pubertal gelişim arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır. Hayvanlarda gösterilen ilişkinin insanlarda gösterilememiş olması, çalışma gruplarının homojen olmaması ve olası diğer etkenlere bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine, tarafımızdan yapılan bir çalışmada, 26 idiopatik santral puberte prekoz (İSPP) tanılı kız çocuğu ile 21 kontrol vakasında idrar BPA düzeyleri ölçülmüş ve idrar BPA düzeylerinin İSPP grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla ortanca 8.34 (0.84-67.35)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  kreatinin ve 1.62 (0.3-25.79)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  kreatinin ( $p=0.001$ ) (OR=8.68, %95 CI: 2.03-32.72,  $p=0.001$ )). Bu sonuçlar, BPA'nın olası östrojenik etkisinin İSPP patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>42</sup>

## Sonuç

Günümüzde sıklıkla kullanılan pek çok ürün, endokrin bozucu olarak adlandırılan kimyasal maddeleri içermektedir ve son yıllarda bu kimyasal maddelerin olası toksik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Endokrin bozucu olarak değerlendirilen kimyasal maddeler içinde yer alan BPA da, başta çocuklar olmak üzere tüm popülasyonun başlıca biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, kola ve meyve suyu şişeleri gibi plastik ürünlerde, diş yapımı malzemelerinde, fungusit ve pestisitlerin içeriğinde olmak üzere günlük yaşantıda kullanılabilen pek çok ürün içinde yaygın olarak karşılaştığı bir kimyasal



maddedir. BPA'nın hem Avrupa Birliği'nde, hem de ülkemizde çocukların kullanabileceği polikarbonat materyalin yapısında bulunması olası ters etkileri gözönüne alınarak yasaklanmıştır. Ancak, yurtdışından gelen ucuz plastik ve polikarbonatların yapısında BPA'nın olabileceği unutulmamalı; bu ürünlerin özellikle bebek ve çocuklar tarafından kullanılmaması konusunda halk bilinçlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Dodds E, Lawson W. Synthetic, oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936; 137: 996.
2. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355: 201-207.
3. Greiner E, Kaelin T, Toki G. Bisphenol A. *A Chemical Economics Handbook*. Menlo Park, CA: SRI Consulting, 2004.
4. US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008 NIH Publication No. 08-5994.
5. Kamrin M. Bisphenol A: a scientific evaluation. *MedGenMed* 2004; 6: 7.
6. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 39-44.
7. Li DK, Zhou Z, Miao M, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 2011; 95: 625-630.
8. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufik J, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 259-264.
9. Ye X, Kuklennyk Z, Needham LL, Calafat AM. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2005; 383: 638-644.
10. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 168: 225-234.
11. 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: 69-146.
12. Verner M, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol a and nonylphenol in rats. *Xenobiotica* 2009; 40: 83-92.
13. Ginsberg G, Deborah C, Rice G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1639-1643.
14. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranath C. The environmental estrogen bisphenol-A inhibits estrogen-induced hippocampal synaptogenesis. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 675-679.
15. Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 397-402.
16. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1945-1952.
17. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005; 146: 607-612.
18. Kashiwagi K, Furuno N, Kitamura S. Disruption of thyroid hormone function by environmental pollutants. *J Health Sci* 2009; 55: 147-160.
19. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1243-1250.
20. 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: 1642-1647.
21. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 2005; 84: 319-327.
22. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res* 2011; 111: 825-830.
23. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3822-3826.
24. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One* 2010; 5: e8673.
25. Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1035-1044.
26. Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology* 2004; 145: 592-603.

27. Kawai K, Takehiro N, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 175-178.
28. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 7014-7019.
29. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Expt Biol Med* 2000; 224: 61-68.
30. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 2006; 66: 5624-5632.
31. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod* 2005; 72: 1344-1351.
32. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20: 2325-2329.
33. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13: 546-553.
34. Yamada H, Furuta I, Kato EH, et al. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 735-739.
35. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezaki 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: 165-169.
36. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-4263.
37. Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, et al. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J Biochem* 2007; 142: 517-524.
38. Hong H, Yang L, Stallcup MR. Hormone-independent transcriptional activation and coactivator binding by novel orphan nuclear receptor ERR3. *J Biol Chem* 1999; 274: 22618-22626.
39. Huppunen J, Aarnisalo P. Dimerization modulates the activity of the orphan nuclear receptor ERRgamma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 964-970.
40. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 4138-4147.
41. Durando M, Kass L, Piva J. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 80-86.
42. Durmaz E. İdiyopatik santral puberte prekoz ve prematür telarş vakalarının idrar bisfenol A düzeyleri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, 2012.
43. Yang M, Ryu JH, Jeon R. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol* 2009; 83: 281-285.
44. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 233-239.
45. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999; 401: 763-764. [http://en.wikipedia.org/wiki/Digital\\_object\\_identifier](http://en.wikipedia.org/wiki/Digital_object_identifier)
46. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 803-811.
47. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 117-122.
48. Rasier G, Parent AS, Gérard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod* 2007; 77: 734-742.
49. Navarro VM, Sanchez-Garrido MA, Castellano JM. Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. *Endocrinology* 2009; 150: 2359-2367.
50. Fernández M, Bianchi M, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 757-762.
51. Dickerson SM, Cunningham SL, Gore AC. Reproductive neuroendocrine targets of developmental exposure to endocrine disruptors. In: Diamanti-Kandarakis E, Gore AC (eds). *Endocrine Disruptors and Puberty*. Part of Contemporary Endocrinology Book Series. City: Springer, Humana Press, 2012: 49-117.
52. Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB. Impact of neonatal exposure to the ERalpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. *Neurotoxicology* 2009; 30: 350-357.
53. Wolff MS, Britton JA, Boguski L. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res* 2008; 107: 393-400.
54. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1039-1046.