

# ÇEVRESEL BİR ENDOKRİN BOZUCU KİMYASAL: BİSFENOL A VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLUŞUMUNDA OLASI ETKİLERİ



Naile Merve Güven<sup>1,a</sup>, Benay Can Eke<sup>1,b,\*</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Benay Can Eke:

E-mail: eke@pharmacy.ankara.edu.tr

(Received 30<sup>th</sup> November 2021; accepted 26<sup>th</sup> February 2022)

a:  ORCID 0000-0002-0043-4808, b:  ORCID 0000-0001-9817-9034

## ÖZET

Üreme çağındaki kadınlar arasında yaygın olarak gözlenen endokrin bozukluklardan birisi olan polikistik over sendromunun temel özellikleri arasında klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi bulunmaktadır. PKOS başlıca infertilite olmak üzere insülin direnci, obezite, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, endometriyum, meme ve over kanseri gibi ikincil durumlar ile de ilişkilendirilmektedir. Etiyolojisi açık olmamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler sendromun oluşumunda rol oynamaktadır. Genetik temele dayanan ailesel geçişlerin yanı sıra birden fazla moleküler sinyal yolağına ait genlerin PKOS gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörler arasında biyolojik sistemlerde olumsuz etkiye yol açma potansiyeli yüksek olan endokrin bozucu kimyasallar da yer almaktadır. Polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin sentezinde yaygın olarak kullanılan ve güçlü bir endokrin bozucu olduğu bilinen bisfenol A'nın yüksek miktarlarına karşı overlerin hassas olduğunu öne süren kanıtlar bulunmaktadır. Sentetik bir östrojen olan dietilstilbestrolle olan benzer kimyasal yapısı nedeniyle BPA nükleer östrojen reseptörünün her iki alt tipine, ER $\alpha$  ve ER $\beta$ , bağlanma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, BPA östrojeni taklit eden ve hormon benzeri özellikler gösteren bir ksenoöstrojen olarak kabul edilmektedir. BPA ovaryan steroidogenezini, folikülogenezini ve over morfolojisini değiştirerek kadın üreme sistemini etkileyebilmektedir. Bu derlemede ise BPA maruziyetinin PKOS gelişimindeki olası etkilerini tartışmak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** PKOS, BPA, insülin direnci, hiperandrojenemi

## ABSTRACT

Clinical and/or biochemical hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovary morphology are among the main features of polycystic ovary syndrome, is the most common endocrinopathy among women of reproductive age. PCOS is associated with secondary conditions such as infertility, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, endometrial, ovarian, and breast cancer. Although the etiology of syndrome is not clear, both genetic and environmental factors contributes to the formation of PCOS. Environmental factors include endocrine disrupting chemicals, which have a high potential to cause adverse effects on biological systems. BPA, which is widely used in the synthesis of polycarbonate plastics and epoxy resins, is potent endocrine disrupting chemical, and evidence suggests that the ovary is vulnerable to elevated amounts of BPA. BPA has the ability to bind to both subtypes of nuclear estrogen receptor, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , due to its chemical structure similar to synthetic estrogen diethylstilbestrol. Therefore, BPA is considered to be a xenoestrogen that mimics estrogen and shows hormone-like properties. BPA may affect the female reproductive tract through modifying ovarian steroidogenesis, folliculogenesis, and morphology of ovaries. This review aims to discuss possible effects of BPA exposure on development of PCOS.

**Keywords:** PCOS, BPA, insulin resistance, hyperandrogenemia

## GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınların %6-20'sini etkileyen ve multifaktöriyel bir endokrinopati olan polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrojenizm, over disfonksiyonu (düzensiz menstrüel sikluslar; oligo-anovulasyon) ve ultrasonografide polikistik over morfolojisiyle ile karakterize edilmektedir [1, 2]. Bu sendroma sahip kadınlarda ilerleyen zamanlarda insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), infertilite, psikolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, endometrial ve over kanseri gibi jinekolojik kanserlerin gelişme riski yüksektir [1]. Ayrıca obezite de PKOS'lu kadınlarda yaygın bir bulgu olup, bu durumdaki kadınların %40-80'inin aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmektedir [3].

## PKOS Bulguları

### *Klinik ve Biyokimyasal Hiperandrojenizm*

Kadınlarda androjenlerin üretiminden sorumlu bölgeler overler, adrenal bez ve deridir [4]. PKOS'lu kadınların %80'inde androjen üretimi overlerde olmaktadır [5]. Bu durum fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılıp bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoguna karşı overlerden 17-hidroksiprogesteron salgılanmasındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca FOH PKOS'un adölesan dönemdeki kızlarda bulunan bir formu olarak kabul edilmektedir [6]. PKOS'lu kadınların %60'nda ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına karşılık 17-hidroksipregnenolon veya dehidroepiandrosteron yükselmesi olarak tanımlanan fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) bulunmaktadır [5]. Hiperandrojenizm klinik ya da biyokimyasal olarak sınıflandırılmaktadır [7]. Klinik hiperandrojenizm hirsutizm, akne ve alopesi ile karakterizedir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %60'nda görülen ve kıl foliküllerinin androjen duyarlılığının arttığı hirsutizm kadınlarda yüz, sakal, bıyık, göğüs, meme uçları, uyluk iç yüzü, karın gibi androjenik bölgelerde koyu renkli, yoğun, siyah terminal kıllanmanın olması olarak tanımlanmaktadır [8, 9]. Hirsutizmi değerlendirmek amacıyla Ferriman ve Gallwey tarafından 1961 yılında geliştirilen ve dudak, çene, göğüs, üst karın, alt karın, üst kol, önkol, uyluk, alt bacak, üst sırt ve alt sırt gibi androjene bağımlı bölgeleri kıl büyümesi kriter alınarak değerlendiren bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde değerlendirilen her bir vücut parçası sıfırdan dörde kadar puanlanmaktadır. Maksimum 36 puana ulaşılabilen bu değerlendirme sisteminde 8 ve üstü puanlar genellikle hirsutizm varlığını göstermektedir

[10]. PKOS'un iyi bilinen bir diğer özelliği olan akne adölesan dönemde bulunan PKOS'lu bireylerin yaklaşık %62'nde görülmektedir [11]. Yetişkinlik dönemindeki kadınlarda da akne oluşumunda androjenlerin rolü literatür bilgileri tarafından desteklenmektedir [12]. Kadınlarda görülen androjen fazlalığı saç dökülmesi veya incilmesi ile karakterize olan alopesiye yol açabilmektedir [13, 14]. Hiperandrojeneminin diğer semptomları ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda alopesi prevalansı nispeten daha düşük olup yaklaşık %5'tir [15]. Serum total testosteron (tT), serbest testosteron (sT), serbest androjen indeksi (FAI), androstenedion (A4) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyelerinin yüksek olması ise biyokimyasal hiperandrojenizme işaret etmektedir. Biyokimyasal hiperandrojenizm için en sık ölçülen parametreler sT ve FAI olmasına rağmen, birçok hastada A4 veya diğer androjen prekürsörlerinin artmış seviyeleri tek bulgudur [16]. Biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan kadınlarda klinik hiperandrojenizm bulunabileceğine dair kanıtlar olmasının yanı sıra klinik hiperandrojenizm bulguları olmayan kadınlarda da biyokimyasal hiperandrojenizm saptanabilmektedir [17].

### ***Düzensiz Menstrüel Sikluslar***

PKOS ile ilişkili anovulasyonun nedeninin overlerdeki androjen üretiminin artması sonucunda ortaya çıkan bozulmuş folikülogenez olduğu belirtilmiştir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %75 ila % 85'nde belli bir derecede ovulatuvar disfonksiyon bildirilse de bu bireylerde ovulasyonun görüldüğü zamanlar da olmaktadır. Bunun yanı sıra, düzenli menstrüel siklusa sahip PKOS'lu bireylerde anovulasyon olabilmektedir. Chang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon bulunan 316 PKOS'lu kadının %16'nın düzenli menstrüel siklusa sahip olması bu bilgiyi desteklemektedir [18, 19, 20].

### ***Polikistik Over Morfolojisi***

PKOS'un en yaygın özelliklerinden biri olan polikistik over morfolojisi kadınların üçte birini etkilemektedir. Polikistik over morfolojisi için belirlenen kriterler; büyüklüğü 2 ila 9 mm çapında 12 tane veya daha fazla sayıda antral folikül (2 ila 9 mm çapında) ve/veya artmış over hacmi (> 10 ml) şeklindedir. Overlerden bir tanesinde bu kriterlerin görülmesi polikistik over morfolojisinin tanımlanması için yeterlidir. [21]. Polikistik over morfolojisinin varlığı çocukluk, adölesan ve menopoz dönemindeki bireylerde

gösterilmiş olup; konjenital adrenal hiperplazi öyküsü olan hastalarda ve menstrüel siklusları düzenli olmasına rağmen klinik bir belirti olarak hiperandrojenizm bulunan kadınlarda da görülmektedir. Bu nedenle polikistik over morfolojisi tek başına PKOS'un klinik bozuklukları içerisinde dahil edilmemektedir [22].

### ***Anti-Müllerian Hormon Düzeyi***

Overdeki gelişmekte olan foliküllerin (preantral ve küçük antral) granüloza hücreleri tarafından üretilen anti-müllerian hormon (AMH) düzeyinin PKOS'lu kadınlarda 2-3 kat yükseldiği gösterilmiştir [23]. Over rezervinin bir belirteci olarak kullanılabilen AMH primordial foliküllerin primer foliküle dönüşümünü inhibe ettiği düşünülmektedir [24]. Ayrıca AMH androstenedionun östrona; testosteronun ise östradiole dönüşümünü azaltarak PKOS'lu kadınların foliküllerinde görülen androjen baskın ortama katkıda bulunabilmektedir [25]. AMH ve her iki overdeki toplam antral folikül sayısının ilişkili olması, AMH ölçümünün non-invaziv olması ve AMH değerlerinin menstrüel siklus boyunca oldukça sabit kalması nedeniyle AMH ölçümünün PKOS tanısında biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir. Bununla birlikte, eski ve az güvenilir analizler kullanıldığında elde edilen düzeylerdeki değişkenlik ve uluslararası bir standardın olmaması nedeniyle AMH ölçümü henüz PKOS için tanı kriterlerinin bir parçası olarak kabul edilmemiştir [26].

### **PKOS Tanı Kriterleri**

PKOS ile ilişkili ilk klasik tanım 1935 yılında bilateral polikistik overler ile ilişkili amenore, hiperandrojenizm ve obeziteye sahip yedi kadını içeren bir olgu serisini yayınlayan Stein ve Leventhal tarafından yapılmıştır. Raporda yer alan yedi kadından altısı düzensiz menstrüel siklusa sahipken; beş tanesi ise infertildir. Olgularda yapılan laparotomi sonucunda overlerin tunika tabakasının kalınlaştığı ve çok sayıda kist içerdiği görülmüştür. Overlerin yarısı ila dörtte üçlük kısmına rezeksiyon yapıldığında tüm kadınlarda menstrüel fonksiyonların normale dönmesi çalışmacılara kortekste meydana gelen değişikliklerin gözlenen semptomlara yol açtığı çıkarımını yaptırmıştır [27]. 1958 yılında yayınlanan bir raporda çalışılan 4 vakada idrar LH seviyelerinin yükselmesi PKOS patogenezi aydınlatmaya yönelik yeni ufuklar açmıştır. 1970'li yıllara gelindiğinde serum LH seviyesinin ve LH/FSH oranının yüksek olduğunun gösterilmesi, değişmiş gonadotropin seviyelerinin alternatif bir tanı aracı olarak kullanılabilmesine ve

sendromun nöroendokrin sistem ile olabilecek bağlantısına işaret etmiştir. Kısa bir süre sonra ise plazma serbest testosteron seviyesi hirsutizmli ve amenore kadınlarda hiperandrojenizm için bir belirteç olarak kabul edilmiş ve sonraki çalışmalarda hiperandrojeneminin over kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür. 1980'lerde ise trans erkek bireylere testosteron verilmesinin polikistik overlere neden olduğu tespit edilmiştir [28]. PKOS tanısı için farklı bilimsel kuruluşlar tarafından belirlenen kriterler bulunmaktadır. İlk defa 1990 yılında National Institute of Health/National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD) tarafından ortaya konan kriterler arasında klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve kronik oligo-anovulasyon bulunmaktadır [29]. Bu kriterler baz alınarak yapılan PKOS teşhisinde polikistik over morfolojisinin bir belirleyiciliği bulunmamaktadır [7]. 2003 yılında Rotterdam'da 27 PKOS uzmanının bir araya geldiği bir konferansta tanı kriterleri ikinci kez belirlenmiştir [30]. Rotterdam konferansında belirlenen klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, kronik oligo-anovulasyon, ultrasonografide polikistik over morfolojisi kriterlerinden iki tanesinin varlığının PKOS tanısı için gerekli olduğu açıklanmıştır [31]. Androgen Excess-PCOS Society (AE-PKOS Derneği) androjen fazlalığının PKOS gelişimi ve patogenezinde majör rol oynadığını kabul etmişlerdir. AE-PKOS Derneği tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda ultrasonografide polikistik over morfolojisi ve/veya over disfonksiyonun eşlik ettiği hiperandrojenizme sahip kadınların PKOS tanısı alabileceği belirtilmiştir [32]. PKOS'un klinik ve endokrinolojik özelliklerinin heterojen olması ve klinik, endokrinolojik ve ultrasonografik özellikleri yönünden PKOS ile benzerlik gösteren bazı hastalıkların bulunması nedeniyle sendrom için tanı kriterlerini belirleyen üç grup da PKOS tanısı koymadan önce tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer hiperandrojenizm nedenlerinin ekarte edilmesi gerektiğini savunmaktadır [33, 34].

**Çizelge 1. PKOS tanı kriterleri [29, 31, 32]**

NIH/NICHD (1990)	Rotterdam Kriterleri (2003)	AE-PKOS Derneği (2006)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm</li> <li>Kronik oligo-anovulasyon</li> </ul> <p><i>*PKOS tanısı koyabilmek için tüm kriterlerin sağlanması gereklidir.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm</li> <li>Kronik oligo-anovulasyon</li> <li>Ultrasonografide polikistik over morfolojisi</li> </ul> <p><i>*PKOS tanısı koyabilmek için üç kriterden iki tanesinin sağlanması gereklidir.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperandrojenizm</li> <li>Ultrasonografide polikistik over morfolojisi</li> <li>Over disfonksiyonu</li> </ul> <p><i>*PKOS tanısı koyabilmek için hiperandrojenizme ek olarak diğer iki kriterden birinin sağlanması gereklidir.</i></p>
<p>Tanı kriterlerini belirleyen üç grup da PKOS tanısı koymadan önce tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer hiperandrojenizm nedenlerinin ekarte edilmesi gerektiğini savunmaktadır.</p>		

Kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak PKOS'un dünya çapındaki prevalansı %6-20 arasında değişmektedir. Ayrıca fazla kilolu veya obez kadınlarda ve belirli etnik gruplarda PKOS'un prevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir [35]. PKOS prevalansının farklı popülasyonlarda değerlendirildiği çalışmalarda NIH kriterleri ile %4-8, Rotterdam kriterleri ile %2.4-11.9 ve AE-PKOS kriterleri ile %2.2-10.2 arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir [34].

### PKOS Patofizyolojisinde Olası Mekanizmalar

PKOS patofizyolojisine açıklık getirmek ve klinik veriler ile ana laboratuvar bulgularını ilişkili olacak şekilde açıklamak amacıyla birbiriyle bağlantılı üç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki olan LH hipotezinde, nöroendokrin bir defektin abartılı LH pulse frekansına ve amplitüdüne yol açmasının ovaryan hiperandrojenizm ve anovulasyon ile sonuçlanmasından bahsedilmektedir. İkinci olarak insülin hipotezinde ise insülin etkisindeki bir defektin hiperinsülinemi oluşturması ile aşırı androjen sekresyonu ve anovulasyon arasında bağlantı kurulmaktadır. Üçüncü sıradaki over hipotezinde ise steroid cinsiyet hormonlarının sentez veya metabolizmasındaki primer bir defekt ile

overlerden aşırı androjen salgılanması ve anovülasyon ilişkilendirilmiştir [36]. PKOS patofizyolojisini açıklamak için öne sürülen hipotezler incelendiğinde birbirleri ile bağlantılı olduğu görülmektedir.

İlk sırada yer alan LH hipotezi göz önüne alarak PKOS patofizyolojisindeki biyokimyasal dengesizliklerden bahsetmek mümkündür. Hipotalamustan salgılanan GnRH hipofiz bezine ulaşarak buradan LH ve FSH'ın sistemik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır [24]. Overlerdeki teka ve granüloza hücreleri sırasıyla LH ve FSH'a duyarlıdır. LH teka hücreleri üzerine etki ederek androstendion yapımını uyarırken, FSH granüloza hücreleri üzerindeki etkisi ile androstendionun östrona dönüşümünü uyarılmaktadır [37]. Hipotalamus-hipofiz-over aksının senkronize olarak çalışması sonucunda kadınlarda düzenli menstrüel sikluslar gerçekleşmektedir [24]. PKOS teşhisi alan kadınların önemli bir kısmında ise bozulmuş gonadal fonksiyonun eşlik ettiği nöroendokrin regülasyon olduğu görülmektedir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %75'nde LH konsantrasyonlarında artış ve yaklaşık %94'nde ise LH/FSH oranında artış bildirilmiştir [38]. PKOS'lu kadınlarda LH ve FSH salgılanmasının bozulması ve LH'ın FSH'a kıyasla daha fazla salgılanması teka hücrelerinde androstenedion üretimini arttırmaktadır. Bunun devamında ise periferel dokularda daha fazla androstendion testosterona dönüşmektedir [37]. Bunların yanı sıra, PKOS durumunda folikül olgunlaşması için gereken FSH eşiğine sıklıkla ulaşamaması foliküllerin yumurtlama öncesi aşamada durmasına sebebiyet vermekte ve bu da polikistik over morfolojisini oluşturmaktadır [38]. PKOS için ilk tanımlamayı yapan Stein ve Leventhal da sendromun temelindeki bozukluğun GnRH pulse üretimi ile LH/FSH oranındaki aksaklıklar ve bunlara bağlı olarak androjen üretimindeki artış olduğunu vurgulamışlardır [39]. İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen kompensatuar hiperinsülinemi ile over hiperandrojenizmi PKOS patofizyolojisinde majör rol oynamaktadır [40]. LH ile sinerjik olarak çalışan insülinin öncelikle teka hücrelerinde daha az oranda ise adrenal kortekste androjen üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, insülin granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak over disfonksiyonunda da rol almaktadır [41].

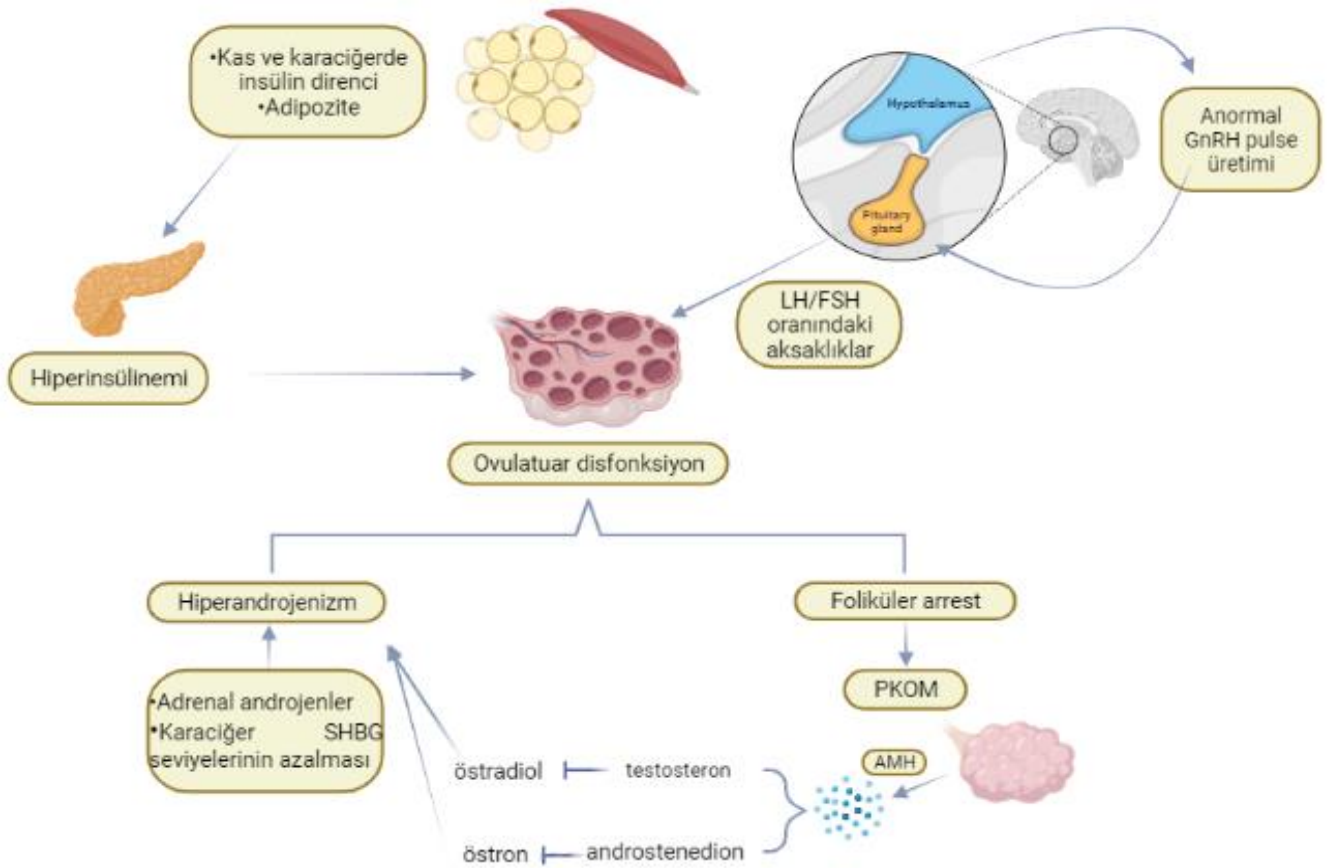
Bu nedenle ikinci sırada yer alan insülin hipotezi PKOS patofizyolojisinin açıklanmasında diğerleri arasında öne çıkmaktadır. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk olarak 1921'de Achard ve Thiers tarafından tanımlanmış olup “sakallı kadınların diyabeti (diabete des femmes a barbe)” olarak adlandırılmıştır [42]. 1980’li yıllara gelindiğinde ise hiperinsülinemi ve PKOS arasındaki ilişkiye dikkat çeken ilk kişi Burghen’dir. Yaptığı çalışmada kontrol grubunda bulunan altı obez kadına kıyasla PKOS’lu sekiz obez kadında immünoreaktif insülinin yükseldiğini ve insülin ile androjen seviyeleri arasında korelasyon olduğunu gösterilmiş ve bu iki hormonun birbirini doğrudan uyardığı düşünülmüştür [43]. Ancak hiperinsülinemi mi testosteron üretimini uyarmakta yoksa yüksek testosteron seviyeleri mi hiperinsülinemi tetiklemekte sorusunu cevaplamak amaçla yapılan bir çalışmada insülin ile muamele edilmiş over hücrelerinde testosteron üretiminin önemli ölçüde arttığı ancak testosteron ile muamele edilmiş over hücrelerinde insülin üretimi olmadığı gözlenmiştir. İn vivo bir çalışmada insülin infüzyonunun overlerdeki insülin veya insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerine bağlanarak androjen üretimini arttırdığı daha yüksek seviyelerde insülin infüzyonunun daha fazla androjen üretime sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca insülin infüzyonu durdurulduktan 24 saat sonra bile testosteron seviyeleri yükselmeye devam etmiştir [44]. Bunların yanı sıra hiperinsülinemiye bağlı olarak over teka hücrelerinden salgılanan androjen miktarının artması devamında foliküler arrest ve anovulasyon ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, hiperinsülineminin pilosebace ünite proliferasyonunu ve sebum üretimini uyarması hirsütizm ve akne oluşumunu tetiklemektedir [45]. Over teka hücrelerindeki insülin reseptörleri çıkarılmış olan PKOS modellerinde hiperandrojenizmin büyük oranda düzelmesi de hiperinsülineminin hiperandrojenemi tetikleyen önemli bir etken olduğunu desteklemektedir [46]. Ancak bunların yanı sıra hiperinsülineminin testosteron için ana taşıyıcı protein olan seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) karaciğerdeki sentezini baskılaması da hiperandrojenemi ile sonuçlanmaktadır [45]. Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde esas olarak insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açtığı çıkarımı yapılmaktadır. PKOS’lu kadınlarda kilo artışı ve obezite insülin direncinin kötüleşmesine, hiperandrojenizme ve sendromun üreme ile ilişkili sorunlarına katkıda bulunmaktadır [47]. Öglisemik klemp tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda insülin direncinin PKOS için yaygın görülen bir



özellik olduğu ve hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda, yaş ve kilo açısından eşleştirilmiş normal kadınlar ile kıyaslandığında, insülin direncinin ve hiperinsülineminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [48]. PKOS'lu olmayan kadınlar ile kıyaslandığında PKOS'lu kadınlarda insülin reseptörü miktarı ve insülinin reseptörüne bağlanma yeteneğinde anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir [49]. PKOS'lu kadınlarda görülen insülin direncinin patofizyolojisinin açıklamasında postreseptör bir defekt olan insülin reseptörünün  $\beta$  alt biriminin serin fosforilasyonu üzerinde durulmaktadır. İnsülin reseptör tirozin otoposforilasyonunu inhibe ederek PKOS'lu birçok kadında insülin direnci oluşumuna sebebiyet vermektedir. PKOS durumunda insülin reseptörü betanın serin fosforilasyonuna yol açan mekanizmanın serin/treonin kinaz veya serin/treonin fosfataz inhibitörü kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin reseptörü  $\beta$  alt biriminin serin fosforilasyonu haricinde PKOS'lu kadınlarda görülen insülin direnci insülin reseptör substrat-1'in tirozin fosforilasyonu veya fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonu üzerindeki postreseptör defektler ile ilişkilendirilmektedir. PKOS durumunda dolaşımdaki artmış serbest yağ asidi ve TNF- $\alpha$  seviyeleri de insülin reseptör substrat-1'in serin fosforilasyonunu aktive ederek insülin direncine katkıda bulunmaktadır [48, 50].

PKOS patofizyolojisinde üçüncü sırada yer alan over hipotezi PKOS durumunda teka hücrelerinin sayısı ve steroidojenik kapasitesinin artmasının granüloza hücrelerinde aşırı androstendion yapımını uyarması ve androstendionun granüloza hücrelerinden östrojen yerine testosteron ve 5 $\alpha$ -androstan-3,17-diona metabolize olması ile ilişkilendirilmektedir. PKOS'ta granüloza hücrelerinde aromataz enziminin ifadesinin azalması östrojen sentezinde belirgin bir düşüşe neden olmaktadır. Ayrıca PKOS durumunda granüloza hücrelerinde kolesterol yan zincir açma enzimi ve LH reseptörlerinin erken eksprese olması bu hücrelerde LH cevabının artmasına ve düzenli menstrüel sıklusa sahip kadınlara kıyasla daha fazla progesteron sentezlenmesine sebep olmaktadır [51]. PKOS patofizyolojisi için önemli olan bir diğer özellik hiperandrojenizmin oluşumunda da serin fosforilasyonunun önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Hem 17 $\alpha$ -hidroksilasyonu hem de 17, 20 liyaz aktivitesini katalizleyen CYP17 enziminin serin kalıntıları üzerinden fosforilasyonu da enzimin 17, 20 liyaz aktivitesini arttırırken 17 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini arttırmamaktadır [52]. 17, 20

liyaz enziminin steroid cinsiyet hormon (dehidroepiandrosteron) sentezinde görev alması nedeniyle serin fosforilasyonuna bağlı olarak overlerde ve adrenal bezde enzim aktivitesinin artması hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmektedir [42, 53]. Bu bilgilere ek olarak PKOS'lu kadınların biyolojik sıvılarında inflamatuvar mediatörlerin dolaştığı ve PKOS'un pro-inflamatuvar bir durum oluşunun sendromun patogenezinde katkıda bulunduğu belirtilmektedir [54, 55]. PKOS hastalarında subklinik inflamasyon önemli patolojilerden birisidir. PKOS hastalarında hs-CRP dışında  $TNF\alpha$ , IL6, IL1 $\beta$ , IL7, IL17, monositkemotaktik protein, makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin de arttığı gösterilmiştir [56]. Ayrıca kronik düşük dereceli inflamasyonun over disfonksiyonuna katkıda bulunduğu ve teka hücrelerinde androjen üretimini arttırdığı düşünülmektedir [54].



Şekil 1. PKOS patofizyolojisinde olası mekanizmalar [36]

Etiyolojisi karmaşık olan ve hala tam olarak aydınlatılmayan PKOS için yapılan ailesel çalışmalarda PKOS'lu kadınların annelerinin sendromdan etkilenme olasılığının

%35; kız kardeşlerinde sendromun gelişme olasılığının ise %40-50 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PKOS'lu kadınların erkek kardeşlerinin de insülin direnci görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ailesel/genetik geçişli olduğuna yönelik olduğuna dair bulguların gittikçe arttığı PKOS'un etiolojisine androjen reseptörü, SHBG, insülin reseptörüne ait polimorfizmler de katkıda bulunmaktadır. PKOS'un çalışmalarla desteklenen bu önemli genetik arka planına rağmen sendrom sadece genetik kusurlardan kaynaklanmıyor olup çevresel faktörlerden de önemli derecede etkilenmektedir [57, 58]. PKOS etiolojisinde, sendromun modülasyonu ve prevalansında da rol oynayan, ana çevresel faktörler olarak çevresel toksinler, diyet ve beslenme, sosyoekonomik düzey ve coğrafya yer almaktadır. PKOS etiolojisine katkıda bulunan çevresel toksinler arasında ileri glikasyon son ürünleri ve endokrin bozucu kimyasallar öne çıkmaktadır [59].

### **Endokrin Bozucu Kimyasallar**

İlk olarak 1992 yılında Theo Colborn ve Peter Thomas tarafından kullanılan endokrin bozucu terimi vücuttaki doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanmasını, eylemini, inaktivasyonunu veya eliminasyonunu değiştirerek bir organizmada veya onun gelecek nesillerinde sağlık sorunlarına neden olan dışarıdan alınan madde veya madde karışımları olarak tanımlanmaktadır [60, 61]. Endokrin sistemde meydana gelen bozukluklar aşırı hormon üretimi veya hormonların etkisindeki artışa bağlı olabileceği gibi yetersiz hormon üretimi veya hormonların etkisindeki azalma ile de ilişkilendirilmektedir. Çevrede bulunan ve endokrin sistemi bozma potansiyeline sahip kimyasallar endokrin veya hormon bozucular olarak bilinmektedir [60]. Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP), Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) ortak girişimi olan Uluslararası Kimyasal Güvenliği Programı tarafından 2002 yılında yapılan endokrin bozucu kimyasal tanımı “endokrin sistem fonksiyonlarını değiştirerek sağlıklı bir organizmada veya onun gelecek nesillerinde veya alt popülasyonlarında istenmeyen etkilere neden olan ekzojen madde veya madde karışımları” şeklindedir [62]. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından yapılan tanımda ise endokrin bozucu kimyasallardan “organizma içerisinde homeostazın dengelenmesi, üreme, gelişme ve davranışlardan sorumlu olan hormonların sentezi, salgılanması, taşınması, bağlanması, hareketi veya eliminasyonuna müdahale eden ekzojen bir ajan” olarak bahsedilmektedir [63]. Avrupa Komisyonu'nun bir kimyasalın endokrin bozucu olarak tanımlanması sürecinde dikkat edilmesini önerdiği kriterler

şunlardır: (1) kimyasal endokrin etkinlik göstermelidir; (2) kimyasalın oluşturduğu istenmeyen ve/veya patolojik etki endokrin sistem aracılı olmalıdır; (3) kimyasal ve endokrin sistemde gösterdiği etkinlik arasında neden-sonuç ilişkisi bulunmalıdır [64].

### ***Endokrin Bozucu Kimyasalların Sınıflandırması***

Endokrin bozucu kimyasalların farklı kimyasal gruplara dahil birçok maddeyi içermesi sebebiyle bu maddeler için yapılmış net bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Genel bir sınıflandırma olarak endokrin bozucu kimyasalları doğal olarak bulunanlar ve sentetik yapıda olanlar olarak iki kategoriye ayırmak mümkündür. Fitoöstrojenler olarak da bilinen doğal endokrin bozucu kimyasallar bitkisel kökenli olup organizmada östrojene benzer etkiler gösteren ve steroid olmayan bileşiklerdir [65]. Fitoöstrojenler içerisine dahil olan ve soya fasülyesi, üzüm, soğan, brokoli, domates, elma gibi besinlerde bol miktarda bulunan kumestrol ve genistein doğal endokrin bozucu kimyasallara örnek olarak verilmektedir [66]. Fitoöstrojenlere ek olarak bazı mantarlar, yosunlar ve fungusların da mikoöstrojenler olarak adlandırılan östrojen benzeri bileşikler (ör: zeralenon) içerebileceği bildirilmiştir [67]. Oldukça heterojen bir molekül grubunu temsil eden sentetik yapıdaki endokrin bozucu kimyasallar ise endüstride solvent ve lubrikant olarak kullanılan maddeleri, plastikleri (bisfenol A (BPA)), plastikleştiricileri (ftalatlar), pestisitleri (metoksiklor, klorpirifos, diklorodifeniltri-kloroetan (DDT)), fungusitleri (vinklozolin) ve farmasötik maddeleri (doğum kontrol ilaçları, tiroit ilaçları simetidin, dietilstilbestrol (DES)) içermektedir [68, 69, 70]. Ayrıca herbisit üretimi, kağıt ağartma veya atık yakma sırasında oluşan dioksin ya da içme sularında sıklıkla görülen ve havacılık, silah ve ilaç sanayiinde ortaya çıkan perklorat yan ürünlerin de endokrin bozucu özelliği bulunmaktadır [71].

**Çizelge 2.** Endokrin bozucu kimyasalların sınıflandırması [66, 67, 68, 69, 70, 71]

<b>Endokrin Bozucu Kimyasalların Sınıflandırması</b>	
<u>Doğal endokrin bozucu kimyasallar</u>	<u>Sentetik endokrin bozucu kimyasallar</u>
<p><b>Fitoöstrojenler *</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Kumesterol</li><li>✓ Genistein</li></ul> <p>*soya fasülyesi, üzüm, soğan, brokoli, domates, elma içerisinde bulunmaktadır.</p>	<p><b>Plastikler ve plastikleştiriciler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Bisphenol A</li><li>✓ Ftalatlar</li></ul>
<p><b>Mikoöstrojenler *</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Zeralenon</li></ul> <p>* bazı mantarlar, yosunlar ve fungusların içerdiği östrojen benzeri bileşiklerdir.</p>	<p><b>Pestisitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Metoksiklor</li><li>✓ Klorpirifos</li><li>✓ Dikloro difenil trikloroetan</li></ul>
	<p><b>Fungisitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Vinklozolin</li></ul>
	<p><b>Farmasötik maddeler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Doğum kontrol ilaçları</li><li>✓ Tiroit ilaçları</li><li>✓ Simetidin</li><li>✓ Dietilstilbestrol</li></ul>
	<p><b>Bazı endüstriyel yan ürünler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Dioksin</li><li>✓ Perklorat</li></ul>

### ***Endokrin Bozucu Kimyasal Maruziyeti***

İnsanların endokrin bozucu kimyasallara maruz kaldığı başlıca yollar arasında gıdalar ve su ile oral alım, deri ile doğrudan temas ve solunum yolu bulunmaktadır [64, 72]. Ayrıca medikal malzemelerin yapımının çoğunluğunda kullanılan ftalatlar (di-2-etilhekzil ftalat) için parenteral yol ve hemodiyaliz yoluyla da maruziyet söz konusudur [73]. Endüstriyel kullanım açısından faydalı olmaları amacıyla bazı endokrin bozucu kimyasallar yarılanma ömürleri uzun olacak şekilde tasarlanmışlardır. Ancak bu özellik insan ve yaban hayatı için tehlike teşkil etmektedir [68]. Çünkü genellikle uzun yarılanma ömrüne sahip olan endokrin bozucu kimyasalların çoğu yüksek oranda lipofiliktir. Bu iki özellikten dolayı endokrin bozucu kimyasallar yağ dokusunda birikerek vücutta uzun süre kalmaktadırlar [64]. Endokrin bozucu kimyasal maruziyetinin doğrudan ya da dolaylı yol ile olabileceği bildirilmiştir. Doğrudan maruziyet bitkilerde bulunan fitoöstrojenler veya endokrin bozucu kimyasal içeren farmasötik ürünler gibi ham maddeler aracılığıyla gerçekleşebilirken; insektisit, herbisit veya fungusit gibi endokrin bozucu kimyasal kalıntısı içeren gıdalar ile beslenmek de dolaylı yoldan maruziyete örnek verilmektedir [74].

Bu kimyasallara maruziyet ardından organizmada toksisite gelişimini etkileyen en önemli faktörlerden biri maruziyet dönemidir. Gelişme dönemi sırasındaki maruziyetler çoğu kez geri dönüşümsüz etkilere sebep olabilirken, yetişkinlik dönemi maruziyetlerinin etkileri endokrin bozucu kimyasal ile temas kesildiğinde ortadan kalkıyor gibi görünmektedir. Endokrin sistemde duyarlılığın en yüksek olduğu ve bozulmaların görüldüğü dönem doku gelişimi sırasındadır [75]. Ayrıca prenatal ve erken postnatal dönemdeki maruziyetlerin toksisite şiddetinde artışa neden olabileceği de bildirilmiştir [70]. İnsanlar ve yaban hayatı birden fazla kirleticinin düşük dozlarına kronik olarak ve aynı anda maruz kaldıkları için herhangi bir endokrin bozucu kimyasalın çevresel konsantrasyonuna maruziyet sonucu ortaya çıkabilecek fizyolojik sonuçların altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak büyük bir zorluktur [76].

### ***Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Mekanizmaları***

Konuyla ilgili literatür araştırması yapıldığında endokrin bozucu kimyasallardan pek çok kaynakta ksenoöstrojenler olarak bahsedildiği görülmektedir. Çünkü pek çok endokrin bozucu kimyasal molekül yapısı, etkileştikleri hormon reseptör tipi ve sinyal iletim mekanizmaları yönünden endojen östrojenler ile benzerlikler taşımaktadır. Bu nedenle derlememizde endokrin bozucu kimyasallar ile endojen östrojenlerin etki mekanizmaları moleküler düzeyde eş zamanlı olarak incelenmiştir. İnsan vücudunda bulunan başlıca östrojenler 17- $\beta$ -östradiol (E2), östron (E1) ve östriol (E3)'dur. Dolaşımda bulunan ana östrojen hormonu E2'dir. E2'nin nükleusta lokalize olan ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'ye bağlanarak oluşturduğu E2-ER kompleksi ya DNA üzerinde bulunan östrojen yanıt elemanlarına (estrogen response elements, ERE) bağlanarak ERE-bağımlı sinyal yolağı üzerinden ya da aktivatör protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörü kompleksi ile etkileşerek ERE-bağımsız sinyal yolağı üzerinden transkripsiyonu başlatmaktadır [77]. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmaları incelendiğinde öncelikle endojen hormonları taklit etmek amacıyla çeşitli reseptörlere bağlandıkları görülmektedir. Birçok reseptör ile etkileşime giren endokrin bozucu kimyasallar genomik etkileşimleri kolaylaştıran agonistler olarak veya reseptörde konformasyonel bir değişiklik oluşturarak reseptör eylemini bloke eden antagonistler olarak hareket etmektedirler [78]. Endokrin bozucu kimyasallar ve etkileştikleri hormon reseptörleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise özellikle transkripsiyon faktörü olarak hareket eden ve fetal gelişim, homeostaz, üreme, metabolizma ve ksenobiyotiklere cevap gibi pek çok hayati fonksiyonda görev alan nükleer reseptörler ile etkileşimleri hakkında detaylı bilgiye ulaşılmaktadır [79]. Endokrin bozucu kimyasalların etki mekanizmalarının incelendiği çalışmalarda öncelikli olarak üreme sürecinde yer alan nükleer hormon reseptörlerinden ER $\alpha$ , ER $\beta$  ve androjen reseptörleri (AR) üzerinde durulmuştur. Takip eden çalışmalarda da yine nükleer hormon reseptör ailesine dahil olan pregnan X reseptörü (PXR), tiroid hormon reseptörü (THR), retinoid X reseptörü (RXR) ve peroksizom proliferatör – aktive reseptör alfa ve gama (PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$ ), aril hidrokarbon reseptörü endokrin bozucu kimyasallar ile etkileştiği gösterilmiştir [80]. Bahsedilen bu reseptörler haricinde endokrin bozucu kimyasallar membranda bulunan östrojen reseptörleri, steroid olmayan reseptörler (serotonin reseptörü, dopamin reseptörü, norepinefrin reseptörü gibi nörotransmitter reseptörleri) ile etkileşmek suretiyle de endojen hormonları taklit etmektedirler [78, 81].

Endokrin bozucu kimyasalların sıklıkla etkileştiği ve hormona bağımlı transkripsiyon faktörleri olarak da bilinen nükleer reseptörler hedef aldıkları hücrelerin fenotipi üzerinde uzun vadede kontrole sahiptirler. Ancak bu kimyasalların membrana yerleşik olan reseptörler ile etkileşmesi, bahsedilen reseptörlerin sinyal yollarının hedef hücrelerde akut etkiler göstermesi nedeniyle, kısa süreli etkiler oluşturmaktadır [82]. Endokrin bozucu kimyasallar hormon reseptörleri ile etkileşime girerek onların agonisti veya antagonisti olarak davranmanın yanı sıra etkilerini farklı mekanizmalar üzerinden de göstermektedirler. Bu mekanizmalar arasına endokrin bozucu kimyasalların hormon reseptörlerinin ekspresyonunu ve hormona duyarlı hücrelerde sinyal iletimini değiştirmesi, hormonların hücre zarından geçişini, dağılımını, dolaşımdaki seviyelerini, metabolizmasını ve eliminasyonunu değiştirerek farmakokinetiklerine müdahale etmesi, hormon üreten veya hormona duyarlı hücrelerde epigenetik mekanizmaları indüklemesi, hücrenin yazgısını (hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre farklılaşması, apoptoz, nekroz) etkilemesi dahil edilmektedir [83].

Endokrin bozucu kimyasalların kadın ve erkek üreme sistemi, meme gelişimi ve kanseri, prostat kanseri, nöroendokrinoloji, tiroid, metabolizma ve obezite ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur. Hayvan deneyleri, insanlarda yapılan klinik çalışmalar ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar endokrin bozucu kimyasalların halk sağlığı için önemli bir endişe teşkil ettiği konusunda hemfikirdir [68]. Epidemiyolojik ve hayvan temelli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu kimyasallara rahim içi ve yaşamın erken döneminde maruziyetin doğum kusurlarına, davranış bozukluklarına ve kansere neden olabileceğini göstermektedir [84].

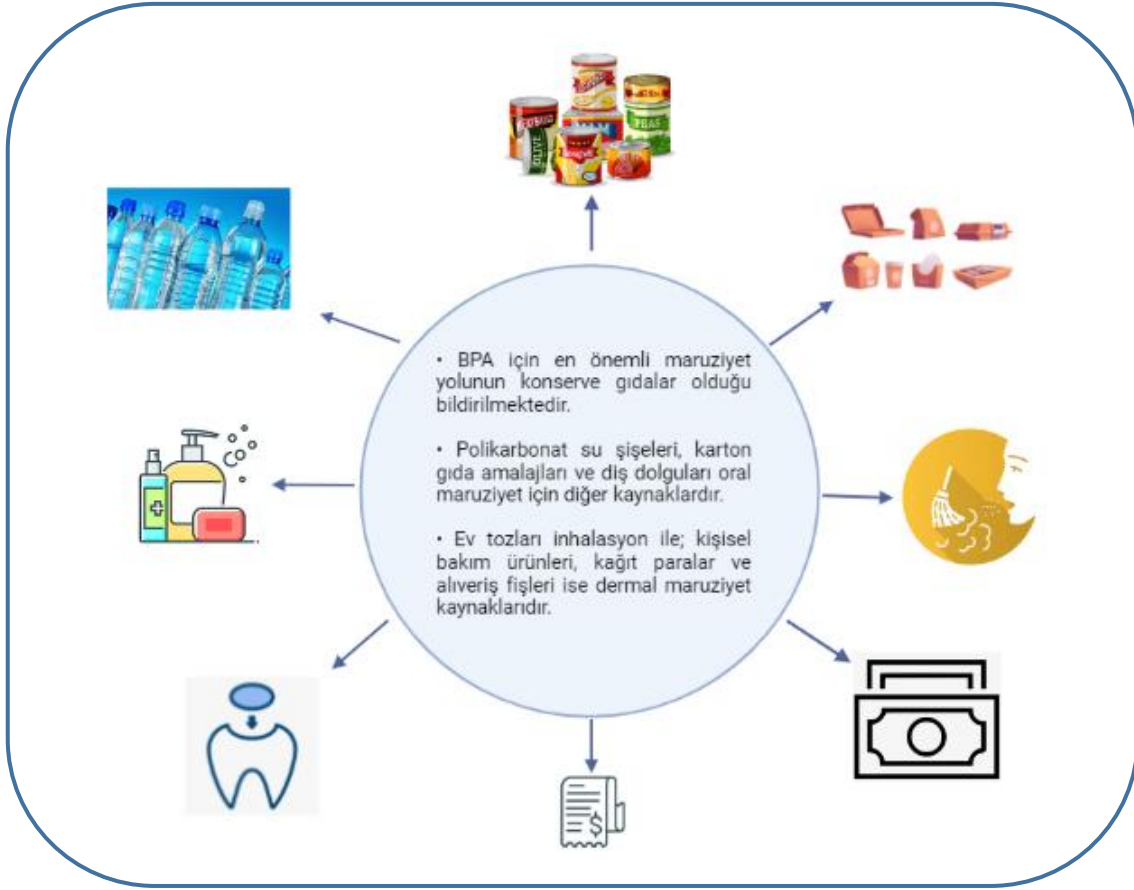
## **Bisfenol A**

Bisfenol A (BPA; 4,4'-dihidroksi-2,2-difenilpropan) ilk olarak 1891'de Rus kimyacı Aleksandr Dianin tarafından bildirilmiş ve 1905'de Marburg Üniversitesinden Theodor Zincke tarafından düşük pH ve yüksek sıcaklıkta asetonun iki mol fenol ile yoğunlaştırılmasıyla sentezlenmiştir [85]. 1936 yılında Dodds ve Lawson tarafından overleri alınmış sıçanlara 100 mg BPA enjekte edilmiş ve östrusun indüklenmesi



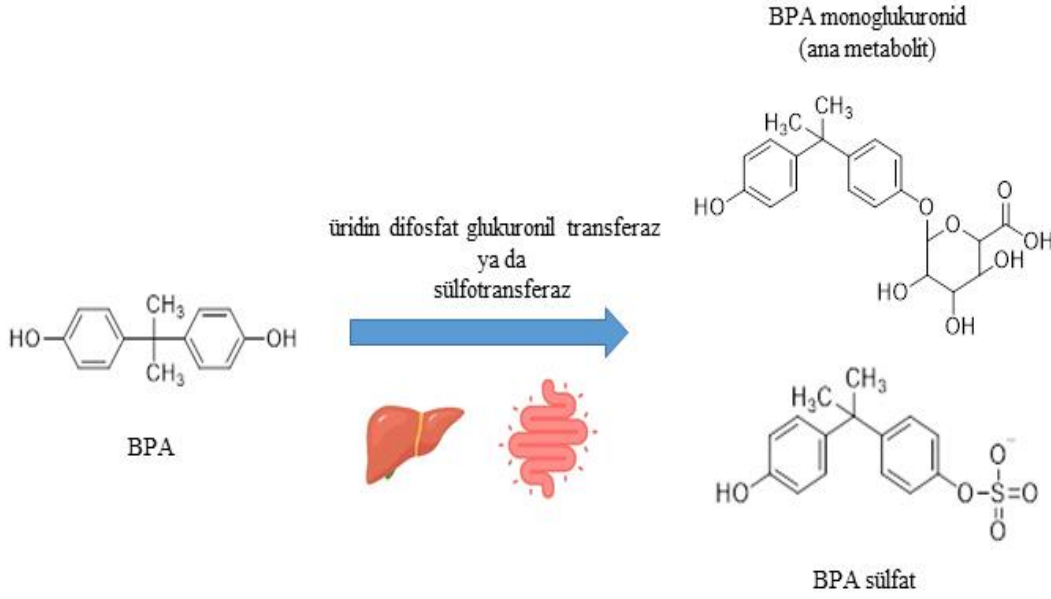
izlenerek ilk defa BPA'nın östrojenik etkiler oluşturduğu rapor edilmiştir [86]. Böylece sentetik estradiol olarak adını duyuran ve ticari olarak kullanılan BPA'nın tıbbi olarak kullanımına, yapısal analogu olan dietilstilbestrolün (DES) daha güçlü olduğu anlaşılınca son verilmiştir [87]. Daha sonra, çapraz bağlama özellikleri nedeniyle polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde monomer olarak, vernik hammaddesi, plastik, kauçuk ve yağlarda antioksidan, alev geciktiricilerin sentezinde prekürsör olarak kullanılmaya başlanmıştır [88, 89, 90]. Dünya çapında BPA üretiminin 2008 yılında yaklaşık 5,2 milyon ton olduğu ve bu sayının 2015 yılında 7,7 milyon tona ulaştığı bildirilmiştir. BPA'nın tahmini tüketiminin ise 2022 yılına kadar 10,6 milyon tona çıkması beklenmektedir [91].

BPA maruziyeti için majör yol olarak oral yol bildirilse de inhalasyon ve dermal temas ile de maruziyet söz konusudur [92, 93]. Diyet yoluyla alınan BPA için en önemli maruziyet yolunun konserve gıdalar olduğu bildirilse de BPA ile kontamine olmuş alanlarda yetiştirilen hayvanlardan sağlanan et, süt veya yumurta gibi taze gıdalarda da BPA'ya rastlanabilmektedir. Ayrıca, karton gıdalarda depolanan gıda ürünlerinde de BPA varlığı tespit edilmiştir [93]. Günlük hayatın pek çok alanında insanların temas ettiği bir madde olan BPA için gıda kaynaklı olmayan diğer maruziyet kaynakları arasında diş dolguları, polikarbonat su pompalar, yenidoğan bakım ünitelerindeki medikal cihazlar, duş perdeleri, mutfak ve çamaşır deterjanları, ev temizlik ürünleri, sabunlar, losyonlar, şampuanlar, traş kremleri, ojeler, güneş kremleri, kağıt paralar, ev tozu ve alışveriş fişleri sayılabilmektedir. İnsanlara ait serum, kan ve plazma, amniyon sıvısı, plasenta dokusu, göbek kordon kanı, anne sütü, üre, semen ve foliküler sıvı gibi biyolojik örneklerde BPA'ya rastlandığı bildirilmiştir [94].



**Şekil 2.** BPA maruziyet kaynakları [93, 94]

BPA bağırsak ve karaciğerde esas olarak glukuronidasyon ve daha az oranda sülfatasyon yoluyla BPA monoglukuronid (BPA-G) ve BPA sülfata (BPA-S) metabolize edilmektedir. BPA'nın büyük kısmı uridindifosfat–glukronoziltransferaz (UGT) tarafından insanlardaki ana metabolit olan BPA-G'ye metabolize olmaktadır. Doğum öncesi dönemde BPA glukuronidasyonundan sorumlu UGT aktivitesinin hiç olmadığı veya düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, BPA-G ve BPA-S dekonjuge edildiği ve böylece plasentada tekrar BPA'ya dönüştürüldüğü için insan fetüsü yüksek konsantrasyonlarda BPA'ya maruz kalmaktadır [71].



**Şekil 3.** BPA metabolizması [71]

### **BPA ile İlgili Yasal Düzenlemeler**

Avrupa Birliği üyesi bazı ülkeler 3 yaşına kadar olan çocuklar için tasarlanmış olan kaplarda ve gıda ambalajlarında BPA kullanımını yasaklamıştır. 2010 yılında Danimarka, anne sütü yerine kullanılan yiyeceklerle temas eden tüm kaplarda BPA kullanımını yasaklarken, 2011 yılında Avusturya'da bebek emziklerinde BPA kullanımını yasaklanmıştır. Bunun ardından 2012 yılında Belçika'da özellikle 0-3 yaş arası çocuklar için üretilen yiyecek kaplarında kullanılmak üzere BPA üretimi, dağıtımı ve pazarlanması yasaklanmıştır. Fransa aynı yıl içerisinde gıdalarla temas edecek BPA içerentüm malzemelerin (borular ve tanklar gibi endüstriyel ekipman hariç) üretimini, ithalatını, ihracatını ve pazarlanmasını askıya alan bir yasa çıkarmış, hamile kadınlar ve çocuklar için etiketleme gereklilikleri getirmiştir. 2013 yılına gelindiğinde ise İsveç'te gıda ve 0-3 yaş arası çocukların kullanımına yönelik üretilen ambalajların astarlarının verniklerinde BPA ve BPA içeren materyal kullanımı yasaklanmıştır. 2008 yılında Kanada polikarbonat biberonlarda BPA kullanımını yasaklayan bir yasayı uygulamaya koymuştur. FDA tarafından BPA için erişkin sistemik toksisite NOAEL değeri, iki adet

çok kuşaklı sıçan çalışmasından elde edilen bilgilere göre, 5 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak tanımlamıştır [95].

### ***BPA'nın Endokrin Bozucu Özelliği***

BPA endokrin sistem fonksiyonlarını etkileyerek olumsuz sağlık etkileri oluşturduğu için WHO'ya göre endokrin bozucu bir kimyasal olarak kabul edilmektedir. İki fonksiyonel metil grubu içeren bir karbon köprüsü ile birbirine bağlanmış iki fenol halkasından oluşan ve organik bir bileşik olan BPA difenilmetan türevidir. BPA ve östradiöl yapısında bulunan fenol gruplarının benzerliği nedeniyle BPA östrojeni taklit eden ve hormon benzeri özellikler gösteren bir ksenoöstrojen olarak kabul edilmektedir [96, 97]. BPA para konumunda iki hidroksil grubu taşıyan bir difenil bileşiği olması ile sentetik östrojen olan DES'e benzerlik göstermektedir [98]. Bu iki bileşiğin kimyasal yapı olarak benzemesi nedeniyle; BPA nükleer östrojen reseptörünün (ER) her iki alt tipine de, östrojen reseptör alfa (ER $\alpha$ ) ve östrojen reseptör beta (ER $\beta$ ), bağlanabilme yeteneğine sahiptir ve endokrin bozucu özelliğini bu şekilde gösterdiği laboratuvar çalışmalarında kanıtlanmıştır. Bu bilgiye göre BPA ER'ye bağlanarak onu aktifleştiren bir ksenoöstrojen olarak kabul edilmektedir [99]. Ancak BPA en aktif östrojen olarak kabul edilen östradiole kıyasla ER'lere 1000-2000 kat daha az afinite göstermektedir [100]. Östrojenin etkisini taklit edebilmesinin yanı sıra BPA'nın bazı dokularda östrojeni antagonize etmesi bu kimyasalın seçici östrojen reseptör modülatörü veya ER'nin kısmi agonisti olduğunu göstermektedir [96, 101]. BPA'nın ana hedefi olarak östrojen reseptörlerinin her iki alt tipi gösteriliyor olsa da BPA veya halojenlenmiş türevlerinin pregnan X reseptörünü, östrojenle ilişkili reseptör gamayı ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamayı uyarırken; androjen reseptörünü ve tiroid hormon reseptörünü inhibe ettiği bildirilmiştir. BPA'nın ayrıca G-proteini ile ilişkili östrojen reseptörü ile etkileşime girdiği de bildirilmiştir [102]. BPA'nın östrojen benzeri aktiviteye sahip olduğuna, üreme organlarında gelişimsel toksisiteyi tetiklediğine ve testosteron sentezini inhibe ettiğine dair çalışmalardan elde edilen çok sayıda kanıt bulunmaktadır [98].

### ***BPA'nın Kadın Üreme Sistemi Üzerindeki Olası Etkileri***

Yapılan pek çok deneysel çalışmada BPA'nın overler, uterus ve vajina ağırlığı, yumurta şekli, fertilizasyon oranı, canlı doğan yenidoğan sayısı, yenidoğanlarda genital

açıklık ile anüs arasındaki mesafe, vajinal açılma zamanı ve östrus siklusunun başlangıcı gibi üreme sağlığı ile ilgili birçok göstergelyi etkilediği gösterilmiştir [103]. BPA over fonksiyonlarını çeşitli mekanizmalarla değiştirebilmektedir. İlk mekanizma incelendiği zaman BPA oosit kalitesini düşürerek, steroid hormon sentezi için gerekli önemli steroidojenik enzimlerin ekspresyonunu/aktivitesini değiştirmek, steroid hormon reseptörlerine bağlanıp endojen ligandların bağlanmasının önlemek, over kanserinde hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarmak ve hücre apoptozunu inhibe etmek suretiyle doğrudan etki ettiği görülmektedir. BPA'nın dolaylı yoldan over fonksiyonlarını etkilediği mekanizmalar arasında ise over hücrelerinde endokrin ve otokrin etkileri olan adipokinlerin ve adipokin reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirmesi yer almaktadır [104]. PKOS'lu sıçanlara ait over dokularında yapılan bir çalışmada BPA'nın teka hücrelerinde testosteron sentezi ile 17- $\alpha$  hidroksilaz, kolesterol yan zincir açma enzimi ve steroidojenik akut düzenleyici proteinin (StAR) mRNA ekspresyon düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Granüloza hücrelerine  $10^{-7}$  ila  $10^{-5}$  M konsantrasyonlarda BPA uygulaması ile progesteron seviyesinde ve kolesterol yan zincir açma enziminin mRNA ekspresyonunda artış olurken,  $10^{-4}$  M ile beklenmedik bir düşüş gözlenmiştir. BPA ( $10^{-6}$  ila  $10^{-4}$  M) östradiol seviyesi ve aromatazın mRNA ekspresyonu üzerinde konsantrasyona bağlı inhibitör etki göstermiştir. Bu sonuçlar, BPA'nın steroidojenik enzimleri değiştirmek suretiyle over steroidogenezini kesintiye uğratabileceğini düşündürmektedir [105]. Elde edilen bu bulguların, testosteron üretiminin BPA tarafından uyarılması veya BPA metabolizmasının testosteron tarafından baskılanması ile açıklanabileceği düşünülmektedir. BPA karaciğerde mikrozomlar tarafından glukronide olmakta ve UGT2B1 tarafından kataliz edilerek, feçesle ve idrarla vücuttan atılmaktadır [106]. UGT aktivasyonunun ve transkripsiyonunun androjenler tarafından azaltıldığı bildirilmiştir. BPA'nın sıçan karaciğerinde testosteron 2 $\alpha$ -hidroksilaz ve testosteron 6 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitelerini ve CYP2C11/6 ve CYP3A2/1 protein düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir [107]. Ayrıca SHBG için güçlü bir ligand olan BPA diğer seks hormonlarının SHBG üzerindeki bağlanma noktalarına bağlanmak suretiyle serbest androjen miktarını arttırmaktadır [108]. PKOS'lu kadınların dolaşımındaki testosteron seviyelerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olması ve yüksek androjen konsantrasyonlarının BPA klerensini azaltıyor olması nedeniyle yüksek BPA seviyelerinin PKOS için bir neden değil bir sonuç olduğunu öne süren bazı çalışmalar da

vardır [109]. Literatürde BPA'nın pankreas  $\beta$  hücrelerini insülin üretimini artırmaya teşvik ettiğini ve bunun da insülin direncine neden olabileceğini gösteren in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Bu bilgiler dahilinde PKOS'un hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi iki temel özelliği göz önüne alındığında BPA'nın metabolik ve over mekanizmalarını bozarak PKOS etiyojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [110]. BPA'nın over mekanizmalarını etkilediği Wistar sıçanları ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Prepubertal dönemde bulunan sıçanlar bir hafta süreyle BPA'ya maruz bırakıldığında BPA'nın sıçanlarda over ağırlığını ve primordial, primer/preantral, antral foliküllerin ve korpus luteum sayısında azalmaya atretik folikül sayısında ise artışa neden olurken foliküllerin bileşen oranını da etkilediği gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca AMH gen ekspresyonunda BPA maruziyetine bağlı olarak artış görülmesi, BPA'nın AMH seviyelerinin artmasına bağlı olarak foliküler gelişimi inhibe edebileceğini düşündürmüştür. Bunun yanı sıra ergenlik öncesi dönemde görülen BPA maruziyeti ile folikül gelişimini destekleyen genler olarak bilinen oocyte-specific histone H1 variant (H1FOO) ve factor in the germline alpha (FIGLA) ekspresyonunda görülen azalmanın ise BPA maruziyetinin oosit ve foliküllerin gelişimi ve olgunlaşması üzerinde inhibe edici etkiye sahip olabileceği çıkarımını yaptırmaktadır [111].

### **BPA Maruziyeti ve PKOS İlişisini Araştıran Çalışmalar**

İranlı kadınlar arasında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında idrar BPA konsantrasyonu ve PKOS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Katılımcılardan sabah toplanan ilk idrar örneğindeki total BPA (konjuge ve serbest) seviyesi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmada PKOS'lu bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek BPA seviyesi rapor edilmiştir [112].

Cinsiyet farklılıklarının serum BPA düzeyleri üzerindeki etkisini ve BPA ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir çalışmada sağlıklı ve PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı erkeklerde serum BPA konsantrasyonları kompetitif ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sağlıklı kadın katılımcılar ile kıyaslandığında PKOS'lu kadınlarda ve sağlıklı erkek katılımcılarda serum BPA konsantrasyonları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Katılımcıların tamamında serum BPA ile tT ve sT konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon kurulurken, diğer cinsiyet hormonları ile arasında

ilişki olmadığı ortaya koyulmuştur. Çalışmadan elde edilen bulgular BPA metabolizması üzerinde androjenin etkisinden dolayı serum BPA ve androjen konsantrasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve serum BPA konsantrasyonlarında cinsiyet ile ilişkili değişiklikler olduğunu göstermektedir [113].

Over disfonksiyonu (hiperprolaktinemi ve hipotalamik amenore) ve obez olan ve olmayan (PKOS'lu ve normal) kadınlarda serum BPA düzeyleri kompetitif ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümlerin sonucunda numune veren tüm kişilerin serumlarında BPA tespit edilmiştir. Serum BPA konsantrasyonları PKOS'lu obez olmayan ve obez kadınlarda ve obez kadınlarda obez olmayan normal kadınlarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hiperprolaktinemisi, hipotalamik amenoresi olan ve obez olmayan normal kadınlar arasında ise fark gözlenmemiştir. Ayrıca çalışmaya katılan tüm kadınlarda serum BPA düzeyleri ile tT, sT, androstenedion ve DHEAS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir [114].

İzotop seyreltme kütle spektrometresi ile idrar numunelerinde BPA düzeylerinin ölçüldüğü ir aşka çalışmada yukarıda bahsedilen ve ELISA yönteminin kullanıldığı diğer üç çalışmanın aksine araştırmacılar idrar BPA düzeyleri ve PKOS arasında bir ilişki bulamamıştır. ELISA'nın yeterli analitik seçicilik ve özgüllükten yoksun olması ve matris etkileri performansta anormalliklere neden olabileceği nedeniyle bu yöntemin klinik örneklerde BPA'nın kantitatif olarak saptanması için uygun olmadığı belirtilmektedir [115].

PKOS'lu kadınlarda ve klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayan, düzenli menstrüel siklusa sahip kadınların oluşturduğu kontrol grubunda yüksek performanslı sıvı kromatografisi/sıralı kütle spektrometresi (HPLC-MS/MS) ile serum BPA konsantrasyonları belirlenerek, bunun hormonal ve metabolik profil üzerindeki olası etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları serum tT ve FAI ile pozitif korelasyon gösteren serum BPA konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonucun aksine, serum BPA konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, serum glikozu, insülin ve lipitler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar ovaryan hiperandrojenizm oluşumunda BPA'nın potansiyel rolüne işaret etmektedir [111].

BPA'nın PKOS patofizyolojisindeki olası rolüne işaret eden ve bu kimyasala maruziyetin hormonal ve metabolik etkilerini değerlendiren bir vaka-kontrol çalışmasında market çalışanı PKOS'lu kadınlarda serum BPA düzeyleri HPLC ile ölçülmüştür. Vaka grubunu oluşturan kadınların serum BPA konsantrasyonunun kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın da serum trigliserid ve kolesterol konsantrasyonlarının yanı sıra LH/FSH oranındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Açlık kan şekeri, HDL ve LDL açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [116].

PKOS'lu kadınlarda BPA maruziyetinin hormonal, metabolik ve hematolojik parametreler ile olası ilişkisini değerlendiren bir çalışmada serum BPA seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek BPA seviyeleri gözlenmiştir. Vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı ile BPA seviyeleri arasında da önemli bir ilişki bulunması bu nedenle BPA'nın visceral yağlanmanın artmasındaki rolünü desteklemektedir. BPA seviyeleri testosteron seviyeleri ve sendromun tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal parametrelerde (açlık kan şekeri, 1. Saat kan şekeri, 2. Saat kan şekeri, total kolesterol, trigliseridler, açlık insülin, homeostatik model insülin direnci değerlendirmesi (HOMA-IR) ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (OUICKI)) gözlenen anormallikler ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Çalışmada ayrıca PKOS'lu kadınlarda BPA düzeyleri ve eritrosit indeksi (HCT ve MCV) arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur [117].

PKOS patofizyolojisinde BPA'nın potansiyel rolüne işaret etmek isteyen bir çalışmada ELISA yöntemi ile serum BPA düzeylerinin ölçümü yapılmış, BPA ile hormonal ve metabolik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonunda sağlıklı grup ile kıyaslandığında PKOS'lu kadınlarda daha yüksek BPA seviyeleri tespit edilmiş olup, androjen ve BPA seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayrıca zayıf ve obez PKOS'lu kadınlarda sağlıklı gruba kıyasla hiperinsülinemide anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. İnsülin direnci derecesi bu gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunurken ve PKOS'lu kadınlarda Matsuda indeksi ile BPA arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [118].

Adölesan dönemde bulunan bir çalışma grubunda BPA'nın PKOS oluşumundaki rolü ve metabolik parametreler, insülin direnci ve obezite ile olan ilişkisini araştıran bir



çalışmada serum BPA seviyeleri HPLC ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda kontrol grubu ile kıyaslandığında PKOS'lu adölesanların serum BPA seviyelerinin daha yüksek olduğu ve obeziteye göre alt gruplar karşılaştırıldığında BPA seviyelerindeki anlamlı artışı belirleyen ana faktörün obezite değil PKOS varlığı olduğu ifade edilmiştir. BPA ile tT, sT, DHEAS seviyelerinin ve Ferriman-Gallwey skorunun önemli ölçüde korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte BPA ile vücut yağ yüzdesi, dislipidemi ve insülin direnci parametreleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir [119].

Adölesanlardan oluşan bir başka çalışma grubunda yapılan çalışmada idrar BPA düzeyleri HPLC ile ölçülmüş ve PKOS'lu adölesanlarda idrar BPA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. PKOS grubu içerisinde obezite varlığında BPA düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilse de bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bunların yanı sıra BPA seviyelerinin polikistik over morfolojisi ile korele olduğu tespit edilirken obezite, androjen seviyeleri ve diğer metabolik parametreler ile BPA arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [120].

PKOS'lu kadınlarda BPA maruziyetinin over rezervi üzerindeki olası etkilerini aydınlatmayı amaçlayan bir çalışmaya katılan kadınlardan toplanan idrar örneklerindeki BPA konsantrasyonu yüksek performanslı sıvı kromatografisi-elektrosprey iyonizasyon sıralı kütle spektrometresi kullanılarak tespit edilmiştir. Kreatinine göre ayarlanmış idrar BPA seviyesi ile antral folikül sayısı, AMH, FSH ve inhibin B arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre tüm kadınların idrarında BPA saptanırken, PKOS'lu kadınlarda idrar BPA konsantrasyonu ve antral folikül sayısı arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da BPA ile AMH ve 3. gün FSH arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. BPA ve inhibin B arasında ise herhangi bir ilişki bildirilmemiştir [121].

Foliküler sıvıda BPA konsantrasyonunu saptayarak bunun PKOS'lu ve sağlıklı bireylerde estradiol sentezi üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada in vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyon için kontrollü over stimülasyonu yapılan kadınlardan foliküler sıvı ve granüloza hücreleri toplanmıştır. ELISA yöntemiyle ölçülen foliküler sıvı BPA düzeyleri PKOS'lu kadınlarda sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra 0.01-1 µM konsantrasyon aralığında BPA ile 24 saat boyunca muamele edilen granüloza hücre kültür ortamı kullanılarak aromataz

ekspresyonu ve estradiol sentezindeki değişiklikler incelendiğinde BPA ile muamele edildikten sonra, sadece PKOS'lu kadınlara ait granüloza hücrelerinde aromataz ekspresyonu ve östradiol sentezinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca PKOS hastalarına ait bazal serum androjen düzeyleri sağlıklı kontrollere göre biraz daha yüksek bulursa da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [122].

BPA maruziyetinin abdominal / visceral obezite, insülin direnci, insülin duyarlılığı, hiperglisemi, lipitler, leptin ve androjen üzerindeki etkileri aracılığıyla PKOS ile ilişkili metabolik riski nasıl etkilediğini belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. Katılımcılardan toplanan idrar örneklerinde BPA düzeyleri gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analiz edilmiştir. Çalışmaya katılan PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısının idrarında BPA saptanmıştır. BPA'ya maruz kalan PKOS'lu kadınlarda bel/boy oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken, abdominal obezite riski yaklaşık 7 kat, obezite riski ise yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur. BPA idrar konsantrasyonları ile serum insülin seviyeleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. BPA idrar değerleri ile HOMA-IR değerindeki artma ve HDL düzeylerindeki azalma arasında orta derecede anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, idrarlarında BPA saptanan PKOS'lu kadınların testosteron seviyelerinin referans değerlerin üzerinde olma riskinin fazla olduğu vurgulanmıştır [123].

Bir sistematik derleme meta-analizde 11 vaka-kontrol çalışması taranarak (493 PKOSlu birey ve 440 sağlıklı kontrol) BPA'nın PKOS'un metabolik profili üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. İncelenen çalışmalardan 7 tanesi Asya'da yürütülürken, 4 çalışmaya ise Kafkas katılımcılar dahil edilmiştir. Foliküler sıvıdaki BPA seviyelerini analiz eden bir çalışma haricinde diğer çalışmalarda serum BPA düzeyleri rapor edilmiştir. BPA düzeyleri 9 çalışmada ELISA yöntemi ile 2 çalışmada ise HPLC ile ölçülmüştür. Bu sistematik inceleme ve meta-analizden elde edilen sonuçlar PKOS'lu kadınlarda serum BPA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Meta-analiz ile PKOS'lu kadınlarda HOMA-IR ve BPA arasında pozitif ilişki olduğu sonucuna varılmış, bu bulgunun BPA uygulanan fare hücrelerinde yapılan bir çalışmanın sonucu ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Meta-analiz ile ayrıca androstenedion, sT ve tT seviyelerinin PKOS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan sistematik derleme doğrultusunda yüksek BPA

seviyelerinin yüksek VKİ ve HOMA-IR değerleri ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. PKOS'lu katılımcılar VKİ uyumlu katılımcılar ile karşılaştırıldığında, PKOS varlığında kadınların bozulmuş glukoz toleransı veya DM görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [124].

PKOS'lu kadınlarda artmış serum BPA düzeylerinin kronik düşük dereceli inflamasyon, hepatik steatoz ve hiperandrojenizm ile olan ilişkisini dalak boyutu analiz ile değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada serum BPA düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Daha yüksek BPA seviyelerine sahip PKOS'lu kadınlarda hepatik steatoz, C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi kronik inflamasyon belirteçlerinde artış görülmüştür. Ayrıca dalak boyutu artmış katılımcılarda artmış BPA seviyeleri bulunmuştur. Serum BPA konsantrasyonu 0.45 µg/L'den yüksek olan PKOS'lu kadınlarda androjen konsantrasyonlarının artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma için FAI ve dalak boyutu BPA konsantrasyonlarının en güçlü belirleyicileri olarak tanımlanmıştır [125].

Ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesi olan matriks metallo proteinazlar (MMP) doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi, normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik süreçlere katılmalarının yanı sıra kardiyak hastalık, ateroskleroz, tümör hücre invazyonu, anjiyogenezis ve artrit gibi patolojik süreçlerde de yer almaktadırlar. MMP'ler ayrıca over fizyolojisi ve patofizyolojisinde rol oynamaktadır. İnsan overlerinde de ekspresyonu olan MMP-2 ve MMP-9'a foliküler rüptür ve oosit salınımı için ihtiyaç duyulmaktadır. PKOS'lu kadınların serum ve foliküler sıvılarında MMP-9; obez ve PKOS'lu kadınların serum MMP-2 ve MMP-9 konsantrasyonlarının yüksek olması PKOS'daki artmış kardiyovasküler risk veya sendroma bağlı menstrüel düzensizliklerle ilişkilendirilmektedir. Proteolitik bir enzim olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) için serum ve foliküler sıvı seviyeleri PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada insan maruziyet düzeyleriyle uyumlu dozlarda BPA ile inkübe edilen granüloza-lutein hücrelerinde MMP-9 üretiminde doza bağlı bir artış gözlenmiştir. Ancak kullanılan en yüksek dozda ( $\geq 1000$  ng/ml) hücre canlılığının azalması ve MMP-9 üretimi olmaması nedeniyle BPA'nın bu dozda sitotoksik olduğu bildirilmiştir [126, 127].

PKOS ile BPA ve iki BPA analogu olan BPS ile BPF'nin ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada BPA ve analoglarının serum konsantrasyonları HPLC-MS/MS kullanılarak ölçülmüştür. Serum BPA ve BPF konsantrasyonları çalışılan gruplar arasında farklılık göstermezken, PKOS'lu kadınlarda serum BPS konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak PKOS'lu kadınlarda serum BPA konsantrasyonu ile HOMA-IR ve tT değerleri arasında negatif bir korelasyon bildirilirken; serum BPA, BPF ve BPS konsantrasyonları ile serum lipidleri, insülin, DHEA-S, androstenedion ve FAI gibi diğer metabolik parametreler arasında hiçbir korelasyon bulunmamıştır. Serum BPA analogları ve PKOS arasındaki ilişkiyi incelerken, serum BPS konsantrasyonları birinci tertilde olan kadınların bu sendrom ile tanılanma olasılığının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu ilişki yaş, eğitim, BMI, sigara, gelir ve alkol tüketimine göre ayarlandığında da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [91].

Neonatal dönemdeki dişi sıçanlar doğumdan sonraki 16 gün boyunca BPA, tributiltin (TBT) ve her iki endokrin bozucudan oluşan karışıma maruz bırakılmıştır. TBT, BPA ve TBT + BPA uygulaması östrus döngüsünün düzensiz olmasına ve over gelişiminin bozulmasına neden olurken, corpora lutea ve antral folikül sayısında azalma atretik folikül ve kist sayısında ise artış ile sonuçlanmıştır. TBT100 (100 ng kg<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup>), BPA50 (50 µg kg<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup>) ve TBT + BPA uygulamalarından sonra serum testosteron ve LH seviyeleri önemli ölçüde yükselirken, serum SHBG seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bunların yanı sıra endokrin bozucu kimyasalların uygulanmasından sonra lipid ve androjen biyosentezini regüle eden proteinlerin ekspresyon seviyelerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir [128].

Neonatal dönemde görülen BPA maruziyeti artmış serum testosteron ve östradiol seviyesi yetişkinlik döneminde progesteron değerlerinin azalması ve in vitro GnRH sekresyonunun değişmesi ile ilişkilendirilmiştir. BPA50 (50 µg/50 µL; advers etkinin görüldüğü en düşük düzeyden daha düşük bir doz) ve BPA500 (500 µg/50 µL; advers etkinin görüldüğü en düşük düzeyden daha yüksek bir doz) uygulanan hayvanlarda vücut ağırlığı değişmemiş olmasına rağmen daha küçük overler ve daha az sayıda antral folikül olduğu rapor edilmiştir. BPA500'e maruz kalan sıçanlarda çok sayıda kist içeren değişmiş over morfolojisi ve kısırılık gözlenirken, over morfolojisi ve cinsiyet hormon seviyelerinin

değişmiş olması nedeniyle neonatal BPA maruziyetinin doğurganlığı nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu nedenle östrus sabahı ampullada oosit sayımı yapılmış ve BPA50'ye maruz kalan sıçanlarda azalmış doğurganlık gözlenmiştir [109].

Wistar ırkı sıçanların 5 farklı maruziyet grubuna (soyasız diyet, BPA içeren diyet, soya içeren diyet, BPA + soya içeren diyet ve etinilöstradiol) ayrıldığı çalışmada ayrı ayrı BPA veya fitoöstrojen uygulamasının veya her iki kimyasalın birlikte uygulanmasının doğum sonrası dönemde vücut ağırlığını arttırdığını gösterilmiştir. Yetişkinlik dönemine gelindiğinde ise vücut ağırlığının, düşük doz BPA'ya maruz kalan sıçanlarda, BPA ve fitoöstrojenlere birlikte maruz kalan hayvanlara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Düşük doz BPA'ya maruz kalan sıçanlar ile kıyaslandığında fitoöstrojenlere maruz kalan grubun daha yüksek sayıda korpus luteuma ve kistik foliküle ve ayrıca aynı grubun yetişkinlikte daha fazla kiste sahip olduğu bildirilmiştir. Yetişkinlik döneminde dolaşımdaki androjen düzeylerinin BPA veya fitoöstrojen maruziyeti ile değişmemiş olması dikkat çekicidir. Soya diyeti ile, tek doz BPA ile görülmeyen, PKOS ile ilişkili olan overlere ait ve metabolik belirtiler indüklenmektedir [129].

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çevresel kirleticilerin endokrin süreçleri bozduğu bilinse de PKOS gelişimi üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Kullanım alanı çok geniş endüstriyel bir kimyasal olan BPA östrojen etkisini taklit ederek ve/veya testosteron etkisini antagonize ederek ve potansiyel olarak FSH ve LH salgılarını değiştirerek kadınlarda PKOS gelişimine katkı sağlayan bir ksenoöstrojen olarak kabul edilmiştir. Derlememizde incelenen insan çalışmalarda çeşitli vücut sıvılarında BPA seviyeleri ölçülmüştür. ELISA, HPLC, LC-MS/MS, GC-MS yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda BPA seviyeleri PKOS'lu kadınlarda sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunmuştur. Ancak izotop seyreltme kütle spektrometresi yöntemi ile idrar BPA seviyesinin ölçüldüğü bir çalışmada idrar BPA seviyeleri ile PKOS arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Elde edilen bu veri ELISA yönteminin kullanıldığı çalışmalar ile kıyaslandığında, ELISA'nın yeterli analitik seçicilik ve özgüllükten yoksun olması ve matris etkilerinin performansta anormalliklere neden olabileceği nedeniyle ELISA'nın biyolojik numunelerde kantitatif olarak BPA saptanması için uygun olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca biyolojik sıvılardaki BPA konsantrasyonları ile tT, sT, androstenedion, DHEAS ve FAI arasında sadece

PKOS'lu kadınlarda değil kontrol grubu katılımcılarda da pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Bu veriyi neonatal dönemde referans dozda BPA'ya maruz bırakılmış sıçanlarda serum testosteron seviyelerinin artması desteklemektedir. Ayrıca aynı çalışmada BPA maruziyeti ile serum SHBG seviyelerinin düşmesinin PKOS benzeri sendromu indükleyebileceği ve BPA maruziyetinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin polikistik over morfolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Neonatal dönemde BPA'ya maruz kalan sıçanlarda yetişkinlik döneminde PKOS benzeri sendrom geliştiği bildirilen bir başka çalışmada da beynin cinsel farklılaşması döneminde yüksek dozda BPA maruziyetinin hipotalamus-hipofiz-gonad aksında değişikliklere neden olduğu ve bunun da PKOS gelişimi ile ilişkili sonucuna varılmıştır. PKOS'lu kadınların BPA maruziyetinin over rezervi üzerindeki etkisi incelenmiş ve idrar BPA seviyeleri ile antral folikül sayısı, AMH ve menstrüel siklusun 3. günü ölçülen FSH değerleri arasında negatif ilişki bulunması PKOS'lu kadınlarda görülen çevresel BPA maruziyetinin folikülleri etkileyerek over rezervini azaltabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Foliküllerin gelişiminden sorumlu olan mikroçevreyi oluşturan foliküler sıvıdaki BPA varlığı ile PKOS arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada PKOS'lu bireylere ait foliküler sıvıdaki artmış BPA konsantrasyonunun granüloza hücrelerinde aromataz ekspresyonunu ve östradiol sentezini azaltarak sendromun patogenezinde yer alan hiperandrojenemi ve anormal folikül gelişiminde rol oynayabileceğine dair kanıt sağlanmıştır. Organizmadaki kronik düşük dereceli inflamasyon ve PKOS arasındaki ilişkiye serum BPA seviyelerinin katkısının incelendiği bir çalışmada artmış BPA seviyelerine sahip PKOS'lu kadınlarda hepatik steatoz ve kronik inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein ve interlökin-6'da artış görülmüştür. FAI ve dalak boyutu BPA konsantrasyonlarının en güçlü belirleyicileri olarak tanımlanmıştır. Literatür bilgilerine bakıldığında PKOS patofizyolojisinde yer alan insülin direncinin hepatik steatoz oluşumunda önemli bir rolü olduğu görülmektedir. BPA maruziyetinin PKOS ile ilişkili çeşitli inflamasyon mediatörleri üzerindeki etkisi incelenerek PKOS ve BPA arasındaki ilişki hakkında daha detaylı çıkarımlar yapabilmek mümkündür. PKOS esnasında düşük HDL seviyelerinin yanı sıra yüksek LDL ve trigliserid seviyelerinin görülmesi muhtemeldir. Derlememizde yer verilen bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda idrar BPA seviyelerindeki artışa karşın HDL düzeylerinde azalma gözlenirken; diğer iki çalışmada ise PKOS'lu kadınlarda görülen yükselmiş trigliserid ve kolesterol

konsantrasyonundan artmış serum BPA seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. Ancak aynı çalışmalardan birinde HDL ve LDL seviyeleri açısından PKOS ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark görülmemiştir. PKOS'lu kadınlarda lipid parametrelerinin BPA maruziyeti ile nasıl değiştiği ile ilgili yapılacak çalışmalar BPA'nın PKOS ile ilişkili dislipidemi üzerindeki etkisini değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Endokrin bozucu kimyasallara karışım halinde maruz kalmak da oluşacak toksik etkinin derecesini etkiliyor olup sağlık için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu bilgiye dayanarak BPA ve soya izoflavonları kadın üreme sistemi gelişimini olumsuz etkileyerek PKOS fenotipine ait ayırt edici özellikleri oluşturmada birlikte hareket edebilecekleri düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan çalışmada sadece BPA maruziyetinin, iki endokrin bozucu kimyasala kombine halde maruz kalmaya kıyasla, sıçanlarda vücut ağırlığını daha fazla arttırdığı görülmüştür. Ortaya çıkan bu sonuç fitoöstrojenlerin BPA kaynaklı kilo alımını azalttığını ileri sürmenin yanı sıra PKOS ile ilişkili bir komorbidite olan obeziteyi indüklemeye BPA'nın rolünü vurgulamaktadır. BPA'nın PKOS ile ilişkili metabolik risk üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı ile BPA seviyeleri arasında önemli bir ilişki bulunması BPA'nın visceral yağlanmadaki rolünü desteklemektedir. PKOS'lu kadınlarda BPA maruziyetinin hematolojik parametreler ile olası ilişkisi değerlendirildiğinde ise BPA düzeyleri ile eritrosit indeksi (HCT ve MCV) arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmasının PKOS patofizyolojisinde önemli bir role sahip olan insülin direnci ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Derlememizde yer alan birbirinden bağımsız çalışmalarda insülin direnci ölçümünde kullanılan çeşitli metotlar (HOMA-IR, QUICKI, açlık insülin ve Matsuda indeksi) ile elde edilen sonuçların BPA'ya maruz kalan PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak farklı metotlar ile insülin direnci derecesinin saptanması PKOS'da insülin direncine bağlı olarak da gelişebilecek pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu, T2DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom hakkında bilgi sağlayacaktır. PKOS'lu adölesanlarda BPA seviyelerinin ilk defa saptandığı bir çalışmada BPA ile vücut yağ yüzdesi, dislipidemi ve insülin direnci parametreleri arasında bir ilişki saptanmaması bu yaş grubu içerisinde bulunan PKOS'lu bireylerde BPA maruziyetinin ileri çalışmalar ile araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda kontrol grubundaki kadınlar ile kıyaslandığında PKOS grubunun çok daha genç olması bu grupta yer alan bireylerin kontrol grubuna göre

çalışılan kimyasala yaşam boyu maruziyetinin daha kısa olduğunu düşündürmektedir. Bu gibi durumların asıl araştırılan konunun önüne geçmemesi için istatistiksel analiz yapılırken yaş ve diğer karıştırıcı değişkenler sait tutularak kontrol altına alınmalıdır. BPA'nın endokrin bozucu etkileri nedeniyle birçok ülke tarafından kullanımını yasaklanması veya kısıtlanması üreticileri BPA'ya benzer kimyasal özelliklere sahip alternatif maddeler bulmaya ve BPA analoglarının kullanımında artışa yol açmıştır. PKOS ve BPA arasındaki ilişkiden bahsedilen çalışmalara kıyasla BPA analoglarının PKOS gelişimi üzerindeki etkisini anlatan çalışma sayısı kısıtlı kalmaktadır. Literatürde yer alan bir çalışmada incelenen üç bisfenol türeviden (BPA, BPS ve BPF) BPS maruziyeti ile PKOS tanısı arasındaki potansiyel ilişkiye işaret edilmektedir. Çalışılan üç BP arasında yalnızca serum BPS seviyeleri ile PKOS tanısı arasında bir ilişki bulunmuştur. Yukarıda bahsi geçen çalışmaların aksine bu çalışmada PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubu arasında bir farklılık gözlenmeyen serum BPA konsantrasyonları için tT ve HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Derlememizde odaklanılan insan temelli çalışmalarda serum, idrar, foliküler sıvı gibi biyolojik numunelerde tayin edilen BPA seviyeleri ile

PKOS gelişimi arasında genellikle pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak BPA analogları ile ilgili çalışmada PKOS ve kontrol grubu arasında serum BPA konsantrasyonları açısından bir farklılık görülmemesi bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. BPA ölçümü için tercih edilen yöntemler arasında LC-MS ve LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS, HPLC-MS/MS veya floresan, elektrokimyasal, UV dedektörlerden birinin kullanıldığı sıvı kromatografisi bulunmaktadır. PKOS'lu kadınlarda BPA ölçümü için sıklıkla ELISA yönteminin de kullanılmış olduğu derlememizde yer alan çalışmalarda görülmektedir. Ancak ELISA yönteminde antikor özgüllüğünün düşük olması ve matriks etkileri nedeniyle biyolojik örneklerdeki BPA olduğundan farklı miktarlarda tespit edilebilmektedir. Dolayısıyla biyolojik numunelerde BPA analizine yönelik geliştirilmiş ucuz, hızlı, basit, yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip bir analitik metot ile yeni çalışmalar yapılması yararlı olacaktır. Endokrin bozucu kimyasalların gelişmekte olan organları ve beyni hedef alması sebebiyle fetüsler, yenidoğanlar ve bebeklerin de bisfenollere maruz kalması büyük bir endişe konusudur. Bu nedenle, derlememizde de bahsedildiği üzere, BPA analizinde sıklıkla kullanılan serum, idrar ya da tam kan gibi biyolojik numunelerin yanı sıra rahim



içi maruziyeti tespit etmek ve bunun yetişkinlik döneminde ortaya çıkabilecek PKOS ile ilişkisini tespit etmek için amniyotik sıvı, plasenta, mekonyum, kolostrum, anne sütünün de biyolojik numune olarak kullanıldığı çalışmalar tasarlanmalıdır. Endokrin bozucu kimyasalların kısa yarılanma ömrüne sahip olmasından ve hızlı metabolize oldukları için bu kimyasalların analizinde kullanılacak en uygun biyolojik materyalin idrar olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Sendromun çok yönlü ve heterojen olmasından dolayı çeşitli yöntemlerle oluşturulabilecek deney hayvanı modellerinde de PKOS'a ait hormonal dengesizlikler, metabolik bozukluklar ve over morfolojisindeki değişikliklere BPA'nın hangi mekanizmalar ile sebebiyet verdiği izlenmelidir. Ayrıca bunlara ilaveten eş zamanlı yürütülecek hücre kültürü çalışmaları da diğer çalışmalardan elde edilen bilgilerin yorumlanmasına destek olurken aynı zamanda PKOS ve BPA ilişkisi hakkında araştırmacıların önünde yeni ufuklar açacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] Ashraf, S., Nabi, M., Rasool, S. u. A., Rashid, F., Amin, S. (2019): Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 20:(1). doi: 10.1186/s43042-019-0031-4
- [2] Sanchez-Garrido, M. A., Tena-Sempere, M. (2020): Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 35:(100937). doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001
- [3] Sam, S. (2007): Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Management*, 3:(2) 69-73. doi: 10.1089/obe.2007.0019
- [4] Ianosi, S., Ianosi, G., Neagoe, D., Ionescu, O., Zlatian, O., Docea, A. O., Badiu, C., Sifaki, M., Tsoukalas, D., Tsatsakis, A. M., Spandidos, D. A., Calina, D. (2016): Age-dependent endocrine disorders involved in the pathogenesis of refractory acne in women. *Molecular Medicine Reports*, 14:(6) 5501-5506. doi: 10.3892/mmr.2016.5924
- [5] Evliyaoğlu, O. (2011): Polikistik over sendromu ve hirsutizm. *Türk Pediatri Arşivi*, 46:(1) 97-102. doi: 10.4274/tpa.46.45
- [6] Siklar, Z., Oçal, G., Adiyaman, P., Ergur, A., Berberoğlu, M. (2007): Functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with obesity and/or premature pubarche. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20:(4) 475-481. doi: 10.1515/jpem.2007.20.4.475
- [7] Alataş, E., Kılıç, D., Güler, T. (2019): 2018 Uluslararası kanıt dayalı polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'. *Pamukkale Medical Journal*, 12: 595-602. doi: 10.31362/patd.563485
- [8] Housman, E., Reynolds, R. V. (2014): Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. diagnosis and manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71:(5) 847.e841-847.e810; quiz 857-848. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007
- [9] Özberk, D., Ruhuşen, K., Görkemli, H. (2019): Hirsutizmi olan kadınlarda tanı, insülin direnci ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki. *Çukurova Medical Journal*, 44:(1) 72-79.

- [10] Lumezi, B. G., Berisha, V. L., Pupovci, H. L., Goçi, A., Hajrush, A. B. (2018): Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 35:(6) 631-635. doi: 10.5114/ada.2018.77615
- [11] Acmaz, G., Cınar, L., Acmaz, B., Aksoy, H., Kafadar, Y. T., Madendag, Y., Ozdemir, F., Sahin, E., Muderris, I. (2019): The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. *BioMed Research International*, 2019:(2513067). doi: 10.1155/2019/2513067
- [12] Franik, G., Bizoń, A., Włoch, S., Kowalczyk, K., Biernacka-Bartnik, A., Madej, P. Jul (2018): Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22:(14) 4411-4418. doi: 10.26355/eurrev\_201807\_15491
- [13] Gainer, S., Sharma, B. (2019): Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. *Indian dermatology online journal*, 10:(2) 97-105. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_249\_17
- [14] Karrer-Voegeli, S., Rey, F., Reymond, M. J., Meuwly, J.-Y., Gaillard, R. C., Gomez, F. (2009): Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine*, 88:(1) 32-45.
- [15] Mostafa, M. H., Ragab, N. F., Mohammed, G. F. (2020): Prevalence of cutaneous disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 10:(09) 1246-1264. doi: 10.4236/ojog.2020.1090116
- [16] Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Nahidi, F., Bidhendi Yarandi, R., Behboudi-Gandevani, S., Azizi, F. Sep (2017): Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 87:(3) 217-230. doi: 10.1111/cen.13389
- [17] Leerasiri, P., Wongwananuruk, T., Indhavivadhana, S., Techatraisak, K., Rattanachaiyanont, M., Angsuwathana, S. Jun (2016): Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42:(6) 678-683. doi: 10.1111/jog.12945
- [18] Chang, R. J., Dumesic, D. A. (2019): Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (Eighth Edition), Elsevier, Philadelphia
- [19] Diamanti-Kandarakis, E. (2008): Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10: e3. doi: 10.1017/s1462399408000598
- [20] Güzel, A. İ., Aksoy, N., Tokmak, A., Yılmaz, N. (2014): Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 5:(4). doi: 10.5799/ahinjs.01.2014.04.0474
- [21] Chang, J., Azziz, R., Legro, R., Dewailly, D. (2004): The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. *Fertility and Sterility*, 81:(1) 19-25.
- [22] Adams, J. M., Taylor, A. E., Crowley, W. F., Jr., Hall, J. E. (2004): Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89:(9) 4343-4350. doi: 10.1210/jc.2003-031600
- [23] Öztürk, S., Dündar, B., Koçyiğit, N., Çatlı, G. (2018): Polikistik over sendromlu adolesanlarda serum ürokortin 2, ürokortin 3 ve antimüllerian hormon düzeyleri. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3:(2) 21-26. doi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/449981>
- [24] Öktem, Ö., Urman, B. (2012): Reprodüktif yaşam siklusu: folikülogenez ve menstrüasyon. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 9:(1) 1-24. doi: 10.5505/tjod.2012.37039

- [25] Barbieri, R. Steroid hormone metabolism in polycystic ovary syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/steroid-hormone-metabolism-in-polycystic-ovary-syndrome> (accessed 01.09.2021)6
- [26] Abbara, A., Eng, P. C., Phylactou, M., Clarke, S. A., Hunjan, T., Roberts, R., Vimalasvaran, S., Christopoulos, G., Islam, R., Purugganan, K., Comminos, A. N., Trew, G. H., Salim, R., Hramyka, A., Owens, L., Kelsey, T., Dhillon, W. S. (2019): Anti-müllerian hormone (AMH) in the diagnosis of menstrual disturbance due to polycystic ovarian syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 10: 656-656. doi: 10.3389/fendo.2019.00656
- [27] Hoyt, K. L., Schmidt, M. C. (2004): Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment. *Journal of the American Society for Clinical Laboratory Science*, 17:(3) 155-163.
- [28] Rosenfield, R. L., Ehrmann, D. A. (2016): The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, 37:(5) 467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104
- [29] Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., Azziz, R. (2016): Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106:(1) 6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- [30] Azziz, R. (2005): Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertility and Sterility*, 83:(5) 1343-1346. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.085
- [31] Şahin, L., Kumbak Aygün, B. (2013): Adolesanda polikistik over sendromu. *Fırat Tıp Dergisi*, 18:(2) 66-74.
- [32] Bani Mohammad, M., Majdi Seghinsara, A. (2017): Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 18:(1) 17-21. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17
- [33] Tanrıverdi, F. (2009): Sekonder polikistik over durumları. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji - Özel Konular*, 2:(2) 23-27.
- [34] Yildiz, B. O., Bozdog, G., Yapici, Z., Esinler, I., Yarali, H. (2012): Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 27:(10) 3067-3073. doi: 10.1093/humrep/des232
- [35] Sanchez-Garrido, M. A., Tena-Sempere, M. (2020): Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 35: 100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001
- [36] Matalliotakis, I., Kourtis, A., Koukoura, O., Panidis, D. (2006): Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 274:(4) 187-197. doi: 10.1007/s00404-006-0171-x
- [37] Yıldırım, H. A., Memişoğulları, R. (2011): Polikistik over sendromu'nda gözlenen biyokimyasal bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi*, 3:(1) 42-48.
- [38] Coyle, C., Campbell, R. E. (2019): Pathological pulses in PCOS. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 498: 110561. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110561>
- [39] Karadeniz, Z. (2018): Polikistik over sendromunda metformin kullanımı. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 1:(1) 43-57.
- [40] Shaw, N., Rosenfield, M. R. L. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents> (accessed 02.09.2021)
- [41] Alsadi, B. (2019): Clinical Features of PCOS. In: *Polycystic Ovarian Syndrome*, Z.W. (ed.), IntechOpen.
- [42] Memili, S., Şar, F., Memili, V., Kazancıoğlu, R. (2009): Polikistik over sendromunda insülin direnci ve antropometrik ölçümler. *Haseki Tıp Bülteni*, 47:(1) 6-12.
- [43] Cibula, D. (2004): Is insulin resistance an essential component of PCOS?: the influence of confounding factors. *Human Reproduction*, 19:(4) 757-759. doi: 10.1093/humrep/deh137

- [44] Pateguana, N. B., Janes, A. The contribution of hyperinsulinemia to the hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome. *Journal of Insulin Resistance*, 4:(1). doi: 10.4102/jir.v4i1.50
- [45] Essah, P. A., Nestler, J. E. (2006): *Insulin Resistance and Hyperinsulinism in the Polycystic Ovary Syndrome*, in *Androgen Excess Disorders in Women*, Humana Press, Totowa, New Jersey
- [46] Zhang, B., Wang, J., Shen, S., Liu, J., Sun, J., Gu, T., Ye, X., Zhu, D., Bi, Y. (2018): Association of androgen excess with glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *BioMed Research International*, 2018:(68697059). doi: 10.1155/2018/6869705
- [47] Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., Franks, S. (2019): Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health*, 13:(11795581198740429). doi: 10.1177/1179558119874042
- [48] Tsilchorozidou, T., Overton, C., Conway, G. S. (2004): The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60:(1) 1-17. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x>
- [49] Lin, Q., Zhang, H., Zhao, J., Wang, Z. (2019): Expression and Contribution of Insulin Signaling Pathway to the Development of Polycystic Ovary Syndrome, In: *Polycystic Ovarian Syndrome*, Z. W. (ed.), IntechOpen.
- [50] Bolu, Ş. E., Taşlıpınar, A. (2006): İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi-Metabolik Sendrom Özel Sayısı*, 2:(3) 8-17.
- [51] Magoffin, D. A. (2006): *Ovarian steroidogenic abnormalities in the polycystic ovary syndrome*, in *Androgen Excess Disorders in Women*, Humana Press, Totowa, New Jersey
- [52] Bremer, A. A., Miller, W. L. May (2008): The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertility and Sterility*, 89:(5) 1039-1048. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.091
- [53] Koçyiğit, C., Çath, G., DüNDAR, B. N. (2016): Nadir bir olgu: primer amenore ve hipertansiyon; 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports-Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Bahar Okulu 2016 Olgu Sunumları*, 24:(2 Suppl 1) 13-17.
- [54] González, F. (2012): Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*, 77:(4) 300-305. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.003
- [55] Velez, L. M., Seldin, M., Motta, A. B. (2021): Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome†. *Biology of Reproduction*, 104:(6) 1205-1217. doi: 10.1093/biolre/ioab050
- [56] Aydoğdu, A., Haymana, C., Tapan, S., Taşlıpınar, A., Yazıcı, M., Başaran, Y., Dinç, M., Sönmez, A., Azal, Ö. (2015): Polikistik over sendromu olgularında artmış visseral adipozite indeksi; inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenite arasındaki ilişki. *Gülhane Tıp Dergisi*, 57: 107-110.
- [57] Hivert, M. F., Baillargeon, J. P. (2006): *Environmental Factors in the Polycystic Ovary Syndrome*. In: *Androgen Excess Disorders in Women*, R. A., J. E. N., D. D. Humana Press, New Jersey.
- [58] Aksu, B. M., Sariyer, E. T. (2021): Polikistik over sendromu ve ağırlık yönetimi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12:(2) 241-249. doi: 10.22312/sdusbed.854552
- [59] Merkin, S. S., Phy, J. L., Sites, C. K., Yang, D. (2016): Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106:(1) 16-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.011
- [60] Chou, K. (2005): *Endocrine System*. In: *Encyclopedia of Toxicology*, P. W. (ed.), Academic Press, London.

- [61] Çetinkaya, S. (2009): Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36:(1) 59-66.
- [62] WHO. IPCS global assessment of EDCs. <https://www.who.int/ipcs/publications/en/ch1.pdf> (accessed 19.09.2021)
- [63] EPA. Special report on environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. <https://archive.epa.gov/raf/web/pdf/endocrine.pdf> (accessed 17.09.2021)
- [64] Lauretta, R., Sansone, A., Sansone, M., Romanelli, F., Appetecchia, M. (2019): Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Frontiers in Endocrinology*, 10:(178).
- [65] Ünsal, Ç., Sarıyar, G. (2008): AntiAging İçin Fitoöstrojenler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi-1. AntiAging ve Estetik Tıp Kongresi Supplementi*, 28:(6) 1 160-165.
- [66] Tutunç, L., Cansız, D., Emekli-Alturfan, E., Alturfan, A. A. (2021): Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Tekstil Alanında Kullanımları. *Experimed*, 11:(2) 1-9.
- [67] Kerdivel, G., Habauzit, D., Pakdel, F. (2013): Assessment and molecular actions of endocrine-disrupting chemicals that interfere with estrogen receptor pathways. *International Journal of Endocrinology*, 2013:(501851). doi: 10.1155/2013/501851
- [68] Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., Gore, A. C. (2009): Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30:(4) 293-342.
- [69] Yeşilkaya, E. (2008): Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*, 6:(3) 76-82.
- [70] Fendoğlu, B. Y., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P. (2019): Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39:(1) 30-43.
- [71] Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., Leone, A. Jun 11 (2020): Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*, 12:(6). doi: 10.3390/nu12061744
- [72] Özel, Ş. K. (2016): Genitoüriner anomalilerin gelişiminde hormonlar ve çevresel faktörlerin rolü. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 30:(Ek sayı 2) 134-140. doi: 10.5222/JTAPS.2016.134
- [73] Atay, S. (2014): Medikal Malzemelerde Kullanılan Di-2-Etilhekzil Fitalatın (DEHP) Ortaya Çıkardığı Hastalık Riskleri. *The Journal of Pediatric Research*, 1:(3) 113-117. doi: 10.4274/jpr.18291
- [74] Yang, O., Kim, H. L., Weon, J.-I., Seo, Y. R. (2015): Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *Journal of cancer prevention*, 20:(1) 12-24. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.12
- [75] World Health, O., United Nations Environment, P., Inter-Organization Programme for the Sound Management of, C., Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., "State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 : summary for decision-makers," World Health Organization, Geneva, 2013 2013. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78102>
- [76] Balaguer, P., Delfosse, V., Bourguet, W. (2019): Mechanisms of endocrine disruption through nuclear receptors and related pathways. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 7: 1-8.
- [77] Altunkaynak, B. Z., Ünal, D., Aksak, S., Ünal, B. (2012): Östrojen hormonu ve menopoz. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*, 29: 252-256.
- [78] Warner, G. R., Mourikes, V. E., Neff, A. M., Brehm, E., Flaws, J. A. (2020): Mechanisms of action of agrochemicals acting as endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 502:(110680).
- [79] Swedenborg, E., Rüegg, J., Mäkelä, S., Pongratz, I. (2009): Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *Journal of molecular endocrinology*, 43:(1) 1-10. doi: 10.1677/jme-08-0132
- [80] Balaguer, P., Delfosse, V., Grimaldi, M., Bourguet, W. (2017): Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine

- disruptors at low doses. *Comptes Rendus Biologies*, 340: (9-10) 414-420. doi: 10.1016/j.crvi.2017.08.002
- [81] De Coster, S., Van Larebeke, N. (2012): Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012:(713696).
- [82] Combarous, Y., Nguyen, T. M. D. (2019): Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds. *Toxics*, 7:(1) 5. doi: 10.3390/toxics7010005
- [83] La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., Zoeller, R. T. (2020): Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16:(1) 45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8
- [84] Kopras, E., Potluri, V., Bermudez, M. L., Williams, K., Belcher, S., Kasper, S. Apr (2014): Actions of endocrine-disrupting chemicals on stem/progenitor cells during development and disease. *Endocrine-Related Cancer*, 21:(2) T1-12. doi: 10.1530/erc-13-0360
- [85] Allard, P., Colaiácovo, M. P. (2011): Bisphenol A. In: *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)*, R. C. G. (ed.), Academic Press, Cambridge, MA, USA
- [86] Dodds, E. C., Lawson, W. (1936): Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, 137:(3476) 996-996.
- [87] Mileva, G., Baker, S. L., Konkle, A., Bielajew, C. (2014): Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11:(7) 7537-7561.
- [88] Gölge, E., Demirağ, K., Ova, G. (2005): Bir gıda kontaminantı: bisphenol A. *Akademik Gıda Dergisi*, 3:(3) 16-18.
- [89] Hwang, K. A., Choi, K. C. (2015): Chapter One - Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenicity Posing the Risk of Cancer Progression in Estrogen-Responsive Organs. In *Advances in Molecular Toxicology*, J. C. F., J. M. H. (ed.), Elsevier, Amsterdam, The Netherlands
- [90] Blankenship, A. L., Coady, K. (2005): Bisphenol A. In: *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*, P. W. (ed.), Academic Press, London.
- [91] Jurewicz, J., Majewska, J., Berg, A., Owczarek, K., Zajdel, R., Kaleta, D., Wasik, A., Rachoń, D. 2021/03/01/ (2021): Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome – is there an association? *Environmental Pollution*, 272:(115962). doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115962>
- [92] Demierre, A.-L., Peter, R., Oberli, A., Bourqui-Pittet, M. (2012): Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicology Letters*, 213:(3) 305-308.
- [93] Konieczna, A., Rutkowska, A., Rachon, D. (2015): Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66:(1).
- [94] Gündoğdu, T., Akdevelioğlu, Y. (2019): Bisfenol A ve erkek üreme sağlığı. *Androloji Bülteni*, 21:(32-40).
- [95] Almeida, S., Raposo, A., Almeida-González, M., Carrascosa, C. (2018): Bisphenol A: food exposure and impact on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17:(6) 1503-1517.
- [96] Matuszczak, E., Komarowska, M. D., Debek, W., Hermanowicz, A. (2019): The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: A review of the literature. *International Journal of Endocrinology*, 2019: (4068717). doi: 10.1155/2019/4068717
- [97] Eltoukhy, A., Jia, Y., Nahurira, R., Abo-Kadoum, M. A., Khokhar, I., Wang, J., Yan, Y. Jan 13 (2020): Biodegradation of endocrine disruptor Bisphenol A by *Pseudomonas*

- putida strain YC-AE1 isolated from polluted soil, Guangdong, China. *BioMed Central Microbiology*, 20:(1) 11. doi: 10.1186/s12866-020-1699-9
- [98] Gao, H., Yang, B.-J., Li, N., Feng, L.-M., Shi, X.-Y., Zhao, W.-H., Liu, S.-J. (2015): Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine*, 94:(1) e211. doi: 10.1097/md.0000000000000211
- [99] Nagel, S. C., Bromfield, J. J. (2013): Bisphenol a: a model endocrine disrupting chemical with a new potential mechanism of action. *Endocrinology*, 154:(6) 1962-1964. doi: 10.1210/en.2013-1370
- [100] Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M. (2015): Molecular mechanisms of action of BPA. Dose-response: a publication of International Hormesis Society, 13:(4) 1559325815610582-1559325815610582. doi: 10.1177/1559325815610582
- [101] Ayazgök, B., Tüylü Küçükkılınç, T. (2017): Düşük doz bisfenol A'nın büyük etkileri. *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, 42:(2) 139-150.
- [102] Delfosse, V., Grimaldi, M., Pons, J. L., Boulahtouf, A., le Maire, A., Cavailles, V., Labesse, G., Bourguet, W., Balaguer, P. (2012): Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 109:(37) 14930-14935. doi: 10.1073/pnas.1203574109
- [103] Caserta, D., Di Segni, N., Mallozzi, M., Giovanale, V., Mantovani, A., Marci, R., Moscarini, M. (2014): Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 12:(37-37). doi: 10.1186/1477-7827-12-37
- [104] Ptak, A., Hoffmann, M., Rak, A. (2017): The Ovary as a Target Organ for Bisphenol A Toxicity. In: *Bisphenol A Exposure and Health Risks*, P.E., B. K. G (ed.), IntechOpen.
- [105] Zhou, W., Liu, J., Liao, L., Han, S., Liu, J. (2008): Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 283:(1-2) 12-18. doi: 10.1016/j.mce.2007.10.010
- [106] Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Kamei, Y., Osuga, Y., Fujiwara, T., Takai, Y., Momoeda, M., Yano, T., Taketani, Y. (2006): Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocrine Journal*, 53:(4) 485-491. doi: 10.1507/endocrj.k06-032
- [107] Hanioka, N., Jinno, H., Nishimura, T., Ando, M. (1998): Suppression of male-specific cytochrome P450 isoforms by bisphenol A in rat liver. *Archives of Toxicology*, 72:(7) 387-394. doi: 10.1007/s002040050518
- [108] Sözlü, S., Akdevelioğlu, Y. (2018): Bisfenol A (BFA) ve insan üreme sağlığı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11:(1) 86-99.
- [109] Fernández, M., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Libertun, C. (2010): Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental Health Perspectives*, 118:(9) 1217-1222. doi: 10.1289/ehp.0901257
- [110] Barrett, E. S., Sobolewski, M. (2014): Polycystic ovary syndrome: do endocrine-disrupting chemicals play a role? *Seminars in Reproductive Medicine*, 32:(3) 166-176. doi: 10.1055/s-0034-1371088
- [111] Konieczna, A., Rachoń, D., Owczarek, K., Kubica, P., Kowalewska, A., Kudłak, B., Wasik, A., Namieśnik, J. (2018): Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*, 82: 32-37. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.09.006
- [112] Hossein Rashidi, B., Amanlou, M., Behrouzi Lak, T., Ghazizadeh, M., Haghollahi, F., Bagheri, M., Eslami, B. (2017): The association between bisphenol A and polycystic ovarian syndrome: a case-control study. *Acta Medica Iranica*, 55:(12) 759-764.
- [113] Takeuchi, T., Tsutsumi, O. (2002): Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291:(1) 76-78. doi: 10.1006/bbrc.2002.6407

- [114] Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., Taketani, Y. (2004): Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51:(2) 165-169. doi: 10.1507/endocrj.51.165
- [115] Vagi, S. J., Azziz-Baumgartner, E., Sjödin, A., Calafat, A. M., Dumesic, D., Gonzalez, L., Kato, K., Silva, M. J., Ye, X., Azziz, R. (2014): Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocrine Disorders*, 14:(86). doi: 10.1186/1472-6823-14-86
- [116] Vahedi, M., Saeedi, A., Poorbaghi, S. L., Sepehrimanesh, M., Fattahi, M. (2016): Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environmental Science and Pollution Research*, 23: 23546-23550. doi: 10.1007/s11356-016-7573-5
- [117] Kawa, I. A., Masood, A., Ganie, M. A., Fatima, Q., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S. M., Muzamil, M., Rashid, F. (2019): Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with polycystic ovary syndrome: hormonal and metabolic evaluation. *Obesity Medicine*, 14:(100090). doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100090>
- [118] Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., Palimeri, S., Panidis, D., Diamanti-Kandarakis, E. (2011): Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96:(3) E480-484. doi: 10.1210/jc.2010-1658
- [119] Akın, L., Kendirci, M., Narin, F., Kurtoglu, S., Saraymen, R., Kondolot, M., Koçak, S., Elmali, F. (2015): The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatrica*, 104:(4) e171-177. doi: 10.1111/apa.12885
- [120] Akgül, S., Sur, Ü., Düzçeker, Y., Balcı, A., Kızıllkan, M. P., Kanbur, N., Bozdağ, G., Erkekoğlu, P., Gümüş, E., Kocer-Gumusel, B., Derman, O. (2019): Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35:(12) 1084-1087. doi: 10.1080/09513590.2019.1630608
- [121] Zhou, W., Fang, F., Zhu, W., Chen, Z.-J., Du, Y., Zhang, J. (2016): Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14:(1) 18. doi: 10.3390/ijerph14010018
- [122] Wang, Y., Zhu, Q., Dang, X., He, Y., Li, X., Sun, Y. (2017): Local effect of bisphenol A on the estradiol synthesis of ovarian granulosa cells from PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 33:(1) 21-25. doi: 10.1080/09513590.2016.1184641
- [123] Milanović, M., Milošević, N., Sudji, J., Stojanoski, S., Atanacković Krstonošić, M., Bjelica, A., Milić, N., Medić Stojanoska, M. (2020): Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clinica Chimica Acta*, 507: 257-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.009>
- [124] Hu, Y., Wen, S., Yuan, D., Peng, L., Zeng, R., Yang, Z., Liu, Q., Xu, L., Kang, D. (2018): The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol A and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 34:(5) 370-377. doi: 10.1080/09513590.2017.1405931
- [125] Tarantino, G., Valentino, R., Di Somma, C., D'Esposito, V., Passaretti, F., Pizza, G., Brancato, V., Orio, F., Formisano, P., Colao, A., Savastano, S. (2013): Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 78:(3) 447-453. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04500.x
- [126] Dominguez, M. A., Petre, M. A., Neal, M. S., Foster, W. G. (2008): Bisphenol A concentration-dependently increases human granulosa-lutein cell matrix



- metalloproteinase-9 (MMP-9) enzyme output. *Reproductive Toxicology*, 25:(4) 420-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.05.059>
- [127] Görüroğlu Öztürk, Ö. (2013): Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22:(2) 209-220.
- [128] Yang, Z., Shi, J., Guo, Z., Chen, M., Wang, C., He, C., Zuo, Z. (2019): A pilot study on polycystic ovarian syndrome caused by neonatal exposure to tributyltin and bisphenol A in rats. *Chemosphere*, 231: 151-160. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.129
- [129] Patisaul, H. B., Mabrey, N., Adewale, H. B., Sullivan, A. W. (2014): Soy but not bisphenol A (BPA) induces hallmarks of polycystic ovary syndrome (PCOS) and related metabolic co-morbidities in rats. *Reproductive Toxicology*, 49: 209-218. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.09.003